



(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)



1-0032230

(51)⁷ C07D 513/04; C07D 277/32; C07D
419/04

(13) B

(21) 1-2019-06729

(22) 02/05/2018

(86) PCT/EP2018/061094 02/05/2018

(87) WO2018/202654 08/11/2018

(30) 17169294.0 03/05/2017 EP

(45) 25/06/2022 411

(43) 25/02/2020 383A

(73) BASF SE (DE)

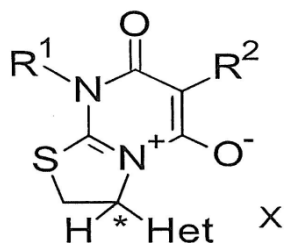
Carl-Bosch-Strasse 38, 67056 Ludwigshafen am Rhein, Germany

(72) SHINDE, Harish (IN); KORADIN, Christopher (DE); DICKHAUT, Joachim (DE);
GOETZ, Roland (DE); KLAUBER, Eric George (US); NARAYANAN, Sukunath
(IN); RAUT, Dhanyakumar (IN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT PYRIMIDINI CHỨA LƯU HUỖNH (S) VÀ
HỢP CHẤT TRUNG GIAN CỦA CHÚNG

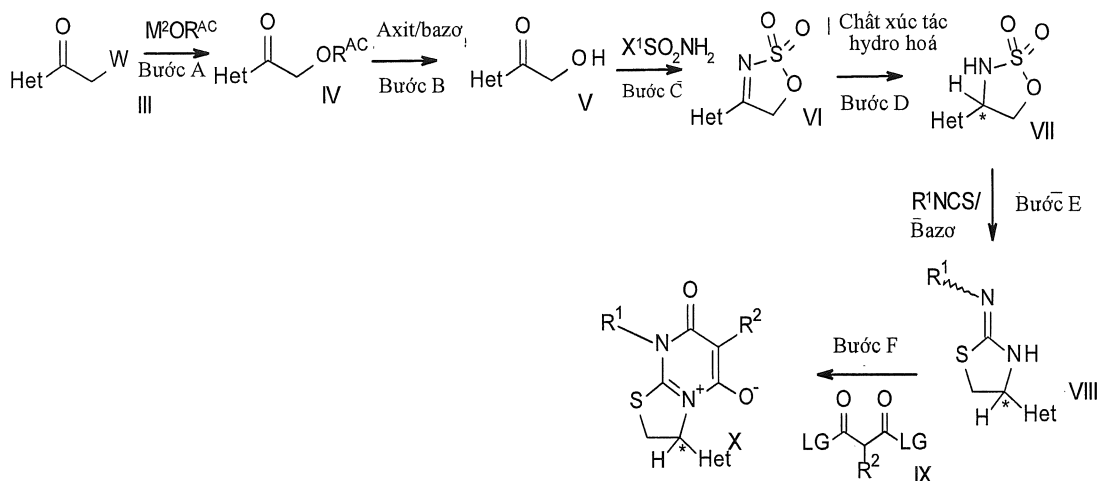
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất quang hoạt có công thức X và
các hợp chất trung gian của chúng:



trong đó các biến trong hợp chất có công thức X là như được xác định trong các điểm yêu
cầu bảo hộ và phần mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất pyrimidini có công thức X chứa lưu huỳnh (S) theo quy trình phản ứng sau:



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

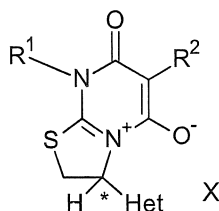
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrimidini có công thức X chứa S. Các hợp chất pyrimidini có công thức X có các đặc tính diệt côn trùng, đã biết qua tài liệu WO2014/167084. Tuy nhiên, quy trình điều chế hợp chất pyrimidini có công thức X chứa S quang hoạt chưa được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sáng chế điều chế hợp chất pyrimidini chứa S được làm giàu về mặt quang học có công thức X trên cơ sở hydro hoá chuyển hoá bất đối xứng imin dạng vòng có công thức VI. Ngoài ra, đã biết từ các tài liệu chuyên ngành rằng các chất đồng phân đối ảnh có thể thể hiện phổ hoạt tính diệt sinh vật gây hại hoặc diệt côn trùng khác. Cũng có thể là trong khi một chất đồng phân đối ảnh cụ thể thể hiện hoạt tính diệt côn trùng, chất đồng phân đối ảnh kia của nó có thể hoàn toàn không có hoạt tính trên côn trùng. Do đó, đã có yêu cầu chặt chẽ về việc cấp phép sử dụng các hợp chất bất đối bất kỳ có hoạt tính diệt sinh vật gây hại hoặc diệt côn trùng chỉ ở dạng chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính tương ứng của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức X có hoạt tính quang học với lượng dư chất đồng phân đối ảnh trên 90% và với hiệu suất cao bằng con đường ngắn.

Mục đích này đạt được bằng các quy trình được mô tả chi tiết sau đây.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrimidini có công thức X chứa S:

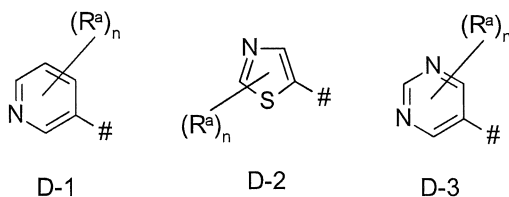


C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

R¹ là C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl hoặc -CH₂-phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C₁-C₄-alkyl;

R² là vòng cacbon hoặc dị vòng no, không no một phần hoặc thơm 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bởi R^{2a};

Het được chọn từ D-1, D-2, và D-3:



trong đó:

R^a mỗi nhóm độc lập là halogen, C¹-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, hoặc phenyl;

n bằng 0, 1 hoặc 2; và

biểu thị liên kết trong công thức X;

R^{2a} là halogen, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-haloalkoxy, OR^c, C(=O)OR^c, C(=O)NR^bR^c, phenyl, hoặc pyridyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen, C₁-C₆-haloalkyl hoặc C₁-C₆-haloalkoxy;

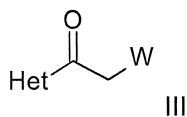
R^b là hydro, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoxy, hoặc C₁-C₆-haloalkoxy;

R^c là hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, hoặc C₁-C₆ xycloalkyl;

trong đó hai nhóm được liên kết cặp đôi R^cR^b cùng với nguyên tử mà chúng liên kết có thể tạo thành dị vòng no, không no một phần hoặc thơm có 3 đến 7 cạnh;

bao gồm ít nhất các bước:

(A) cho hợp chất có công thức III:



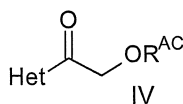
trong đó:

W là halogen, O-*p*-toluensulfonyl, O-metansulfonyl, hoặc O-triflometan-sulfonyl;

Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức X như nêu trên;

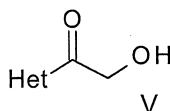
phản ứng với M^2OR^{AC} trong đó M^2 được chọn từ lithi, natri, kali, nhôm, bari, xesi, canxi, và magie; R^{AC} là $C(=O)C_1-C_4$ -alkyl;

để tạo ra hợp chất có công thức IV:



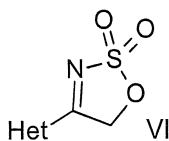
trong đó Het và R^{AC} là như được định nghĩa trong bản mô tả này;

- (B) thủy phân hợp chất có công thức IV như được định nghĩa trong bản mô tả này, với sự có mặt của axit hoặc bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức V:



trong đó Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức IV;

- (C) cho hợp chất có công thức V phản ứng với $X^2SO_2NH_2$ trong đó X^2 là halogen, để tạo ra hợp chất có công thức VI:



trong đó Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức V,

- (D) hydro hóa hợp chất có công thức VI:

với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa $MXLn(\eta\text{-aren})_m$,

trong đó:

M là kim loại chuyển tiếp thuộc nhóm VIII đến nhóm XII của bảng tuần hoàn;

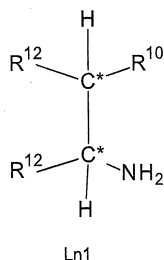
X là anion;

m bằng 0 hoặc 1;

Ln là $Ln1$ hoặc $Ln2$,

trong đó:

Ln1 là phối tử bất đối có công thức Ln1:



trong đó

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

R¹⁰ là OH hoặc NH-SO₂-R¹¹; trong đó:

R¹¹ là aryl không được thế hoặc được thế bằng halogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-xycloalkyl, SO₃H, hoặc SO₃Na,

hoặc

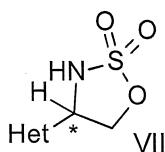
C₁-C₁₀-perfloalkyl, hoặc R¹³R¹⁴N trong đó R¹³ và R¹⁴ độc lập là C₁-C₁₀-alkyl không được thế hoặc được thế bằng C₆-C₁₀-aryl, hoặc R¹³ và R¹⁴ mỗi nhóm độc lập là C₆-C₁₀-xycloalkyl;

R¹² độc lập là aryl hoặc vòng C₆-C₁₀-xycloalkyl, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng halogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-xycloalkyl, SO₃H, hoặc SO₃Na, hoặc cả hai R¹² được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon không bão hòa một phần có 5 đến 10 cạnh;

Ln2 là phối tử phospho bất đối;

và nguồn hydro được chọn từ a) hydro, b) hỗn hợp N(R)₃ trong đó R là H hoặc C₁-C₆-alkyl, và HCOOH, c) HCOONa hoặc HCOOK, d) hỗn hợp rượu C₁-C₈ và t-BuOK, t-BuONa, hoặc t-BuOLi, và e) tổ hợp của hai hoặc nhiều thành phần từ a) đến d);

