



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029453

(51)⁷ C07D 231/14; C07D 405/06

(13) B

(21) 1-2017-00344

(22) 30/07/2015

(86) PCT/EP2015/067507 30/07/2015

(87) WO 2016/016369 04/02/2016

(30) 14179249.9 31/07/2014 EP

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/07/2017 352A

(73) BASF SE (DE)

67056 Ludwigshafen, Germany

(72) GOCKEL, Birgit (DE); SAELINGER, Daniel (DE); SOERGEL, Sebastian (DE);
RACK, Michael (DE).

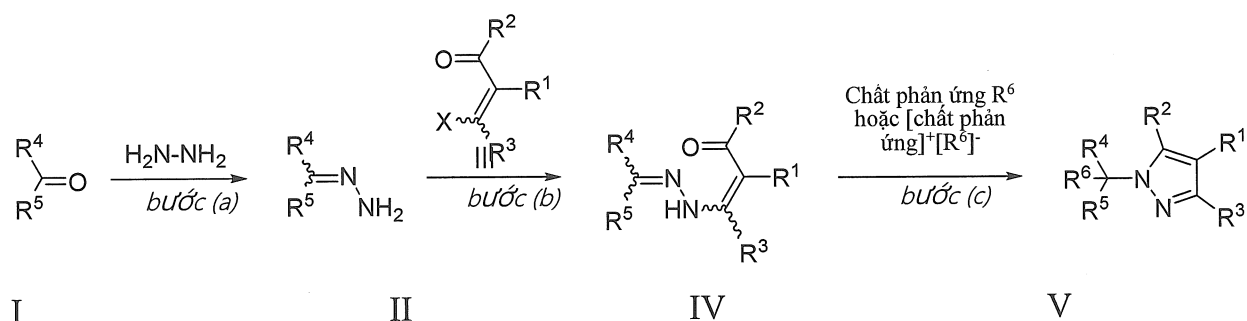
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT PYRAZOL

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrazol có công thức V, quy trình này bao gồm đóng vòng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α , β được thế hydrazone có công thức IV bằng cách cho hợp chất này phản ứng với chất phản ứng thích hợp, ví dụ tác nhân khử, chất phản ứng kim loại hữu cơ hoặc chất phản ứng ái nhân. Hợp chất có công thức V là công cụ phản ứng đa năng để điều chế các hóa chất tinh khiết có nguồn gốc từ pyrazol. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất pyrazol có công thức Va, Vb, Vc, và VI.

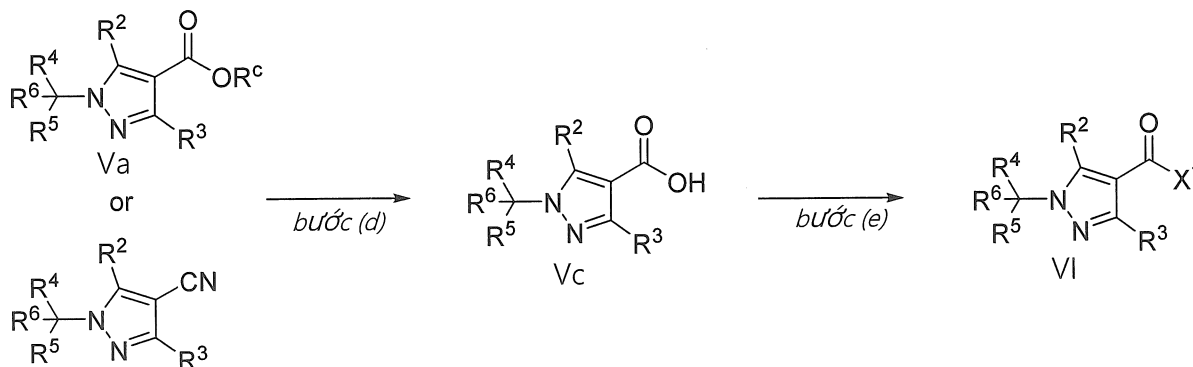
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrazol theo trình tự phản ứng sau:



Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrazol có công thức V, quy trình này bao gồm đóng vòng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β được thể hydrazone có công thức IV bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng thích hợp, ví dụ tác nhân khử, chất phản ứng kim loại hữu cơ hoặc chất phản ứng ái nhân (bước (c)). Quy trình này còn có thể bao gồm điều chế hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β được thể hydrazone có công thức IV bằng cách cho phản ứng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β có công thức III, chứa nhóm rời chuyển ở vị trí β , với hợp chất hydrazone có công thức II (bước (b)), và điều chế hợp chất hydrazone có công thức II này bằng cách cho hợp chất carbonyl có công thức I phản ứng với hydrazin (bước (a)).

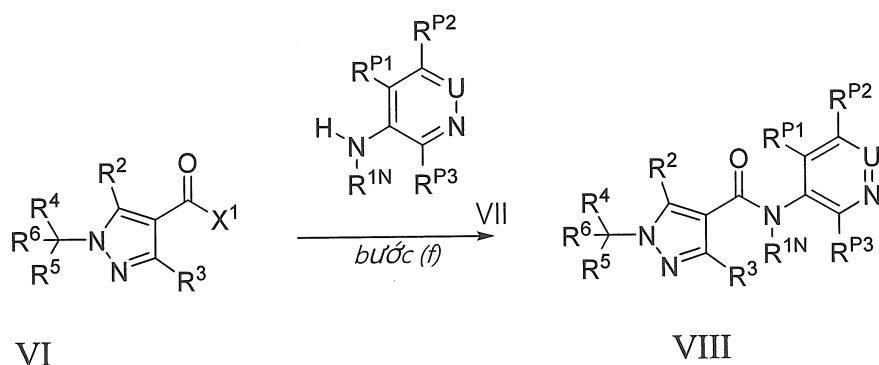
Quy trình theo sáng chế có thể còn bao gồm bước chuyển hóa một số hợp chất pyrazol được thể ở vị trí 4 nhất định thành dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được hoạt hóa theo trình tự phản ứng sau:



Vb

Cụ thể, quy trình theo sáng chế tùy ý có thể còn bao gồm chuyển hóa hợp chất pyrazol có công thức Va, chứa nhóm este ở vị trí 4, hoặc hợp chất pyrazol có công thức Vb, chứa nhóm xiano ở vị trí 4, thành hợp chất axit 4-pyrazol carboxylic có công thức Vc (bước (d)). Ngoài ra, quy trình này còn có thể bao gồm chuyển hóa hợp chất axit 4-pyrazol carboxylic có công thức Vc thành dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được hoạt hóa có công thức VI (bước (e)).

Quy trình theo sáng chế có thể vẫn còn bao gồm bước chuyển hóa dẫn xuất axit pyrazol carboxylic được hoạt hóa ở vị trí 4 thành hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit, mà được biết là hợp chất có hoạt tính diệt loài gây hại, theo phản ứng sau:



Cụ thể, quy trình có thể vẫn còn bao gồm bước cho dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được hoạt hóa có công thức VI phản ứng với hợp chất N-(het)arylamin thích hợp có công thức VII để tạo ra hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit có công thức VIII (bước (f)).

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất pyrazol có công thức Va, Vb, Vc và VI.

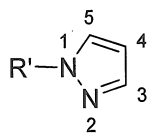
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất pyrazol, cụ thể là dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic, như este, nitril, axit và dẫn xuất axit được hoạt hóa, là hợp chất trung gian đa năng để điều chế các hóa chất tinh khiết có nguồn gốc từ pyrazol, như hợp chất trong lĩnh vực được hoặc hóa nông. Cụ thể, hợp chất này là hợp chất trung gian đa năng để điều chế thuốc diệt loài gây hại có nguồn gốc từ pyrazol, như hợp chất 4-pyrazol N-

(het)arylamit, mà được biết là đặc biệt hữu ích để chống lại loài gây hại không xương sống (xem WO 2009/027393, WO 2010/034737, WO 2010/034738, và WO 2010/112177). Được đặc biệt quan tâm là hợp chất pyrazol và dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic, mà được thế tại một nguyên tử nitơ và tùy ý cũng được thế ở vị trí 3 và/hoặc 5 vì cả thuốc diệt loài gây hại có nguồn gốc từ pyrazol kể cả các hợp chất 4-pyrazol amit được đề cập trên đây thường chứa gốc pyrazol, mà được thế tương ứng.

Xét đến các vấn đề trên đây, cần phải có quy trình điều chế hợp chất pyrazol được thế N và tùy ý tiếp theo chuyển hóa chúng thành thuốc diệt loài gây hại có nguồn gốc từ pyrazol. Vấn đề cụ thể đi kèm với quá trình điều chế hợp chất pyrazol được thế N là tính chọn lọc vùng, nếu các phần tử thế có mặt ở vị trí 3 và/hoặc 5 của vòng pyrazol, cụ thể, nếu phần tử thế có mặt ở vị trí 3, nhưng ở vị trí 5, nếu phần tử thế có mặt ở vị trí 5, nhưng ở vị trí 3, hoặc nếu các phần tử thế khác nhau có mặt ở vị trí 3 và 5. Do đó, có nhu cầu đặc biệt đối với quy trình để điều chế theo cách chọn lọc vùng hợp chất pyrazol được thế N, mà có phần tử thế ở vị trí 3 hoặc ở vị trí 5 hoặc các phần tử thế khác nhau ở vị trí 3 và 5 của vòng pyrazol. Xét về quy trình điều chế hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit làm thuốc diệt loài gây hại, quy trình này phải đặc biệt thích hợp để thu được một cách chọn lọc vùng dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, mà có phần tử thế ở vị trí 3 hoặc ở vị trí 5 hoặc các phần tử thế khác nhau ở vị trí 3 và 5 của vòng pyrazol.

Lưu ý rằng cách đánh số các nguyên tử của hợp chất pyrazol được thế N thông thường như sau.



Vị trí của các phần tử thế được biểu thị bằng cùng các con số. Phần tử thế ở nguyên tử nitơ thường được gọi là phần tử thế N hơn là phần tử thế ở vị trí 1, mặc dù điều này cũng thích hợp. Vị trí 2, tức là nguyên tử nitơ thứ hai của hợp chất pyrazol được thế N, thường chưa được thế. Trái lại, mỗi vị trí 3, 4 và 5 có

thể được thể.

Về nguyên tắc, có hai quy trình được biết để điều chế dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, mà được thế ở vị trí 3 và/hoặc 5.

Trước tiên, dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N như vậy có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α,β , ví dụ keton chưa no ở vị trí α,β , chứa nhóm rời chuyển ở vị trí β , với dẫn xuất hydrazin, mà có phần tử thế ở một trong số hai nguyên tử nitơ. Do dẫn xuất hydrazin được thế chứa hai nhóm amino, mà thường rất tương tự về tính phản ứng ái nhân của chúng, hai chất đồng phân vùng của hợp chất pyrazol được thế N mong muốn thường thu được vì nguyên tử nitơ được thế hoặc nguyên tử nitơ chưa được thế của dẫn xuất hydrazin có thể phản ứng. Các phản ứng, trong đó dẫn xuất hydrazin được thế được sử dụng ở dạng muối, đã được mô tả, ví dụ, trong JP 2007/326784, WO 2010/142628, và WO 2012/019015, và các phản ứng, trong đó dẫn xuất hydrazin được thế được bảo vệ một lần được sử dụng, đã được mô tả trong WO 2012/019015. Tuy nhiên, vấn đề tính chọn lọc vùng về mặt kiểu thế 3/5 của dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N thu được có thể không được giải quyết.

Thứ hai, dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, mà được thế ở vị trí 3 và/hoặc 5, có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α,β , ví dụ keton chưa no ở vị trí α,β , chứa nhóm rời chuyển ở vị trí β , với hydrazin và sau đó N-alkyl hóa dẫn xuất pyrazol thu được. Do hiện tượng tautome của hợp chất pyrazol, mà thu được dưới dạng hợp chất trung gian, hai chất đồng phân vùng của hợp chất pyrazol được thế N mong muốn thường thu được trong quá trình alkyl hóa. Các trình tự phản ứng như vậy đã được mô tả, ví dụ, trong Heterocycles 2000, 2775, Liebigs Annalen der Chemie 1985, 794, hoặc Journal of Heterocyclic Chemistry 1985, 1109.

Quy trình để điều chế một cách chọn lọc vùng dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, mà được thế ở vị trí 3 hoặc được thế ở vị trí 3 và 5 bằng các phần tử thế khác nhau, được công bố bởi Glorius et al. trong Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 7790, và Green Chem. 2012, 14, 2193. Quy trình này được thực

hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất enamin với lượng dư của hợp chất nitril thích hợp trong sự có mặt của lượng tỷ lượng hoặc lượng xúc tác của đồng.

Mặc dù quy trình này tạo ra một các chọn lọc vùng dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, mà được thế ở vị trí 3 hoặc được thế ở vị trí 3 và 5 bằng các phần tử thế khác nhau, quy trình này bất lợi ở chỗ đồng được bao gồm dưới dạng kim loại nặng, và lượng dư của ít nhất ba đương lượng hợp chất nitril phải sử dụng, vì vậy quy trình này không thân thiện với môi trường và không kinh tế. Ngoài ra, quy trình này không mô tả HCN là hợp chất nitril, chủ yếu là do HCN sẽ polyme hóa trong các điều kiện phản ứng, vì vậy phản ứng đóng vòng với hợp chất enamin theo sơ đồ phản ứng trên đây sẽ không diễn ra. Do đó, dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, mà được thế ở vị trí 5, nhưng không được thế ở vị trí 3, rõ ràng không thể thu được theo quy trình được mô tả bởi Glorius et al.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Xét đến các vấn đề trên đây, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất pyrazol được thế N và tùy ý tiếp theo chuyển hóa chúng thành thuốc diệt loài gây hại có nguồn gốc từ pyrazol. Cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất pyrazol được thế N, mà được thế ví dụ ở vị trí 3 và/hoặc 5 và/hoặc ở vị trí 4, trong đó các phần tử thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau, tốt hơn là khác nhau.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình để điều chế một cách chọn lọc vùng hợp chất pyrazol được thế N, mà được thế ở vị trí 3 và/hoặc 5. Cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất cách đạt được một cách chọn lọc vùng nhiều hợp chất pyrazol được thế N khác nhau, mà được thế ở vị trí 3, được thế ở vị trí 5 hoặc được thế ở vị trí 3 và 5 bằng các phần tử thế khác nhau, và tốt hơn là được thế ở vị trí 5, nhưng không được thế ở vị trí 3.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình để điều chế một cách chọn lọc vùng dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, ví dụ este hoặc nitril, mà được thế ở vị trí 3 và/hoặc 5. Cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất cách đạt được một cách chọn lọc vùng nhiều dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic

được thế N khác nhau, mà được thế ở vị trí 3, được thế ở vị trí 5 hoặc được thế ở vị trí 3 và 5 bằng các phần tử thế khác nhau, và tốt hơn là được thế ở vị trí 5, nhưng không được thế ở vị trí 3.

Liên quan đến các mục đích nêu trên, mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình, có thể được thực hiện từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng và rẻ tiền. Ngoài ra, liên quan đến các mục đích nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình, mà kinh tế xét về mặt hiệu suất và lượng các chất phản ứng, mà được phản ứng với nhau. Ngoài ra, liên quan đến các mục đích nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình, mà thích hợp đối với quy mô kỹ thuật.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình, mà còn cho phép tạo ra axit 4-pyrazol carboxylic được thế N tự do và dẫn xuất được hoạt hóa của nó, trong đó hợp chất này tốt hơn là được thế ở vị trí 3 và/hoặc được thế ở vị trí 5, ví dụ được thế ở vị trí 3, được thế ở vị trí 5 hoặc được thế ở vị trí 3 và 5 bằng các phần tử thế khác nhau, và đặc biệt tốt hơn là được thế ở vị trí 5, nhưng không được thế ở vị trí 3.

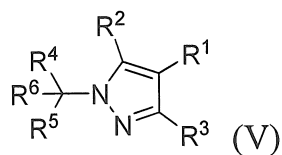
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình, mà còn cho phép tạo ra 4-pyrazol amit được thế N, trong đó gốc pyrazol tốt hơn là được thế ở vị trí 3 và/hoặc được thế ở vị trí 5, ví dụ được thế ở vị trí 3, được thế ở vị trí 5 hoặc được thế ở vị trí 3 và 5 bằng các phần tử thế khác nhau, và đặc biệt tốt hơn là được thế ở vị trí 5, nhưng không được thế ở vị trí 3.

Ngoài ra, mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, ví dụ este hoặc nitril, axit 4-pyrazol carboxylic được thế N và dẫn xuất được hoạt hóa của nó, mà trong mỗi trường hợp có thể được thế ở vị trí 3 và/hoặc được thế ở vị trí 5, ví dụ được thế ở vị trí 3, được thế ở vị trí 5 hoặc được thế ở vị trí 3 và 5 bằng các phần tử thế khác nhau, và tốt hơn là được thế ở vị trí 5, nhưng không được thế ở vị trí 3. Cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, axit 4-pyrazol carboxylic được thế N và dẫn xuất được hoạt hóa của nó, mà có các phần tử thế N đặc hiệu và các phần tử thế đặc hiệu ở vị trí 5, nhưng không được thế ở vị trí 3, vì hợp

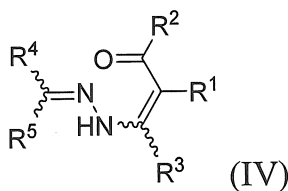
chất pyrazol như vậy là thích hợp để điều chế hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit với hoạt tính diệt loài gây hại đặc biệt cao.

Các mục đích nêu trên đạt được bởi các quy trình và hợp chất được mô tả chi tiết trong các điểm yêu cầu bảo hộ và trong phần sau đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến điều chế hợp chất pyrazol có công thức V hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



bao gồm bước đóng vòng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β được thể hydrazone có công thức IV



bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm R^6 ,
trong đó

R^1 được chọn từ H, halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, heterocyclyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl và aryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

R^2 được chọn từ H, C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần

hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

$C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, heteroxyclyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl và aryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ; và

R^3 được chọn từ H, halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^lR^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, heteroxyclyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl và aryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

và trong đó

R^4 và R^5 độc lập với nhau được chọn từ H, NO_2 , C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

C_1 - C_{10} -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_{10} -alkyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y ;

$C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, $C(Y)NR^iNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- OR^a , C_1 - C_5 -alkylen-CN, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)OR^c$, C_1 - C_5 -alkylen- NR^eR^f , C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)NR^gR^h$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_mR^d$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_mNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- $NR^iNR^eR^f$;

heteroxyclyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl, hetaryl, aryl, heteroxyclyl- C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl- C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl- C_1 - C_5 -alkyl, hetaryl- C_1 - C_5 -alkyl, aryl- C_1 - C_5 -alkyl, trong đó các gốc vòng có thể

chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y ;

các nhóm –D-E, trong đó

D là liên kết trực tiếp, C_1 - C_6 -alkylen, C_2 - C_6 -alkenylen, hoặc C_2 - C_6 -alkynylen, các mạch cacbon này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^n , và

E là vòng cacbon hoặc dị vòng không thơm có từ 3 đến 12 cạnh, mà có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N- R^1 , O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^n ;

và

các nhóm –A-SO_m-G, trong đó

A là C_1 - C_6 -alkylen, C_2 - C_6 -alkenylen và C_2 - C_6 -alkynylen, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^p , và

G là C_1 - C_4 -haloalkyl hoặc C_3 - C_6 -xycloalkyl mà có thể được halogen hóa;

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng không thơm có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng này có thể chứa 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N- R^1 , O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, và vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^j ;

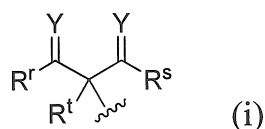
và trong đó

R^6 được chọn từ H, CN, C_1 - C_6 -floalkyl, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl- C_1 - C_2 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl- C_1 - C_2 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_2 -alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_2 -alkyl, hetaryl, hetaryl- C_1 - C_2 -alkyl, trong đó các mạch cacbon

hoặc các gốc vòng có thể chưa được thế, được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

OR^a , SR^a , NR^eR^f , và

các nhóm có công thức chung (i)



và trong đó

R^a , R^b độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế mà, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^c được chọn từ H, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkylmetyl, C₃-C₁₀-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng trong sáu gốc nêu sau cùng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế mà, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy; hoặc

R^c cùng với nhóm C(Y)O tạo thành muối $[C(Y)O]^-NR_4^+$, $[C(Y)O]^-M_a^+$ hoặc $[C(Y)O]^-1/2M_{ea}^{2+}$, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ, và trong đó các phần tử thế R ở nguyên tử nitơ độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₁₀-alkyl, phenyl và phenyl-C₁-C₄-alkyl;

R^d được chọn từ C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^e, R^f độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₁-C₄-haloalkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₁-C₄-haloalkylsulfonyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-alkyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-sulfonyl, aryl, arylcarbonyl, arylsulfonyl, hetaryl, hetarylcarbonyl, hetaryl-sulfonyl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế mà, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy; hoặc

R^e và R^f cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo thành dị vòng no hoặc chưa no có 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S và N làm nguyên tử thành phần vòng và trong đó dị vòng này có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^g, R^h độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể

được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

Rⁱ được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmethyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmethyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, aryl, aryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng aryl có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^j là halogen, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₁-C₁₀-haloalkoxy, benzyloxy, S(O)_mR^k, C₃-C₆-xycloalkyl, hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, mà có thể chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N-R^l, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, các nhóm R^j này chưa được thế hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^m, và trong đó hai nhóm R^j được nối với cùng nguyên tử vòng hoặc các nguyên tử vòng liền kề có thể cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, dị vòng này có thể chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N-R^l, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, các vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các gốc R^m;

R^k là H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, hoặc C₃-C₆-xycloalkyl, vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^l;

R^l là H, halogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, hoặc C₁-C₄-alkoxycarbonyl;

R^m là halogen, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, hoặc S(O)_mR^k;

Rⁿ là halogen, CN, C(Y)OR^c, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₂-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkyliden,

hoặc $S(O)_mR^o$, hai nhóm liền kề R^n cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết với có thể tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh, mà có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ $N-R^l$, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, các gốc R^n vòng này có thể được thế bằng halogen, R^o , hoặc R^l ;

R^o là H, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, hoặc C_1 - C_4 -alkoxy;

R^p là halogen, CN, $C(O)NH_2$, NO_2 , C_1 - C_2 -alkyl, C_1 - C_2 -haloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hoặc C_1 - C_2 -haloalkoxy, hoặc hai nhóm R^p có thể cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, dị vòng này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ $N-R^l$, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, vòng cacbon hoặc dị vòng này chưa được thế hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bởi các nhóm R^q ;

R^q là halogen, CN, $C(O)NH_2$, NO_2 , C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hoặc C_1 - C_4 -haloalkoxy;

R^r và R^s độc lập với nhau được chọn từ R^b , hoặc c^l , và NR^gR^h ;

R^{c^l} là C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -haloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkylmethyl, C_3 - C_{10} -haloxycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl, C_3 - C_6 -xycloalkenylmethyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkenyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -haloalkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_4 -alkyl, aryl, hetaryl, aryl- C_1 - C_4 -alkyl hoặc hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl, trong đó vòng trong sáu gốc nêu sau cùng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 phần tử thế mà, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, $C(O)NH_2$, NO_2 , C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy hoặc C_1 - C_4 -haloalkoxy;

R^t là H hoặc R^a ;

R^x là halogen, CN, $C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, NO_2 , C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -haloalkoxy, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen-NHC(O) OR^c , C_1 - C_{10} -alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -haloalkylcarbonyl, C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -haloalkoxycarbonyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, heteroxyclyl có

từ 5 đến 7 cạnh, hetaryl có 5 hoặc 6 cạnh, aryl, C₃-C₆-xycloalkoxy, heterocycloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc aryloxy, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 gốc R^y; và

R^y được chọn từ halogen, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, benzyloxymetyl, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₁-C₄-haloalkylcarbonyl, C₁-C₄-alkoxycarbonyl, C₁-C₄-haloalkoxycarbonyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl và C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl;

và trong đó

Y là O hoặc S;

Y¹ là O, S, hoặc N-R^{1a};

R^{1a} là H, C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl; và

m bằng 0, 1 hoặc 2.

Tốt hơn là, công thức IV được hiểu là không chỉ bao gồm các hợp chất như vậy, mà còn bao gồm các muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của các hợp chất có công thức IV.

Quy trình như được định nghĩa trên đây là thích hợp để tạo ra nhiều hợp chất pyrazol được thế N có công thức V khác nhau, mà có thể được chuyển hóa tiếp để tạo ra thuốc diệt loài gây hại có nguồn gốc từ pyrazol.

Ngoài ra, đã bất ngờ phát hiện ra rằng quy trình này là thích hợp để điều chế một cách chọn lọc vùng nhiều hợp chất pyrazol được thế N khác nhau, mà được thế ở vị trí 3 hoặc được thế ở vị trí 5 hoặc được thế bằng các phần tử thế khác nhau ở vị trí 3 và 5. Cụ thể, kiểu thế của hợp chất có công thức IV định trước kiểu thế của hợp chất pyrazol được thế N thu được, vì vậy vấn đề về tính chọn lọc vùng có thể hoàn toàn tránh được. Hợp chất có công thức IV có thể được chọn như vậy, sao cho nhiều phần tử thế khác nhau ở vị trí 3 và/hoặc 5 cũng như ở vị trí 4 của hợp chất pyrazol được thế N có thể thu được. Trong trường hợp này, cũng đã phát hiện ra rằng dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được thế N, mà được thế ở vị trí 3 hoặc được thế ở vị trí 5 hoặc được thế bằng

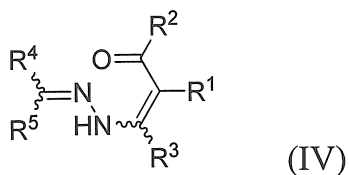
các phần tử thế khác nhau ở vị trí 3 và 5, có thể thu được một cách chọn lọc vùng bởi quy trình theo sáng chế.

Quy trình này tạo ra hợp chất pyrazol được thế N có công thức V với hiệu suất cao dựa trên lượng hợp chất có công thức IV.

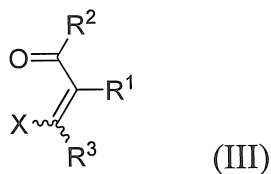
Ngoài ra, ưu điểm của quy trình là hợp chất có công thức IV có thể thu được từ nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng và rẻ tiền. Cụ thể, có lợi nếu hợp chất có công thức IV có thể thu được bằng cách cho hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β có công thức III, chứa nhóm rời chuyển ở vị trí β , phản ứng với hydrazon hợp chất có công thức II, trong đó hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β có công thức III là có sẵn dễ dàng trên thị trường hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và hợp chất hydrazon có công thức II có thể thu được một cách dễ dàng bằng cách cho hợp chất carbonyl có công thức I có sẵn trên thị trường phản ứng với hydrazin. Điều này sẽ được chỉ ra chi tiết hơn dưới đây. Bằng cách thay đổi hợp chất carbonyl có công thức I và hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β có công thức III, nhiều hợp chất có công thức II, IV và V khác nhau có thể thu được dễ dàng như vậy.

Ngoài ra, hợp chất có công thức V có được chuyển hóa tiếp thành thuốc diệt loài gây hại có nguồn gốc từ pyrazol. Ví dụ, nếu hợp chất pyrazol có công thức V là hợp chất pyrazol có công thức Va hoặc Vb với este hoặc nhóm xyano ở vị trí 4, hợp chất này có thể được chuyển hóa một cách dễ dàng thành hợp chất axit 4-pyrazol carboxylic tương ứng có công thức Vc. Theo cách khác, hợp chất axit 4-pyrazol carboxylic có công thức Vc này có thể thu được trực tiếp từ hợp chất có công thức IV thích hợp. Từ hợp chất axit 4-pyrazol carboxylic có công thức Vc, dẫn xuất axit 4-pyrazol carboxylic được hoạt hóa có công thức VI có thể thu được bằng các quy trình hoạt hóa chuẩn. Sau đó, hợp chất có công thức VI có thể được chuyển hóa thành hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit có công thức VIII, hợp chất này có thể là thuốc diệt loài gây hại có hoạt tính cao.

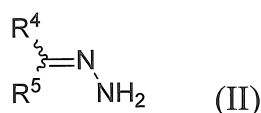
Xét đến các vấn đề trên đây, một số phương án được ưu tiên nhất định của sáng chế đề cập đến quy trình, trong đó hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β được thế hydrazon có công thức IV



được điều chế bằng cách cho hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β có công thức III



phản ứng với hợp chất hydrazon có công thức II

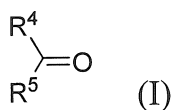


trong đó

X là nhóm rời chuyển

và R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được định nghĩa trên đây.

Ngoài ra, một số phương án nhất định được ưu tiên hơn của sáng chế đề cập đến quy trình, trong đó hợp chất hydrazon có công thức II trên đây được điều chế bằng cách cho hợp chất carbonyl có công thức I

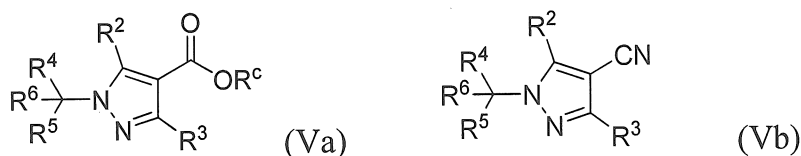


phản ứng với hydrazin hoặc muối của nó,

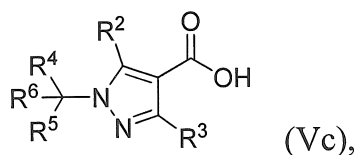
trong đó R^4 và R^5 là như được định nghĩa trên đây.

Tốt hơn là, các công thức I, II, III và IV được hiểu là không chỉ bao gồm hợp chất như vậy, mà còn bao gồm các muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của các hợp chất này. Tuy nhiên, N-oxit tất nhiên chỉ có thể có, nếu nguyên tử nitơ có mặt trong hợp chất.

Xét đến các vấn đề trên đây, một số phương án được tiên nhất định của sáng chế còn đề cập đến quy trình, trong đó hợp chất có công thức V là hợp chất có công thức Va hoặc Vb



và trong đó hợp chất có công thức Va hoặc Vb này được chuyển hóa thành hợp chất có công thức Vc

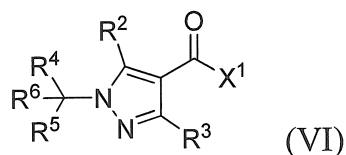


trong đó R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là như được định nghĩa trên đây,

và trong đó R^c trong công thức Va là C₁-C₄-alkyl hoặc aryl-C₁-C₄-alkyl.

Tốt hơn là, các công thức Va, Vb và Vc được hiểu là không chỉ bao gồm hợp chất như vậy, mà còn bao gồm các muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của các hợp chất này.

Ngoài ra, một số phương án được tiên nhất định của sáng chế đề cập đến quy trình, trong đó hợp chất có công thức Vc được chuyển hóa thành hợp chất có công thức VI



trong đó X¹ là nhóm rời chuyển, và trong đó R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là như được định nghĩa trên đây.

Đối với X¹, lưu ý rằng X¹ có thể là nhóm rời chuyển bất kỳ, tốt hơn là nhóm rời chuyển, mà thích hợp cho phản ứng liên hợp amit.

Ví dụ, X¹ có thể là nhóm rời chuyển, mà được dựa trên chất phản ứng liên hợp peptit. Chất phản ứng liên hợp peptit thích hợp được mô tả bởi Han et al.

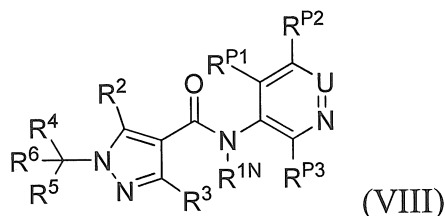
trong Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. Liên quan đến điều này, N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic clorua (BOP-Cl) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflorophosphat (HATU) được ưu tiên theo sáng chế.

Ngoài ra, X¹ có thể là nhóm rời chuyển được chọn từ este hoạt tính, azit và halogen.

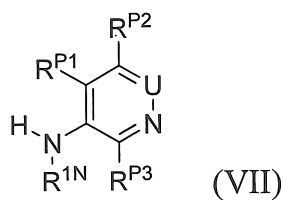
Tốt hơn là, X¹ được chọn từ halogen, N₃, p-nitrophenoxy, và pentaflorophenoxy, và đặc biệt tốt hơn là halogen, như Cl.

Tốt hơn là, công thức VI lại được hiểu là không chỉ bao gồm hợp chất như vậy, mà còn bao gồm các muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của các hợp chất này.

Ngoài ra, một số phương án nhất định được ưu tiên hơn của sáng chế đề cập đến quy trình, trong đó hợp chất có công thức VI trên đây được chuyển hóa thành hợp chất có công thức VIII



bằng cách cho nó phản ứng với hợp chất có công thức VII



trong đó R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là như được định nghĩa trên đây, và trong đó

U là N hoặc CR^U;

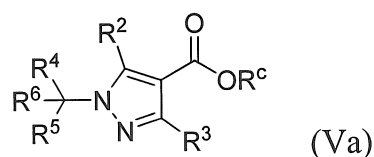
R¹, R², R³, và R^U độc lập với nhau được chọn từ H, halogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₃-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₃-haloalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, C₁-

C₃-haloalkylthio, C₁-C₄-alkylsulfinyl, C₁-C₃-haloalkylsulfinyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₁-C₃-haloalkylsulfonyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl và C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl; và

R^{1N} là H, CN, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₃-C₁₀-haloxycloalkyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-haloalkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₃-C₁₀-haloalkynyl, C₁-C₅-alkylen-CN, hoặc^a, C₁-C₅-alkylen-OR^a, C(Y)R^b, C₁-C₅-alkylen-C(Y)R^b, C(Y)OR^c, C₁-C₅-alkylen-C(Y)OR^c, S(O)₂R^d, NR^eR^f, C₁-C₅-alkylen-NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, C₁-C₅-alkylen-C(Y)NR^gR^h, S(O)_mNR^eR^f, C(Y)NRⁱNR^eR^f, C₁-C₅-alkylen-S(O)₂R^d, C₁-C₅-alkylen-S(O)_m-NR^eR^f, C₁-C₅-alkylen-C(Y)NRⁱNR^eR^f, aryl, heteroxyclyl, hetaryl, aryl-C₁-C₅-alkyl, C₃-C₁₀-xycloalkyl-C₁-C₅-alkyl, heteroxyclyl-C₁-C₅-alkyl hoặc hetaryl-C₁-C₅-alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x.

Tốt hơn là, các công thức VI và VIII lại được hiểu là không chỉ bao gồm hợp chất như vậy, mà còn bao gồm các muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của các hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Va hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CH(CH₃)₂, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CHFCH₃, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là 1-CN-cC₃H₄, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

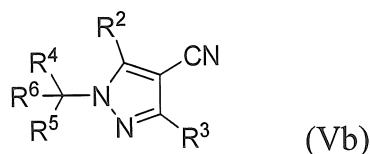
R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là H;

và trong đó

R^c là $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ hoặc $\text{aryl-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, hoặc trong đó R^c cùng với nhóm C(O)O tạo thành muối $[\text{C(O)O}]\cdot\text{NR}_4^+$, $[\text{C(O)O}]\cdot\text{M}_a^+$ hoặc $[\text{C(O)O}]^{-1/2}\text{M}_{ea}^{2+}$, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ; và trong đó các phần tử thế R ở nguyên tử nitơ độc lập với nhau được chọn từ H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkyl}$, phenyl và phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Vb hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

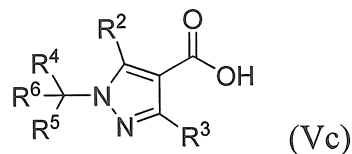
R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $1\text{-CN-cC}_3\text{H}_4$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $1\text{-C(O)NH}_2\text{-cC}_3\text{H}_4$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là H.

Hợp chất có công thức Va và Vb đại diện cho các tiền chất đối với axit 4-pyrazol carboxylic được thế N Vc, các tiền chất này bản thân nó là các công cụ phản ứng đa năng để điều chế một số hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit nhất định có công thức VIII, là thuốc diệt loài gây hại có hoạt tính cao.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Vc hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

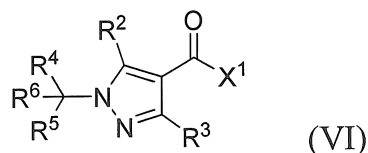
R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là H.

Hợp chất axit 4-pyrazol carboxylic có công thức Vc có thể được hoạt hóa một cách dễ dàng cho phản ứng amit hóa tiếp theo để tạo ra hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit có công thức VIII.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VI hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là H;

và trong đó

X^1 là nhóm rời chuyển, tốt hơn là được chọn từ halogen, N_3 , p-nitro-phenoxy, và pentaflorophenoxy, và đặc biệt tốt hơn là Cl.

Hợp chất có công thức VI đại diện cho loại được hoạt hóa, mà có thể được tạo thành in situ hoặc được tách riêng sau sự hoạt hóa hợp chất axit 4-pyrazol carboxylic có công thức Vc, và có thể được chuyển hóa một cách dễ dàng thành hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit có công thức VIII bằng cách cho chúng phản ứng với N-(het)arylamin thích hợp.

Các phương án khác của sáng chế có thể được tìm thấy trong các điểm yêu cầu bảo hộ, phần mô tả và các ví dụ. Cần phải hiểu rằng các dấu hiệu đề cập trên đây và các dấu hiệu vẫn được minh họa dưới đây của đối tượng của sáng chế có thể được áp dụng không chỉ trong tổ hợp đã nêu tương ứng mà còn trong các tổ hợp khác mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

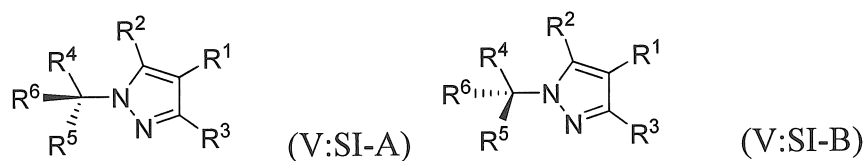
Trong bản mô tả sáng chế này, các thuật ngữ được sử dụng một cách khái quát được định nghĩa như sau:

Thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế” trong trường hợp của hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII và VIII bao gồm (các) hợp chất như được định nghĩa trong bản mô tả này cũng như chất đồng phân lập thể, muối, tautome hoặc N-oxit của nó. Thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế” được hiểu là tương đương với thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế”.

N-oxit của hợp chất theo sáng chế chỉ có thể thu được, nếu các hợp chất này chứa nguyên tử nitơ, mà có thể được oxy hóa. Điều này chủ yếu là trường hợp đối với hợp chất có công thức II, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII và VIII, nhưng không nhất thiết là trường hợp đối với hợp chất có công thức I và III. Do đó, thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế” sẽ chỉ bao gồm các chất đồng phân lập thể, muối và tautome của hợp chất có công thức I và III, nếu các hợp chất này không chứa phần tử thể nitơ, điều này sẽ cho phép tạo thành N-oxit. N-oxit có thể được điều chế chủ yếu bởi các phương pháp chuẩn, ví dụ bằng phương pháp được mô tả trong Journal of Organometallic Chemistry 1989, 370, 17-31. Tuy

nhiên, được ưu tiên theo sáng chế nếu hợp chất trung gian I, II, III và IV trong quy trình điều chế hợp chất có công thức V không có mặt ở dạng N-oxit. Ngoài ra, nếu mong muốn chuyển hóa hợp chất có công thức Va hoặc Vb thành hợp chất có công thức Vc, hoặc chuyển hóa hợp chất có công thức Vc thành hợp chất có công thức VI, hoặc chuyển hóa hợp chất có công thức VI thành hợp chất có công thức VIII, cũng ưu tiên nếu hợp chất không có mặt ở dạng N-oxit. Mặt khác, trong một số điều kiện phản ứng nhất định, không thể tránh được việc N-oxit được tạo thành ít nhất một cách trung gian.

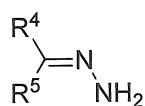
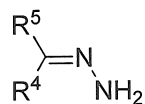
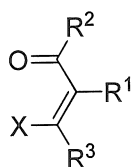
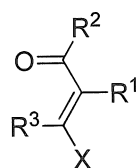
Chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII và VIII sẽ có mặt, nếu hợp chất chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng trong các phân tử thể. Trong trường hợp này, các hợp chất sẽ có mặt ở dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang khác nhau, nếu nhiều hơn một tâm không đối xứng có mặt. Hợp chất theo sáng chế bao gồm mọi chất đồng phân lập thể có thể có, tức là các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ, cũng như hỗn hợp của nó. Đối với hợp chất có công thức V, lưu ý rằng tâm không đối xứng cũng có mặt trong công thức chung, nếu các phân tử thể R^4 , R^5 và R^6 là khác nhau. Tâm không đối xứng đã nêu mới được tạo thành, khi hợp chất có công thức V được điều chế từ hợp chất có công thức IV. Cụ thể, nguyên tử cacbon được lai sp^2 , mà các phân tử thể R^4 và R^5 được gắn vào đó trong chất có công thức IV, có thể được tấn công bởi chất phản ứng chứa nhóm R^6 từ hai phía, sao cho chủ yếu hai cấu hình có thể thu được ở nguyên tử cacbon được lai sp^3 thu được. Hai chất đồng phân lập thể có thể có của hợp chất có công thức V, V:SI-A và V:SI-B, mà có thể thu được theo quy trình theo sáng chế, được mô tả dưới đây.

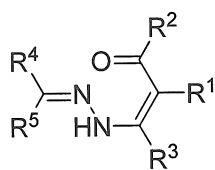
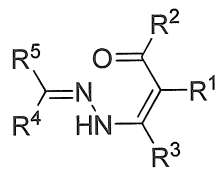
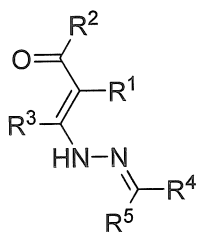
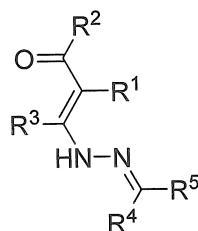


Các chất đồng phân lập thể tương tự cũng có thể có đối với hợp chất có công thức Va, Vb, Vc, VI và VIII. Do đó, nếu các phân tử thể R^4 , R^5 và R^6 là khác nhau, sao cho tâm không đối xứng có mặt, các công thức chung V, Va, Vb,

Vc, VI và VIII như được sử dụng trong bản mô tả này trong mỗi trường hợp được dự định bao gồm hai chất đồng phân lập thể tương tự với hai chất đồng phân lập thể như được mô tả trên đây. Để cho rõ ràng, không phân biệt hai chất đồng phân lập thể có công thức chung V, Va, Vb, Vc, VI và VIII trong toàn bộ bản mô tả này. Thay vào đó, nhóm $-CR^4R^5R^6$ được mô tả mà không có chỉ dẫn bất kỳ liên quan đến cấu trúc không gian ba chiều, nhưng cần phải hiểu rằng các công thức chung V, Va, Vb, Vc, VI và VIII trong mỗi trường hợp bao gồm cả hai chất đồng phân lập thể có thể có, nếu nhóm $-CR^4R^5R^6$ là không đối xứng do các nghĩa khác nhau của R^4 , R^5 và R^6 .

Các chất đồng phân hình học của hợp chất theo sáng chế thường có thể có, nếu hợp chất này chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ vì các chất đồng phân E và Z của hợp chất này khi đó có thể có mặt. Hợp chất theo sáng chế bao gồm mọi chất đồng phân hình học có thể có, tức là các chất đồng phân E hoặc Z riêng lẻ cũng như hỗn hợp của nó. Đối với hợp chất có công thức II, III và IV, lưu ý rằng liên kết đôi cacbon-cacbon và/hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ đã có mặt trong công thức chung. Như trong mỗi trường hợp cả chất đồng phân E và Z được dự định bao gồm, các công thức chung được mô tả bằng các đường lượn sóng đối với các phân tử thế, mà biểu thị rằng hai phân tử thế ở một nguyên tử cacbon được lai hóa sp^2 có thể có mặt ở mỗi vị trí. Các chất đồng phân E và Z có thể có đối với hợp chất có công thức II (tức là II:GI-A¹ và II:GI-B¹), III (tức là III:GI-A² và III:GI-B²) và IV (tức là IV:GI-A¹A², IV:GI-B¹A², IV:GI-A¹B² và IV:GI-B¹B²) được mô tả dưới đây.

(II:GI-A¹)(II:GI-B¹)(III:GI-A²)(III:GI-B²)

(IV:GI-A¹A²)(IV:GI-B¹A²)(IV:GI-A¹B²)(IV:GI-B¹B²)

Do đó, nếu các chất đồng phân E và Z có thể có, các công thức chung II, III và IV như được sử dụng trong bản mô tả này trong mỗi trường hợp được dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân hình học như được mô tả trên đây, được biểu thị bởi các đường lượn sóng đối với các phân tử thể trong các công thức chung này.

Tautome của hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII và VIII bao gồm keto-enol tautome, imin-enamin tautome, amit-axit imidic tautome và các tautome tương tự. Hiện tượng tautome này có thể xảy ra, ví dụ, đối với các công thức chung I, II, III, IV và VIII (nếu R^{1N} là H). Tùy thuộc vào các phân tử thể, mà được định nghĩa cho hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII và VIII, các tautome khác nữa có thể được tạo thành. Hợp chất theo sáng chế bao gồm mọi tautome có thể có.

Tùy thuộc vào độ axit hoặc độ bazơ cũng như các điều kiện phản ứng, hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII và VIII có thể có mặt ở dạng muối. Muối này thường thu được bằng cách cho hợp chất phản ứng với axit, nếu hợp chất này có độ chức bazơ như amin, hoặc bằng cách cho hợp chất phản ứng với bazơ, nếu hợp chất này có độ chức axit như nhóm axit carboxylic. Ví dụ, hợp chất có công thức Vb bao gồm muối của axit 4-pyrazol carboxylic, trong đó cation có nguồn gốc từ bazơ, axit 4-pyrazol carboxylic được phản ứng với bazơ này để tạo ra anion carboxylat. Nếu nhóm axit carboxylic COOH có mặt ở dạng carboxylat, anion này có thể được đề cập đến là [C(O)O]⁻, trong đó điện tích âm thường được chuyển vị trên hai nguyên tử oxy của nhóm carboxylat.

Mặt khác, điện tích cation của cation amoni, mà có thể được tạo thành từ nhóm amino trong sự có mặt của axit, thường không được chuyển vị.

Cation, có nguồn gốc từ bazơ, mà hợp chất theo sáng chế được phản ứng với, là, ví dụ, các cation kim loại kiềm M_a^+ , cation kim loại kiềm thổ M_{ea}^{2+} hoặc cation amoni NR_4^+ , trong đó kim loại kiềm tốt hơn là natri, kali hoặc lithi và cation kim loại kiềm thổ tốt hơn là magie hoặc canxi, và trong đó các phần tử thế R của cation amoni NR_4^+ tốt hơn là độc lập được chọn từ H, C_1 - C_{10} -alkyl, phenyl và phenyl- C_1 - C_2 -alkyl.

Anion, có nguồn gốc từ axit, mà hợp chất theo sáng chế được cho phản ứng với, là, ví dụ clorua, bromua, florua, hydrosulfat, sulfat, dihydrophosphat, hydrophosphat, phosphat, nitrat, bicarbonat, cacbonat, hexaflosilicat, hexaflophosphat, benzoat, và các anion của axit C_1 - C_4 -alkanoic, tốt hơn là format, axetat, propionat và butyrat.

Hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng rắn hoặc lỏng. Nếu hợp chất có mặt dưới dạng chất rắn, hợp chất này có thể vô định hình hoặc có thể tồn tại trong một hoặc nhiều dạng tinh thể khác nhau. Hợp chất theo sáng chế bao gồm hỗn hợp của các dạng tinh thể khác nhau của các hợp chất tương ứng cũng như muối vô định hình hoặc kết tinh của nó.

Các gốc hữu cơ được đề cập trong phân định nghĩa trên đây của các giá trị biến thiên, giống như thuật ngữ halogen, là các thuật ngữ chung cho các danh sách riêng rẽ của các thành viên nhóm riêng rẽ. Tiền tố C_n - C_m trong mỗi trường hợp biểu thị số lượng nguyên tử cacbon có thể có trong nhóm.

Thuật ngữ "halogen" trong mỗi trường hợp biểu thị flo, brom, clo hoặc iot, cụ thể flo, clo hoặc brom.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các gốc alkyl của alkylamino, alkylcarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl và alkoxyalkyl biểu thị trong mỗi trường hợp nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh thường có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên

tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkyl là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, 2-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, n-hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 4-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, và 1-etyl-2-metylpropyl.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các gốc haloalkyl của haloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, haloalkylthio, haloalkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkoxy và haloalkoxyalkyl, biểu thị trong mỗi trường hợp nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh thường có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, trong đó các nguyên tử hydro của nhóm này được thay thế một phần hoặc hoàn toàn bởi các nguyên tử halogen. Các gốc haloalkyl được ưu tiên được chọn từ C₁-C₄-haloalkyl, tốt hơn nữa là từ C₁-C₃-haloalkyl hoặc C₁-C₂-haloalkyl, cụ thể từ C₁-C₂-floalkyl như flometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloretyl, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng trong bản mô tả này biểu thị trong mỗi trường hợp nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được liên kết thông qua nguyên tử oxy và thường có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkoxy là metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butyloxy, 2-butyloxy, isobutyloxy, tert.-butyloxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxyalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ alkyl thường chứa từ 1 đến 10, thường từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon, trong đó 1 nguyên tử cacbon được thế bởi gốc alkoxy thường chứa từ 1 đến 4, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon như được định nghĩa trên đây. Ví dụ là CH₂OCH₃, CH₂-OC₂H₅, 2-(metoxy)etyl, và 2-(etoxi)etyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy" như được sử dụng trong bản mô tả này biểu thị trong mỗi trường hợp nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, trong đó các nguyên tử hydro của nhóm này được thay thế một phần hoặc hoàn toàn bởi các nguyên tử halogen, cụ thể nguyên tử flo. Gốc haloalkoxy được ưu tiên bao gồm C₁-C₄-haloalkoxy, cụ thể C₁-C₂-floalkoxy, như flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 1-floetoxi, 2-floetoxi, 2,2-difloetoxi, 2,2,2-trifloetoxi, 2-clo-2-floetoxi, 2-clo-2,2-difloetoxi, 2,2-diclo-2-fluoretoxi, 2,2,2-tricloetoxi, pentaflorotoxi và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkylthio" (alkylsulfanyl: alkyl-S-) như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkyl no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (= C₁-C₄-alkylthio), tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, mà được gắn thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "haloalkylthio" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkylthio như được đề cập trên đây trong đó các nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iot.

Thuật ngữ "alkylsulfinyl" (alkylsulfoxyl: C₁-C₆-alkyl-S(=O)-), như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkyl no mạch thẳng hoặc mạch nhánh (như được đề cập trên đây) có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (= C₁-C₄-alkylsulfinyl), tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon được liên kết thông qua nguyên tử lưu huỳnh của nhóm sulfinyl ở vị trí bất kỳ trong nhóm alkyl.

Thuật ngữ "haloalkylsulfinyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkylsulfinyl như được đề cập trên đây trong đó các nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iot.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" (alkyl-S(=O)₂-) như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkyl no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (= C₁-C₄-alkylsulfonyl), tốt

hơn là từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, được liên kết thông qua nguyên tử lưu huỳnh của nhóm sulfonyl ở vị trí bất kỳ trong nhóm alkyl.

Thuật ngữ "haloalkylsulfonyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkylsulfonyl như được đề cập trên đây trong đó các nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iot.

Thuật ngữ "alkylcarbonyl" chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của nhóm carbonyl ($C=O$).

Thuật ngữ "haloalkylcarbonyl" chỉ nhóm alkylcarbonyl như được đề cập trên đây, trong đó các nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iot.