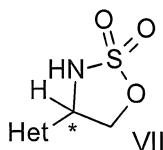
để thu được hợp chất có công thức VII:



trong đó:

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

- Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức IV,
(E) cho hợp chất có công thức VII:



trong đó:

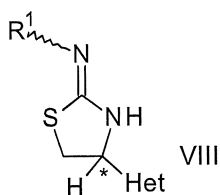
C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

Het là như được định nghĩa trong bản mô tả này;

phản ứng với R^1NCS , trong đó R^1 là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_2 - C_4 -alkenyl hoặc $-CH_2$ -phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_4 -alkyl;

với sự có mặt của bazơ,

để thu được hợp chất có công thức VIII:

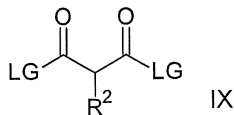


trong đó:

C* và Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức VII;

R^1 là như được định nghĩa trong bản mô tả này,

- (F) cho hợp chất có công thức VIII như được xác định trong bản mô tả này, phản ứng với hợp chất có công thức IX:



trong đó:

LG là nhóm rời chuyển được chọn từ halogen, OR^u và SR^u ; trong đó

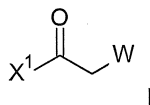
R^u là C_1 - C_6 -alkyl hoặc aryl, không được thế hoặc được thế bằng halogen;

R^2 là như được xác định trong hợp chất có công thức X;

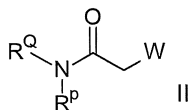
để thu được hợp chất có công thức X như được xác định trong bản mô tả này.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức X, tùy ý còn bao gồm thêm quy trình điều chế hợp chất có công thức III bằng ít nhất các bước:

(G) cho hợp chất có công thức I:

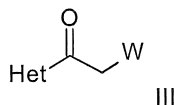


trong đó W là như được xác định trong bản mô tả này, và X¹ là halogen;
 phản ứng với NH(R^Q)(R^P).HCl trong đó R^Q và R^P độc lập là C₁-C₆-alkyl hoặc C₁-C₆-alkoxy hoặc R^Q và R^P được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng 5 đến 7 cạnh;
 với sự có mặt của bazơ,
 để tạo ra hợp chất có công thức II:



trong đó R^Q, R^P và W là như được xác định trong bản mô tả này;

(H) cho Het như được xác định trong bản mô tả này, phản ứng với hợp chất có công thức II như được xác định trong bản mô tả này, với sự có mặt của R^LMgX¹ hoặc R^LLi; trong đó R^L là C₁-C₆-alkyl; X¹ là halogen;
 và halogenua kim loại trong đó kim loại là lithi, natri, kali, hoặc magie,
 để thu được hợp chất có công thức III:



trong đó Het và W là như được xác định trong bản mô tả này.

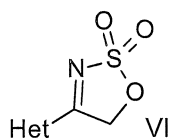
Hợp chất có công thức III cũng có thể được điều chế theo cách tương tự như các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc các phương pháp đã biết qua WO 2014/167084 hoặc các phương pháp khác đã biết qua tài liệu.

Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong quy trình này có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế được bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất quang hoạt có công thức X như được xác định trong bản mô tả này, bao gồm một hoặc nhiều bước (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), và (H) như được mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn là theo trình tự (H)→(G)→(A)→(B)→(C)→(D)→(E)→(F) như được mô tả trong bản mô tả này.

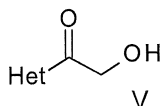
Các hợp chất có công thức VI có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian đa năng để điều chế các dẫn xuất amin dạng vòng có công thức VII được làm giàu về mặt quang học. Do vậy, có nhu cầu tìm ra quy trình điều chế hợp chất có công thức VI. Mục đích này đạt được bằng cách cung cấp hợp chất có công thức VI và quy trình điều chế hợp chất có công thức VI này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức VI như được xác định trong bản mô tả này:



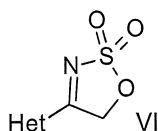
bao gồm,

cho hợp chất có công thức V như được xác định trong bản mô tả này:



phản ứng với $X^1SO_2NH_2$ trong đó X^1 là halogen, như được mô tả ở bước (C) trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VI hoặc muối và N-oxit của nó:

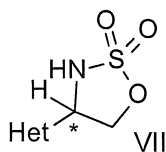


trong đó Het là như được xác định trong bản mô tả này.

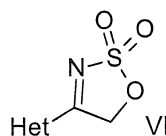
Hợp chất có công thức VII, đặc biệt là hợp chất có công thức VII được làm giàu về mặt quang học có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian đa năng để điều chế các hợp chất trung gian hoặc hoạt chất được và hoá nông. Hơn thế nữa, hợp chất có công thức VII có thể được sử dụng để điều chế thuốc trừ dịch hại hoặc gốc dị vòng chứa N, ví dụ, hợp chất có công thức VIII hoặc hợp chất có công thức X là đã biết từ WO 2014/167084 là đặc biệt là hữu ích để chống lại loài gây hại không xương sống. Tuy nhiên, quy trình điều chế hợp chất có công thức VII được làm giàu về mặt quang học, như được xác định trong bản mô tả này, là chưa biết.

Do đó, có nhu cầu tìm ra quy trình điều chế hợp chất có công thức VII quang hoạt, cụ thể hơn là quy trình điều chế hợp chất có công thức VII quang hoạt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh, tốt hơn là >70%, tốt hơn nữa là >85%, tốt nhất là >95%. Mục đích này đạt được bằng cách cung cấp hợp chất quang hoạt có công thức VII và quy trình điều chế hợp chất quang hoạt có công thức VII này với lượng dư chất đồng phân đối ảnh tốt hơn là >95%.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức VII như được xác định trong bản mô tả này:

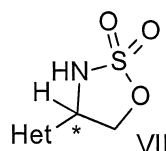


bằng cách hydro hoá hợp chất có công thức VI như được xác định trong bản mô tả này:



như được mô tả ở bước (D) trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất quang hoạt có công thức VII hoặc muối và N-oxit của nó:



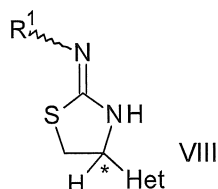
trong đó C* và Het là như được xác định trong bản mô tả này.

Ngoài ra, hợp chất amin quang hoạt có công thức VIII có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian đa năng để điều chế thuốc trừ dịch hại với dẫn xuất amin, hoặc gốc dị vòng chứa N, ví dụ hợp chất có công thức X đã biết từ WO 2014/167084 là đặc biệt hữu ích để chống lại loài gây hại không xương sống. Tuy nhiên, quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII được làm giàu về mặt quang học là chưa biết.

Do đó, có nhu cầu tìm ra quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII quang hoạt, cụ thể hơn là quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII quang hoạt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh, tốt hơn là >80%, tốt hơn nữa là >95%.

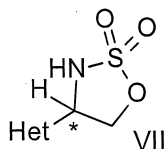
Mục đích này đạt được bằng cách cung cấp hợp chất quang hoạt có công thức VIII và quy trình điều chế hợp chất quang hoạt có công thức VIII này với lượng dư chất đồng phân đối ảnh tốt hơn là >95%.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII như được xác định trong bản mô tả này:



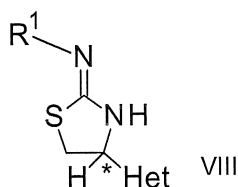
bao gồm:

cho hợp chất có công thức VII như được xác định trong bản mô tả này, phản ứng với R^1NCS trong đó R^1 là như được xác định trong bản mô tả này:



với sự có mặt của bazơ, như được mô tả ở bước (E) trong bản mô tả này.

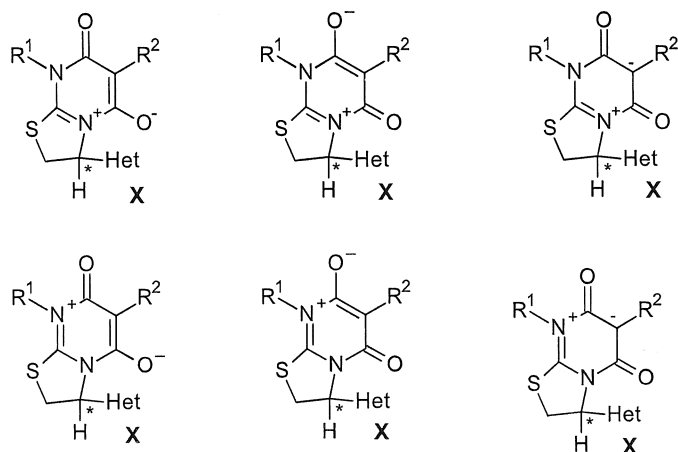
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất quang hoạt có công thức VIII hoặc muối và N-oxit của nó:



trong đó C*, Het và R^1 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức X như được xác định trong bản mô tả này, bao gồm bước cho hợp chất có công thức VIII như được xác định trong bản mô tả này, phản ứng với hợp chất có công thức IX như được xác định trong bản mô tả này, như được mô tả ở bước (F) trong bản mô tả này.

Cấu trúc phân tử của hợp chất có công thức X có thể tồn tại trong nhiều công thức đẳng điện khác nhau, mỗi công thức có điện tích dương và âm hình thức trên các nguyên tử khác nhau như được thể hiện dưới đây. Sáng chế mở rộng đến quy trình điều chế tất cả các cấu trúc đẳng điện từ đại diện của hợp chất có công thức X:



Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “sáng chế này”, “sáng chế” hoặc “quy trình theo sáng chế” chỉ một hoặc nhiều bước trong số các bước (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), và (H), tốt hơn là một hoặc nhiều bước trong số các bước (A), (B), (C), (D), (E), và (F). Thuật ngữ “các hợp chất của sáng chế” hoặc “các hợp chất theo sáng chế”, tức là các hợp chất có công thức VI, VII, hoặc VIII như được xác định trong bản mô tả này, bao gồm chính (các) hợp chất này cũng như muối, tautome hoặc N-oxit của nó, nếu các dẫn xuất này có thể điều chế được.

Thuật ngữ "(các) chất đồng phân lập thể" bao gồm cả chất đồng phân quang học, như chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân không đối quang tồn tại là do nhiều hơn một tâm bất đối xứng trong phân tử, cũng như chất đồng phân hình học (chất đồng phân cis/trans). Sáng chế hoặc các hợp chất theo sáng chế chỉ tất cả chất đồng phân lập thể có thể có của các hợp chất theo sáng chế, tức là các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang đơn, cũng như hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là vô định hình hoặc có thể tồn tại ở một hoặc nhiều trạng thái kết tinh khác nhau (dạng đa hình) mà có thể có các đặc tính vĩ mô khác nhau như độ ổn định hoặc thể hiện các đặc tính sinh học khác nhau như các hoạt tính khác nhau. Sáng chế đề cập đến các hợp chất theo sáng chế ở dạng vô định hình và dạng tinh thể, hỗn hợp gồm các trạng thái tinh thể khác nhau của các hợp chất tương ứng theo sáng chế, cũng như các muối vô định hình hoặc tinh thể của chúng nó.

Muối của các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo thành theo phương pháp thông thường, ví dụ bằng cách cho hợp chất phản ứng với axit của anion cần quan tâm

nếu các hợp chất theo sáng chế có nhóm chức bazơ hoặc bằng cách cho hợp chất có tính axit theo sáng chế phản ứng với bazơ thích hợp. Muối của các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là muối nông dụng và/hoặc chấp nhận được trong thú y, tốt hơn là các muối nông dụng.

Thuật ngữ "N-oxit" bao gồm hợp chất bất kỳ theo sáng chế mà có ít nhất một nguyên tử nitơ bậc ba được oxy hóa thành gốc N-oxit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất xúc tác hydro hóa" bao gồm các chất xúc tác hydro hóa đồng thể. Trong lĩnh vực này, đã biết rằng rhodi, rutheni, iridi, platin, paladi, sắt hoặc niken tạo ra các chất xúc tác có hoạt tính cao. Các chất xúc tác hydro hóa được ưu tiên theo sáng chế được đưa ra dưới đây.

Các anion của các muối cộng axit hữu ích chủ yếu là halogenua như clorua, bromua và florua; hydro sulfat, sulfat, dihydro phosphat, hydro phosphat, phosphat, nitrat, hydro cacbonat, cacbonat, hexaflosilicat, hexaflophosphat, benzoat, và các anion của axit C₁-C₄-alkanoic, tốt hơn là format, axetat, propionat và butyrat. Chúng có thể được tạo thành bằng cách cho M hoặc MIn phản ứng với axit của anion tương ứng, tốt hơn là của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit nitric.

Các nhóm gốc hữu cơ nêu trong định nghĩa về các tham biến trên đây - như thuật ngữ halogen - là thuật ngữ chung cho các danh sách riêng biệt của các thành phần nhóm riêng biệt. Tiền tố C_n-C_m trong mỗi trường hợp được dùng để chỉ số lượng nguyên tử cacbon khả dĩ trong nhóm này.

"Halogen" dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn" có nghĩa là 1 hoặc nhiều, ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 hoặc tất cả các nguyên tử hydro của một gốc xác định đã được thay thế bằng nguyên tử halogen, đặc biệt là bằng flo hoặc clo.

Thuật ngữ "C_n-C_m-alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này (và cả trong C_n-C_m-alkylamino, di-C_n-C_m-alkylamino, C_n-C_m-alkylaminocarbonyl, di-(C_n-C_m-alkylamino)carbonyl, C_n-C_m-alkylthio, C_n-C_m-alkylsulfinyl và C_n-C_m-alkylsulfonyl) chỉ nhóm hydrocacbon no phân nhánh hoặc không phân nhánh có n đến m, ví dụ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-

dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, heptyl, octyl, 2-ethylhexyl, nonyl và dexyl và các chất đồng phân của chúng. C_1 - C_4 -alkyl chỉ ví dụ methyl, ethyl, propyl, 1-methyletyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl hoặc 1,1-dimethyletyl.

Thuật ngữ " C_n - C_m -haloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này (và cả trong C_n - C_m -haloalkylsulfinyl và C_n - C_m -haloalkylsulfonyl) chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có n đến m nguyên tử cacbon, ví dụ 1 đến 10, đặc biệt là 1 đến 6 nguyên tử cacbon (như nêu trên), trong đó một số hoặc tất cả các nguyên tử hydro trong các nhóm này có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen như đã nêu trên, ví dụ C_1 - C_4 -haloalkyl, như clometyl, bromometyl, diclometyl, triclometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, cloflometyl, dicloflometyl, clodiflometyl, 1-cloetyl, 1-bromoetyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-clo-2-floetyl, 2-clo-2,2-difloetyl, 2,2-diclo-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, pentaflloetyl và các nhóm tương tự. Thuật ngữ C_1 - C_{10} -haloalkyl cụ thể bao gồm C_1 - C_2 -floalkyl, mà đồng nghĩa với methyl hoặc ethyl, trong đó 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử hydro được thế bằng các nguyên tử flo, như flometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl và pentaflometyl.

Tương tự, " C_n - C_m -alkoxy" và " C_n - C_m -alkylthio" (hoặc C_n - C_m -alkylsulfenyl, tương ứng) được dùng để chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ n đến m nguyên tử cacbon, ví dụ từ 1 đến 10, cụ thể là từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (như nêu trên) được liên kết thông qua oxy (hoặc liên kết lưu huỳnh, tương ứng) ở liên kết bất kỳ trong nhóm alkyl. Ví dụ bao gồm C_1 - C_4 -alkoxy như metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy, C_1 - C_4 -alkylthio khác như methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, và n-butylthio.

Theo đó, thuật ngữ " C_n - C_m -haloalkoxy" và " C_n - C_m -haloalkylthio" (hoặc C_n - C_m -haloalkylsulfenyl tương ứng) chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có n đến m nguyên tử cacbon, ví dụ 1 đến 10, đặc biệt là 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (như nêu trên) được liên kết lần lượt thông qua cầu liên kết oxy hoặc lưu huỳnh, ở liên kết bất kỳ trong nhóm alkyl, trong đó một số hoặc tất cả các nguyên tử hydro trong các nhóm này có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen như nêu trên, ví dụ C_1 - C_2 -haloalkoxy, như clometoxy, bromometoxy, diclometoxy, triclometoxy, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, cloflometoxy, dicloflometoxy, clodiflometoxy, 1-cloetoxyl, 1-

bromoetoxy, 1-floetoxy, 2-floetoxy, 2,2-difloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-clo-2-floetoxy, 2-clo-2,2-difloetoxy, 2,2-diclo-2-floetoxy, 2,2,2-tricloetoxy và pentafoetoxy, C₁-C₂-haloalkylthio khác, như clometylthio, bromometylthio, diclometylthio, tricloetylthio, flometylthio, diflometylthio, triflometylthio, cloflometylthio, dicloflometylthio, clodiflometylthio, 1-cloetylthio, 1-bromoetylthio, 1-floetylthio, 2-floetylthio, 2,2-difloetylthio, 2,2,2-trifloetylthio, 2-clo-2-floetylthio, 2-clo-2,2-difloetylthio, 2,2-diclo-2-floetylthio, 2,2,2-tricloetylthio và pentafoetylthio và các nhóm tương tự. Tương tự, các thuật ngữ C₁-C₂-floalkoxy và C₁-C₂-floalkylthio chỉ C₁-C₂-floalkyl mà được liên kết với phần còn lại của phân tử lần lượt thông qua nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "C₂-C_m-alkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm hydrocacbon không no, phân nhánh hoặc không phân nhánh có từ 2 đến m, ví dụ, từ 2 đến 10 hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và liên kết đôi ở vị trí bất kỳ, như etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-etenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 1,2-dimetyl-1-propenyl, 1,2-dimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-dimetyl-2-butenyl, 1,1-dimetyl-3-butenyl, 1,2-dimetyl-1-butenyl, 1,2-dimetyl-2-butenyl, 1,2-dimetyl-3-butenyl, 1,3-dimetyl-1-butenyl, 1,3-dimetyl-2-butenyl, 1,3-dimetyl-3-butenyl, 2,2-dimetyl-3-butenyl, 2,3-dimetyl-1-butenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 2,3-dimetyl-3-butenyl, 3,3-dimetyl-1-butenyl, 3,3-dimetyl-2-butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl.

Thuật ngữ "C₂-C_m-alkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon không no, phân nhánh hoặc không phân nhánh có 2 đến m, ví dụ 2 đến 10

hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba, như etynyl, propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, và các nhóm tương tự.

Hậu tố "-cacbonyl" trong nhóm hoặc "C(=O)" trong từng trường hợp chỉ rằng nhóm này được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm cacbonyl C=O. Đó là trường hợp, ví dụ, trong alkylcacbonyl, haloalkylcacbonyl, aminocacbonyl, alkylaminocacbonyl, dialkylaminocacbonyl, alkoxycacbonyl, haloalkoxycacbonyl.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ gốc hydrocacbon thơm một, hai hoặc ba vòng như phenyl hoặc naphtyl, đặc biệt là phenyl (còn được gọi là nhóm thế C_6H_5).