Thuật ngữ "alkoxycarbonyl" chỉ nhóm alkylcarbonyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "haloalkoxycarbonyl" chỉ nhóm alkoxycarbonyl như được đề cập trên đây, trong đó các nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iot.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này biểu thị trong mỗi trường hợp gốc hydrocacbon đơn chưa no thường có từ 2 đến 10, thường từ 2 đến 6, tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ vinyl, alyl (2-propen-1-yl), 1-propen-1-yl, 2-propen-2-yl, methalyl (2-methylprop-2-en-1-yl), 2-buten-1-yl, 3-buten-1-yl, 2-penten-1-yl, 3-penten-1-yl, 4-penten-1-yl, 1-metylbut-2-en-1-yl, 2-etylprop-2-en-1-yl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "haloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkenyl như được định nghĩa trên đây, trong đó các nguyên tử hydro được thay thế một phần hoặc hoàn toàn bởi các nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này biểu thị trong mỗi trường hợp gốc hydrocacbon đơn chưa no thường có từ 2 đến 10, thường từ 2 đến 6, tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ etynyl, propargyl (2-

propyn-1-yl), 1-propyn-1-yl, 1-metylprop-2-yn-1-yl), 2-butyln-1-yl, 3-butyln-1-yl, 1-pentyln-1-yl, 3-pentyln-1-yl, 4-pentyln-1-yl, 1-metylbut-2-yn-1-yl, 1-etylprop-2-yn-1-yl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "haloalkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkynyl như được định nghĩa trên đây, trong đó các nguyên tử hydro được thay thế một phần hoặc hoàn toàn bởi các nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong gốc xycloalkyl của xycloalkoxy và xycloalkylthio biểu thị trong mỗi trường hợp gốc vòng béo đơn vòng thường có từ 3 đến 10 hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl và xyclodecyl hoặc xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "haloxycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong gốc haloxycloalkyl của haloxycloalkoxy và haloxycloalkylthio biểu thị trong mỗi trường hợp gốc vòng béo đơn vòng thường có từ 3 đến 10 nguyên tử C hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử C, trong đó ít nhất một, ví dụ 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử hydro, được thay thế bằng halogen, cụ thể bằng flo hoặc clo. Ví dụ là 1- và 2- floxyclopropyl, 1,2-, 2,2- và 2,3-difloxyclopropyl, 1,2,2-trifloxyclopropyl, 2,2,3,3-tetrafloxcyclopropyl, 1- và 2-cloxcyclopropyl, 1,2-, 2,2- và 2,3-dicloxcyclopropyl, 1,2,2-tricloxcyclopropyl, 2,2,3,3-tetracloxcyclopropyl, 1-, 2- và 3-floxcyclopentyl, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-difloxcyclopentyl, 1-, 2- và 3-cloxcyclopentyl, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-dicloxcyclopentyl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkoxy" chỉ nhóm xycloalkyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "haloxycloalkoxy" chỉ nhóm haloxycloalkyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “xycloalkylthio” chỉ nhóm xycloalkyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh .

Thuật ngữ “haloxycloalkylthio” chỉ nhóm haloxycloalkyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh .

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" chỉ nhóm xycloalkyl như được định nghĩa trên đây được liên kết thông qua nhóm alkyl, như nhóm C₁-C₅-alkyl hoặc nhóm C₁-C₄-alkyl, cụ thể nhóm methyl (= xycloalkylmetyl), với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong gốc xycloalkenyl của xycloalkenyloxy và xycloalkenylthio biểu thị trong mỗi trường hợp gốc không thơm đơn chưa no đơn vòng thường có từ 3 đến 10, ví dụ 3, hoặc 4 hoặc từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkenyl nêu làm ví dụ bao gồm xyclopropenyl, xycloheptenyl hoặc xyclooctenyl.

Thuật ngữ “haloxycloalkenyl” như được sử dụng trong bản mô tả này và trong gốc haloxycloalkenyl của haloxycloalkenyloxy và haloxycloalkenylthio biểu thị trong mỗi trường hợp gốc không thơm đơn chưa no đơn vòng thường có từ 3 đến 10, ví dụ 3, hoặc 4 hoặc từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một, ví dụ 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử hydro, được thay thế bằng halogen, cụ thể bằng flo hoặc clo. Ví dụ là 3,3-diflo-xyclopropen-1-yl và 3,3-dicloxyclopropen-1-yl.

Thuật ngữ “xycloalkenyloxy” chỉ nhóm xycloalkenyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy .

Thuật ngữ “haloxycloalkenyloxy” chỉ nhóm haloxycloalkenyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy .

Thuật ngữ “xycloalkenylthio” chỉ nhóm xycloalkenyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh .

Thuật ngữ “haloxycloalkenylthio” chỉ nhóm haloxycloalkenyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "xycloalkenylalkyl" chỉ nhóm xycloalkenyl như được định nghĩa trên đây được liên kết thông qua nhóm alkyl, như nhóm C₁-C₅-alkyl hoặc nhóm C₁-C₄-alkyl, cụ thể nhóm methyl (= xycloalkenylmetyl), với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “vòng cacbon” hoặc “carboxyclyl” bao gồm, nhìn chung, vòng đơn vòng, không thơm từ 3 đến 12 cạnh, tốt hơn là từ 3 đến 8 cạnh hoặc từ 5 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 3 đến 12, tốt hơn là 3 đến 8 hoặc từ 5 đến 8, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, thuật ngữ “vòng cacbon” bao gồm các nhóm xycloalkyl và xycloalkenyl như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" bao gồm nhìn chung gốc không thơm dị vòng no đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, cụ thể có 6 cạnh. Các gốc không thơm dị vòng thường chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó các nguyên tử S làm thành phần vòng có thể có mặt dưới dạng S, SO hoặc SO₂.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl" bao gồm nhìn chung gốc không thơm dị vòng đơn chưa no đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, cụ thể 6 cạnh. Các gốc không thơm dị vòng thường chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó các nguyên tử S làm thành phần vòng có thể có mặt dưới dạng S, SO hoặc SO₂.

Thuật ngữ “dị vòng” hoặc "heteroxyclyl" bao gồm nhìn chung gốc không thơm dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, tốt hơn là từ 3 đến 8 cạnh hoặc từ 5 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là có 5 hoặc 6 cạnh, cụ thể 6 cạnh. Các gốc không

thơm dị vòng thường chứa 1, 2, 3, 4, hoặc 5, tốt hơn là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó các nguyên tử S làm thành phần vòng có thể có mặt dưới dạng S, SO hoặc SO₂. Ví dụ về gốc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm vòng dị vòng không thơm no hoặc chưa no, như oxiranyl, oxetanyl, thietanyl, thietanyl-S-oxid (S-oxothietanyl), thietanyl-S-dioxid (S-dioxothiethanyl), pyrrolidinyl, pyrolinyl, pyrazolinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, thiolanyl, S-oxothiolanyl, S-dioxothiolanyl, dihydrothienyl, S-oxodihydrothienyl, S-dioxodihydrothienyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, thiazolinyl, oxathiolanyl, piperidinyl, piperazinyl, pyranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, 1,3- và 1,4-dioxanyl, thiopyranyl, S-oxothiopyranyl, S-dioxothiopyranyl, dihydrothiopyranyl, S-oxodihydrothiopyranyl, S-dioxodihydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, S-oxotetrahydrothiopyranyl, S-dioxotetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, S-oxothiomorpholinyl, S-dioxothiomorpholinyl, thiazinyl và các vòng tương tự. Ví dụ về vòng dị vòng cũng chứa 1 hoặc 2 nhóm carbonyl làm thành phần vòng bao gồm pyrrolidin-2-onyl, pyrrolidin-2,5-dionyl, imidazolidin-2-onyl, oxazolidin-2-onyl, thiazolidin-2-onyl và các vòng tương tự.

Thuật ngữ “aryl” bao gồm các gốc thơm đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng thường có từ 6 đến 14, tốt hơn là 6, 10, hoặc 14 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl nêu làm ví dụ bao gồm phenyl, naphtyl và anthraxenyl. Phenyl được ưu tiên làm nhóm aryl.

Thuật ngữ "hetaryl" bao gồm gốc thơm khác loại đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa làm thành phần vòng 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Ví dụ về gốc thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm pyridyl, tức là 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl, pyrimidinyl, tức là 2-, 4-, hoặc 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, tức là 3- hoặc 4-pyridazinyl, thienyl, tức là 2- hoặc 3-thienyl, furyl, tức là 2- hoặc 3-furyl, pyrolyl, tức là 2- hoặc 3-pyrolyl, oxazolyl, tức là 2-, 3-, hoặc 5-oxazolyl, isoxazolyl, tức là 3-, 4-, hoặc 5-isoxazolyl, thiazolyl, tức là 2-, 3- hoặc 5-thiazolyl, isothiazolyl, tức là 3-, 4-, hoặc 5-isothiazolyl, pyrazolyl, tức là 1-, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazolyl, tức là 1-, 2-, 4-, hoặc 5-

imidazolyl, oxadiazolyl, ví dụ 2- hoặc 5-[1,3,4]oxadiazolyl, 4- hoặc 5-(1,2,3-oxadiazol)yl, 3- hoặc 5-(1,2,4-oxadiazol)yl, 2- hoặc 5-(1,3,4-thiadiazol)yl, thiadiazolyl, ví dụ 2- hoặc 5-(1,3,4-thiadiazol)yl, 4- hoặc 5-(1,2,3-thiadiazol)yl, 3- hoặc 5-(1,2,4-thiadiazol)yl, triazolyl, ví dụ 1H-, 2H- hoặc 3H-1,2,3-triazol-4-yl, 2H-triazol-3-yl, 1H-, 2H-, hoặc 4H-1,2,4-triazolyl và tetrazolyl, tức là 1H- hoặc 2H-tetrazolyl. Thuật ngữ "hetaryl" cũng bao gồm gốc thơm khác loại hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh chứa làm thành phần vòng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl hoặc với gốc thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ về vòng thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với vòng phenyl hoặc với gốc thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm benzofuranyl, benzo-thienyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxathiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzoxazinyl, chinoliny, isochinoliny, purinyl, 1,8-naphthyridyl, pteridyl, pyrido[3,2-d]pyrimidyl hoặc pyridoimidazolyl và các vòng tương tự. Các gốc hetaryl được ngưng tụ này có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử vòng bất kỳ của vòng thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh hoặc thông qua nguyên tử cacbon của gốc phenyl ngưng tụ.

Thuật ngữs "heteroxycyloxy", "hetaryloxy", "aryloxy" và "phenoxy" chỉ heteroxycyl, hetaryl và aryl như được định nghĩa trên đây và phenyl, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "heteroxycylsulfonyl", "hetarylsulfonyl", "arylsulfonyl", và "phenylsulfonyl" lần lượt chỉ heteroxycyl, hetaryl và aryl như được định nghĩa trên đây, và phenyl, được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh của nhóm sulfonyl.

Thuật ngữ "heteroxycylcarbonyl", "hetarylcarbonyl", "arylcarbonyl", và "phenylcarbonyl" lần lượt chỉ heteroxycyl, hetaryl và aryl như được định nghĩa trên đây, và phenyl, được liên kết thông qua nguyên tử cacbon của nhóm carbonyl (C=O) với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ "heteroxycylalkyl" và "hetarylalkyl" lần lượt chỉ heteroxycyl hoặc hetaryl, như được định nghĩa trên đây, được liên kết thông qua nhóm C₁-

C₅-alkyl hoặc nhóm C₁-C₄-alkyl, cụ thể nhóm methyl (= heteroxyclylmethyl hoặc hetarylmethyl, một cách tương ứng), với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “arylalkyl” và “phenylalkyl” lần lượt chỉ aryl như được định nghĩa trên đây và phenyl, được liên kết thông qua nhóm C₁-C₅-alkyl hoặc nhóm C₁-C₄-alkyl, cụ thể nhóm methyl (= arylmethyl hoặc phenylmethyl), với phần còn lại của phân tử, ví dụ bao gồm benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, v.v..

Thuật ngữ “arylalkoxy” và “benzyloxy” lần lượt chỉ arylalkyl như được định nghĩa trên đây và phenyl-C₁-alkyl, được liên kết thông qua nguyên tử oxy, với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “alkylen”, “xycloalkylen”, “heteroxycloalkylen”, “alkenylen”, “xycloalkenylen”, “heteroxycloalkenylen” và “alkynylen” lần lượt chỉ alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl và alkynyl như được định nghĩa trên đây, được liên kết với phần còn lại của phân tử, thông qua hai nguyên tử, tốt hơn là thông qua hai nguyên tử cacbon, của nhóm tương ứng, sao cho chúng đại diện cho liên kết giữa hai gốc của phân tử.

Thuật ngữ “gốc vòng” có thể chỉ nhóm vòng bất kỳ, có mặt trong hợp chất theo sáng chế, và được định nghĩa trên đây, ví dụ xycloalkyl, xycloalkenyl, vòng cacbon, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, dị vòng, aryl, hetaryl và các loại tương tự.

Các lưu ý dưới đây liên quan đến các phương án được ưu tiên của các giá trị biến đổi của hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VII và VIII, và các biến thể phụ của nó là đúng với bản thân chúng cũng như tốt hơn là trong tổ hợp với nhau cũng như liên quan đến các quy trình và hợp chất theo sáng chế.

Như đã được nêu ở trên, theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrazol có công thức V bao gồm bước đóng vòng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β được thế hydrazone có công thức IV bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm R⁶. Các phương án được ưu tiên của sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức IV và sự biến

đổi tiếp theo của các hợp chất cụ thể thuộc công thức chung V, cụ thể Va, Vb, và Vc.

Xét đến việc hợp chất có công thức V theo sáng chế có thể thu được theo trình tự bao gồm các bước (a) I $\rightarrow$ II, (b) II + III $\rightarrow$ IV, và (c) IV $\rightarrow$ V như được mô tả trên đây và sau đây trong bản mô tả này, và xét đến việc hợp chất có công thức V, nếu được đưa ra ví dụ dưới dạng hợp chất có công thức Va và Vb, có thể được biến đổi tiếp theo trình tự bao gồm các bước (d) Va hoặc Vb $\rightarrow$ Vc, (e) Vc $\rightarrow$ VI, và (f) VI + VII $\rightarrow$ VIII như được mô tả trên đây và sau đây trong bản mô tả này, các phần tử thế, mà được ưu tiên đối với hợp chất có công thức V cũng sẽ được ưu tiên đối với các tiền chất I, II, III và IV của nó, với điều kiện là các phần tử thế có mặt, và các phần tử thế như vậy cũng sẽ được ưu tiên đối với các hợp chất, mà có thể thu được từ hợp chất có công thức Va, Vb và Vc, tức là hợp chất có công thức VI và VIII, với điều kiện là các phần tử thế có mặt.

Phần tử thế R^1 có mặt ở vị trí 4 của vòng pyrazol của hợp chất có công thức V. Phần tử thế R^1 cũng có mặt trong các tiền chất III và IV của hợp chất có công thức V.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, R^1 là

H, halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkyl}$, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ,

$\text{C}(\text{Y})\text{OR}^c$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_m\text{Y}^1\text{R}^d$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-xycloalkyl}$, aryl, hoặc hetaryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

trong đó R^c là H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ hoặc aryl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, hoặc trong đó R^c cùng với nhóm $\text{C}(\text{Y})\text{O}$ tạo thành muối $[\text{C}(\text{Y})\text{O}]^-\text{NH}_4^+$, $[\text{C}(\text{Y})\text{O}]^-\text{M}_a^+$ hoặc $[\text{C}(\text{Y})\text{O}]^-\frac{1}{2}\text{M}_{ea}^{2+}$, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ;

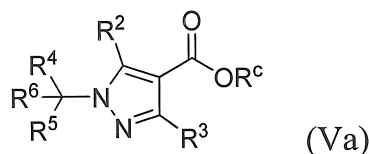
trong đó R^d là $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, aryl hoặc hetaryl;

trong đó Y là O; và

trong đó Y^1 là O hoặc NR^{1a} , trong đó R^{1a} là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, aryl hoặc hetaryl.

Theo phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, R^1 là CN hoặc $C(Y)OR^c$, trong đó Y là O và R^c là C_1 - C_4 -alkyl hoặc benzyl, tốt hơn là etyl hoặc tert-butyl.

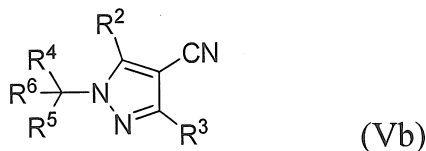
Hợp chất có công thức V, trong đó R^1 là $C(Y)OR^c$ trong đó Y là O và R^c là C_1 - C_4 -alkyl hoặc aryl- C_1 - C_4 -alkyl, hoặc trong đó R^c cùng với nhóm $C(O)O$ tạo thành muối $[C(O)O]^-NR_4^+$, $[C(O)O]^-M_a^+$ hoặc $[C(O)O]^{1/2}M_{ea}^{2+}$, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ; và trong đó các phần tử thế R ở nguyên tử nitơ độc lập với nhau được chọn từ H, C_1 - C_{10} -alkyl, phenyl và phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, được gọi là hợp chất có công thức Va.



Hợp chất có công thức V, mà tương ứng với hợp chất có công thức Va, là được ưu tiên theo sáng chế. Hợp chất có công thức Va có thể thu được trực tiếp từ hợp chất có công thức IV theo quy trình theo sáng chế, và chúng có thể được chuyển hóa một cách dễ dàng thành hợp chất có công thức Vc để điều chế hợp chất có công thức VIII thông qua hợp chất được hoạt hóa có công thức VI.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức V là hợp chất có công thức Va, trong đó R^c là C_1 - C_4 -alkyl hoặc aryl- C_1 - C_4 -alkyl, tốt hơn là C_1 - C_4 -alkyl hoặc benzyl.

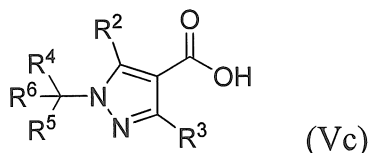
Hợp chất có công thức V, trong đó R^1 là CN, được gọi là hợp chất có công thức Vb.



Hợp chất có công thức V, mà tương ứng với hợp chất có công thức Vb, là được ưu tiên theo sáng chế. Hợp chất có công thức Vb có thể thu được trực tiếp từ hợp chất có công thức IV theo quy trình theo sáng chế, và chúng có thể

được chuyển hóa một cách dễ dàng thành hợp chất có công thức Vc để điều chế hợp chất có công thức VIII thông qua hợp chất được hoạt hóa có công thức VI.

Hợp chất có công thức V, trong đó R^1 là $C(Y)OR^c$ trong đó Y là O và R^c là H, được gọi là hợp chất có công thức Vc.



Hợp chất có công thức V, mà tương ứng với hợp chất có công thức Vc, là được ưu tiên theo sáng chế. Trong một số trường hợp nhất định, hợp chất có công thức Vc có thể thu được trực tiếp từ hợp chất có công thức IV theo quy trình theo sáng chế. Tuy nhiên, có thể được ưu tiên nếu thực hiện sự đóng vòng hợp chất có công thức IV với nhóm axit carboxylic được che giấu dưới dạng este hoặc nhóm nitril. Do đó, hợp chất có công thức Vc cũng có thể thu được từ hợp chất có công thức Va hoặc Vb như được mô tả trên đây. Hợp chất có công thức Vc sau đó có thể là công cụ phản ứng đa năng để điều chế hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit có công thức VIII, vì chúng có thể được hoạt hóa một cách dễ dàng cho phản ứng amit hóa tiếp theo để tạo ra hợp chất 4-pyrazol N-(het)arylamit có công thức VIII.

Phần tử thế R^2 có mặt ở vị trí 5 của vòng pyrazol của hợp chất có công thức V, Va, Vb, Vc, VI và VIII. Ngoài ra, phần tử thế R^2 có mặt trong các tiền chất III và IV của hợp chất có công thức V.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế R^2 là

C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ,

C_3 - C_{12} -xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl, trong đó ba gốc nêu sau cùng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x .

Theo phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, R^2 là C_1 - C_4 -alkyl, mà có thể chưa được thế, hoặc có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn.

Thậm chí được ưu tiên hơn nếu R^2 là CH_3 , CH_2CH_3 hoặc flometyl, và được đặc biệt ưu tiên nếu R^2 là CH_3 , CF_2H hoặc CF_3 .

Phần tử thế R^3 có mặt ở vị trí 3 của vòng pyrazol của hợp chất có công thức V, Va, Vb, Vc, VI và VIII. Ngoài ra, phần tử thế R^3 có mặt trong các tiền chất III và IV của hợp chất có công thức V.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế R^2 là

H, C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ,

C_3 - C_{12} -xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x .

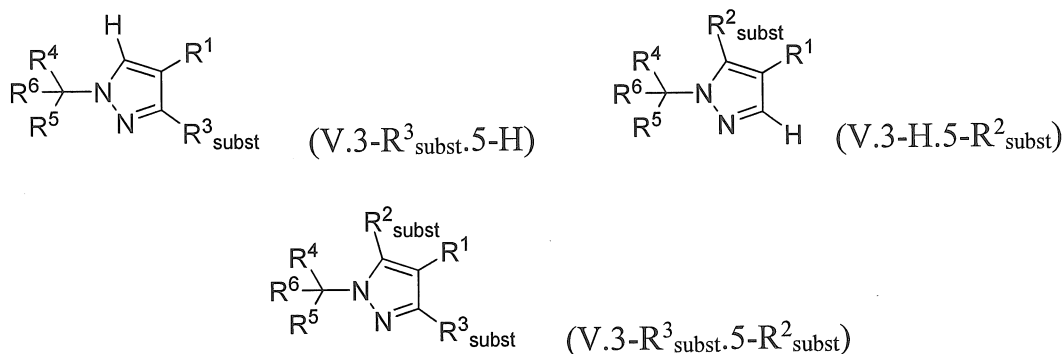
Theo phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, R^3 là H.

Như đã được nêu ở trên, quy trình theo sáng chế đặc biệt thuận lợi để điều chế một cách chọn lọc vùng hợp chất pyrazol được thế N, mà được thế ở vị trí 3 hoặc 5 hoặc được thế bằng các phần tử thế khác nhau ở vị trí 3 và 5. Do đó, hợp chất có công thức V, trong đó R^3 và R^2 là khác nhau được đặc biệt ưu tiên. Được đặc biệt ưu tiên nếu một trong số R^3 và R^2 là H và gốc kia khác H. Theo cách khác, có thể được ưu tiên nếu cả R^3 và R^2 đều khác H, và khác nhau.

Hợp chất có công thức V, trong đó R^3 khác H và trong đó R^2 là H, được hiểu là hợp chất pyrazol được thế N được thế ở vị trí 3 và được gọi là hợp chất có công thức V.3- R^3_{subst} -5-H, trong đó R^3_{subst} chỉ phần tử thế được định nghĩa cho R^3 , khác với H.

Hợp chất có công thức V, trong đó R^3 là H và trong đó R^2 khác H, được hiểu là hợp chất pyrazol được thế N được thế ở vị trí 5 và được gọi là hợp chất có công thức V.3-H.5- R^2_{subst} , trong đó R^2_{subst} chỉ phần tử thế được định nghĩa cho R^2 , khác với H.

Hợp chất có công thức V, trong đó R^3 và R^2 khác H và khác nhau, được hiểu là hợp chất pyrazol được thế N được thế ở vị trí 3 và 5, trong đó các phần tử thế ở vị trí 3 và 5 là khác nhau. Hợp chất này được gọi là hợp chất có công thức V.3- R^3_{subst} .5- R^2_{subst} , trong đó R^3_{subst} chỉ phần tử thế được định nghĩa cho R^3 , khác với H, và trong đó R^2_{subst} chỉ phần tử thế được định nghĩa cho R^2 , khác với H, với điều kiện là R^3_{subst} và R^2_{subst} là khác nhau. Hợp chất được mô tả dưới đây.



Các nghĩa đối với R^2 và R^3 , tức là một trong số R^3 và R^2 là H và gốc kia khác H, hoặc cả R^3 và R^2 đều khác H, và khác nhau, cũng được ưu tiên đối với các tiền chất III và IV cũng như đối với hợp chất có công thức Va, Vb, Vc, VI và VIII.

Hợp chất có công thức V.3-H.5- R^2_{subst} và hợp chất được thế tương tự có công thức III, IV, Va, Vb, Vc, VI và VIII được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

Các phần tử thế R^4 và R^5 có mặt trong hợp chất có công thức I, II, IV, V, Va, Vb, Vc, VI và VIII.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế,

R^4 được chọn từ C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , và

C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y ; và

R^5 được chọn từ C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , và

C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y .

Theo phương án được ưu tiên hơn của phương án này,

R^4 được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , trong đó R^x được chọn từ CN và $C(O)NH_2$, và

C_3 - C_6 -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y , trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$; và

R^5 được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , trong đó R^x được chọn từ CN và $C(O)NH_2$, và

C_3 - C_6 -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y , trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của phương án này,

R^4 được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , trong đó R^x được chọn từ CN và $C(O)NH_2$, và

C_3 - C_6 -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y , trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$; và

R^5 được chọn từ C_1 - C_2 -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , trong đó R^x được chọn từ CN và $C(O)NH_2$, và

C_3 - C_4 -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y , trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$.

Được đặc biệt ưu tiên theo phương án này của sáng chế nếu R^4 và R^5 là khác nhau. Ví dụ, R^5 có thể là C_1 - C_2 -alkyl, chưa được thế, hoặc C_3 - C_4 -xycloalkyl, chưa được thế, trong khi R^4 có thể là C_1 - C_4 -alkyl, mà có thể chưa được thế, hoặc được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x được chọn từ CN và $C(O)NH_2$, hoặc có thể là C_3 - C_6 -xycloalkyl, mà có thể tốt hơn là được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$.

Tốt nhất là, R^5 là CH_3 , trong khi R^4 là C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_2 -haloalkyl, hoặc C_3 -xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl tốt hơn là được thế bằng một phần tử thế được chọn từ CN và $C(O)NH_2$. Các tổ hợp thích hợp của R^5 và R^4 do đó có thể là, ví dụ, CH_3/i -Pr hoặc $CH_3/1$ -CN- cC_3H_4 .

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế,

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm có từ 3 đến 12 cạnh, mà có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^j .

Theo phương án được ưu tiên hơn của phương án này,

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon no, không thơm, có từ 3 đến 12 cạnh, mà có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^j , trong đó R^j được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của phương án này,

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon no, không thơm có từ 3 đến 6 cạnh, mà có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^j , trong đó R^j được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$.

Được đặc biệt ưu tiên theo phương án này của sáng chế nếu R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon có 6 cạnh, mà được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, tốt hơn là được flo hóa. Do đó, R^4 và R^5 có thể cùng nhau là, ví dụ, $-CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2-$.

Phần tử thế R^6 có mặt trong hợp chất có công thức V, Va, Vb, Vc, VI và VIII và trong chất phản ứng, mà hợp chất có công thức IV được cho phản ứng với, để tạo ra hợp chất có công thức V.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, R^6 được chọn từ H, CN và C_1 - C_2 -floalkyl. Tốt hơn nữa là R^6 được chọn từ H, CN, CHF_2 và CF_3 , và tốt hơn là, R^6 là H.

Hợp chất có công thức V, trong đó R^6 là H có thể được gọi là hợp chất có công thức V. R^6 -H.

Hợp chất có công thức V. R^6 -H và hợp chất được thế tương tự có công thức Va, Vb, Vc, VI và VIII được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

Hợp chất có công thức V.3-H.5- R^2_{subst} , trong đó R^6 là H, tức là hợp chất có công thức V,3-H.5- R^2_{subst} . R^6 -H và hợp chất được thế tương tự có công thức III, IV, Va, Vb, Vc, VI và VIII được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

Như đã được nêu ở trên, tâm không đối xứng có thể được tạo thành trong quá trình tạo thành hợp chất có công thức V bằng cách cho hợp chất có công thức IV phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm R^6 , nếu các phần tử thế R^4 và R^5 của hợp chất có công thức IV và R^6 là khác nhau. Nếu hai hoặc nhiều trong số ba phần tử thế R^4 , R^5 và R^6 là giống nhau, sẽ không tạo ra tâm không đối xứng trong quá trình tạo thành hợp chất có công thức V. Được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế nếu R^4 , R^5 và R^6 là khác nhau, để cho tâm không đối xứng được tạo thành. Nếu tâm không đối xứng được tạo thành, ưu tiên nếu hai cấu hình có thể có của tâm không đối xứng được tạo thành với các lượng bằng nhau. Do đó, việc

tạo thành hợp chất có công thức V theo sáng chế thường không có tính chọn lọc lập thể, nhưng hỗn hợp, tốt hơn là hỗn hợp raxemic, của hai chất đồng phân lập thể có thể có thu được. Nếu tâm không đối xứng có mặt ở nhóm $-CR^4R^5R^6$ của hợp chất có công thức V, công thức chung V do đó tốt hơn là được dự định bao gồm hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể có thể có. Nếu không có tâm không đối xứng thêm nữa có mặt trong hợp chất, thì chất đồng phân lập thể là chất đồng phân đối ảnh, theo cách khác, chất đồng phân lập thể có thể là chất đồng phân không đối quang. Các xem xét tương tự cũng áp dụng cho các công thức chung Va, Vb, Vc, VI và VIII.

Đối với chất phản ứng chứa nhóm R^6 , mà được phản ứng với hợp chất có công thức IV để tạo ra hợp chất có công thức V, cần lưu ý các điểm sau.

Khi R^6 là H, ưu tiên nếu chất phản ứng có mặt ở dạng “chất phản ứng- R^6 ”, và chuyển H dưới dạng hydrua. Trong một số trường hợp nhất định, cũng có thể được ưu tiên nếu chất phản ứng chuyển H dưới dạng gốc hydro.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, chất phản ứng chứa H làm nhóm R^6 là tác nhân khử. Tốt hơn là, tác nhân khử được chọn từ

(ia) chất cho hydrua dạng ion được chọn từ nhóm bao gồm hydrua phức hợp của bo và nhôm,

(ib) chất cho hydrua dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm dihydro, đặc biệt tốt hơn là được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại, este Hantzsch, 1,4-dihydrobenzol, isopropanol, axit formic, và amoni format, và

(ic) chất cho electron, được sử dụng kết hợp với proton, trong đó các electron được cho bởi catot hoặc kim loại được chọn từ Li, Na, K, Mg, Zn, Fe và Al.

Chất cho hydrua dạng ion được mô tả trong phần sau và được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

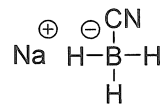
Mặc dù thuật ngữ “dạng ion” biểu thị rằng “chất cho hydrua dạng ion” có cấu trúc ion, chất cho hydrua dạng ion chủ yếu thuộc nhóm chất phản ứng, chứa R^6 , tức là H, được liên kết cộng hóa trị, và do đó có thể được gọi là “chất phản

ứng-H”, mà có thể phản ứng với hợp chất có công thức IV. Tuy nhiên, cấu trúc ion có mặt trong chất cho hydrua dạng ion vì chất phản ứng, chứa H được liên kết cộng hóa trị, bản thân nó có tính ion, tốt hơn là dạng anion, tức là ở dạng “[chất phản ứng-H]⁻”, vì vậy chất phản ứng thường được cung cấp ở dạng muối “[Ct⁺[chất phản ứng-H]⁻”, trong đó Ct⁺ biểu thị cation, ví dụ cation kim loại kiềm, và “[chất phản ứng-H]⁻” là như được định nghĩa trên đây. Tốt hơn là, chất cho hydrua dạng ion là phức hợp hydrido tích điện âm của kim loại, mà được cung cấp ở dạng muối và có khả năng chuyển H dưới dạng hydrua.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, chất cho hydrua dạng ion được chọn từ nhóm bao gồm hydrua phức hợp của bo và nhôm.

Thuật ngữ “hydrua phức hợp của bo hoặc nhôm” chỉ phức hợp hydrido của bo hoặc nhôm. Do đó, R⁶ là H có thể được liên kết cộng hóa trị với nguyên tử bo hoặc nhôm để tạo ra phức hợp hydrido, có khả năng chuyển H dưới dạng hydrua như được nêu trên đây. Tốt hơn là, phức hợp bo hoặc nhôm tích điện âm do sự có mặt của bốn phần tử thế, trong số đó, một phần tử thế là H làm nhóm R⁶, mà có thể được chuyển ở dạng hydrua, và ba phần tử thế còn lại có thể độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm, ví dụ, H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy và CN. Do đó, phức hợp này có thể được mô tả bởi công thức “[chất phản ứng-H]⁻” được định nghĩa trên đây. Thông thường, phức hợp hydrido dạng anion của bo hoặc nhôm được kết hợp với cation ở dạng muối, ví dụ theo công thức “[Ct⁺[chất phản ứng-H]⁻” được đề cập trên đây. Cation Ct⁺ thường là ion kim loại kiềm, mà tốt hơn là Na⁺ hoặc Li⁺.

Phức hợp hydrua được ưu tiên của bo và nhôm bao gồm Na⁺[BH₄]⁻, Na⁺[B(CN)H₃]⁻, Na⁺[BH(OAc)₃]⁻, Li⁺[AlH₄]⁻, Li⁺[AlH(O^{*tert*}-Bu)₄]⁻, Li⁺[BH₄]⁻, Li⁺[BHEt₃]⁻, Li⁺[BH(*sec*-Bu)₃]⁻ và các phức hợp tương tự. Hydrua phức hợp của nhôm thường được ưu tiên, nếu tính phản ứng cao của chất phản ứng chứa nhóm R⁶ được mong đợi. Hydrua phức hợp của bo thường là tác nhân khử êm dịu hơn. Cho mục đích của sáng chế, hydrua phức hợp của bo thường được ưu tiên. Tốt nhất là, chất phản ứng chứa R⁶ là Na⁺[BH₄]⁻ hoặc Na⁺[BCNH₃]⁻, đặc biệt tốt hơn là Na⁺[B(CN)H₃]⁻. Chất phản ứng Na⁺[B(CN)H₃]⁻ có cấu trúc sau.



Thông thường, $\text{Na}^+[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]^-$ cũng được gọi là $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ hoặc NaBH_3CN . Tương tự, cả các hydrua phức hợp khác của bo và nhôm được liệt kê trên đây thường được đề cập đến bằng công thức phân tử không biểu thị điện tích.

Cấu trúc của các hydrua phức hợp khác của bo và nhôm bao gồm các cấu trúc được liệt kê trên đây là tương tự.

Trong phần sau đây, chất cho hydrua dạng không ion được mô tả.

Thuật ngữ “chất cho hydrua dạng không ion” chỉ chất phản ứng chứa nhóm R^6 là H, mà là dạng không ion và thường thuộc nhóm chất phản ứng, chứa R^6 , tức là H, được liên kết cộng hóa trị. Tốt hơn là, chất cho hydrua dạng không ion là nguồn hydro không tích điện, mà có khả năng chuyển H ở dạng hydrua, và thường cũng chuyển proton, vì vậy cuối cùng phân tử dihydro được chuyển. Nếu chất phản ứng chuyển H ở dạng hydrua, chúng có thể lại được xem là “chất phản ứng-H” như được mô tả trên đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất cho hydrua dạng không ion” cũng bao gồm dihydro vì kết quả của phản ứng hydro hóa với dihydro chủ yếu cũng có thể được thấy trong quá trình chuyển của hydrua và proton. Tuy nhiên, phản ứng hydro hóa này tất nhiên cũng diễn ra sao cho hai nguyên tử hydro không tích điện, tức là gốc hydro, được chuyển.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, chất phản ứng chứa nhóm R^6 là chất cho hydro dạng không ion, được chọn từ nhóm bao gồm este Hantzsch, 1,4-dihydrobenzol, isopropanol, axit formic, amoni format, và dihydro.

Este Hantzsch, 1,4-dihydrobenzol, isopropanol, axit formic, và amoni format cũng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là “chất phản ứng hydro hóa chuyển”. Chúng có thể được xem là nguồn hydro vì chúng có thể chuyển ion hydrua và proton. Các phản ứng với các chất phản ứng hydro hóa chuyển này có

thể thường được tiến hành không có kim loại, tức là trong sự vắng mặt của chất xúc tác kim loại.

Phản ứng với dihydro (H_2) làm tác nhân khử tốt hơn là được thực hiện kết hợp với chất xúc tác kim loại. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết các chất xúc tác kim loại thích hợp được sử dụng kết hợp với dihydro. Ví dụ về chất xúc tác kim loại thích hợp are provided further below.

Phần sau đây sẽ mô tả phản ứng đóng vòng khử, được thực hiện với proton kết hợp với các electron được cung cấp bởi điện cực hoặc bởi kim loại.

Các proton tốt hơn là được cung cấp bởi dung môi proton, tốt hơn là nước hoặc rượu như metanol, etanol hoặc isopropanol, và các electron được tạo ra từ điện cực (catot) hoặc kim loại thích hợp, tốt hơn là kim loại được chọn từ Li, Na, K, Mg, Fe và Al.

Khi R^6 khác H, chất phản ứng có thể có mặt ở dạng, trong đó R^6 được liên kết cộng hóa trị, tức là ở dạng “chất phản ứng— R^6 ”, hoặc ở dạng muối trong đó R^6 là anion, tức là ở dạng “[chất phản ứng] $^+[R^6]^-$ ”.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, chất phản ứng chứa nhóm R^6 khác H là chất phản ứng kim loại hữu cơ, trong đó R^6 được chọn từ C_1 - C_6 -floalkyl, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl- C_1 - C_2 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl- C_1 - C_2 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_2 -alkyl, aryl, aryl- C_1 - C_2 -alkyl, hetaryl, hetaryl- C_1 - C_2 -alkyl, trong đó các mạch cacbon hoặc các gốc vòng có thể chưa được thế, được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x . Tốt hơn là, chất phản ứng chứa nhóm R^6 là chất phản ứng kim loại hữu cơ, trong đó R^6 được chọn từ C_1 - C_4 -floalkyl, C_1 - C_4 -alkyl, aryl, arylmetyl và alyl, và trong đó R^6 đặc biệt tốt hơn là được chọn từ C_1 - C_2 -floalkyl, cụ thể từ CH_2F và CF_3 .

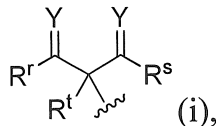
Tốt hơn là, chất phản ứng kim loại hữu cơ chứa kim loại M được chọn từ Li, Mg, Cu, Zn, Si, Mn hoặc In. Tùy thuộc vào kim loại, chất phản ứng kim loại hữu cơ có thể được xem là “chất phản ứng— R^6 ” (ví dụ $M-R^6$) hoặc “[chất phản

ứng]⁺[R⁶]⁻” (ví dụ [M]⁺[R⁶]⁻), nhưng tốt hơn nếu được xem là “chất phản ứng—R⁶” vì các kim loại được liệt kê trên đây được biết là tạo thành các liên kết cộng hóa trị hơn là các liên kết ion với các nhóm hữu cơ như được liệt kê trên đây đối với R⁶.

Các chất phản ứng kim loại hữu cơ được ưu tiên theo sáng chế bao gồm chất phản ứng Grignard, chất phản ứng cuprat, alyl silan (chất phản ứng Hosomi-Sakurai) và floalkyl silan (ví dụ chất phản ứng Ruppert).

Đặc biệt tốt hơn là, chất phản ứng kim loại hữu cơ là chất phản ứng Ruppert, tức là trimethyl(trifluoromethyl)silan, chất phản ứng này chuyển CF₃ dưới dạng nhóm R⁶.

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chất phản ứng chứa nhóm R⁶ khác H là chất phản ứng ái nhân có công thức H-R⁶, M_a⁺R⁶⁻ hoặc ½M_{ea}²⁺R⁶⁻, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ, và trong đó R⁶ được chọn từ CN, hoặc^a, SR^a, NR^eR^f, và các nhóm có công thức chung (i)



trong đó R^a, R^e, R^f, R^r, R^s và R^t là như được định nghĩa trên đây.

Đường lượn sóng trong các nhóm có công thức chung (i) thể hiện vị trí, trong đó nhóm (i) có thể được nối với H theo công thức H-R⁶, hoặc có thể được khử proton hóa để tạo ra muối có công thức M_a⁺R⁶⁻ hoặc ½M_{ea}²⁺R⁶⁻. Nếu nhóm (i) có mặt ở dạng được khử proton hóa, tức là dạng anion, điện tích âm có thể được chuyển vị trên hệ 1,3-di(thio)carbonyl. Tuy nhiên, cần phải lưu ý rằng nguyên tử cacbon giữa hai nhóm (thio)carbonyl sẽ là vị trí ái nhân của nhóm (i). Các nhóm được ưu tiên (i) là hợp chất 1,3-dicarbonyl, đã được khử proton ở vị trí 2 bằng bazơ thích hợp, và do đó có mặt ở dạng anion kết hợp với cation, cation này có nguồn gốc từ bazơ. Chất phản ứng chứa nhóm (i) làm nhóm R⁶ do đó có thể tốt hơn là được biểu thị bởi công thức M_a⁺R⁶⁻ hoặc ½M_{ea}²⁺R⁶⁻, cả hai công thức này có thể được xem là nằm trong công thức “[chất phản ứng]⁺[R⁶]⁻” trên đây, và trong đó M_a có thể là, ví dụ, Li, K hoặc Na, và M_{ea} có thể là, ví dụ,

Mg hoặc Ca. Lưu ý rằng, nếu chất phản ứng chứa nhóm (i) làm nhóm R^6 nằm trong công thức $H-R^6$, nó có thể được xem là “chất phản ứng- R^6 ” đã được mô tả trên đây, trong đó “chất phản ứng” là H.

Các nhóm OR^a được ưu tiên bao gồm C_1 - C_4 -alkoxy và C_3 - C_6 -xycloalkoxy.

Các nhóm SR^a được ưu tiên bao gồm C_1 - C_4 -alkylthio và C_3 - C_6 -xycloalkylthio.

Các nhóm NR^eR^f được ưu tiên bao gồm C_1 - C_4 -alkylamino, C_1 - C_4 -dialkylamino, trong đó mạch alkyl có thể có chiều dài giống hoặc khác nhau, morpholin, piperazin và N-metylpiperazin.

Khi nhóm R^6 là OR^a , SR^a hoặc NR^eR^f , chất phản ứng chứa nhóm R^6 có thể được biểu thị bằng công thức $H-R^6$, mà có thể được xem là nằm trong công thức “chất phản ứng- R^6 ” trên đây, hoặc bằng công thức bất kỳ trong số các công thức $M_a^+R^{6-}$ và $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$, cả hai công thức này đều được xem là nằm trong công thức “[chất phản ứng] $^+[R^6]^-$ ” trên đây, và trong đó M_a có thể là, ví dụ, Li, K hoặc Na, và M_{ea} có thể là, ví dụ, Mg hoặc Ca. Đối với chất phản ứng chứa OR^a hoặc SR^a làm nhóm R^6 , có thể được ưu tiên nếu chất phản ứng có mặt ở dạng $M_a^+R^{6-}$ hoặc $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$. Đối với chất phản ứng chứa NR^eR^f làm nhóm R^6 , có thể được ưu tiên nếu chất phản ứng có mặt ở dạng $H-R^6$ vì $H-NR^eR^f$ cũng có tính phản ứng ái nhân, nếu nó được sử dụng ở dạng được proton hóa.

Đối với nhóm R^6 là CN, các cân nhắc tương tự sẽ được áp dụng. Do đó, chất phản ứng chứa CN làm nhóm R^6 có thể được biểu thị bằng công thức $H-R^6$, mà có thể được xem là nằm trong công thức “chất phản ứng- R^6 ” trên đây, hoặc bằng công thức bất kỳ trong số các công thức $M_a^+R^{6-}$ và $\frac{1}{2}M_{ea}^{2+}R^{6-}$, cả hai công thức này đều được xem là nằm trong công thức “[chất phản ứng] $^+[R^6]^-$ ” trên đây, và trong đó M_a có thể là, ví dụ, Li, K hoặc Na, và M_{ea} có thể là, ví dụ, Mg hoặc Ca. Nếu R^6 là CN, chất phản ứng chứa nhóm R^6 tốt hơn là HCN, NaCN hoặc KCN.

Lưu ý rằng được đặc biệt ưu tiên đối với chất phản ứng là chất phản ứng ai nhân chứa nhóm R^6 nếu R^6 là CN. NaCN là chất phản ứng được đặc biệt ưu tiên chứa nhóm R^6 .

Các phương án sau đây liên quan đến chất phản ứng chứa nhóm R^6 là được ưu tiên theo sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, nhóm R^6 của chất phản ứng chứa nhóm R^6 là H, và chất phản ứng chứa nhóm R^6 được chọn từ

(ia) chất cho hydrua dạng ion được chọn từ nhóm bao gồm hydrua phức hợp của bo và nhôm, hoặc

(ib) chất cho hydrua dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm dihydro, mà tốt hơn là được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại, este Hantzsch, 1,4-dihydrobenzol, isopropanol, axit formic, và amoni format.

Theo một phương án được ưu tiên khác, nhóm R^6 của chất phản ứng chứa nhóm R^6 là H, và chất phản ứng chứa nhóm R^6 được chọn từ

(ia) chất cho hydrua dạng ion được chọn từ nhóm bao gồm hydrua phức hợp của bo và nhôm, hoặc

(ib) dihydro, được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại.

Đối với tùy chọn (a), các phương án sau là được ưu tiên.

Theo một phương án ưu tiên, nhóm R^6 của chất phản ứng chứa nhóm R^6 là H, và chất phản ứng chứa nhóm R^6 là muối kiềm của phức hợp bo hoặc nhôm tích điện âm, trong đó bo hoặc nhôm được thể bằng bốn phần tử thể, trong số đó ít nhất một phần tử thể là H, và ba phần tử thể còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, và CN.

Theo phương án được ưu tiên hơn, nhóm R^6 của chất phản ứng chứa nhóm R^6 là H, và chất phản ứng chứa nhóm R^6 là muối natri của phức hợp bo tích điện âm, trong đó bo được thể bằng bốn phần tử thể, trong số đó ít nhất một phần tử thể là H, và ba phần tử thể còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, và CN.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, nhóm R⁶ của chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là H, và chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là Na⁺[B(CN)H₃]⁻.

Đối với tùy chọn (b), các phương án sau là được ưu tiên.

Theo một phương án ưu tiên, nhóm R⁶ của chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là H, và chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là dihydro (H₂), mà được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại.

Theo phương án được ưu tiên hơn, nhóm R⁶ của chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là H, và chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là dihydro, mà được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại được chọn từ nhóm bao gồm Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C, và PtO₂.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, nhóm R⁶ của chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là H, và chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là dihydro, mà được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại được chọn từ nhóm bao gồm Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C, và PtO₂, và trong đó dihydro được áp dụng nhờ áp suất, không vượt quá 100 bar (1.10⁴ kPa), và tốt hơn là không vượt quá 50 bar (5.10³ kPa).

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, nhóm R⁶ của chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là H, và chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là dihydro, mà được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại được chọn từ nhóm bao gồm Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C, và PtO₂, và kết hợp với lượng xúc tác của axit, và trong đó dihydro được áp dụng nhờ áp suất, không vượt quá 100 bar (1.10⁴ kPa), và tốt hơn là không vượt quá 50 bar (5.10³ kPa).

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, nhóm R⁶ của chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là H, và chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là dihydro, mà được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại được chọn từ nhóm bao gồm Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C, và PtO₂, và kết hợp với lượng xúc tác của axit, được chọn từ axit sulfonic thơm như axit toluen sulfonic; axit alkylsulfonic, như axit metyl sulfonic; axit carboxylic thơm như axit benzoic; axit alkylcarboxylic như axit axetic; axit haloalkylcarboxylic như axit trifloaxetic, và axit vô cơ như hydro clorua hoặc

axit sulfuric trong metanol, và trong đó dihydro được áp dụng nhờ áp suất, không vượt quá 100 bar ($1 \cdot 10^4$ kPa), và tốt hơn là không vượt quá 50 bar ($5 \cdot 10^3$ kPa).

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, nhóm R^6 của chất phản ứng chứa nhóm R^6 là H, và chất phản ứng chứa nhóm R^6 là dihydro, mà được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại được chọn từ nhóm bao gồm Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C, và PtO_2 , và kết hợp với lượng xúc tác của axit, được chọn từ HCl, H_2SO_4 , và axit trifloaxetic, và trong đó dihydro được áp dụng nhờ áp suất, không vượt quá 100 bar ($1 \cdot 10^4$ kPa), và tốt hơn là không vượt quá 50 bar ($5 \cdot 10^3$ kPa).

Nói một cách ngắn gọn, chất phản ứng chứa nhóm R^6 , mà được phản ứng với hợp chất có công thức IV để tạo ra hợp chất có công thức V, có thể là

- tác nhân khử, mà tốt hơn là có thể là chất cho hydrua dạng ion, và đặc biệt tốt hơn là $Na^+[B(CN)H_3]^-$; hoặc
- chất phản ứng kim loại hữu cơ, mà tốt hơn là có thể là silan, như alyl silan hoặc floalkylsilan, và đặc biệt tốt hơn là chất phản ứng Ruppert; hoặc
- chất phản ứng ái nhân, mà tốt hơn là có thể được chọn từ HCN, hoặc muối, như NaCN, hoặc KCN, và đặc biệt tốt hơn là NaCN.

Nói một cách ngắn gọn, các tổ hợp sau của các phần tử thể được ưu tiên trong hợp chất có công thức V và các tiền chất hoặc chất phản ứng của nó được sử dụng trong quy trình theo sáng chế.