Thuật ngữ "hệ vòng" chỉ hai hoặc nhiều vòng kết nối trực tiếp.

Thuật ngữ " C_3 - C_m -xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ vòng đơn vòng của các gốc vòng béo no có 3 đến m cạnh, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và xyclodexyl.

Thuật ngữ "vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ vòng đơn hoặc hai vòng không no một phần chứa 5 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ indan.

Thuật ngữ "còng cacbon 3 đến 7 cạnh" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ vòng xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan và xycloheptan.

Thuật ngữ "dị vòng" chỉ "dị vòng no, không no một phần hoặc thơm 3-, 4-, 5-, 6- hoặc 7- cạnh mà có thể chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại" hoặc "chứa các nhóm nguyên tử khác loại", trong đó (các) (nhóm) nguyên tử khác loại này được chọn từ N (các nhóm được thế N), O và S (các nhóm được thế S) như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các gốc một vòng, các gốc một vòng này là no, không no một phần hoặc thơm (hoàn toàn không no). Các gốc dị vòng có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc nguyên tử nitơ trên vòng.

Ví dụ về các dị vòng hoặc heteroxyclyl no 3-, 4-, 5-, 6- hoặc 7- cạnh bao gồm: oxiranyl, aziridiny, azetidiny, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrothienyl, 3-tetrahydrothienyl, 2-pyrrolidiny, 3-pyrrolidiny, 3-pyrazolidiny, 4-pyrazolidiny, 5-pyrazolidiny, 2-imidazolidiny, 4-imidazolidiny, 2-oxazolidiny, 4-oxazolidiny, 5-oxazolidiny, 3-isoxazolidiny, 4-isoxazolidiny, 5-isoxazolidiny, 2-thiazolidiny, 4-thiazolidiny, 5-thiazolidiny, 3-isothiazolidiny, 4-isothiazolidiny, 5-isothiazolidiny, 1,2,4-oxadiazolidin-3-yl, 1,2,4-oxadiazolidin-5-yl, 1,2,4-thiadiazolidin-

3-yl, 1,2,4-thiadiazolidin-5-yl, 1,2,4-triazolidin-3-yl, 1,3,4-oxadiazolidin-2-yl, 1,3,4-thiadiazolidin-2-yl, 1,3,4-triazolidin-2-yl, 2-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, 1,3-dioxan-5-yl, 1,4-dioxan-2-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 3-hexahydropyridazinyl, 4-hexahydropyridazinyl, 2-hexahydropyrimidinyl, 4-hexahydropyrimidinyl, 5-hexahydropyrimidinyl, 2-piperazinyl, 1,3,5-hexahydrotriazin-2-yl và 1,2,4-hexahydrotriazin-3-yl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 1-oxothiomorpholin-2-yl, 1-oxothiomorpholin-3-yl, 1,1-dioxothiomorpholin-2-yl, 1,1-dioxothiomorpholin-3-yl, hexahydroazepin-1-, -2-, -3- hoặc -4-yl, hexahydrooxepinyl, hexahydro-1,3-diazepinyl, hexahydro-1,4-diazepinyl, hexahydro-1,3-oxazepinyl, hexahydro-1,4-oxazepinyl, hexahydro-1,3-dioxepinyl, hexahydro-1,4-dioxepinyl và các nhóm tương tự.

Ví dụ về các dị vòng hoặc heterocyclyl không no một phần 3-, 4-, 5-, 6- hoặc 7-cạnh bao gồm: 2,3-dihydrofur-2-yl, 2,3-dihydrofur-3-yl, 2,4-dihydrofur-2-yl, 2,4-dihydrofur-3-yl, 2,3-dihydrothien-2-yl, 2,3-dihydrothien-3-yl, 2,4-dihydrothien-2-yl, 2,4-dihydrothien-3-yl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin 3 yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-isoxazolin-4-yl, 4-isoxazolin-4-yl, 2-isoxazolin-5-yl, 3-isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2,3 dihydropyrazol-1-yl, 2,3-dihydropyrazol-2-yl, 2,3-dihydropyrazol-3-yl, 2,3-dihydropyrazol-4-yl, 2,3-dihydropyrazol-5-yl, 3,4-dihydropyrazol-1-yl, 3,4-dihydropyrazol-3-yl, 3,4-dihydropyrazol-4-yl, 3,4-dihydropyrazol-5-yl, 4,5-dihydropyrazol-1-yl, 4,5-dihydropyrazol-3-yl, 4,5-dihydropyrazol-4-yl, 4,5-dihydropyrazol-5-yl, 2,3-dihydrooxazol-2-yl, 2,3-dihydrooxazol-3-yl, 2,3-dihydrooxazol-4-yl, 2,3-dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 3,4-dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 2-, 3-, 4-, 5- hoặc 6-di- hoặc tetrahydropyridinyl, 3-di- hoặc tetrahydropyridazinyl, 4-di- hoặc tetrahydropyridazinyl, 2-di- hoặc tetrahydropyrimidinyl, 4-di- hoặc tetrahydropyrimidinyl, 5-di- hoặc tetrahydropyrimidinyl, di- hoặc tetrahydropyrazinyl, 1,3,5-di- hoặc tetrahydrotriazin-2-yl, 1,2,4-di- hoặc tetrahydrotriazin-3-yl, 2,3,4,5-tetrahydro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 3,4,5,6-tetrahydro[2H]azepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,4,7 tetrahydro[1H]-

azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,6,7 tetrahydro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, tetrahydrooxepinyl, như 2,3,4,5-tetrahydro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,4,7 tetrahydro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,6,7 tetrahydro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, tetrahydro-1,3-diazepinyl, tetrahydro-1,4-diazepinyl, tetrahydro-1,3-oxazepinyl, tetrahydro-1,4-oxazepinyl, tetrahydro-1,3-dioxepinyl và tetrahydro-1,4-dioxepinyl.

Các ví dụ về các dị vòng thơm hoặc dị vòng (hetaryl) thơm có 5 hoặc 6 cạnh là: 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyrollyl, 3-pyrollyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1,3,4-triazol-2-yl, 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl và 2-pyrazinyl.

Thuật ngữ “được thế” nếu không có quy định khác, để chỉ việc được thế bằng 1, 2 hoặc số lượng phần tử thế tối đa có thể. Nếu các nhóm thế như được định nghĩa trong hợp chất có công thức I nhiều hơn một, thì chúng là độc lập với nhau và giống hoặc khác nhau nếu không được nêu theo cách khác.

Nghĩa của các thuật ngữ không được xác định trong bản mô tả này là nghĩa chung đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc theo tài liệu.

Các phương án được ưu tiên theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Các phương án ưu tiên

Theo một phương án, R^1 là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, hoặc C_2 - C_4 -alkenyl, không được thế, hoặc được thế bằng halogen.

Theo một phương án khác, R^1 là C_1 - C_4 -alkyl.

Theo một phương án khác, R^1 là metyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác, R^1 là metyl.

Theo một phương án, R^2 là phenyl, pyridinyl hoặc thiophenyl, mà không được thế hoặc được thế bởi R^{2a} .

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, mà không được thế hoặc được thế bởi R^{2a} , trong đó R^{2a} là halogen, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkoxy, OR^c , $C(=O)OR^c$, $C(=O)NR^bR^c$, phenyl, hoặc pyridyl, các nhóm này có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 -haloalkyl hoặc C_1 - C_6 -haloalkoxy.

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, mà không được thế hoặc được thế bằng halogen, C_1 - C_4 -alkyl, hoặc C_1 - C_3 -haloalkyl.

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, không được thế hoặc được thế bằng triflometyl hoặc halogen, tốt hơn là clo;

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometylphenyl.

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl.

Theo một phương án khác, R^2 là 3,5-diclophenyl.

Theo một phương án khác, R^2 là 3-triflometylphenyl.

Theo một phương án, R^a là halogen, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -alkylthio, hoặc phenyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, R^a là halogen hoặc C_1 - C_4 -haloalkyl;

Theo một phương án được ưu tiên nhất, R^a là halogen, tốt hơn là Cl.

Theo một phương án được ưu tiên khác, R^a là phenyl.

Theo một phương án, n là 0.

Theo phương án khác, n là 1.

Theo phương án khác, n là 2.

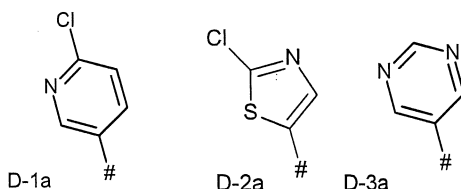
Theo một phương án của sáng chế, Het là D-2;

Theo một phương án của sáng chế, Het được chọn từ D-1, D-2 và D-3, trong đó

R^a là clo,

n là 1.

Theo một phương án khác, Het là D-1a, D-2a và D-3a:



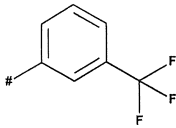
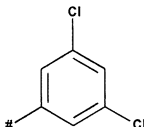
Theo một phương án khác, Het là D-1a.

Theo một phương án khác, Het là D-2a.

Theo một phương án khác, Het là D-3a.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức X là một trong số các hợp chất X-1 đến X-6 sau đây:

Hợp chất số	R^1	R^2	Het
X-1	CH_3	Ph	D-1a
X-2	CH_3	Ph	D-2a
X-3	CH_3	Ph	D-3a

Hợp chất số	R ¹	R ²	Het
X-4	CH ₃		D-2a
X-5	CH ₃		D-2a
X-6	CH ₂ CH ₃	Ph	D-2a

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-1.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

2.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

3.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

4.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

5.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

6.