Bảng 1

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 2

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 3

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 4

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 5

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 6

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 7

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 8

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 9

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 10

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 11

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 12

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 13

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 14

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 15

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 16

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 17

Tổ hợp, trong đó R^1 là H, R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 18

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 19

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 20

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 21

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 22

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 23

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 24

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 25

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 26

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 27

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 28

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 29

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 30

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 31

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 32

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 33

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 34

Tổ hợp, trong đó R^1 là F, R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 35

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 36

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 37

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 38

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 39

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 40

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 41

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 42

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 43

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 44

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 45

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 46

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 47

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 48

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 49

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 50

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 51

Tổ hợp, trong đó R^1 là CH_3 , R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 52

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 53

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 54

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 55

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 56

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 57

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 58

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 59

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 60

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 61

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 62

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 63

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 64

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 65

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 66

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 67

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 68

Tổ hợp, trong đó R^1 là C_6H_5 , R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 69

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 70

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 71

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 72

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 73

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 74

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 75

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 76

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 77

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 78

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 79

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 80

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 81

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 82

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 83

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 84

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 85

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 86

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 87

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 88

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 89

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 90

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 91

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 92

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 93

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 94

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 95

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 96

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 97

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 98

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 99

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 100

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 101

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 102

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2CH_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 103

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 104

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 105

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 106

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 107

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 108

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 109

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 110

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 111

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 112

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 113

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 114

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 115

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 116

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 117

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 118

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 119

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OC(CH_3)_3$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 120

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 121

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 122

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 123

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 124

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 125

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 126

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 127

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 128

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 129

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 130

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 131

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 132

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 133

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 134

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 135

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 136

Tổ hợp, trong đó R^1 là $C(O)OCH_2C_6H_5$, R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 137

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN , R^2 là CH_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 138

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN , R^2 là CH_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 139

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CH_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 140

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là C_3H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 141

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là C_3H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 142

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là C_3H_5 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 143

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là C_6H_5 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 144

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là C_6H_5 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 145

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là C_6H_5 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 146

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_2H , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 147

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_2H , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 148

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_2H , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 149

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_2H , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 150

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_3 , R^3 là H và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 151

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_3 , R^3 là CH_3 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 152

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_3 , R^3 là C_3H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng 153

Tổ hợp, trong đó R^1 là CN, R^2 là CF_3 , R^3 là C_6H_5 và tổ hợp của R^4 và R^5 trong mỗi trường hợp tương ứng với một hàng của Bảng A

Bảng A

S ⁶	R ⁴	R ⁵
A-1	H	H
A-2	CH ₃	H
A-3	CH(CH ₃) ₂	H
A-4	cC ₃ H ₅	H
A-5	C ₆ H ₅	H
A-6	CH ₂ C ₆ H ₅	H
A-7	CHFCH ₃	H
A-8	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	H
A-9	1-CN-C ₃ H ₄	H
A-10	CH ₃	CH ₃
A-11	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
A-12	cC ₃ H ₅	CH ₃
A-13	C ₆ H ₅	CH ₃
A-14	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
A-15	CHFCH ₃	CH ₃
A-16	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH ₃
A-17	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₃
A-18	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
A-19	cC ₃ H ₅	CH(CH ₃) ₂
A-20	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂
A-21	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂
A-22	CHFCH ₃	CH(CH ₃) ₂
A-23	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH(CH ₃) ₂
A-24	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃) ₂
A-25	cC ₃ H ₅	cC ₃ H ₅
A-26	C ₆ H ₅	cC ₃ H ₅
A-27	CH ₂ C ₆ H ₅	cC ₃ H ₅
A-28	CHFCH ₃	cC ₃ H ₅
A-29	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	cC ₃ H ₅
A-30	1-CN-C ₃ H ₄	cC ₃ H ₅
A-31	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
A-32	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
A-33	CHFCH ₃	C ₆ H ₅
A-34	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	C ₆ H ₅
A-35	1-CN-C ₃ H ₄	C ₆ H ₅
A-36	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
A-37	CHFCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
A-38	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅
A-39	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅
A-40	CHFCH ₃	CHFCH ₃
A-41	1-C(O)NH ₂ -	CHFCH ₃

S ⁶	R ⁴	R ⁵
	cC ₃ H ₄	
A-42	1-CN-C ₃ H ₄	CHFCH ₃
A-43	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄
A-44	1-CN-C ₃ H ₄	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄
A-45	1-CN-C ₃ H ₄	1-CN-C ₃ H ₄
A-46	H	CH ₂ OH
A-47	CH ₃	CH ₂ OH
A-48	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH
A-49	cC ₃ H ₅	CH ₂ OH
A-50	C ₆ H ₅	CH ₂ OH
A-51	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ OH
A-52	CHFCH ₃	CH ₂ OH
A-53	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH ₂ OH
A-54	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ OH
A-55	H	CH(CH ₃)OH
A-56	CH ₃	CH(CH ₃)OH
A-57	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)OH
A-58	cC ₃ H ₅	CH(CH ₃)OH
A-59	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)OH
A-60	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)OH
A-61	CHFCH ₃	CH(CH ₃)OH
A-62	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH(CH ₃)OH
A-63	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃)OH
A-64	H	C(CH ₃) ₂ OH
A-65	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH
A-66	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ OH
A-67	cC ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-68	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-69	CH ₂ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ OH
A-70	CHFCH ₃	C(CH ₃) ₂ OH
A-71	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ OH
A-72	1-CN-C ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ OH
A-73	H	CH ₂ CH ₂ OH
A-74	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH
A-75	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ OH
A-76	cC ₃ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-77	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-78	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH
A-79	CHFCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH
A-80	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₂ OH
A-81	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ CH ₂ OH

S ⁶	R ⁴	R ⁵
A-82	H	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-83	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-84	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-85	cC ₃ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-86	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-87	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-88	CHFCH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-89	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-90	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₃)CH ₂ O H
A-91	H	2-furyl
A-92	CH ₃	2-furyl
A-93	CH(CH ₃) ₂	2-furyl
A-94	cC ₃ H ₅	2-furyl
A-95	C ₆ H ₅	2-furyl
A-96	CH ₂ C ₆ H ₅	2-furyl
A-97	CHFCH ₃	2-furyl
A-98	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	2-furyl
A-99	1-CN-C ₃ H ₄	2-furyl
A-100	H	3-furyl
A-101	CH ₃	3-furyl
A-102	CH(CH ₃) ₂	3-furyl
A-103	cC ₃ H ₅	3-furyl
A-104	C ₆ H ₅	3-furyl
A-105	CH ₂ C ₆ H ₅	3-furyl
A-106	CHFCH ₃	3-furyl
A-107	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	3-furyl
A-108	1-CN-C ₃ H ₄	3-furyl
A-109	H	CH(OCH ₃) ₂
A-110	CH ₃	CH(OCH ₃) ₂
A-111	CH(CH ₃) ₂	CH(OCH ₃) ₂
A-112	cC ₃ H ₅	CH(OCH ₃) ₂
A-113	C ₆ H ₅	CH(OCH ₃) ₂
A-114	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(OCH ₃) ₂
A-115	CHFCH ₃	CH(OCH ₃) ₂
A-116	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH(OCH ₃) ₂
A-117	1-CN-C ₃ H ₄	CH(OCH ₃) ₂

S ⁶	R ⁴	R ⁵
A-118	H	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-119	CH ₃	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-120	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-121	cC ₃ H ₅	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-122	C ₆ H ₅	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-123	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-124	CHFCH ₃	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-125	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-126	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ cC ₆ H ₁₁
A-127	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-128	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-129	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-130	cC ₃ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-131	C ₆ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-132	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-133	CHFCH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-134	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-135	1-CN-C ₃ H ₄	CH ₂ C(CH ₃) ₃
A-136	H	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-137	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-138	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-139	cC ₃ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-140	C ₆ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-141	CH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-142	CHFCH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-143	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-144	1-CN-C ₃ H ₄	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
A-145	H	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-146	CH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-147	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-148	cC ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-149	C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-150	CH ₂ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-151	CHFCH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-152	1-C(O)NH ₂ - cC ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-153	1-CN-C ₃ H ₄	C(CH ₃) ₂ SCH ₃
A-154	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
A-155	CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-156	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-157	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
A-158	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ OCH ₂	
A-159	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂	

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức V là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H.

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức V là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là CN.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức V là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là CHF_2 .

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức V là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là CF_3 .

Được đặc biệt ưu tiên là hợp chất có công thức V, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H.

Nếu nghĩa của R^4 và R^5 là khác nhau và khác với R^6 , thì cần lưu ý rằng hợp chất có công thức V, mà các tổ hợp trên đây của các phần tử thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 cũng như R^6 là được ưu tiên đối với công thức này, có thể có mặt ở dạng các chất đồng phân lập thể khác nhau vì nhóm $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$ khi đó là không đối xứng.

Các tổ hợp của các phần tử thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 giống như được định nghĩa trong các bảng từ 1 đến 153 nêu trên kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, là cũng được ưu tiên đối với hợp chất có công thức IV.

Do đó, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức IV là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159.

Cần lưu ý rằng đường lượn sóng trong công thức chung IV biểu thị rằng phần tử thế R^4 và R^5 cũng như phần tử thế R^3 và gốc hydrazon có thể có mặt ở

cả hai vị trí có thể xảy ra, vì vậy có thể thu được tất cả các chất đồng phân E và Z có thể có.

Các tổ hợp của các phần tử thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 giống như được định nghĩa trong các bảng từ 1 đến 153 nêu trên kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, là cũng được ưu tiên đối với các tiền chất của hợp chất có công thức IV, tức là hợp chất có công thức I, II và III, với điều kiện là các phần tử thế có mặt.

Do đó, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức III là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được định nghĩa trong các Bảng từ 1 đến 153.

Ngoài ra, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức II là hợp chất, trong đó R^4 và R^5 là như được định nghĩa trong các Bảng A-1 đến A-159.

Ngoài ra, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức I là hợp chất, trong đó R^4 và R^5 là như được định nghĩa trong các Bảng A-1 đến A-159.

Như đã được nêu ở trên, hợp chất có công thức IV có thể thu được từ hợp chất có công thức III bằng cách cho chúng phản ứng với hợp chất có công thức II.

Ngoài các phần tử thế được bàn luận trên đây, hợp chất có công thức III còn chứa phần tử thế X, phần tử thế X này biểu thị nhóm rời chuyển. Về nguyên tắc, nhóm rời chuyển bất kỳ, đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ trong trường hợp của các phản ứng thế ái nhân, là thích hợp làm phần tử thế X. Trong quy trình điều chế hợp chất có công thức IV như được mô tả trong bản mô tả này, phần tử thế X của hợp chất có công thức III được thế bởi nhóm amino của hydrazin, vì vậy phần tử thế này không còn chứa trong hợp chất có công thức IV.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, trong hợp chất có công thức III

X là halogen, OH, C₁-C₁₀-alkoxy, C₃-C₁₀-xycloalkoxy, C₁-C₁₀-alkyl-C(O)O-, C₁-C₁₀-alkyl-S(O)₂O-, C₁-C₁₀-haloalkyl-S(O)₂O-, phenyl-S(O)₂O-, tolyl-S(O)₂O-, (C₁-C₁₀-alkyloxy)₂P(O)O-, C₁-C₁₀-alkylthio, C₃-C₁₀-xycloalkylthio, C₁-C₁₀-alkyl-C(O)S-, NH₂, C₁-C₁₀-alkylamino, C₁-C₁₀-dialkylamino, morpholino, N-metylpiperazino hoặc aza-C₃-C₁₀-xycloalkyl;

Theo phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, trong hợp chất có công thức III

X là halogen, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-dialkylamino, morpholino, N-metylpiperazino hoặc aza-C₅-C₆-xycloalkyl.

Tốt hơn là, X là halogen. Để làm halogen, clo được đặc biệt ưu tiên.

Đối với nhóm C₁-C₄-dialkylamino, lưu ý rằng các mạch alkyl có thể có chiều dài mạch giống nhau hoặc khác nhau. Nhóm dimethylamino và diethylamino là được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

Ngoài ra, nhóm C₁-C₄-alkoxy, cụ thể nhóm C₁-C₂-alkoxy, là được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế.

Các phân tử thế R¹, R² và R³ của hợp chất có công thức III đã được bàn luận trên đây.

Các hợp chất có công thức III được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất, trong đó R¹, R² và R³ là như được định nghĩa trên đây trong bất kỳ một trong số các bảng từ 1 đến 153, và X là bất kỳ một trong số Cl, OCH₃, OCH₂CH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂. Cần phải hiểu rằng mỗi tổ hợp giữa các phân tử thế R¹, R² và R³ theo các bảng từ 1 đến 153 và X là Cl, OCH₃, OCH₂CH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂ là thích hợp đối với hợp chất có công thức III theo sáng chế.

Do đó, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức III là hợp chất, trong đó R¹, R² và R³ là như được định nghĩa trong các Bảng từ 1 đến 153, và trong đó X là Cl.

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức III là hợp chất, trong đó R¹, R² và R³ là như được định nghĩa trong các Bảng từ 1 đến 153, và trong đó X là OCH₃.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức III là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được định nghĩa trong các Bảng từ 1 đến 153, và trong đó X là OCH_2CH_3 .

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức III là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được định nghĩa trong các Bảng từ 1 đến 153, và trong đó X là $N(CH_3)_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức III là hợp chất, trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được định nghĩa trong các Bảng từ 1 đến 153, và trong đó X là $N(CH_2CH_3)_2$.

Hợp chất có công thức II không chứa các phần tử thế bất kỳ khác ngoài các phần tử thế R^4 và R^5 , mà đã được bàn luận trên đây. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các phần tử thế R^4 và R^5 có thể tốt hơn là được chọn theo Bảng A trên đây.

Hợp chất có công thức II có thể thu được từ hợp chất có công thức I bằng cách cho chúng phản ứng với hydrazin.

Hợp chất có công thức I không chứa các phần tử thế bất kỳ khác ngoài các phần tử thế R^4 và R^5 , mà đã được bàn luận trên đây, và có thể đặc biệt tốt hơn là được chọn theo Bảng A.

Đối với hydrazin dùng làm chất phản ứng được cho phản ứng với hợp chất có công thức I trong quy trình theo sáng chế, cần lưu ý các vấn đề sau.

Hydrazin (còn được gọi là diazan) là hợp chất có công thức H_2N-NH_2 . Mặc dù hydrazin có thể chủ yếu được sử dụng ở dạng khan, ưu tiên nếu hydrazin được sử dụng ở dạng dung dịch hữu cơ hoặc nếu hydrazin được sử dụng ở dạng monohydrat $H_2N-NH_2 \times H_2O$ hoặc ở dạng dung dịch gốc nước của monohydrat này. Được đặc biệt ưu tiên nếu hydrazin được sử dụng ở dạng monohydrat $H_2N-NH_2 \times H_2O$ hoặc ở dạng dung dịch gốc nước của monohydrat này.

Nếu hydrazin được sử dụng trong dung dịch trong dung môi hữu cơ, dung môi này tốt hơn là rượu, ví dụ isopropanol, etanol hoặc metanol. Nồng độ được ưu tiên đối với dung dịch hydrazin rượu nằm trong khoảng từ 20 % đến 50 % khối lượng, tốt hơn là từ 34 % đến 50 % khối lượng hydrazin, tính theo tổng khối

lượng của dung dịch. Được đặc biệt ưu tiên nếu hydrazin và rượu có mặt theo tỷ lệ khối lượng khoảng 1:1 trong dung dịch rượu như vậy.

Nếu hydrazin được sử dụng trong dung dịch trong dung môi gốc nước, dung môi này tốt hơn là nước, và nồng độ thường chỉ nồng độ của monohydrat của hydrazin ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$). Nồng độ được ưu tiên đối với dung dịch hydrazin monohydrat gốc nước nằm trong khoảng từ 45 đến 100 % khối lượng, tốt hơn là từ 60 đến 100 % khối lượng, ví dụ, từ 80 đến 100 % hoặc từ 70 đến 90 % khối lượng hydrazin monohydrat tính theo tổng khối lượng của dung dịch. Tốt hơn là, hydrazin được sử dụng dưới dạng 100 % hydrazin monohydrat hoặc dưới dạng dung dịch gốc nước của hydrazin monohydrat với nồng độ khoảng 80 % khối lượng hydrazin monohydrat tính theo tổng khối lượng của dung dịch.

Theo cách khác, hydrazin có thể được sử dụng ở dạng muối. Hydrazin có thể được chuyển hóa một cách dễ dàng thành muối bằng cách xử lý bằng axit vô cơ hoặc hữu cơ như axit sulfuric, axit clohydric hoặc axit axetic để tạo ra, ví dụ muối có công thức $[\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3]^+\text{HSO}_4^-$, $[\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3]^+\text{Cl}^-$ hoặc $[\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3]^+[\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3]^-$, một cách tương ứng. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, hydrazin có thể được sử dụng ở dạng muối axetat hoặc muối hydroclorua trong quy trình theo sáng chế. Muối có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng dưới dạng chất rắn hoặc trong dung dịch trong dung môi hữu cơ hoặc dung môi gốc nước, ví dụ trong metanol, etanol, isopropanol hoặc nước.

Như đã được nêu ở trên, hợp chất có công thức V có thể có mặt dưới dạng hợp chất có công thức Va, Vb hoặc Vc.

Về nguyên tắc, các tổ hợp của các phần tử thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 giống như được định nghĩa trong các bảng từ 1 đến 153 nêu trên kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159 cũng được ưu tiên đối với hợp chất có công thức Va, Vb và Vc và các hợp chất, mà có thể thu được từ hợp chất có công thức Vc, cụ thể là hợp chất có công thức VI và VIII. Tuy nhiên, cần phải lưu ý rằng các công thức chung này đã được định nghĩa trước về phần tử thế R^1 , vì vậy, chỉ có các tổ hợp cụ thể của R^2 , R^3 , R^4 và R^5 có thể thu được từ các bảng trên đây.

Hợp chất có công thức Va, Vb và Vc nằm trong định nghĩa của hợp chất có công thức V, nếu R^1 được chọn sao cho R^1 là CN (hợp chất có công thức Vb) hoặc $C(O)OR^c$ (hợp chất có công thức Va) hoặc $C(O)OH$ (hợp chất có công thức Vc). Nếu R^1 trong hợp chất có công thức V là $C(O)OR^c$, được ưu tiên thêm nữa nếu R^c là C_1 - C_4 -alkyl, ví dụ CH_3 , CH_2CH_3 , $C(CH_3)_3$, hoặc nếu R^1 là aryl- C_1 - C_4 -alkyl, ví dụ $CH_2C_6H_5$.

Đối với các phần tử thể còn lại, các định nghĩa về phần tử thể giống như vậy được ưu tiên như được bàn luận trên đây trong các bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A. Ngoài ra, R^6 tốt hơn là H, CN, CHF_2 , hoặc CF_3 .

Do đó, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức Vb là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H.

Ngoài ra, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức Va là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó R^c là CH_3 .

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức Va là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó R^c là CH_2CH_3 .

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức Va là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó R^c là $C(CH_3)_3$.

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức Va là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó R^c là $CH_2C_6H_5$.

Ngoài ra, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức Vc là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H.

Tiếp theo các tổ hợp phần tử thể được ưu tiên đã được bàn luận trên đây, có thể được ưu tiên đối với hợp chất có công thức Va, Vb và Vc nếu

R^2 là CH_3 hoặc halometyl,

R^3 là H,

R^4 là C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_2 -haloalkyl, hoặc C_3 -xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl tốt hơn là được thế bằng một phần tử thể được chọn từ CN và $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

R^5 là C_1 - C_2 -alkyl hoặc C_3 - C_4 -xycloalkyl,

Hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon có 6 cạnh, mà được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, tốt hơn là được flo hóa, và

R^6 là H.

Xét đến việc các hợp chất có công thức Va, Vb và Vc trên đây là công cụ phản ứng đa năng để thu được các dẫn xuất pyrazol khác, các phần tử thể của hợp chất có công thức V đặc biệt tốt hơn là được chọn sao cho R^2 là CH_3 , R^3 là H, R^6 là H và các định nghĩa phần tử thể còn lại được chọn như được biểu thị trong một trong số các hàng B-1 đến B-30 của bảng B.

Bảng B

	R^1	R^4	R^5
B-1	CN	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3
B-2	CN	CHFCH_3	CH_3
B-3	CN	$1\text{-CN-cC}_3\text{H}_4$	CH_3
B-4	CN	$1\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2\text{-cC}_3\text{H}_4$	CH_3
B-5	CN	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	
B-6	$\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3
B-7	$\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$	CHFCH_3	CH_3
B-8	$\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$	$1\text{-CN-cC}_3\text{H}_4$	CH_3
B-9	$\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$	$1\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2\text{-cC}_3\text{H}_4$	CH_3

	R ¹	R ⁴	R ⁵
B-10	C(O)OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-11	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-12	C(O)OCH ₂ CH ₃	CHFCH ₃	CH ₃
B-13	C(O)OCH ₂ CH ₃	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-14	C(O)OCH ₂ CH ₃	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-15	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-16	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-17	C(O)OC(CH ₃) ₃	CHFCH ₃	CH ₃
B-18	C(O)OC(CH ₃) ₃	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-19	C(O)OC(CH ₃) ₃	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-20	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-21	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-22	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CHFCH ₃	CH ₃
B-23	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-24	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-25	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	
B-26	C(O)OH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
B-27	C(O)OH	CHFCH ₃	CH ₃
B-28	C(O)OH	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₃
B-29	C(O)OH	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₃
B-30	C(O)OH	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CH ₂ CH ₂	

Các hàng B-1 đến B-5 tương ứng với hợp chất được ưu tiên có công thức Vb, các hàng B-6 đến B-25 tương ứng với hợp chất được ưu tiên có công thức Va và các hàng B-26 đến B-30 tương ứng với hợp chất được ưu tiên có công thức Vc, mà có thể được sử dụng trong quy trình theo sáng chế.

Như đã được nêu ở trên, hợp chất có công thức Va và Vb có thể thu được từ hợp chất có công thức IV theo sáng chế. Hợp chất có công thức Vc có thể thu được từ hợp chất có công thức Va hoặc Vb. Theo cách khác, hợp chất có công thức Vc có thể thu được trực tiếp từ hợp chất có công thức IV theo sáng chế.

Hợp chất có công thức Vc có thể được biến đổi tiếp thành hợp chất có công thức VI theo sáng chế.

Ngoại trừ các phần tử thế được bàn luận trên đây, hợp chất có công thức VI còn chứa phần tử thế X¹, phần tử thế này là nhóm rời chuyển. Về nguyên tắc, nhóm rời chuyển bất kỳ, đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ trong

trường hợp của dẫn xuất axit carboxylic được hoạt hóa, là thích hợp làm phần tử thế X^1 .

Ví dụ, X^1 có thể là nhóm rời chuyển, dựa trên chất phản ứng liên hợp peptit. Chất phản ứng liên hợp peptit thích hợp được mô tả bởi Han et al. trong ấn phẩm: Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. Liên quan đến vấn đề này, N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic clorua (BOP-Cl) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU) được ưu tiên theo sáng chế.

Ngoài ra, X^1 có thể là nhóm rời chuyển được chọn từ este có hoạt tính, azit và halogen.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế,

X^1 là halogen, N_3 , p-nitrophenoxy, hoặc pentaflorophenoxy.

Tốt hơn là, X^1 là halogen, cụ thể Cl.

Do đó, theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức VI là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó X^1 là Cl.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức VI là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó X^1 là N_3 .

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức VI là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó X^1 là p-nitrophenoxy.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, hợp chất có công thức VI là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó X^1 là pentaflorophenoxy.

Hợp chất có công thức VI có thể được biến đổi tiếp thành hợp chất có công thức VIII.

Trong quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII như được mô tả trên đây, phần tử thế X^1 của hợp chất có công thức VI được thế bởi nhóm amin của N-(het)arylamín có công thức VII, vì vậy, phần tử thế này không còn được chứa trong hợp chất có công thức VIII.

Tuy nhiên, ngoài các phần tử thế còn lại được bàn luận trên đây, hợp chất có công thức VIII còn chứa nhóm N-(het)arylamit, trong đó nguyên tử nitơ của amit được thế bởi R^{1N} và nhóm (het)aryl chứa phần tử thế U và phần tử thế R^{P1} , R^{P2} và R^{P3} . Các phần tử thế giống như vậy cũng có mặt trong hợp chất có công thức VII, mà hợp chất có công thức VI có thể được cho phản ứng với hợp chất này để tạo ra hợp chất có công thức VIII.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế,

U là N hoặc CH;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} là H; và

R^{1N} là H, C₁-C₂-alkyl hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

Cụ thể, các tổ hợp sau của các phần tử thế U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} và R^{1N} theo Bảng C được ưu tiên trong hợp chất có công thức VII và VIII.

Bảng C

	U	R^{P1} , R^{P2} , R^{P3}	R^{1N}
C-1	N	H	H
C-2	N	H	CH ₃
C-3	N	H	CH ₂ CH ₃
C-4	N	H	CH ₂ OCH ₃
C-5	N	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-6	N	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
C-7	N	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-8	CH	H	H
C-9	CH	H	CH ₃
C-10	CH	H	CH ₂ CH ₃
C-11	CH	H	CH ₂ OCH ₃
C-12	CH	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
C-13	CH	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃

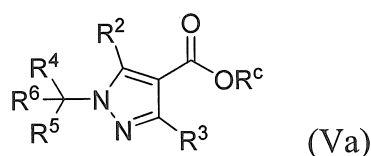
	U	R^{P1}, R^{P2}, R^{P3}	R^{IN}
C-14	CH	H	$CH_2CH_2OCH_2CH_3$

Do đó, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức VII là hợp chất, trong đó U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} , và R^{IN} là như được định nghĩa trong bất kỳ một trong số các hàng C-1 đến C-14 của bảng C.

Ngoài ra, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức VIII là hợp chất, trong đó R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là theo bất kỳ một trong số các Bảng từ 1 đến 153 kết hợp với bảng A, mục A-1 đến A-159, và trong đó R^6 là H, và trong đó U, R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} , và R^{IN} là như được định nghĩa trong bất kỳ một trong số các hàng C-1 đến C-14 của bảng C.

Như đã được nêu ở trên, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức Va, Vb, Vc và VI.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Va hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó:



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $CH(CH_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $CHFCH_3$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN- cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH₂- cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$, và R^6 là H;

và trong đó

R^c là C₁-C₄-alkyl hoặc aryl-C₁-C₄-alkyl, hoặc trong đó R^c cùng với nhóm C(O)O tạo thành muối $[C(O)O]^-NR_4^+$, $[C(O)O]^-M_a^+$ hoặc $[C(O)O]^{-1/2}M_{ea}^{2+}$, trong

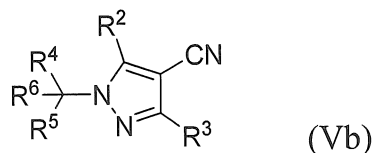
đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ; và trong đó các phần tử thể R ở nguyên tử nitơ độc lập với nhau được chọn từ H, C_1 - C_{10} -alkyl, phenyl và phenyl- C_1 - C_4 -alkyl.

Nếu R^c cùng với nhóm $C(O)O$ tạo thành muối, muối này tốt hơn là được chọn từ $[C(O)O]^-NH_4^+$, $[C(O)O]^-Na^+$, $[C(O)O]^-K^+$, $[C(O)O]^-1/2Ca^{2+}$ và $[C(O)O]^-1/2Mg^{2+}$, và đặc biệt tốt hơn là $[C(O)O]^-Na^+$. Nếu R^c cùng với nhóm $C(O)O$ tạo thành muối, muối này cần được hiểu là muối carboxylat, trong đó điện tích âm được chuyển vị trong nhóm carboxylat $[C(O)O]^-$.

Nếu R^c được chọn sao cho nhóm $C(O)OR^c$ là nhóm este, ưu tiên nếu R^c là C_1 - C_4 -alkyl hoặc benzyl, tốt hơn nữa là, etyl hoặc tert-butyl.

Được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế nếu R^c được chọn sao cho nhóm $C(O)OR^c$ là nhóm este. Trong trường hợp này, nhóm C_1 - C_4 -alkyl hoặc benzyl este là được đặc biệt ưu tiên.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Vb hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $CH(CH_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

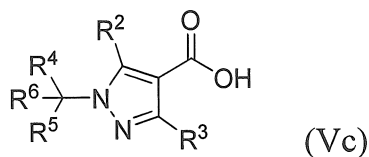
R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $CHFCH_3$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN- cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH₂- cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$, và R^6 là H.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Vc hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

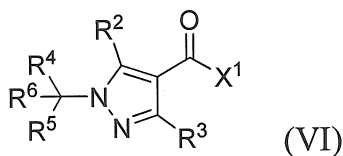
R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là

H.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VI hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là

H;

và trong đó

X^1 là nhóm rời chuyển.

Các nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm các nhóm rời chuyển, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này trong trường hợp của dẫn xuất axit carboxylic được hoạt hóa.

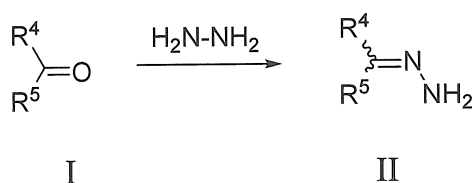
Ví dụ, X^1 có thể là nhóm rời chuyển, dựa trên chất phản ứng liên hợp peptit. Các chất phản ứng liên hợp peptit thích hợp được mô tả bởi Han et al. trong ấn phẩm: Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. Trong trường hợp này, N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic clorua (BOP-Cl) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) là được ưu tiên theo sáng chế.

Ngoài ra, X^1 có thể là nhóm rời chuyển được chọn từ este có hoạt tính, azit và halogen.