Theo một phương án, W là halogen, hydroxy, O-*p*-toluensulfonyl, O-metansulfonyl, hoặc O-triflometansulfonyl.

Theo một phương án được ưu tiên, W là halogen, O-*p*-toluensulfonyl, O-metansulfonyl, hoặc O-triflometansulfonyl;

Theo một phương án được ưu tiên hơn, W là halogen.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, W là hydroxy.

Các phương án ưu tiên về bước (A), (B), (C), (D), (E), và (F) theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Nhìn chung, các bước phản ứng được thực hiện trong bước (A), (B), (C), (D), (E), và (F) như được mô tả chi tiết dưới đây được thực hiện trong các bình thường dùng cho các phản ứng như vậy, các phản ứng được thực hiện theo cách liên tục, bán liên tục hoặc theo mẻ.

Nhìn chung, các phản ứng cụ thể sẽ được thực hiện trong điều kiện áp suất khí quyển. Tuy nhiên, các phản ứng này cũng có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm.

Nhìn chung, các sản phẩm thu được từ bước phản ứng bất kỳ trong số các bước phản ứng (D), (E) và (F) dẫn đến lượng dư chất đồng phân đối ảnh. Tuy nhiên, lượng dư chất đồng phân đối ảnh có thể được tăng tiếp trong quá trình tách, tính chế ví dụ kết tinh chất đồng phân đối ảnh, cũng như trong hoặc sau khi sử dụng sản phẩm.

Nhiệt độ và thời gian phản ứng có thể thay đổi trong phạm vi rộng, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã 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 phòng, tức là ở khoảng 25°C, hoặc trong khi làm lạnh bằng đá, tức là ở khoảng 0°C. Việc kết thúc phản ứng có thể được giám sát bởi các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ sắc ký lớp mỏng hoặc HPLC.

Nếu không có chỉ 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 sử dụng lượng đẳng mol.

Nếu không có chỉ định khác, các chất phản ứng về nguyên tắc có thể được cho tiếp xúc với nhau theo trình tự mong muốn bất kỳ.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết được rằng khi các chất phản ứng hoặc các thuốc thử là nhạy ẩm, thì phản ứng nên được thực hiện trong điều kiện các khí bảo vệ như trong khí quyển nitơ, và các dung môi khô nên được sử dụng.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực cũng biết được cách làm sạch hỗn hợp phản ứng tốt nhất sau khi kết thúc phản ứng.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về bước (A) theo sáng chế được đưa ra. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (A) theo sáng chế cần được hiểu được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, M^2 được chọn từ lithi, natri, kali, nhôm, bari, xesi, canxi, và magie;

Theo một phương án được ưu tiên, M^2 là lithi;

Theo phương án được ưu tiên khác, M^2 là natri;

Theo phương án được ưu tiên khác, M^2 là kali;

Theo phương án được ưu tiên khác, M^2 là nhôm;

Theo phương án được ưu tiên khác, M^2 là bari;

Theo phương án được ưu tiên khác, M^2 là xesi;

Theo phương án được ưu tiên khác, M^2 là canxi;

Theo phương án được ưu tiên khác, M^2 là magie;

Theo một phương án, R^{AC} là $C(=O)C_1-C_4$ -alkyl;

Theo phương án khác, R^{AC} là $C(=O)C_1-C_3$ -alkyl; tốt hơn là $C(=O)$ metyl, $C(=O)$ etyl, $C(=O)$ n-propyl, hoặc $C(=O)$ isopropyl; tốt hơn nữa là $C(=O)$ metyl;

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng ở bước (A) được giữ trong khoảng từ 0 đến 120°C , tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 100°C , tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20° đến 60°C

Theo một phương án, bước (A) được tiến hành mà không có dung môi.

Theo một phương án khác, bước (A) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xilen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform và clorobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các C_2-C_4 -alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; dimetyl axetamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi được chọn từ nước, các C_2-C_6 -alkandiol, các C_1-C_6 - haloalkan, halobenzen, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; dimetyl axetamit và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo phương án được ưu tiên khác, dung môi được chọn từ dimetylformamit, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, N-metylpyrrolidon, dimetyl axetamit hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi trong số này.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức III so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức III so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức III so với dung môi nằm trong khoảng 1:10 đến 1:0.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về bước (B) theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (B) theo sáng chế cần được hiểu được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, bước (B) được tiến hành với sự có mặt của axit.

Theo một phương án, các axit thích hợp nhìn chung là các axit vô cơ như axit flohydric, axit clohydric, axit bromohydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit perchloric, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên, axit là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit hydroiodic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, các axit thích hợp là axit Lewis, như bo triflorua, nhôm trichlorua, sắt (III) clorua, thiếc (IV) clorua, titan (IV) clorua, và kẽm (II) clorua.

Theo một phương án khác, các axit thích hợp nhìn chung là các axit hữu cơ như axit formic, C_1 - C_8 -alkyl-(COOH)_y, hoặc C_1 - C_8 -haloalkyl-(COOH)_y, trong đó y là 1 hoặc 2; CH_3SO_3H , axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulfonic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit toluen sulfonic, axit benzen sulfonic, axit camphor sulfonic, axit xitric, và axit trifloaxetic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên, axit là C_1 - C_8 -alkyl-(COOH)_y, C_1 - C_8 -haloalkyl-(COOH)_y, trong đó y là 1 hoặc 2, CH_3SO_3H , axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulfonic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, axit ở bước (B) được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit polyphosphoric, axit hydroiodic, C_1 - C_8 -alkyl-(COOH)_y, C_1 - C_8 -haloalkyl-(COOH)_y, CH_3SO_3H , axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulfonic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này; trong đó y là 1 hoặc 2.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, axit ở bước (B) là axit clohydric.

Các axit thường được dùng với lượng đẳng mol; tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng với lượng xúc tác, lượng dư hoặc, nếu thích hợp, dùng làm dung môi.

Theo một phương án khác, bước (B) được tiến hành với sự có mặt của axit và dung dịch đệm.

Dung dịch đệm bao gồm dung dịch đệm chứa nước và dung dịch đệm không chứa nước, và tốt hơn là dung dịch đệm không chứa nước. Các dung dịch đệm được ưu tiên bao gồm các dung dịch đệm dựa trên axetat, phosphat hoặc format, ví dụ natri axetat, kali hydro phosphat, kali dihydro phosphat, hoặc nhôm format. Theo một phương án, bước (B) được tiến hành với sự có mặt của bazơ.

Các bazơ thích hợp nói chung là các hợp chất vô cơ như hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và canxi hydroxit; các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit; cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi cacbonat, kali cacbonat và canxi cacbonat.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, magie hydroxit, kali hydroxit, và canxi hydroxit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, đặc biệt là từ nhóm bao gồm lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit.

Các bazơ thường được dùng với lượng đẳng mol; tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng với lượng xúc tác hoặc lượng dư.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng thủy phân ở bước (B) được giữ trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 100°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20° đến 60°C

Theo một phương án, phản ứng thủy phân ở bước (B) được tiến hành mà không có dung môi.

Theo một phương án khác, phản ứng thủy phân ở bước (B) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xilen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform và clorobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol;

các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, methyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ rượu C₁-C₆, nước, C₂-C₆-alkandiol, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon, dimetylformamit, và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ nước, dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, methyl-tert-butyl-ete, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Các dung môi được ưu tiên là các dung môi proton, tốt hơn là các rượu được chọn từ nhóm bao gồm như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi là rượu C₁-C₄, đặc biệt là metanol.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:10 đến 1:0.

Sau đây, các phương án ưu tiên về bước (C) theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (C) theo sáng chế cần được hiểu được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, X¹ là halogen được chọn từ Cl, Br, I, và F;

Theo một phương án được ưu tiên, X¹ là Cl;

Theo phương án được ưu tiên khác, X¹ là Br;

Theo phương án được ưu tiên khác, X¹ là I;

Theo phương án được ưu tiên khác, X¹ là F;

Theo một phương án, bước (C) được tiến hành với sự có mặt của axit.

Theo một phương án, các axit thích hợp nhìn chung là các axit vô cơ như axit flohydric, axit clohydric, axit bromohydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit percloric, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên, axit là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit hydroiodic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, các axit thích hợp là axit Lewis, như bo triflorua, nhôm trichlorua, sắt (III) clorua, thiếc (IV) clorua, titan (IV) clorua, và kẽm (II) clorua.

Theo một phương án khác, các axit thích hợp nhìn chung là các axit hữu cơ như axit formic, C_1 - C_8 -alkyl-(COOH)_y, hoặc C_1 - C_8 -haloalkyl-(COOH)_y, trong đó y là 1 hoặc 2; CH₃SO₃H, axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulfonic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit toluen sulfonic, axit benzen sulfonic, axit camphor sulfonic, axit xitric, và axit trifloaxetic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên, axit là C_1 - C_8 -alkyl-(COOH)_y, C_1 - C_8 -haloalkyl-(COOH)_y, trong đó y là 1 hoặc 2, CH₃SO₃H, axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulfonic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, axit ở bước (C) được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit polyphosphoric, axit hydroiodic, C_1 - C_8 -alkyl-(COOH)_y, C_1 - C_8 -haloalkyl-(COOH)_y, CH₃SO₃H, axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulfonic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này; trong đó y là 1 hoặc 2.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, axit ở bước (C) là axit *p*-toluensulfonic.

Các axit thường được dùng với lượng đẳng mol; tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng với lượng xúc tác, lượng dư hoặc, nếu thích hợp, dùng làm dung môi.