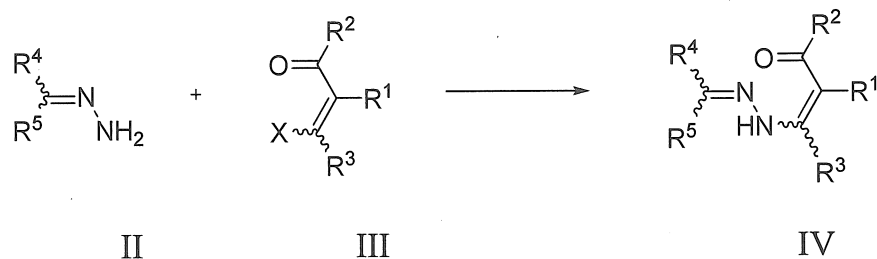
Tốt hơn là, X^1 được chọn từ halogen, N_3 , p-nitrophenoxy và pentaflorophenoxy, và tốt hơn nữa là, X^1 là halogen, và đặc biệt tốt hơn là X^1 là Cl.

Như đã được nêu ở trên, quy trình theo sáng chế bao gồm điều chế hợp chất có công thức V bằng cách đóng vòng hợp chất có công thức IV bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm R^6 . Bước phản ứng này tạo ra các lợi ích sáng chế, cụ thể tạo ra hợp chất có công thức V đa năng và thuận tiện, do đó tốt hơn là đảm bảo tính chọn lọc vùng. Tốt hơn là, quy trình theo sáng chế cũng bao gồm điều chế hợp chất có công thức IV, sao cho cụ thể trình tự phản ứng của các bước (b) và (c) hoặc các bước (a), (b) và (c) sau được bao gồm bởi sáng chế:

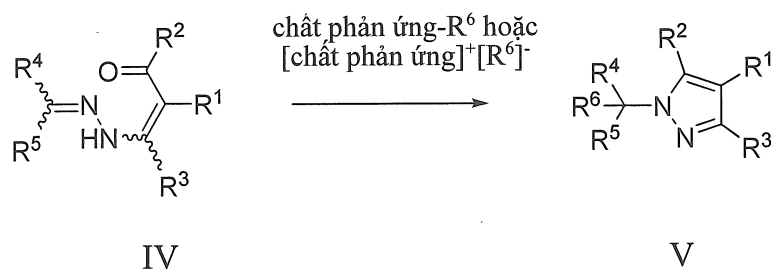
(a) I $\rightarrow$ II:



(b) II + III $\rightarrow$ IV:



(c) IV $\rightarrow$ V:



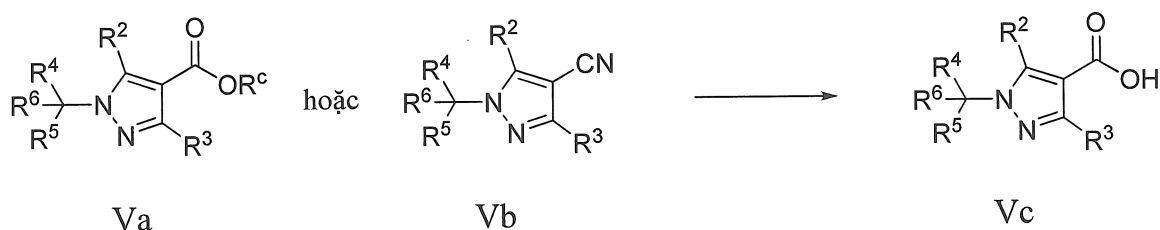
Cần phải nhấn mạnh rằng các bước phản ứng trên đây không chỉ có thể được thực hiện một cách riêng rẽ, tức là có bước tách riêng hợp chất có công thức II và IV, mà các bước phản ứng cũng có thể được thực hiện trong phản ứng một bình, tức là không có bước tách riêng hợp chất có công thức II và/hoặc IV. Một tùy chọn là các bước (a), (b) và (c) được kết hợp trong phản ứng một bình, ví dụ bằng cách kết hợp hợp chất có công thức I với hydrazin, sao cho trước tiên, hợp chất có công thức II được tạo thành in situ, sau đó bổ sung hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công thức IV in situ, và sau đó bổ sung chất phản ứng chứa nhóm R^6 để tạo ra hợp chất có công thức V. Tùy chọn khác là các bước (a) và (b) được thực hiện trong phản ứng một bình và hợp chất có công thức IV được tách riêng, và sau đó bước (c) được tiến hành và tùy chọn khác nữa là bước (a) được thực hiện như bước thứ nhất và hợp chất có công thức II được tách riêng, và sau đó các bước (b) và (c) được tiến hành trong phản ứng một bình.

Ngoài ra, cần phải nhấn mạnh rằng các phản ứng có thể được thực hiện ở mức kỹ thuật. Tốt hơn là, các chất phản ứng được biến đổi ngang bằng nhau và chỉ quan sát thấy độ sai lệch rất nhỏ đối với hiệu suất.

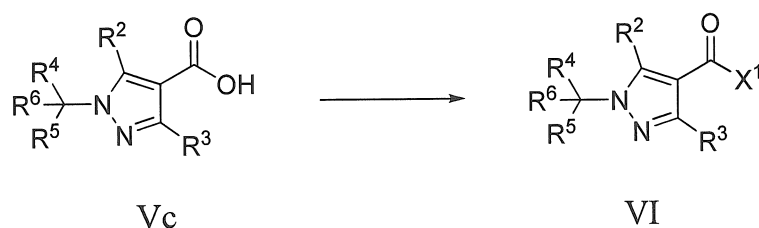
Như cũng đã được bàn luận trên đây, hợp chất có công thức V là công cụ phản ứng đa năng để điều chế chất có hoạt tính diệt loài gây hại. Ví dụ, nếu hợp chất có công thức V là hợp chất có công thức Va hoặc Vb, các hợp chất này có

thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức Vc. Hợp chất có công thức Vc, mà có thể thu được từ hợp chất có công thức Va hoặc Vb hoặc dưới dạng sản phẩm phản ứng của bước phản ứng (c) nêu trên, có thể được chuyển hóa tiếp thành hợp chất có công thức VI. Trong bước phản ứng tiếp theo, thì hợp chất có công thức VIII có thể thu được. Do đó, trình tự phản ứng sau bao gồm bước (d), tốt hơn là bước (d) và bước (e), và đặc biệt tốt hơn là các bước (d), (e) và (f), có thể được thực hiện tiếp theo trình tự phản ứng trên đây theo sáng chế.

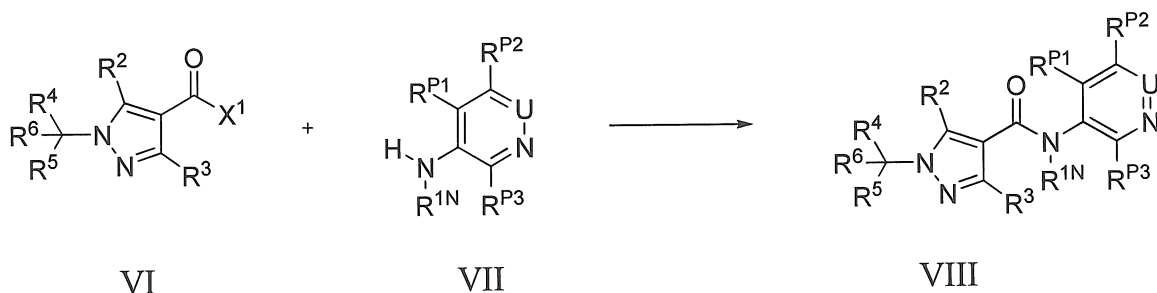
(d) Va hoặc Vb $\rightarrow$ Vc:



(e) Vc $\rightarrow$ VI:



(f) VI + VII $\rightarrow$ VIII:



Lưu ý rằng cả bước (e) và (f) có thể được thực hiện dưới dạng phản ứng một bình sao cho hợp chất được hoạt hóa VI không cần phải được tách riêng trước phản ứng amit hóa.

Các bước phản ứng trên đây của quy trình theo sáng chế sẽ được mô tả sau đây trong bản mô tả này, trong đó đề cập đến bước (a), (b), (c), (d), (e) và (f) như được nêu trên đây với bước (c) là bước thiết yếu của quy trình theo sáng chế.

Các bước phản ứng của quy trình theo sáng chế như được mô tả sau đây trong bản mô tả này được thực hiện trong các bình phản ứng thông thường đối với các phản ứng này, các phản ứng này được tiến hành theo cách liên tục, bán liên tục hoặc theo mẻ.

Nhìn chung, các phản ứng cụ thể sẽ được tiến hành dưới áp suất khí quyển. Tuy nhiên, các phản ứng này cũng có thể được tiến hành dưới áp suất khí quyển.

Nhiệt độ và thời gian của phản ứng có thể thay đổi trong khoảng rộng, mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết từ các phản ứng tương tự. Nhiệt độ thường phụ thuộc vào nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các phản ứng khác tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng, tức là ở nhiệt độ khoảng 25°C, hoặc trong điều kiện lạnh đá, tức là ở nhiệt độ khoảng 0°C. Việc kết thúc phản ứng có thể được theo dõi bởi các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ sắc ký lớp mỏng hoặc HPLC.

Trừ khi có quy định khác, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, được sử dụng trong các phản ứng, nằm trong khoảng từ 0,2:1 đến 1:0,2, tốt hơn là từ 0,5:1 đến 1:0,5, tốt hơn nữa là từ 0,8:1 đến 1:0,8. Tốt hơn là, các lượng đẳng mol được sử dụng.

Trừ khi có quy định khác, các chất phản ứng về nguyên tắc có thể được tiếp xúc với nhau theo trình tự mong muốn bất kỳ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết khi nào chất phản ứng hoặc chất phản ứng là nhạy với ẩm, vì vậy phản ứng phải được tiến hành dưới khí bảo vệ như dưới môi trường khí nitơ, và phải sử dụng các dung môi đã được làm khô.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng biết việc xử lý tốt nhất hỗn hợp phản ứng sau khi kết thúc phản ứng.

Trong phần sau, quy trình theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn.

Các điều kiện phản ứng đối với bước (a) của quy trình là như sau.

Trong bước (a) của quy trình theo sáng chế, hợp chất có công thức I được phản ứng với hydrazin để tạo ra hợp chất có công thức II. Phản ứng này tạo thành hydrazon, có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể, phản ứng có thể được tiến hành bởi quy trình, trong đó hydrazin monohydrat hoặc dung dịch chứa hydrazin, được phản ứng với hợp chất có công thức I trong sự vắng mặt của dung môi hoặc trong dung môi gốc nước hoặc dung môi hữu cơ, trong đó chất xúc tác bazơ hoặc axit tùy ý có thể có mặt.

Theo phương án được ưu tiên phản ứng được tiến hành trong sự vắng mặt của dung môi.

Theo phương án được ưu tiên phản ứng được tiến hành trong sự vắng mặt của chất xúc tác.

Nhiệt độ phản ứng thích hợp đối với phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C, tốt hơn là từ 15°C đến 50°C, tốt hơn nữa là từ 20 đến 25°C. Trong một số trường hợp nhất định, được ưu tiên nếu bắt đầu ở nhiệt độ thấp hơn nằm trong khoảng từ 20 đến 25 °C trong khoảng 1 giờ và sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ cao hơn nằm trong khoảng từ 50 đến 80°C. Trong các trường hợp khác, được ưu tiên nếu bắt đầu ở nhiệt độ trung bình nằm trong khoảng từ 30 đến 50°C trong khoảng 1 giờ và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C.

Thời gian phản ứng tổng cộng có thể thay đổi trong khoảng rộng, ví dụ từ 1 giờ đến 3 ngày. Do đó, ưu tiên nếu phản ứng được theo dõi bằng phương pháp phân tích và kết thúc sau khi chuyển hóa hoàn toàn hợp chất có công thức I thành công thức II.

Hợp chất có công thức I là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như đã được nêu ở trên, hydrazin tốt hơn là được cung cấp ở dạng monohydrat hoặc ở dạng dung dịch chứa monohydrat này trong nước. Nồng độ được

ưu tiên đối với dung dịch hydrazin monohydrat gốc nước nằm trong khoảng từ 45 đến 100 % khối lượng, tốt hơn là từ 60 đến 100 % khối lượng, ví dụ, từ 80 đến 100 % hoặc từ 70 đến 90 % khối lượng hydrazin monohydrat tính theo tổng khối lượng của dung dịch. Tốt hơn là, hydrazin được sử dụng dưới dạng 100 % hydrazin monohydrat hoặc dưới dạng dung dịch gốc nước của hydrazin monohydrat với nồng độ khoảng 80 % khối lượng hydrazin monohydrat tính theo tổng khối lượng của dung dịch.

Tốt hơn là, hydrazin được sử dụng ít nhất với lượng tỷ lệ. Tốt hơn là, hydrazin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10,0 mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0 mol, tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 1,5 mol, cho mỗi mol của hợp chất có công thức I.

Vì các lý do thực tiễn, ưu tiên nếu hợp chất có công thức I được bổ sung vào hydrazin monohydrat hoặc dung dịch của nó và không phải ngược lại, vì vậy tránh được lượng dư hợp chất có công thức I so với hydrazin có mặt trong hỗn hợp phản ứng trong quá trình trộn hai thành phần này.

Nếu dung môi có mặt, ưu tiên nếu dung môi này là dung môi hữu cơ, hoặc là dung môi không proton hoặc dung môi proton hoặc hỗn hợp của nó. Các dung môi không proton thích hợp bao gồm các dung môi thơm, ete, hoặc hỗn hợp của nó. Các dung môi thơm được ưu tiên là ví dụ benzen, toluen, xylen (ortho-xylen, meta-xylen hoặc para-xylen), mesitylen, clobenzen, 1,2-diclobenzen, 1,3-diclobenzen, 1,4-diclobenzen, hoặc hỗn hợp của nó. Ete được ưu tiên là các ete mạch hở hoặc mạch vòng, cụ thể dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của nó. Các dung môi proton thường được ưu tiên làm dung môi. Các dung môi proton thích hợp là C₁-C₄-alkanol như metanol, etanol, propanol và isopropanol, C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol, và ete alkanol như dietylen glycol, và hỗn hợp của nó. Được đặc biệt ưu tiên là C₁-C₄-alkanol, ví dụ metanol, etanol, isopropanol, butanol, hoặc hỗn hợp của nó, cụ thể là etanol.

Phản ứng cũng có thể được thực hiện trong sự có mặt của chất xúc tác axit hoặc bazơ. Chất xúc tác axit được ưu tiên bao gồm HCl trong H₂O, HCl trong MeOH, HCl trong dioxan; H₂SO₄, H₃PO₄ và muối của H₂SO₄ và H₃PO₄; axit sulfonic thơm như axit toluen sulfonic; axit alkylsulfonic, như axit methyl sulfonic; axit carboxylic thơm như axit benzoic; axit alkylcarboxylic như axit axetic; muối của kim loại đất hiếm; và axit Lewis như BF₃, BF₃ x OEt₂, BF₃ x SMe₂, TiCl₄, Ti(OiPr)₄. Chất xúc tác axit được ưu tiên là axit axetic. Chất xúc tác bazơ được ưu tiên bao gồm BaO, CaO, MgCO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ và NEt₃. Chất xúc tác bazơ được ưu tiên là BaO.

Chất xúc tác axit hoặc bazơ tốt hơn là được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5 mol, tốt hơn nữa là từ 0,02 đến 0,3 mol, cho mỗi mol của hợp chất có công thức I. Đối với chất xúc tác axit, lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,2 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức I có thể được ưu tiên. Đối với chất xúc tác bazơ, lượng nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,25 hoặc từ 0,2 đến 0,3 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức I có thể được ưu tiên.

Các điều kiện phản ứng đối với bước (b) của quy trình theo sáng chế là như sau.

Trong bước (b), hợp chất có công thức II được phản ứng với hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công thức IV. Phản ứng này tương ứng với phản ứng thế ở hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β chứa nhóm rời chuyển ở vị trí β với hydrazon tác dụng làm chất ái nhân. Phản ứng có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể, phản ứng có thể được tiến hành bởi quy trình, trong đó hợp chất có công thức II được phản ứng với hợp chất có công thức III trong sự vắng mặt của dung môi hoặc trong dung môi hữu cơ, trong đó chất xúc tác bazơ tùy ý có thể có mặt.

Nhiệt độ phản ứng thích hợp đối với phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15°C đến 40°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C. Thường được ưu tiên nếu hợp chất có công thức

II và III được trộn với nhau ở nhiệt độ dưới 0°C , tốt hơn là khoảng -20°C , và sau đó, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng đã được xác định ở trên.

Thời gian phản ứng tổng cộng có thể thay đổi trong khoảng rộng, ví dụ từ 1 giờ đến 1 ngày, tốt hơn là từ 3 đến 12 giờ.

Hợp chất có công thức II có thể được tạo ra dưới dạng sản phẩm thô của bước (a), tức là không thực hiện bước tinh chế bất kỳ trước bước (b), hoặc dưới dạng một phần của hỗn hợp phản ứng thu được trong bước (a), mà hợp chất có công thức III sau đó có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này.

Hợp chất có công thức III là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức III được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10,0 mol, tốt hơn là từ 0,8 to 1,5 mol, tốt hơn nữa là từ 0,9 đến 1,3 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức II.

Nếu dung môi có mặt, ưu tiên nếu dung môi này là dung môi hữu cơ, hoặc là dung môi không proton hoặc dung môi proton hoặc hỗn hợp của nó. Dung môi không proton thích hợp bao gồm dung môi thơm, ete, hoặc hỗn hợp của nó. Các dung môi thơm được ưu tiên là ví dụ benzen, toluen, xylen (ortho-xylen, meta-xylen hoặc para-xylen), mesitylen, clobenzen, 1,2-diclobenzen, 1,3-diclobenzen, 1,4-diclobenzen, hoặc hỗn hợp của nó. Ete được ưu tiên là các ete mạch hở và mạch vòng, cụ thể là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của nó. Ete mạch hở đặc biệt thích hợp là, ví dụ, MTBE. Dung môi proton thường được ưu tiên làm dung môi. Dung môi proton thích hợp là C_1 - C_4 -alkanol như metanol, etanol, propanol và isopropanol, C_2 - C_4 -alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol, và ete alkanol như dietylen glycol, và hỗn hợp của nó. Được đặc biệt ưu tiên là C_1 - C_4 -alkanol, ví dụ metanol, etanol, isopropanol, butanol, hoặc hỗn hợp của nó, cụ thể etanol.

Về nguyên tắc, phản ứng có thể được thực hiện một cách dễ dàng mà không cần sử dụng chất xúc tác. Tuy nhiên, phản ứng cũng có thể được thực hiện

trong sự có mặt của chất xúc tác bazơ. Chất xúc tác bazơ được ưu tiên bao gồm BaO, CaO, MgCO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ và NEt₃.

Nếu chất xúc tác bazơ được sử dụng, lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0 mol, cho mỗi mol của hợp chất có công thức II được ưu tiên.

Các điều kiện phản ứng đối với bước (c) của quy trình theo sáng chế là như sau.

Trong bước (c), hợp chất có công thức IV được phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm R⁶ để thu được hợp chất có công thức V. Các điều kiện phản ứng được mô tả sau đây trong bản mô tả này. Cụ thể, phản ứng có thể được tiến hành bởi quy trình, trong đó hợp chất có công thức IV được phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm R⁶ trong sự có mặt của dung môi, trong đó chất xúc tác axit hoặc chất xúc tác kim loại tùy ý có thể có mặt.

Việc lựa chọn dung môi tùy thuộc vào loại chất phản ứng chứa nhóm R⁶. Nhìn chung, dung môi hữu cơ bao gồm dung môi không proton, như dung môi thơm, ete hoặc hỗn hợp của nó, và dung môi proton có thể được sử dụng. Các dung môi thơm được ưu tiên là, ví dụ, benzen, toluen, xylen (ortho-xylen, meta-xylen hoặc para-xylen), mesitylen, clobenzen, 1,2-diclobenzen, 1,3-diclobenzen, 1,4-diclobenzen, hoặc hỗn hợp của nó. Ete được ưu tiên là các ete mạch hở và mạch vòng, cụ thể dietyl ete, methyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của nó. Dung môi proton được ưu tiên là C₁-C₄-alkanol như metanol, etanol, propanol và isopropanol, C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol, và ete alkanol như dietylen glycol, và hỗn hợp của nó. Được đặc biệt ưu tiên là C₁-C₄-alkanol, ví dụ metanol, etanol, isopropanol, butanol, hoặc hỗn hợp của nó.

Nếu chất phản ứng là tác nhân khử, tốt hơn là chất cho hydrua dạng ion, dung môi hữu cơ proton có thể được ưu tiên. Dung môi proton thích hợp bao gồm C₁-C₄-alkanol như metanol, etanol, propanol và isopropanol, C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol, và ete alkanol như dietylen glycol,

và hỗn hợp của nó. Được đặc biệt ưu tiên là C₁-C₄-alkanol, ví dụ metanol, etanol, isopropanol, butanol, hoặc hỗn hợp của nó, cụ thể metanol, etanol và isopropanol. Nếu tác nhân khử là chất cho hydrua dạng ion có tính phản ứng cao hơn, như trong trường hợp của Li⁺[AlH₄]⁻, có thể được ưu tiên nếu dung môi là dung môi hữu cơ không proton, ví dụ dung môi ete như dietyl ete, metyl-tert-butyl ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của nó. Dung môi ete như các dung môi được liệt kê trên đây cũng được ưu tiên, nếu chất phản ứng là chất cho hydrua dạng không ion.

Mặt khác, dung môi proton như được đề cập trên đây lại được ưu tiên, nếu chất cho electron được sử dụng kết hợp với proton để tác dụng làm tác nhân khử vì proton được yêu cầu để tạo thành các gốc hydro in situ.

Nếu chất phản ứng là tác nhân kim loại hữu cơ, dung môi hữu cơ không proton thường được ưu tiên. Dung môi không proton thích hợp bao gồm hydrocacbon béo, xyclohydrocacbon béo, alkan được halogen hóa, hydrocacbon thơm, ete mạch hở, ete vòng, este, cacbonat béo hoặc vòng béo, cụ thể dung môi thơm và ete mạch hở và vòng. Dung môi không proton được ưu tiên là các ete mạch hở và mạch vòng. Ete mạch hở được ưu tiên là dietyl ete, mety-tert-butyl ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan và xyclopentylmetylete. Este vòng được ưu tiên là tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran và 1,4-dioxan.

Nếu chất phản ứng là chất phản ứng ái nhân, cả dung môi hữu cơ proton và không proton có thể được sử dụng. Dung môi proton như C₁-C₄-alkanol, cụ thể metanol, etanol và isopropanol, có thể được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng cũng tùy thuộc vào loại chất phản ứng chứa nhóm R⁶.

Nếu chất phản ứng là tác nhân khử, nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C, tốt hơn là từ 10°C đến 30°C, tốt hơn nữa là từ 20°C đến 25°C. Trong một số trường hợp nhất định, được ưu tiên nếu bắt đầu phản ứng ở nhiệt độ cao hơn, nằm trong khoảng từ 30°C đến 50°C và sau đó tiếp tục phản ứng ở nhiệt độ trong phòng.

Nếu chất phản ứng là chất phản ứng kim loại hữu cơ, nhiệt độ phản ứng thấp hơn nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C có thể thích hợp. Theo cách khác, nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C , tốt hơn là từ 10°C đến 30°C , tốt hơn nữa là từ 20 đến 25°C . Trong một số trường hợp nhất định được ưu tiên nếu bắt đầu ở nhiệt độ thấp hơn, khoảng -78°C , -20°C hoặc 0°C trong khoảng 1 giờ và sau đó để cho hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 25°C .

Nếu chất phản ứng là chất phản ứng ái nhân, nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C , tốt hơn là từ 10°C đến 30°C , tốt hơn nữa là từ 20 đến 25°C . Theo cách khác, có thể được ưu tiên nếu hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt, ví dụ đến nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C .

Thời gian phản ứng tổng cộng có thể thay đổi trong khoảng rộng, tốt hơn là từ 1 giờ đến 4 ngày, ví dụ từ 4 giờ đến 8 giờ, từ 10 đến 18 giờ, từ 24 giờ đến 48 giờ, hoặc từ 2 ngày đến 4 ngày. Do đó, ưu tiên nếu phản ứng được theo dõi bằng phương pháp phân tích và được kết thúc sau khi chuyển hóa hoàn toàn hợp chất có công thức IV thành hợp chất có công thức V.

Hợp chất có công thức IV có thể được tạo ra dưới dạng sản phẩm thô của bước (b), tức là không thực hiện bước tinh chế bất kỳ trước bước (c), hoặc dưới dạng một phần của hỗn hợp phản ứng thu được trong bước (b), mà chất phản ứng chứa nhóm R^6 sau đó có thể được bổ sung vào đó.

Chất phản ứng chứa nhóm R^6 là tốt hơn là được sử dụng ít nhất với lượng tỷ lệ, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10,0 mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức IV. Nếu chất phản ứng chứa nhiều hơn một nhóm R^6 , mà có thể được chuyển, cũng có thể đủ nếu sử dụng lượng cận lượng tỷ lệ, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 1,0 mol, tốt hơn là từ 0,5 đến ít hơn 1,0 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức IV. Do đó, về nguyên tắc, chất phản ứng có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10,0 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức IV. Tốt hơn là, chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến

2,0 mol, tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 1,5 mol, cho mỗi mol của hợp chất có công thức IV.

Nếu chất phản ứng chứa nhóm R^6 là ở dạng khí, ví dụ trong trường hợp của dihydro, chất phản ứng thường được sử dụng với lượng dư bằng cách tiến hành phản ứng trong môi trường khí của chất phản ứng chứa nhóm R^6 . Có thể áp dụng áp suất nhất định, tốt hơn là không vượt quá 100 bar (1.10^4 kPa) vì các lý do thực tiễn.

Chất phản ứng chứa nhóm R^6 có thể được bổ sung tất cả một lần hoặc theo từng phần nhỏ. Cụ thể đối với chất phản ứng là tác nhân khử, ví dụ chất cho hydrua dạng ion như $Na^+[B(CN)H_3]^-$, ưu tiên nếu chất phản ứng được cung cấp trong hai hoặc ba phần.

Nếu lượng chất phản ứng chứa nhóm R^6 được sử dụng tất cả một lần, vì các lý do thực tiễn, ưu tiên nếu chất có công thức IV được bổ sung vào chất phản ứng chứa nhóm R^6 .

Tương tự, nếu lượng chất phản ứng chứa nhóm R^6 được sử dụng theo từng phần nhỏ, ưu tiên nếu hợp chất có công thức IV được bổ sung vào phần thứ nhất của tác nhân khử. Thông thường, khoảng một nửa lượng chất phản ứng chứa nhóm R^6 được sử dụng trong trường hợp này. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong thời gian phản ứng nhất định nằm trong khoảng, ví dụ, từ 10 đến 18 giờ, và một hoặc hai phần nữa của chất phản ứng được bổ sung sau đó, sao cho tổng lượng chất phản ứng cuối cùng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó lại được khuấy trong khoảng thời gian phản ứng nhất định, ví dụ, từ 10 đến 18 giờ, từ 12 đến 24 giờ, hoặc từ 3 đến 4 ngày.

Trị số độ pH được ưu tiên cho phản ứng của hợp chất có công thức IV với chất phản ứng chứa nhóm R^6 , ví dụ chất cho hydrua dạng ion như $Na^+[B(CN)H_3]^-$, nằm trong khoảng từ 4 đến 6.

Nhìn chung, phản ứng có thể được thực hiện trong sự có mặt của chất xúc tác axit. Điều này được đặc biệt ưu tiên, nếu chất phản ứng chứa nhóm R^6 là tác nhân khử hoặc chất phản ứng ái nhân. Chất xúc tác axit được ưu tiên bao gồm

HCl trong H₂O, HCl trong MeOH, HCl trong dioxan; H₂SO₄, H₃PO₄ và muối của H₂SO₄ và H₃PO₄; axit sulfonic thơm như axit toluen sulfonic; axit alkylsulfonic, như axit metyl sulfonic; axit carboxylic thơm như axit benzoic; axit alkylcarboxylic như axit axetic; muối của kim loại đất hiếm; và axit Lewis như BF₃, BF₃ x OEt₂, BF₃ x SMe₂, TiCl₄, Ti(OiPr)₄. Chất xúc tác axit được ưu tiên còn bao gồm axit sulfonic thơm như axit toluen sulfonic; axit alkylsulfonic, như axit metyl sulfonic; axit carboxylic thơm như axit benzoic; axit alkylcarboxylic như axit axetic; axit haloalkylcarboxylic như axit trifloaxetic, và axit vô cơ như axit hydro clorua hoặc axit sulfuric trong metanol. Chất xúc tác axit được ưu tiên là axit axetic hoặc HCl trong MeOH. Axit axetic được đặc biệt ưu tiên.

Chất xúc tác axit tốt hơn nếu được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 5,0 mol, ví dụ từ 1,0 đến 2,0 mol hoặc từ 2,0 đến 4,0 mol, cho mỗi mol của hợp chất có công thức IV. Đối với axit axetic, lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức IV được ưu tiên, và đối với HCl trong MeOH, lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 mol cho mỗi mol của hợp chất có công thức IV được ưu tiên.

Theo cách khác hoặc ngoài ra, chất xúc tác kim loại có thể có mặt trong hỗn hợp phản ứng. Chất xúc tác kim loại thích hợp bao gồm Cu, Pd, Pt, Ni, Fe, Rh, Ru dưới dạng các nguyên tố hoặc ở dạng muối, và tinh khiết hoặc trên chất mang trợ. Chất xúc tác thích hợp bao gồm Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C và các chất xúc tác tương tự. Chất xúc tác kim loại được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C, Ru/C, Rh/C, và PtO₂, cụ thể từ Rayney-Nickel, Pd/C, Pt/C, và PtO₂.

Hợp chất có công thức V, mà có thể thu được theo bước (c) của quy trình theo sáng chế, có thể được tinh chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách chưng cất, nếu este có công thức Va được điều chế.

Các điều kiện phản ứng đối với bước (d) của quy trình theo sáng chế là như sau.

Trong bước (d), hợp chất có công thức Va hoặc Vb được chuyển hóa thành hợp chất có công thức Vc. Thông thường, phản ứng này có thể được hiểu là phản

ứng thủy phân vì este hoặc nitril được thủy phân để tạo ra axit tự do. Tuy nhiên, các phản ứng chuyển hóa khác của este hoặc nitril thành axit tự do, như chuyển hóa tert-butyl este thành axit tự do bằng cách bổ sung axit trifloaxetic, cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Nếu phản ứng theo bước (d) là phản ứng thủy phân, thì phản ứng có thể được tiến hành bởi quy trình, trong đó hợp chất có công thức Va hoặc Vb được phản ứng với nước ví dụ trong sự có mặt của bazơ hoặc trong sự có mặt của axit, hoặc bởi quy trình, trong đó hợp chất có công thức Va hoặc Vb được phản ứng với bazơ tan trong nước, tốt hơn là oxo-bazơ, trong dung môi gốc nước, hoặc bởi quy trình, trong đó hợp chất có công thức Va hoặc Vb được phản ứng với hydroxit trong dung môi hữu cơ hoặc gốc nước proton. Các phản ứng thủy phân như vậy có thể được tiến hành theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Được ưu tiên theo sáng chế nếu bước (d) được tiến hành bằng cách hòa tan hợp chất có công thức Va trong dung môi proton, dung môi gốc nước như nước hoặc trong dung môi hữu cơ proton, như C₁-C₄-alkanol, ví dụ metanol, etanol hoặc isopropanol, và bổ sung hydroxit.

Hydroxit thích hợp bao gồm hydroxit kim loại kiềm như lithi, natri hoặc kali hydroxit, và hỗn hợp của nó. Natri hydroxit được đặc biệt ưu tiên.

Ưu tiên nếu natri hydroxit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 2,0 đến 6,0 mol, ví dụ 2,0 đến 3,0 mol hoặc từ 5,0 đến 6,0 mol, cho mỗi mol của hợp chất có công thức Va.

Nhiệt độ phản ứng thích hợp có thể thay đổi từ 20 đến 100°C, ví dụ từ 20 đến 25°C hoặc từ 50 đến 100°C.

Thời gian phản ứng có thể thay đổi từ 1 giờ đến 2 ngày, ví dụ từ 1 đến 3 giờ hoặc từ 12 giờ đến 24 giờ hoặc từ 1 đến 2 ngày.

Sự chuyển hóa hợp chất có công thức Va thành hợp chất có công thức Vc có thể được tăng cường, và sự chuyển hóa hoàn toàn có thể được đảm bảo một cách dễ dàng hơn, nếu rượu, được tạo thành trong quá trình thủy phân hợp chất

có công thức Va, được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng, ví dụ bằng cách chưng cất.

Sự chuyển hóa hợp chất có công thức Vb thành hợp chất có công thức Vc được tiến hành thuận lợi trong môi trường axit, tốt hơn là trong sự có mặt của H₂SO₄ hoặc trong sự có mặt của HCl trong MeOH. Để làm hợp chất trung gian, hợp chất iminoeste được tạo thành, mà sau đó được thủy phân thành axit mong muốn có công thức Vc.

Hợp chất có công thức Vc thu được có thể được tinh chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách kết tinh trong các điều kiện pH thích hợp.

Các điều kiện phản ứng đối với bước (e) và (f) của quy trình là như sau.

Trong bước (e), hợp chất có công thức Vc được hoạt hóa bằng cách chuyển hóa nó thành dẫn xuất axit được hoạt hóa có công thức VI.

Chất phản ứng liên hợp peptit thích hợp, mà có thể được sử dụng để đưa vào nhóm rời chuyển X¹ của hợp chất có công thức VI bắt đầu từ hợp chất có công thức V, được mô tả bởi Han et al. trong ấn phẩm: Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467. Liên quan đến điều này, N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic clorua (BOP-Cl) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexafluorophosphat (HATU) được ưu tiên theo sáng chế.

Ngoài sự chuyển hóa hợp chất có công thức Vc thành dẫn xuất axit được hoạt hóa có công thức VI theo cách thức của các chất phản ứng liên hợp peptit này, cũng đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này về cách mà nhóm rời chuyển như halogen, N₃, p-nitrophenoxy và pentafluorophenoxy có thể được đưa vào hợp chất có công thức Vc để tạo ra hợp chất có công thức VI tương ứng. Liên quan đến điều này, tham khảo WO 2009/027393 và WO 2010/034737.

Hợp chất có công thức VI có thể được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất có công thức VIII hoặc được tách riêng. Tuy nhiên, ưu tiên nếu hợp chất có công thức VI được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất có công thức VIII.

Việc chuyển hóa hợp chất có công thức VI thành hợp chất có công thức VIII bằng cách cho hợp chất có công thức VI phản ứng với hợp chất có công thức VIII đã được mô tả trong WO 2009/027393 và WO 2010/034737.

Ví dụ thực hiện sáng chế

I. Xác định đặc điểm

Việc xác định đặc điểm có thể được tiến hành bằng sắc ký lỏng cao áp/đo khối phổ kết hợp (HPLC/MS), bằng NMR hoặc bằng điểm nóng chảy của chúng.

HPLC/MS: các phương pháp A), B), C) và D) sau đây đã được sử dụng, và sẽ được đề cập đến dưới đây.

A) Phenomenex Kinetex 1,7 μ m XB-C18 100A; 50 x 2,1 mm; pha động: A: nước + 0,1% axit trifloaxetic (TFA); B: axetonitril (MeCN) + 0,1% TFA; gradien: 5-100% B trong 1,50 phút; 100% B 0,20 phút; dòng chảy: 0,8-1,0 mL/phút trong 1,50 phút ở nhiệt độ 60°C. Phương pháp MS: ESI dương tính.

B) Gradien là 10-80% B trong 1,15 phút có giữ ở 90% B trong 0,4 phút, 80-10% B trong 0,01 phút, và sau đó giữ ở 10% B trong 0,54 phút (tốc độ dòng 1,0 mL/phút). Pha động A là 0,0375% TFA trong nước, pha động B là 0,018% TFA trong MeCN. Nhiệt độ cột là 40°C. Cột được sử dụng cho sắc ký là cột 2,1 x 30 mm Halo C18 (hạt 2,7 μ m). Phương pháp MS: ESI dương tính.

C) Gradien là 10-80% B trong 1,15 phút có giữ ở 90% B trong 0,4 phút, 80-10% B trong 0,01 phút, và sau đó giữ ở 10% B trong 0,54 phút (tốc độ dòng 1,0 mL/phút). Pha động A là 0,0375% TFA trong nước, pha động B là 0,018% TFA trong MeCN. Nhiệt độ cột là 40°C. Cột được sử dụng cho sắc ký là cột 2,0 x 30 mm phenomenex Luna-C18 (hạt 3 μ m). Phương pháp MS: ESI dương tính.

D) Gradien là 5-95% B trong 0,7 phút, 95-95% B trong 0,45 phút, 95-5% B trong 0,01 phút, và sau đó giữ ở 0% B trong 0,44 phút (tốc độ dòng 1,5 mL/phút). Pha động A là 0,0375% TFA trong nước, pha động B là 0,018% TFA trong MeCN. Nhiệt độ cột là 40°C. Cột được sử dụng cho sắc ký là cột Chromolith Flash RP-18e 25-2mm. Phương pháp MS: ESI dương tính.

$^1\text{H-NMR}$: Các tín hiệu được xác định đặc điểm bằng sự chuyển dịch hóa học (phần triệu) so với tetrametylsilan, bằng độ bội của chúng và bằng tính nguyên khối của chúng (số lượng nguyên tử hydro tương đối được đưa ra). Các chữ viết tắt sau được sử dụng để xác định đặc điểm độ bội của các tín hiệu: m = vạch bội, q = vạch bốn, t = vạch ba, d = vạch đôi và s = vạch đơn.

Các chữ viết tắt được sử dụng là: h là giờ, min là phút và nhiệt độ trong phòng nằm trong khoảng từ 20-25°C.

II. Các ví dụ điều chế

Ví dụ 1 (Bước (a)): 1-xyclohexylpropan-2-on hydrazon

Hỗn hợp của 1-xyclohexylpropan-2-on (10 g), hydrazin monohydrat (4,3 g), bari oxit (2,8 g) và etanol (100 ml) được hồi lưu trong 14 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dietyl ete (120 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (9,0 g, hiệu suất khoảng 82%).

Ví dụ 2 (Bước (b)): etyl 2-[[2-(2-xyclohexyl-1-metyl-etyliden)hydrazino]metylen]-3-oxo-butanoat

1-xyclohexylpropan-2-on hydrazon thô (9,0 g) trong etanol (20 ml) được bổ sung vào etyl 2-(etoxymetylen)-3-oxo-butanoat (11 g) trong etanol (80 ml) ở nhiệt độ -20°C trong 40 phút. Sau 30 phút, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 3 (bước (c)): etyl 1-(2-xyclohexyl-1-metyl-etyl)-5-metyl-pyrazol-4-carboxylat

Axit axetic (4,3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng từ bước 2. Natri xyanoborohydrua (2,4 g) được bổ sung từng phần nhỏ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, axit axetic thêm nữa (2,5 ml) và natri xyanoborohydrua thêm nữa (1,1 g) được bổ sung. Sau khi khuấy qua đêm, axit axetic thêm nữa (3 ml) và natri xyanoborohydrua thêm nữa (2,0 g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ và sau đó được cô trong chân không. Nước (80 ml) được bổ sung vào phần cặn, và pha nước được chiết ba lần

bằng tert-butyl methyl ete. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô nêu trong tiêu đề (17 g, độ tinh khiết khoảng 80%, hiệu suất khoảng 84% trong 2 bước).

Ví dụ 4 (bước (d)): Axit 1-(2-xyclohexyl-1-metyl-etyl)-5-metyl-pyrazol-4-carboxylic

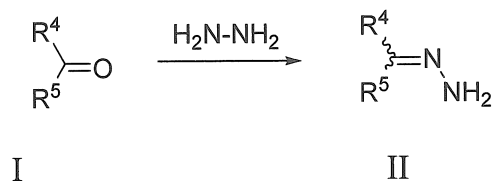
Hỗn hợp của etyl 1-(2-xyclohexyl-1-metyl-etyl)-5-metyl-pyrazol-4-carboxylat thô (17 g, độ tinh khiết khoảng 80%), dung dịch natri hydroxit gốc nước (2 M, 56 ml) và etanol (150 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và sau đó được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn, và pha nước được chiết ba lần bằng tert-butyl methyl ete. Axit clohydric đặc được bổ sung trong điều kiện lạnh đá để điều chỉnh độ pH đến khoảng 4. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, được nghiền thành bột với tert-butyl methyl ete và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề mục này (5,3 g, hiệu suất khoảng 43%, hiệu suất 30% trong tất cả 4 bước). ¹H-NMR (d₆-DMSO): 7,76 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,70 (d, 11,3 Hz, 1H), 1,66-1,43 (m, 5H), 1,31 (d, 6,6 Hz, 3H), 1,09 (m, 3H), 0,89 (m, 3H).

Theo quy trình phản ứng 4 bước nêu trên để điều chế hợp chất có công thức V.c bằng cách tiến hành

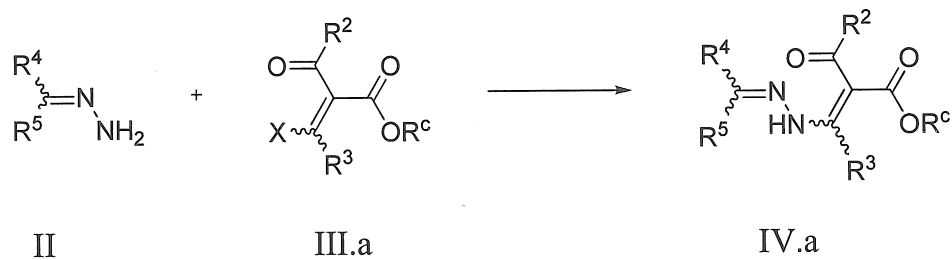
- bước (a) để tạo ra hợp chất có công thức II (Ví dụ 1),
- bước (b) để tạo ra hợp chất có công thức IV (Ví dụ 2),
- bước (c) để tạo ra hợp chất có công thức Va (Ví dụ 3), và
- bước (d) để tạo ra hợp chất có công thức Vc (Ví dụ 4),

Nhiều hợp chất có công thức V.a và V.c khác nhau đã được điều chế. Phân tử thể liên quan của hợp chất có công thức V.c và tiền chất của nó được liệt kê trong bảng D sau đây. Ngoài ra, hiệu suất và số liệu HPLC/MS phân tích được đưa ra. Sơ đồ phản ứng liên quan được mô tả dưới đây.

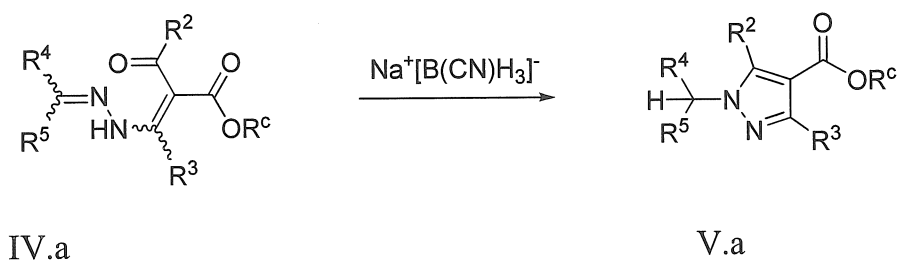
Bước (a):



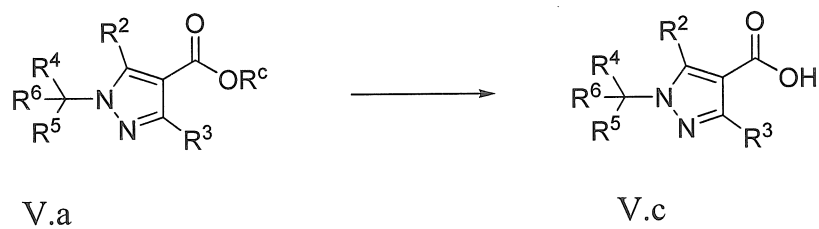
Bước (b):



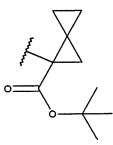
Bước (c):

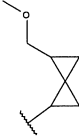
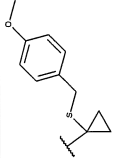
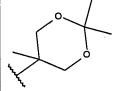


Bước (d):



Bảng D

#	R ⁵	R ⁴	R ^c trong V.a	R ²	R ³	X trong III.a	Hiệu suất I→V.a [%]	V.a RT [phút]	Phương pháp	V.a m/z [MH] ⁺	V.c RT [phút]	Phương pháp	V.c m/z [MH] ⁺
1	CH ₃	CH(CH ₃)OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	55	0,846	A	227,1	0,590	A	199,2
2	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	12	0,870	A	227,2	n/a	n/a	n/a
3	CH ₃	1-CN-cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	n/a	0,961	A	248,3	n/a	n/a	n/a
4	CH ₃	CH(CH ₃)SCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	18	1,332	A	298,8	n/a	n/a	n/a
5	CH ₃	2-furyl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	5	1,064	A	249,5	n/a	n/a	n/a
6	CH ₃	2-furyl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	OCH ₂ CH ₃	3	1,091	A	302,8	n/a	n/a	n/a
7	CH ₂ CH ₂ C(F ₂)CH ₂ CH ₂		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	85	1,116	A	273,5	0,837	A	245,1
8	CH ₂ SCCH ₂ CH ₂ CH(CN)		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	35	0,894	A	280,0	n/a	n/a	n/a
9	CH ₃	CH(OCH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	85	1,002	A	257,5	0,709	A	228,8
10	CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ C ₆ H ₅)		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	16	1,189 1,225 ^a	A	314,8	n/a	n/a	n/a
11	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	86	1,276	A	265,3	1,061	A	237,4
12	CH ₃	1-C(O)NH ₂ -cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	24	0,841	A	265,8	0,582	A	238,4
13	CH ₃	CH ₂ cC ₆ H ₁₁	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	69	1,381	A	279,2	1,129	A	251,2
14	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	96	1,310	A	253,2	1,038	A	225,2
15	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	n/a	1,315	A	253,2	1,037	A	225,2
16	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CF ₃)		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	38	1,284	A	305,1	1,040	A	277,1
17	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	77	1,310	A	253,2	1,046	A	225,2
18	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	88	0,889	A	241,5	0,614	A	213,4
19	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	64	1,510	A	225,1	0,890	A	197,2
20	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	42	1,542 1,637 ^a	C	349,2	n/a	n/a	n/a

#	R ⁵	R ⁴	R ^c trong V.a	R ²	R ³	X trong III.a	Hiệu suất I→V.a [%]	V.a RT [phút]	Phương pháp	V.a m/z [MH] ⁺	V.c RT [phút]	Phương pháp	V.c m/z [MH] ⁺
21	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	35	1,385 1,431 ^a	C	293,2	1,111 1,150 ^a	B	265,2
22	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	58	1,579	C	375,1	n/a	n/a	n/a
23	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	22	1,308	C	255,2	0,965	B	227,2
24	CH ₃	2-Br-2-CH ₃ -cC ₃ H ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	39	0,885 0,910 ^a	D	315,1	n/a	n/a	n/a
25	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ OCH ₂		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	35	1,328	B	269,2	1,022	B	241,1
26	CH ₃	C(CH ₃) ₂ SCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	33	1,328	C	271,2	1,253	B	243,2
27	CH ₃	1-C(O)OC(CH ₃) ₃ -cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	39	0,934	D	323,2	n/a	n/a	n/a
28	cC ₃ H ₅	1-CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ -cC ₃ H ₄	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	44	0,947	D	369,2	n/a	n/a	n/a
29	cC ₃ H ₅	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	66	0,990	D	371,2	n/a	n/a	n/a
30	CH ₃		CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	28	0,835	D	311,2	1,077	B	283,3
31	CH ₃	CH ₂ OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	41	0,697	D	241,1	n/a	n/a	n/a
32	CH ₃	C(CH ₃)(CO ₂ CH ₂ CH ₃) (CH ₂) ₃ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	31	1,063	D	468,4	n/a	n/a	n/a
33	CH ₃	CH(CH ₃)OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	46	1,002	B	227,2	n/a	n/a	n/a
34	CH ₃	C(CH ₃) ₂ OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	74	0,784	D	269,2	n/a	n/a	n/a
35	CH ₃	CH(CH ₃)OH	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	69	0,757	D	255,2	n/a	n/a	n/a

^a hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang

Quy trình phản ứng của Ví dụ 1 đến 4 đề cập đến hợp chất với kiểu thể theo mục 13 của bảng D.

Hợp chất theo các mục còn lại được điều chế tương tự hoặc theo các điều kiện phản ứng được nêu ví dụ dưới đây liên quan đến một số mục nhất định của bảng D trên đây. Các điều kiện phản ứng được nêu ví dụ dưới đây không bị giới hạn ở các mục của bảng D mà chúng liên quan đến, nhưng cũng thích hợp để điều chế các hợp chất khác được bộc lộ trong bảng D.

Lưu ý rằng bước (a) và (b), bước (b) và (c) cũng được tiến hành trong phản ứng một bình trong quy trình điều chế một số hợp chất nhất định.

Các điều kiện phản ứng sau đối với bước (a), (b), (c) và (d) là thích hợp để điều chế các hợp chất được liệt kê trên đây (các chữ viết tắt: rt = nhiệt độ trong phòng, tức là từ 20 đến 25°C, rfx = nhiệt độ hồi lưu, tức là điểm sôi của dung môi; MeOH = metanol; EtOH = etanol; AcOH = axit axetic; MTBE = methyltertbutyl ete; eq = đương lượng).