Theo một phương án khác, bước (C) được tiến hành với sự có mặt của axit và dung dịch đệm.

Dung dịch đệm bao gồm dung dịch đệm chứa nước và dung dịch đệm không chứa nước, và tốt hơn là dung dịch đệm không chứa nước. Các dung dịch đệm được ưu tiên bao gồm các dung dịch đệm dựa trên axetat, phosphat hoặc format, ví dụ natri axetat, kali hydro phosphat, kali dihydro phosphat, hoặc nhôm format.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng ở bước (C) được giữ trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 120°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 30° đến 100°C.

Theo một phương án, phản ứng thủy phân ở bước (C) được tiến hành mà không có dung môi.

Theo một phương án khác, phản ứng thủy phân ở bước (C) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, clobenzen, o-, m- và p-xylen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform và clorobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, methyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ rượu C₁-C₆, nước, C₂-C₆-alkandiol, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon, dimetylformamit, và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ nước, dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, methyl-tert-butyl-ete, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Dung môi được ưu tiên là hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và xăng; hydrocarbon thơm như toluen, clobenzen, o-, m- và p-xylen;.

Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, dung môi là toluen.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức V so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức V so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức V so với dung môi nằm trong khoảng 1:10 đến 1:0.

Sau đây, các phương án ưu tiên về bước (D) theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về

bước (D) theo sáng chế cần được hiểu được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, nguồn hydro được chọn từ b) hỗn hợp $N(R)_3$, trong đó R là H hoặc C_1 - C_6 -alkyl, và HCOOH, c) HCOONa, và d) hỗn hợp rượu isopropylic và *t*-BuOK hoặc *t*-BuONa hoặc *t*-BuOLi;

Theo một phương án, nguồn hydro là hỗn hợp $N(R)_3$ và HCOOH.

Theo một phương án, R là H;

Theo một phương án khác, R là C_1 - C_6 -alkyl

Theo một phương án khác, R là C_1 - C_4 -alkyl như methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, ter-butyl.

Theo một phương án được ưu tiên, R là H, ethyl, isopropyl, hoặc ter-butyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, R là H hoặc ethyl.

Theo một phương án được ưu tiên nhất R là ethyl.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích $N(R)_3$ so với HCOOH nằm trong khoảng 1: 2 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích $N(R)_3$ so với HCOOH nằm trong khoảng 1: 1 đến 1:4.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích $N(R)_3$ so với HCOOH nằm trong khoảng 1: 1 đến 1:3.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là HCOONa.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là HCOOK.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là hỗn hợp rượu isopropylic, và *t*-BuOK.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là hỗn hợp rượu isopropylic, và *t*-BuONa.

Theo một phương án, m là 0;

Theo một phương án, m là 1;

Theo một phương án, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ là vòng aryl không được thế hoặc được thế bằng C_1 - C_4 -alkyl.

Theo một phương án, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 2,4,6-triethylbenzen, hexamethylbenzen, anisol, 1,5-xyclooctadien, xyclopentadienyl (Cp), norbornadien, và pentamethylxyclopentadienyl (Cp*).

Theo một phương án, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 2,4,6-trietylbenzen, hexametylbenzen, anisol, 1,5-xyclooctadien, xyclopentadienyl (Cp), và pentametylxcyclopentadienyl (Cp^*).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ được chọn từ xyclopentadienyl (Cp), và pentametylxcyclopentadienyl (Cp^*).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ được chọn từ xyclopentadienyl (Cp).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ là pentametylxcyclopentadienyl (Cp^*).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 2,4,6-trietylbenzen, hexametylbenzen, anisol, và 1,5-xyclooctadien.

Theo một phương án, X là anion được tạo ra bằng cách cho M hoặc ML_n phản ứng với axit của anion tương ứng, tốt hơn là axit clohydric, bromhydric, axit hydroiodic, axit tetrafloroboric, hoặc axit hexaflorophosphoric.

Theo một phương án khác, X được chọn từ halogenua, hexaflorosilicat, hexaflorophosphat, benzoat, sulfonat và các anion của axit C_1 - C_6 -alkanoic, tốt hơn là format, axetat, propionat và butyrat.

Theo một phương án khác, X là halogenua được chọn từ clorua, bromua, và iodua.

Theo một phương án khác, X là clorua hoặc bromua.

Theo một phương án khác, X là clorua.

Theo một phương án khác, X là tetraflorobat.

Theo một phương án khác, Ln là $Ln1$ trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{12} và R^{11} độc lập là aryl không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án khác, Ln là $Ln1$ trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{12} và R^{11} độc lập là aryl được thế.

Theo một phương án khác, Ln là $Ln1$ trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{12} và R^{11} độc lập là aryl không được thế.

Theo một phương án khác, Ln là $Ln1$ trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{11} là aryl được thế và R^{12} là C_6 - C_{10} -xycloalkyl.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 và trong đó R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$; và trong đó R^{11} là aryl được thế và R^{12} là aryl không được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 và trong đó R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$; và trong đó R^{11} là aryl không được thế và R^{12} là aryl được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$ và trong đó R^{11} là aryl không được thế hoặc được thế và cả hai R^{12} được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh.

Theo một phương án khác, $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ là $\text{MXLn1}(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$; và R^{12} và R^{11} độc lập là phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, SO_3H , và SO_3Na .

Theo một phương án khác, $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ là $\text{MXLn1}(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó X là halogenua; R^{12} độc lập là phenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl hoặc 4-metoxyphephenyl; R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$ và $\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$ là p-toluensulfonyl, metansulfonyl, 4-benzensulfonyl, 4-triflometylphenyl-sulfonyl hoặc pentaflorophenyl-sulfonyl.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} không được thế hoặc được thế aryl.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} là aryl được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} là aryl không được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} là $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-xycloalkyl}$.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và cả hai R^{12} được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh.

Theo một phương án khác Ln1 được đỡ trên silica gel, dendrime, polystyren hoặc bột silic xốp, ví dụ như được mô tả trong tài liệu của Haraguchi, N., Tsuru, K., Arakawa, Y., Isuno, S. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 69.

Theo một phương án, M là rhodi, rutheni, iridi, platin, paladi, sắt hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là rhodi, rutheni, iridi, hoặc platin.

Theo một phương án khác, M là rhodi, rutheni, hoặc platin.

Theo một phương án khác, M là rhodi, iridi, hoặc platin.

Theo một phương án khác, M là rhodi, rutheni, hoặc iridi.

Theo một phương án khác, M là rhodi hoặc rutheni.

Theo một phương án khác, M là rhodi hoặc iridi.

Theo một phương án khác, M là rutheni hoặc iridi.

Theo một phương án khác, M là paladi, sắt hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là paladi hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là, sắt hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là paladi hoặc sắt.

Theo một phương án được ưu tiên, M là rhodi.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là rutheni.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là iridi.

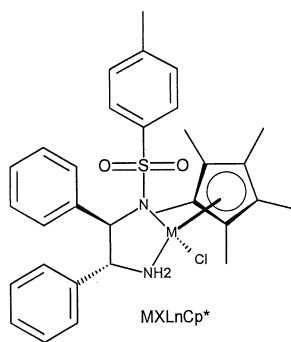
Theo một phương án được ưu tiên khác, M là paladi.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là sắt.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là niken.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là platin.

Theo một phương án khác, m là 1 và $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ có công thức $MXLnCp^*$, trong đó M là rhodi, rutheni, iridi, platin, paladi, sắt hoặc niken.



Theo một phương án khác, Ln là Ln2 là phối tử phosphorơ bất đối.

Theo một phương án khác, phối tử phosphorơ bất đối Ln2 được chọn từ phối tử monodentat hoặc bidentat bất đối, phối tử phosphin hoặc phosphit bất đối.

Theo một phương án khác, phối tử phosphorơ bất đối được chọn từ các phối tử được liệt kê sau đây trong Bảng A hoặc được chọn từ các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng.

Bảng A: trong đó Cy=xyclohexyl và Ph=phenyl

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
1.		(<i>R,R</i>)- DIPAMP
2.		(<i>R,R</i>)- <u>NORPHOS</u>
3.		(<i>S,S</i>)- DIPAMP
4.		(<i>S,S</i>)-BPPM
5		(<i>S,S</i>)-DIOP: R=Ph
		(<i>S,S</i>)-Cy- DIOP: R=Cy
		(<i>S,S</i>)-MOD- DIOP: R=3,5- (CH ₃) ₂ -4- (CH ₃ O)C ₆ H ₂
6		(<i>S</i>)-BINAP: R=Ph
		(<i>S</i>)- TolBINAP:

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		R=4- CH ₃ C ₆ H ₄
		(<i>S</i>)- XylBINAP: R=3,5- (CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
		(<i>S</i>)-BICHEP: R=Cy; R ¹ = CH ₃
7		(<i>S</i>)- BIPHEMP: R=Ph; R ¹ = CH ₃
		(<i>S</i>)-BIPHEP: R=Ph; R ¹ = OCH ₃
8		(<i>S,S</i>)BCPM: X=OC(CH ₃) ₃
9		(<i>S,S</i>)- MCCPM: X=NHCH ₃
		(<i>S,S</i>)-BDPP
10		(<i>S,S</i>)- PYRPHOS

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
11		(S,S) -Me- BPE: R= CH ₃
		(S,S) -Et-BPE: R= C ₂ H ₅
		(S,S) -iPr- BPE: R= iso-(CH ₃) ₃
12		(S,S) -Me- DuPhos: R= CH ₃
		(S,S) -Et- DuPhos: R= C ₂ H ₅
		(S,S) -iPr- DuPhos: R= iso-(CH ₃) ₃
13		(S) -o-Ph- HexaMeO- BIPHEP
14		(S,S) BINAPH ANE
15		(R,R) -BCIP