Bước (a):

#	Tương ứng với mục x trong bảng D	Điều kiện
(a)-1	7	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1,2 đương lượng), BaO (0,02 đương lượng), I (2 g/1 đương lượng), MeOH (2 ml), rt, hồi lưu qua đêm
(a)-2	13	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1,2 đương lượng), BaO (0,26 đương lượng), EtOH (50 ml), I (10 g/1 đương lượng), rt, hồi lưu 14 giờ
(a)-3	1	I (10 g/1 đương lượng), BaO (0,26 đương lượng), EtOH (80 ml), 10-20°C, N ₂ H ₄ x H ₂ O (1,2 đương lượng), rt 1 giờ, 80°C qua đêm
(a)-4	12	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1 đương lượng), AcOH (0,17 đương lượng), I (262 g/1 đương lượng), EtOH (2200 ml), rt 3 ngày
(a)-5	8	N ₂ H ₄ x H ₂ O (10 g/1,2 đương lượng), EtOH (100 ml), I (262 g/1 đương lượng), EtOH (100 ml), rt qua đêm
(a)-6	10	I (3,6 g/1 đương lượng), BaO (0,26 đương lượng), EtOH (100 ml), rt, N ₂ H ₄ x H ₂ O (1,2 đương lượng), rt 3 ngày
(a)-7	19	MeOH (3,25 đương lượng), N ₂ H ₄ x H ₂ O (1,28 đương lượng), BaO (0,02 đương lượng), 33-47°C, I (2415 g/1 đương lượng), 25°C qua đêm

Bước (a) +(b):

#	Tương ứng với mục x trong bảng D	Điều kiện
(a)+(b)-1	3	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1 đương lượng), AcOH (0,1 đương lượng), I (1,376 g/1 đương lượng), EtOH (15 ml), rt qua đêm; III.a (6,15 g/1,2 đương lượng), rt qua đêm
(a)+(b)-2	14	N ₂ H ₄ x H ₂ O (1,2 đương lượng), BaO (0,26 đương lượng), EtOH (50 ml), rt, I (5 g/1 đương lượng), rfx qua đêm; III.a (1 đương lượng), EtOH (50 ml), -20°C, II (5,5 g/1 đương lượng), EtOH (20 ml), 30 phút -20°C, rt qua đêm

Bước (b):

#	Tương ứng với mục x trong bảng D	Điều kiện
(b)-1	9	III.a (1,1 đương lượng), EtOH (60 ml), rt, II (12,5 g/1 đương lượng), EtOH (40 ml), rt – 37°C, rt qua đêm
(b)-2	1	III.a (16,96 g/1 đương lượng), EtOH (70 ml), 0-10°C, II (9,3 g/1 đương lượng), EtOH (30 ml), rt qua đêm
(b)-3	12	III.a (450 g/1,51 đương lượng), EtOH (3000 ml), AcOH (8,5 ml), II (221 g/1 đương lượng), rt qua đêm
(b)-4	19	III.a (609 g/1 đương lượng), II (3818 g/1,09 đương lượng) trong MTBE (dng dịch 9,36%), 3 giờ rt-33°C qua đêm

Bước (b) + (c):

#	Tương ứng với mục x trong Bảng D	Điều kiện
(b)+(c)-1	16	III.a (0,83 g/1 đương lượng), EtOH (15 ml), -20°C, II (0,8 g/1 đương lượng), EtOH (5 ml), -20°C 30 phút, rt trong 3 ngày, AcOH (0,34 g/1,3 đương lượng), 0-5°C NaB(CN)H ₃ (0,28 g/1 đương lượng), rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (0,25 g), AcOH (0,4 ml), 6 giờ 40°C, rt qua đêm, 20ml isopropanol, AcOH (1,3 đương lượng), rt, NaB(CN)H ₃ (1 đương lượng), rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (0,15 g), AcOH (0,2 ml), 6 giờ 40°C, rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (0,1 g), 6 giờ 40°C, rt qua đêm
(b)+(c)-2	17	III.a (7,12 g/1 đương lượng), EtOH (50 ml), rt, II (4,9 g/1 đương lượng), EtOH (20 ml), rt qua đêm, AcOH (2,61 g/1,2 đương lượng), rt, NaB(CN)H ₃ (1,67 g/0,7 đương lượng), rt trong 3 ngày, isopropanol (100 ml), 10°C, AcOH (1,2 đương lượng), 10°C, NaB(CN)H ₃ (0,65

#	Tương ứng với mục x trong Bảng D	Điều kiện
		đương lượng), rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (0,5 g), AcOH (0,5 ml), 6 giờ 40°C, rt qua đêm
(b)+(c)-3	1	III.a (16,96 g/1 đương lượng), EtOH (70 ml), 0-10°C, II (9,3 g/1 đương lượng), EtOH (30 ml), rt qua đêm, EtOH (120 ml), AcOH (1,3 đương lượng), 10-17°C, NaB(CN)H ₃ (1 đương lượng), rt 3 ngày
(b)+(c)-4	8	III.a (7,55 g/1 đương lượng), EtOH (50 ml), -20°C, II (5,2 g/1 đương lượng), EtOH (20 ml), -20°C 30 phút, rt trong 3 ngày, MeOH (100 ml), AcOH (1,3 đương lượng), 0-5°C, NaB(CN)H ₃ (2,51 g/1 đương lượng), rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (1,2 g), AcOH (1,5 ml), 6 giờ 40°C, rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (1,5 g), AcOH (2 ml), 6 giờ 40°C, rt qua đêm, isopropanol (100 ml), NaB(CN)H ₃ (1 đương lượng), rt qua đêm
(b)+(c)-5	15	III.a (10,86 g/1 đương lượng), EtOH (80 ml), -20°C, II (9 g/1 đương lượng), EtOH (20 ml), -20°C 20 phút, rt qua đêm, AcOH (4,53 g/1,3 đương lượng), NaB(CN)H ₃ (2,37 g/0,65 đương lượng), rt qua đêm, 3 giờ 50°C, NaB(CN)H ₃ (1,1 g), AcOH (2,5 ml), rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (2 g), AcOH (3 ml), 3 giờ 50°C
(b)+(c)-6	13	III.a (10,86 g/1 đương lượng), EtOH (80 ml), -20°C, II (1 đương lượng), EtOH (20 ml), -20°C 30 phút, rt qua đêm, AcOH (4,53 g/1,3 đương lượng), rt, NaB(CN)H ₃ (2,37 g/0,65 đương lượng), rt qua đêm, 3 giờ 50°C, NaB(CN)H ₃ (1,1 g), AcOH (2,5 ml), 3 giờ 50°C, rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (2 g), AcOH (3 ml), 3 giờ 50°C
(b)+(c)-7	11	III.a (13,01 g/1 đương lượng), EtOH (60 ml), rt, II (1 đương lượng), EtOH (20 ml), rt qua đêm, AcOH (5,45 g/3,64 đương lượng), 0-5°C, NaB(CN)H ₃ (1,02 g/0,65 đương lượng), rt 3 ngày

Bước (c):

#	Tương ứng với mục x trong bảng D	Điều kiện
(c)-1	9	IV.a (27,9 g/1 đương lượng), isopropanol (100 ml), rt, NaB(CN)H ₃ (0,6 đương lượng), AcOH (1,2 đương lượng), rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (0,6 đương lượng), rt qua đêm
(c)-2	10	IV.a (1 g/1 đương lượng), EtOH (20 ml), rt, AcOH (2,4 đương lượng), NaB(CN)H ₃ (1,2 đương lượng), rt trong 3 ngày
(c)-3	17	IV.a (9,5 g/1 đương lượng), isopropanol (100 ml), 10°C, NaB(CN)H ₃ (0,65 đương lượng), AcOH (1,2 đương lượng) rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (0,5 g), AcOH (0,5 ml), 6 giờ 40°C, rt qua đêm
(c)-4	18	IV.a (18 g/1 đương lượng), MeOH (120 ml), AcOH (1,2 đương lượng), rt, NaB(CN)H ₃ (1 đương lượng), rt qua đêm
(c)-5	18	IV.a (15,7 g/1 đương lượng), isopropanol (100 ml), AcOH (1,25 đương lượng), rt, NaB(CN)H ₃ (1 đương lượng), rt trong 3 ngày, AcOH (2,5 ml), NaB(CN)H ₃ (1 g), 4 giờ 40°C, rt qua đêm

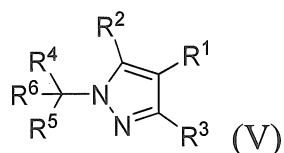
(c)-6	7	IV.a (1,9 g/1 đương lượng), 0-5°C, NaB(CN)H ₃ (0,65 đương lượng), AcOH (1,3 đương lượng), rt qua đêm, NaB(CN)H ₃ (0,3 đương lượng), rt trong 3 ngày
(c)-7	12	IV.a (100 g/1 đương lượng), MeOH (1400 ml), rt, NaB(CN)H ₃ (2,19 đương lượng), HCl (1N trong MeOH, 1000 ml), 40°C, rt qua đêm
(c)-8	19	IV.a (889 g/1 đương lượng), MeOH (3000 ml), AcOH (400 g), rt-30°C, NaB(CN)H ₃ (1,09 đương lượng), rt qua đêm

Bước (d):

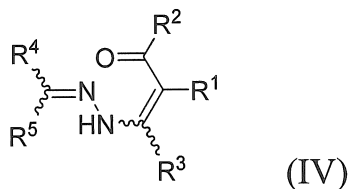
#	Tương ứng với mục x trong bảng D	Điều kiện
(d)-1	13	V.a (17 g/1 đương lượng), EtOH (150 ml), NaOH (2M trong H ₂ O, 4,49 g/2,3 đương lượng), rt qua đêm, NaOH (2M trong H ₂ O, 25 ml), rt 24 giờ
(d)-2	1	V.a (15,3 g/1 đương lượng), EtOH (80 ml), NaOH (2,5 đương lượng), H ₂ O (40 ml), rt qua đêm
(d)-3	12	V.a (120 g/1 đương lượng), MeOH (1400 ml), NaOH (5,96 đương lượng), H ₂ O (58,54 đương lượng), rt qua đêm
(d)-4	7	V.a (2,15 g/1 đương lượng), EtOH 30 ml), NaOH(2M trong H ₂ O, 2,5 đương lượng), 45°C 2,5 giờ
(d)-5	19	NaOH (10% trong H ₂ O, 3 đương lượng), rt, V.a (724 g/1 đương lượng), 1 giờ 95°C

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất pyrazol có công thức V, hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó:



bao gồm bước đóng vòng hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α, β được thể hydrazone có công thức IV



bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng chứa nhóm R^6 ,

trong đó

R^1 được chọn từ H, halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^1R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, hetero-oxy-clyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl và aryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

R^2 được chọn từ H, C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

$C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, heteroxyclyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl và aryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ; và

R^3 được chọn từ H, halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

OR^a , SR^a , $C(Y)OR^c$, $S(O)_mR^d$, $S(O)_mY^lR^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, heteroxyclyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl, và aryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

và trong đó

R^4 và R^5 độc lập với nhau được chọn từ H, NO_2 , C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ;

C_1 - C_{10} -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_{10} -alkyl, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y ;

$C(Y)OR^c$, $C(Y)NR^gR^h$, $C(Y)NR^iNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- OR^a , C_1 - C_5 -alkylen-CN, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)OR^c$, C_1 - C_5 -alkylen- NR^eR^f , C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)NR^gR^h$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_mR^d$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_mNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- $NR^iNR^eR^f$,

heteroxyclyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl, hetaryl, aryl, heteroxyclyl- C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl- C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl- C_1 - C_5 -alkyl, hetaryl- C_1 - C_5 -alkyl, aryl- C_1 - C_5 -alkyl, trong đó các gốc

vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y ;

các nhóm –D-E, trong đó

D là liên kết trực tiếp, C_1 - C_6 -alkylen, C_2 - C_6 -alkenylen, hoặc C_2 - C_6 -alkynylen, các mạch cacbon này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^n , và

E là vòng cacbon hoặc dị vòng không thơm có từ 3 đến 12 cạnh, có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N- R^1 , O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^n ;

và

các nhóm –A- SO_m -G, trong đó

A là C_1 - C_6 -alkylen, C_2 - C_6 -alkenylen và C_2 - C_6 -alkynylen, trong đó các nguyên tử C có thể chưa được thế, hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^p , và

G là C_1 - C_4 -haloalkyl hoặc C_3 - C_6 -xycloalkyl mà có thể được halogen hóa;

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng không thơm có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng này có thể chứa 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N- R^1 , O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, và vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^j ;

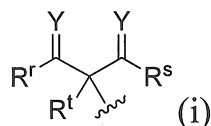
và trong đó

R^6 được chọn từ H, CN, C_1 - C_6 -floalkyl, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl- C_1 - C_2 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl- C_1 - C_2 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 -

C₂-alkyl, aryl, aryl-C₁-C₂-alkyl, hetaryl, hetaryl-C₁-C₂-alkyl, trong đó các mạch cacbon hoặc các gốc vòng có thể chưa được thế, được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các phân tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x;

OR^a, SR^a, NR^eR^f, và

các nhóm có công thức chung (i):



và trong đó

R^a, R^b độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^c được chọn từ H, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkylmetyl, C₃-C₁₀-haloxycycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycycloalkenyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng trong sáu gốc nêu sau cùng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy; hoặc

R^c cùng với nhóm $C(Y)O$ tạo thành muối $[C(Y)O]^-NR_4^+$, $[C(Y)O]^-M_a^+$ hoặc $[C(Y)O]^{1/2}M_{ea}^{2+}$, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ, và trong đó các phần tử thế R ở nguyên tử nitơ độc lập với nhau được chọn từ H, C_1 - C_{10} -alkyl, phenyl và phenyl- C_1 - C_4 -alkyl;

R^d được chọn từ C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkylmetyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl, C_3 - C_6 -xycloalkenylmetyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkenyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -haloalkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_4 -alkyl, aryl, hetaryl, aryl- C_1 - C_4 -alkyl và hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, $C(O)NH_2$, NO_2 , C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy và C_1 - C_4 -haloalkoxy;

R^e , R^f độc lập với nhau được chọn từ H, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkylmetyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkenyl, C_3 - C_6 -xycloalkenylmetyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkenyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -haloalkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -haloalkylcarbonyl, C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -haloalkylsulfonyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_4 -alkyl, heteroxyclylcarbonyl, heteroxyclyl- C_1 - C_4 -sulfonyl, aryl, arylcarbonyl, arylsulfonyl, hetaryl, hetarylcarbonyl, hetarylsulfonyl, aryl- C_1 - C_4 -alkyl và hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, $C(O)NH_2$, NO_2 , C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy và C_1 - C_4 -haloalkoxy; hoặc

R^e và R^f cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo thành dị vòng no hoặc chưa no có 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể được thế bằng nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S và N làm nguyên tử thành phần vòng và trong đó dị vòng này có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5

phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^g, R^h độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

Rⁱ được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, aryl, và aryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng aryl có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^j là halogen, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₁-C₁₀-haloalkoxy, benzyloxy, S(O)_mR^k, C₃-C₆-xycloalkyl, hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, có thể chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N-R^l, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, các nhóm R^j chưa được thế hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^m, và trong đó hai nhóm R^j được nối với cùng nguyên tử vòng hoặc các nguyên tử vòng liên kề có thể cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh dị vòng này có thể chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N-R^l, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, các vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các gốc R^m;

R^k là H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, hoặc C₃-C₆-xycloalkyl, vòng này có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^l;

R^l là H, halogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, hoặc C₁-C₄-alkoxycarbonyl;

R^m là halogen, OH, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, hoặc S(O)_mR^k;

R^n là halogen, CN, C(Y)OR^c, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₂-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkyliden, hoặc S(O)_mR^o, hai nhóm liền kề R^n cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết với có thể tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh, có thể chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N-R^l, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, các gốc R^n vòng này có thể được thế bằng halogen, R^o, hoặc R^l;

R^o là H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, hoặc C₁-C₄-alkoxy;

R^p là halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₂-alkyl, C₁-C₂-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, hoặc C₁-C₂-haloalkoxy, hoặc hai nhóm R^p có thể cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, dị vòng này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N-R^l, O, và S, trong đó S có thể được oxy hóa, vòng cacbon hoặc dị vòng này chưa được thế hoặc được thế một phần hoặc hoàn toàn bởi các nhóm R^q;

R^q là halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, hoặc C₁-C₄-haloalkoxy;

R^r và R^s độc lập với nhau được chọn từ R^b, hoặc c^l, và NR^gR^h;

R^{c1} là C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-haloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkylmetyl, C₃-C₁₀-haloxycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkenyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₄-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C₁-C₄-alkyl hoặc hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng

trong sáu gốc nêu sau cùng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc phần tử thế, độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, C(O)NH₂, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy hoặc C₁-C₄-haloalkoxy;

R^t là H hoặc R^a;

R^x là halogen, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₅-alkylen-NHC(O)OR^c, C₁-C₁₀-alkylcarbonyl, C₁-C₄-haloalkylcarbonyl, C₁-C₄-alkoxycarbonyl, C₁-C₄-haloalkoxycarbonyl, C₃-C₆-xycloalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 7 cạnh, hetaryl có 5 hoặc 6 cạnh, aryl, C₃-C₆-xycloalkoxy, heteroxycyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc aryloxy, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 gốc R^y; và

R^y được chọn từ halogen, CN, C(Y)OR^c, C(Y)NR^gR^h, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, benzyloxymetyl, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₁-C₄-haloalkylcarbonyl, C₁-C₄-alkoxycarbonyl, C₁-C₄-haloalkoxycarbonyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl và C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl;

và trong đó

Y là O hoặc S;

Y¹ là O, S, hoặc N-R^{1a};

R^{1a} là H, C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl; và

m bằng 0, 1 hoặc 2.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó:

R¹ là H, halogen, CN, NO₂, C₁-C₁₀-alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x, C(Y)OR^c, S(O)_mR^d,

$S(O)_m Y^1 R^d$, C_3 - C_{12} -xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

trong đó R^c là H, C_1 - C_4 -alkyl hoặc aryl- C_1 - C_4 -alkyl, hoặc trong đó R^c cùng với nhóm $C(Y)O$ tạo thành muối $[C(Y)O]^- NH_4^+$, $[C(Y)O]^- M_a^+$ hoặc $[C(Y)O]^- \frac{1}{2} M_{ea}^{2+}$, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ;

trong đó R^d là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl;

trong đó Y là O; và

trong đó Y^1 là O hoặc NR^{1a} , trong đó R^{1a} là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl;

và trong đó tốt hơn là

R^1 là CN, $C(Y)OR^c$,

trong đó Y là O, và R^c là C_1 - C_4 -alkyl hoặc benzyl.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^2 là C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ,

C_3 - C_{12} -xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

và trong đó tốt hơn là

R^2 là C_1 - C_4 -alkyl, mà có thể chưa được thế, hoặc có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^3 là H, C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x ,

C_3 - C_{12} -xycloalkyl, aryl, hoặc hetaryl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

và trong đó tốt hơn là

R^3 là H.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^2 và R^3 là khác nhau.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^4 được chọn từ C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , và

C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y ; và

R^5 được chọn từ C_1 - C_{10} -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , và

C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y ;

và trong đó tốt hơn là

R^4 được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x , trong đó R^x được chọn từ CN và $C(O)NH_2$, và

C₃-C₆-xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y, trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và C(O)NH₂; và

R⁵ được chọn từ C₁-C₄-alkyl, mà có thể chưa được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x, trong đó R^x được chọn từ CN và C(O)NH₂, và

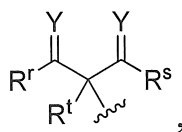
C₃-C₆-xycloalkyl, mà có thể chưa được thế hoặc có thể được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y, trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và C(O)NH₂;

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất phản ứng chứa nhóm R⁶ là:

(i) tác nhân khử, trong đó R⁶ là H,

(ii) chất phản ứng kim loại hữu cơ, trong đó R⁶ được chọn từ C₁-C₆-floalkyl, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-xycloalkenyl, C₃-C₆-xycloalkenyl-C₁-C₂-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₂-alkyl, aryl, aryl-C₁-C₂-alkyl, hetaryl, hetaryl-C₁-C₂-alkyl, trong đó các mạch cacbon hoặc các gốc vòng có thể chưa được thế, được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^x, hoặc

(iii) chất phản ứng ái nhân có công thức H-R⁶, M_a⁺R⁶⁻ hoặc $\frac{1}{2}$ M_{ea}²⁺R⁶⁻, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ae} là kim loại kiềm thổ, và trong đó R⁶ được chọn từ CN, hoặc^a, SR^a, NR^eR^f, và các nhóm có công thức chung (i)



trong đó R^a, R^e, R^f, R^r, R^s và R^t là như được định nghĩa trên đây;

và trong đó tác nhân khử (i) tốt hơn là được chọn từ

(ia) chất cho hydrua dạng ion được chọn từ nhóm bao gồm hydrua phức hợp của bo và nhôm,

(ib) chất cho hydrua dạng không ion được chọn từ nhóm bao gồm dihydro, mà đặc biệt tốt hơn là được sử dụng kết hợp với chất xúc tác kim loại, este Hantzsch, 1,4-dihydrobenzol, isopropanol, axit formic, và amoni format, và

(ic) chất cho electron, được sử dụng kết hợp với proton, trong đó các electron được cho bởi catot hoặc kim loại được chọn từ Li, Na, K, Mg, Zn, Fe, và Al;

và trong đó chất phản ứng kim loại hữu cơ (ii) tốt hơn là bao gồm Li, Mg, Cu, Zn, Si, Mn, hoặc In làm kim loại, và đặc biệt tốt hơn là trimetyl(tri-flometyl)silan;

và trong đó chất phản ứng ái nhân (iii) tốt hơn là được chọn từ natri xyanua, kali xyanua và hydroxyanua.

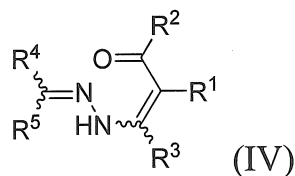
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

R^6 được chọn từ H, CN, và C_1 - C_2 -floalkyl;

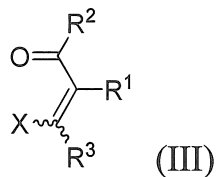
và trong đó tốt hơn là

R^6 là H.

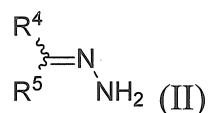
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, còn bao gồm bước điều chế hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α,β được thể hydrazon có công thức IV



bằng cách cho hợp chất carbonyl chưa no ở vị trí α,β có công thức III



phản ứng với hợp chất hydrazon có công thức II



trong đó

X là nhóm rời chuyển

và R¹, R², R³, R⁴ và R⁵ là như được xác định trong các điểm từ 1 đến 7.

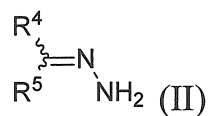
10. Quy trình theo điểm 9, trong đó:

X là halogen, OH, C₁-C₁₀-alkoxy, C₃-C₁₀-xycloalkoxy, C₁-C₁₀-alkyl-C(O)O-, C₁-C₁₀-alkyl-S(O)₂O-, C₁-C₁₀-haloalkyl-S(O)₂O-, phenyl-S(O)₂O-, tolyl-S(O)₂O-, (C₁-C₁₀-alkyloxy)₂P(O)O-, C₁-C₁₀-alkylthio, C₃-C₁₀-xycloalkylthio, C₁-C₁₀-alkyl-C(O)S-, NH₂, C₁-C₁₀-alkylamino, C₁-C₁₀-dialkylamino, morpholino, N-metylpiperazino hoặc aza-C₃-C₁₀-xycloalkyl;

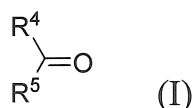
và trong đó tốt hơn là

X là halogen, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-dialkylamino, morpholino, N-metylpiperazino hoặc aza-C₅-C₆-xycloalkyl.

11. Quy trình theo điểm 9 hoặc 10, còn bao gồm bước điều chế hợp chất hydrazon có công thức II



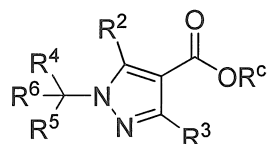
bằng cách cho hợp chất carbonyl có công thức I



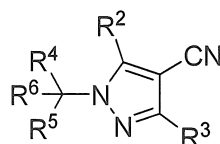
phản ứng với hydrazin hoặc muối của nó,

trong đó R^4 và R^5 là như được xác định trong điểm 1, 6 và 7.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó hợp chất có công thức V là hợp chất có công thức Va hoặc Vb

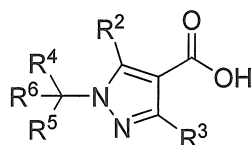


(Va)



(Vb)

và trong đó quy trình này còn bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức Va hoặc Vb thành hợp chất có công thức Vc

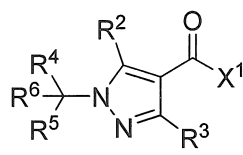


(Vc)

trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và R^6 là như được xác định trong điểm 1, 3 đến 7 và 9; và

trong đó R^c trong công thức Va là C_1 - C_4 -alkyl hoặc aryl- C_1 - C_4 -alkyl.

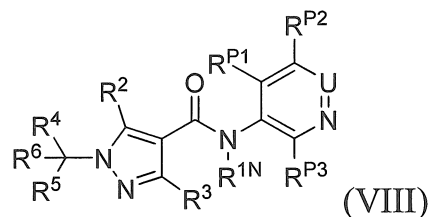
13. Quy trình theo theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc 12, trong đó quy trình này còn bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức Vc thành hợp chất có công thức VI



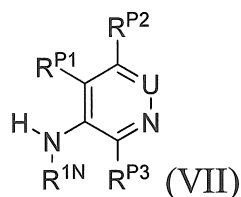
(VI)

trong đó X^1 là nhóm rời chuyển, mà tốt hơn là được chọn từ halogen, N_3 , p-nitrophenoxy, và pentaflorophenoxy, và đặc biệt tốt hơn là clo, và trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và R^6 là như được xác định trong điểm 1, 3 đến 7 và 9.

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó quy trình này còn bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức VI thành hợp chất có công thức VIII



bằng cách cho hợp chất có công thức VI phản ứng với hợp chất có công thức VII



trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và R^6 là như được xác định trong điểm 1, 3 đến 7 và 9, và trong đó

U là N hoặc CR^U ;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} , và R^U độc lập với nhau được chọn từ H, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_3 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_3 -haloalkoxy, C_1 - C_4 -alkylthio, C_1 - C_3 -haloalkylthio, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl, C_1 - C_3 -haloalkylsulfinyl, C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, C_1 - C_3 -haloalkylsulfonyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -haloalkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl và C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl; và

R^{1N} là H, CN, C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_{10} -haloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -haloxycloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -haloalkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, C_3 - C_{10} -haloalkynyl, C_1 - C_5 -alkylen-CN, OR^a , C_1 - C_5 -alkylen- OR^a , $C(Y)R^b$, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)R^b$, $C(Y)OR^c$, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)OR^c$, $S(O)_2R^d$, NR^eR^f , C_1 - C_5 -alkylen- NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)NR^gR^h$, $S(O)_mNR^eR^f$, $C(Y)NR^iNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_2R^d$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_mNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)NR^iNR^eR^f$, aryl, heteroxyclyl, hetaryl, aryl- C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl- C_1 - C_5 -alkyl, heteroxyclyl- C_1 - C_5 -alkyl hoặc hetaryl- C_1 - C_5 -alkyl, trong đó các gốc vòng có thể chưa được

thể hoặc có thể được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x .

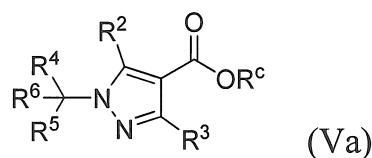
15. Quy trình theo điểm 14, trong đó:

U là N hoặc CH;

R^{P1} , R^{P2} , R^{P3} là H; và

R^{IN} là H, C₁-C₂-alkyl hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

16. Hợp chất có công thức Va hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH₃, R_3 là H, R^4 là CH(CH₃)₂, R^5 là CH₃ và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH₃, R_3 là H, R^4 là CHFCH₃, R^5 là CH₃ và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH₃, R_3 là H, R^4 là 1-CN-cC₃H₄, R^5 là CH₃ và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH₃, R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R^5 là CH₃ và R^6 là H; hoặc

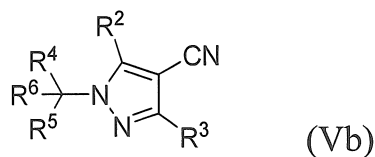
R^2 là CH₃, R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, và R^6 là H;

và trong đó

R^c là C₁-C₄-alkyl hoặc aryl-C₁-C₄-alkyl, hoặc trong đó R^c cùng với nhóm C(O)O tạo thành muối $[C(O)O]^-NR_4^+$, $[C(O)O]^-M_a^+$ hoặc $[C(O)O]^- \frac{1}{2}M_{ea}^{2+}$, trong đó M_a là kim loại kiềm và M_{ea} là kim loại kiềm thổ; và trong đó các phần tử thể R ở nguyên tử nito độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₁₀-alkyl, phenyl và phenyl-C₁-C₄-alkyl;

hoặc

hợp chất có công thức Vb hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

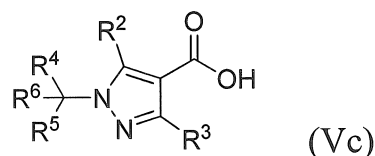
R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN- cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O) NH_2 - cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là H.

17. Hợp chất có công thức Vc hoặc muối, chất đồng phân lập thể, tautome hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN- cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O) NH_2 - cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 cùng nhau là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là H.