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
16		(R,S,S,R) - DIOP*
17		(R) - (S) - Josiphos: R=Cy, R'=Ph
		(R) - (S) -PPF- <i>t</i> -Bu ₂ : R= <i>t</i> - Bu, R'=Ph
		(R) - (S) - Xyliphos: R=3,5-Me ₂ - C ₆ H ₃ , R'=Ph
		(R) - (S) - Cy ₂ PF-PCy ₂ : R=R'=Cy
18		(S,S) - FerroPHOS
19		FERRIPHOS
20		(S,S) - BisP*
		(S,S) - <i>t</i> Bu- BisP*:

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		R=tBu
		(<i>S,S</i>)-Ad-BisP*: R=1-adamantyl
		(<i>S,S</i>)-Cy-BisP*: R=Cy
21		(<i>S,S,R,R</i>)-TangPhos
22		(<i>S</i>)-[2,2]-PHENOPHOS
23		(<i>S</i>)-Ph-o-NAPHOS
24		(<i>R</i>)-spirOP
25		DIMOP

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
26		BINAPO: R=H (<i>S</i>)-Ph-o-BINAPO; R=Ph
27		(<i>S</i>)-Cy,Cy-oxoProNOP: R=Cy (<i>S</i>)-Cp,Cp-oxoProNOP: R=Cp
28		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-DPAMPP
29		(<i>R</i>)-BDPAB: Ar=Ph (<i>R</i>)-Xyl-BDP: Ar=3,5-Me ₂ C ₆ H ₃
30		(<i>R</i>)-H ₈ -BDPAB

Theo phương án khác, phối tử phosphorơ bất đối được chọn từ (*R*)-BINAP, (*S*)-BINAP, (*R*)-TolBINAP, (*S*)-TolBINAP, (*R,R*)-DIPAMP, (*S,S*)-DIPAMP, (*R*)-(*S*)-Josiphos, hoặc được chọn từ các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng.

Theo một phương án, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức III so với MXLn(η -aren)_m nằm trong khoảng 1:0.0001 đến 1:0.001.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức III so với $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ nằm trong khoảng 1:0.001 đến 1:0.01.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức III so với $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ nằm trong khoảng 1:0.001 đến 1:0.05.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng hydro hóa ở bước (D) được giữ trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là trong khoảng từ 0 đến 85°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 85°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20° đến 50°C, còn tốt hơn nữa là trong khoảng từ 0° đến 30°C, còn tốt hơn nữa là ở 0°C.

Theo một phương án, phản ứng hydro hóa ở bước (D) được tiến hành ở nhiệt độ dưới 0°C.

Theo một phương án, phản ứng hydro hóa ở bước (D) được tiến hành mà không có dung môi.

Theo phương án khác, việc hydro hoá ở bước (D) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xilen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và clobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các keton như axeton, 2-butanon; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; dimetyl axetamit và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclo-pentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetra-hydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi được chọn từ nước, các $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkandiol, các $\text{C}_1\text{-C}_6$ - haloalkan, halobenzen, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; toluen, dimetyl axetamit và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, dung môi được chọn từ nước, dimetylformamit, tetrahydrofuran, N-metylpyrrolidon, dimetyl axetamit, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:40 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:5.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10, tốt hơn là 1:1.

Thời gian phản ứng ở bước (D) có thể thay đổi trong khoảng rộng. Thời gian phản ứng được ưu tiên trong khoảng 5 phút đến 1 ngày, tốt hơn là từ 15 phút đến 6 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 15 phút đến 3 giờ, ví dụ từ 1 đến 2 giờ.

Theo một phương án, bước (D) có thể được tiến hành với sự có mặt của chất hoạt động bề mặt $N(R^s)_4X^a$ trong đó R^s độc lập là C_1 - C_{22} alkyl, C_1 - C_{22} xycloalkyl, hoặc aryl không được thế hoặc được thế bằng halogen, và X^a là clo, brom, iodo, hydro sulfat, phosphat, hexaflophosphat, axetat, benzoat hoặc tetrafloroborat.

Cũng ưu tiên phản ứng được thực hiện trong môi trường khí bảo vệ hoặc khí trơ, ví dụ trong nitơ hoặc argon.

Ưu tiên hơn nữa là phản ứng được thực hiện trong áp suất giảm.

Theo một phương án khác, phản ứng được thực hiện trong khí quyển hydro.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức VII thu được bằng bước (D) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >80%.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về bước (E) theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (E) theo sáng chế cần được hiểu được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, bước (E) được tiến hành với sự có mặt của bazơ;

Các bazơ thích hợp nói chung là các hợp chất vô cơ như hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và canxi hydroxit, các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit,

alkyl oxit của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như natri metylat, kali metylat, natri etylat, kali etylat, natri tert-butoxit, và kali tert-butoxit,

cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi cacbonat, kali cacbonat và canxi cacbonat, và cả

Các bicarbonat kim loại kiềm, như natri bicarbonat,

ngoài ra các bazơ hữu cơ, ví dụ các amin bậc ba, như trimetylamin, trietylamin, triisopropyletylamin, N-metylmorpholin và N-metylpiperidin, pyridin, các pyridin được thế, như colidin, lutidin và 4-dimetylaminopyridin, và cả các amin hai vòng, như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en và 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, magie hydroxit, kali hydroxit, và canxi hydroxit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, đặc biệt là từ nhóm bao gồm lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi cacbonat và canxi cacbonat.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các bicarbonat kim loại kiềm, và tốt hơn là natri bicarbonat.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các alkyl kim loại kiềm, cụ thể là từ nhóm bao gồm metyllithi, butyllithi, và phenyllithi.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các alkylmagiehalogenua, và tốt hơn là isopropylmagieclorua.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ trimetylamin, trietylamin, triisopropyletylamin, n-tributylamin và N-metylpiperidin, pyridin, các pyridin được thế, như colidin, lutidin và 4-dimetylaminopyridin, và cả các amin hai vòng.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên hơn, bazơ là n-tributylamin hoặc trietylamin.

Các bazơ thường được dùng với lượng đẳng mol; tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng với lượng xúc tác, lượng dư hoặc, nếu thích hợp, dùng làm dung môi.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng thủy phân ở bước (C) được giữ trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 85°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20° đến 60°C.

Theo một phương án bước (E) được tiến hành không có dung môi.

Theo một phương án khác, bước (E) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xilen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và clorobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol và tert-butanol; các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; keton như axeton hoặc 2-butanon; các este của axit carboxylic như etyl axetat; amit của axit carboxylic như N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ rượu C₁-C₆, nước, C₂-C₆-alkandiol, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon, dimetylformamit, và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ nước, dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, metyl-tert-butyl-ete, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Các dung môi được ưu tiên là các dung môi proton, tốt hơn là các rượu được chọn từ nhóm bao gồm như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol.

Theo phương án ưu tiên, dung môi là rượu C₁-C₄-, cụ thể là etanol.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức VII so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức VII so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:5.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích hợp chất có công thức VII so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về bước (F) theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (F) theo sáng chế cần được hiểu được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, LG là OR^u;

Theo một phương án khác, LG là SR^u ;

Theo một phương án, R^u là C_1 - C_6 -alkyl không được thế;

Theo một phương án khác, R^u là C_1 - C_6 -alkyl, được thế bằng halogen;

Theo một phương án khác, R^u là aryl không được thế;

Theo một phương án khác, R^u là aryl được thế bằng halogen;

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng ở bước (F) được giữ trong khoảng từ 20 đến 130°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 100°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 70° đến 100°C.

Theo một phương án bước (F) được tiến hành không có dung môi.

Theo một phương án khác, bước (F) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm các hydrocarbon béo như hexan, heptan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocarbon thơm như toluen, o-, m- và p-xylen; các hydrocarbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và clobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các C_2 - C_4 -alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các keton như axeton, hoặc 2-butanon; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, toluen, xylen, monoclobenzen, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi này.

Các dung môi được ưu tiên là các hydrocarbon thơm, tốt hơn là toluen, o-, m- và p-xylen, monoclobenzen. Theo một phương án được ưu tiên, dung môi là toluen.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:40 đến 1:0.

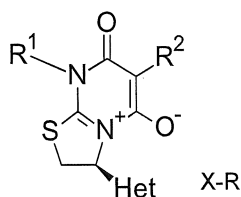
Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:40 đến 1:5.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10, tốt hơn là 1:5.

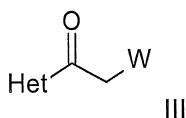
Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức X thu được bằng bước (F) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

Theo một phương án khác của sáng chế, quy trình điều chế hợp chất có công thức X có hóa học lập thể sau đây như trong công thức X-R hoặc quy trình điều chế hợp chất có công thức X với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân đối ảnh R tức là hợp chất X-R:

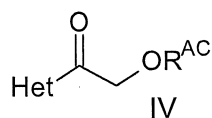


trong đó Het, R¹ và R² như được xác định trong bản mô tả này;
bao gồm ít nhất các bước,

(A) cho hợp chất có công thức III:

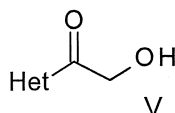


trong đó Het và W là như được xác định trong bản mô tả này;
với M²OR^{AC}, trong đó M² và R^{AC} là như được xác định trong bản mô tả này;
để tạo ra hợp chất có công thức IV:



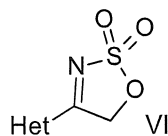
trong đó Het và R^{AC} là như được định nghĩa trong bản mô tả này;

(B) thủy phân hợp chất có công thức IV như được định nghĩa trong bản mô tả này, với sự có mặt của axit hoặc bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức V:



trong đó Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức IV;

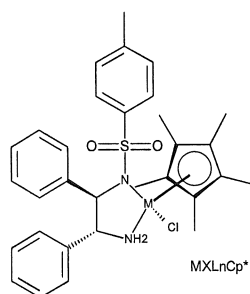
(C) cho hợp chất có công thức V phản ứng với X¹SO₂NH₂, trong đó X¹ là halogen;
để thu được hợp chất có công thức VI:



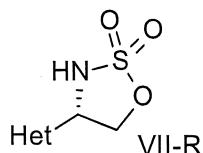
trong đó Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức V.

(D) hydro hóa hợp chất có công thức VI:

với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa $MXLnCp^*$ trong đó M là rhodi, rutheni, iridi, paladi, sắt, platin, hoặc niken,



và nguồn hydro được chọn từ a) hydro, b) hỗn hợp $N(R)_3$ trong đó R là H hoặc C_1-C_6 -alkyl, và $HCOOH$, c) $HCOONa$ hoặc $HCOOK$, d) hỗn hợp rượu C_1-C_8 và $t-BuOK$, $t-BuONa$, hoặc $t-BuOLi$, và e) tổ hợp của hai hoặc nhiều thành phần từ a) đến d); để thu được hợp chất có công thức VII có hóa học lập thể sau đây như trong công thức VII-R:

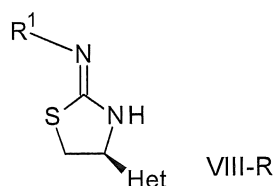


trong đó Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức VI;

(E) cho hợp chất có công thức VII-R phản ứng với R^1NCS , trong đó R^1 là như được xác định trong bản mô tả này,

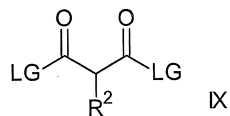
với sự có mặt của bazơ,

để thu được hợp chất có công thức VIII có hóa học lập thể sau đây như trong công thức VIII-R:



trong đó Het và R^1 là như được xác định trong hợp chất có công thức VII-R;

(D) cho hợp chất có công thức VIII-R phản ứng với hợp chất có công thức IX:



trong đó LG và R^2 như được xác định trong bản mô tả này,

để thu được hợp chất có công thức X-R.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Việc xác định đặc tính có thể được thực hiện bằng cách kết hợp sắc kí lỏng hiệu năng cao/phương pháp phổ khối (HPLC/ MS), sắc ký khí (GC), bằng NMR hoặc bằng các điểm nóng chảy.

Phương pháp HPLC: Agilent Eclipse Plus C18, 150mmx4,6mm IDx5um

Gradient A=0,1% TFA trong nước, B= 0,1% TFA trong axetonitril.

Lưu lượng = 1,4 ml/phút, nhiệt độ lò cột= 30°C

Chương trình gradient = 10% B - 100% B - 5 phút, giữ trong 2 phút, 3 phút - 10%

B.

Thời gian chạy = 10 phút

Phương pháp LCMS 1: Cột C18 (50 mmx3,0 mmx 3μ)

Gradient A= 10mM Amoni format trong nước, B= 0,1% axit formic trong axetonitril

Lưu lượng= 1,2 ml/phút, nhiệt độ lò cột= 40°C

Chương trình gradient = 10% B đến 100% B trong 1,5 phút, giữ trong 1 phút 100%

B, 1 phút 10% B

Thời gian chạy: 3,75 phút

Phương pháp HPLC bất đối 1: Cột ChiralPak IA, 150 mmx4,6 mmx 5μ

Pha động A= heptan, B= isopropanol,

Lưu lượng = 1,0 ml/phút, nhiệt độ lò cột = 40°C

Chương trình gradient = 10% B đẳng dòng; thời gian chạy: 20 phút

Phương pháp HPLC bất đối 3: Cột ChiralPak IA, 150 mmx4,6 mmx 5μ

Pha động A= heptan, B= isopropanol,

Lưu lượng = 1,0 ml/phút, nhiệt độ lò cột = 40°C

Chương trình gradient = 40% B đẳng dòng; thời gian chạy: 20 phút

¹H-NMR: Các tín hiệu được đặc trưng bởi độ chuyển dịch hóa học (ppm) so với tetrametylsilan, bằng tính đa bội của chúng và bằng tích phân của chúng (số nguyên tử hydro được chỉ ra tương ứng). Các chữ viết tắt sau đây được dùng để chỉ tính đa bội của tín hiệu: m = đa vạch, q = vạch bốn, t = vạch ba, d = vạch đôi và s = vạch đơn.

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

Sáng chế được minh họa cụ thể hơn nhờ các ví dụ sau đây, không nhằm giới hạn chúng theo cách bất kỳ.

Với các thay đổi thích hợp trên nguyên liệu ban đầu, các quy trình được mô tả trong các ví dụ sau đây có thể được sử dụng để thu được các hợp chất khác có công thức V, VI, VII, VIII, hoặc X.

Ví dụ 1: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-i-5-olat:

Bước 1: Điều chế 2-clo-N-metoxymetyl-axetamid:

Bình 4 cổ dung tích 3 L có trang bị cánh khuấy Teflon, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp N-metoxymetanamin hydroclorua (345g), nước (1,6 lít) và hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến 0 đến -5°C. Sau đó bổ sung từng phần kali cacbonat (1466 g) vào hỗn hợp phản ứng nêu trên sau đó là bổ sung metyl tert-butyl ete (1,4 lít). Hòa tan cloaxetyl clorua (400 g) trong tert-butyl metyl ete (0,2 lít) và bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng được giữ ở -5°C đến 0°C nêu trên và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để đến nhiệt độ môi trường và hai pha được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và bay hơi để tạo ra 2-clo-N-metoxymetyl-axetamid dưới dạng chất rắn màu trắng (440 g, hiệu suất 90% và độ tinh khiết 98,0% bằng HPLC).

Bước 2: Điều chế 2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etenon:

Bình bốn cổ dung tích 5 L, được trang bị cánh khuấy Teflon, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp 2-clothiazol (250 g), THF (0,75 L) và hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 0 đến -5°C. Sau đó isopropylmagie clorua lithi clorua (1,929 L, dung dịch 1,3 M trong THF) được bổ sung trong 0,5 giờ vào hỗn hợp phản ứng được giữ ở 0 đến -5°C nêu trên. Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 40°C và phản ứng được tiếp tục ở 40°C trong 2 giờ. Sự tạo thành các loại hợp chất clo-(2-clothiazol-5-yl)magie được xác nhận bằng cách xử lý một phần phân ước nhỏ của hỗn hợp phản ứng

với iot và theo dõi sự tạo thành 2-clo-5-iodo-thiazol bằng phân tích GC (mức chuyển hóa 96% được quan sát thấy qua phân tích GC). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0 đến -5°C và dung dịch 2-clo-N-metoxy-N-metyl-axetamit (343 g) trong THF (0,25 L) được bổ sung từng giọt vào đó. Phản ứng được tiếp tục ở -5 đến 0°C trong 1 giờ và tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch nước HCl 1,5N (1 L) ở -5 đến 0°C và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Hai pha được tách ra và pha nước được chiết bằng metyl tert-butyl ete (2 x 300 mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng natri sulfat, lọc và bay hơi để thu được cặn thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong metyl tert-butyl ete (0,7 L) ở nhiệt độ môi trường và than hoạt tính (4 g) và silic oxit (80 g, cỡ lỗ 60-120) được bổ sung vào đó. Huyền phù đặc này được khuấy trong 0,5 giờ, lọc qua phễu Buchner và rửa bằng metyl tert-butyl ete (0,3 L). Dịch lọc được bay hơi để thu được 2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanon dưới dạng dầu màu nâu nhạt (409 g, độ tinh khiết 46% qua phân tích HPLC)

Bước 3: Điều chế [2-(2-clothiazol-5-yl)-2-oxo-etyl] axetat:

Bình ba cổ dung tích 0,25 L, được trang bị cánh khuấy teflon, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp 2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanon (15g, độ tinh khiết 46% qua phân tích HPLC) và dimetylformamit (45 mL) ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung từng phần natri axetat (12,55 g) vào đó và phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC (mức chuyển hóa >95% bằng HPLC). Phản ứng được dập tắt bằng nước (50 mL) và chiết bằng metyl tert-butyl ete (3 x 100 mL). Hai pha được tách riêng và các pha hữu cơ được gom lại được làm khô bằng natri sulfat, lọc và bay hơi để thu được phần cặn thô (17 g). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel để thu được [2-(2-clothiazol-5-yl)-2-oxo-etyl] axetat dưới dạng chất rắn màu vàng (7,5 g).

Bước 4: Điều chế 1-(2-clothiazol-5-yl)-2-hydroxy-etanon:

Bình ba cổ dung tích 250 mL, được trang bị cánh khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt, được nạp [2-(2-clothiazol-5-yl)-2-oxo-etyl] axetat (7,5 g) và dung dịch HCl 1N trong MeOH (50 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 5 giờ và tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Metanol từ hỗn hợp phản ứng được chưng cất trong điều kiện chân không và cặn thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 1-(2-clothiazol-5-yl)-2-hydroxy-etanon dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,8 g, độ tinh khiết 84% qua phân tích HPLC).

Bước 5: Điều chế 4-(2-clothiazol-5-yl)-5H-oxathiazol 2,2-dioxit

Bình ba cổ dung tích 100 mL, được trang bị cánh khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt, được nạp 1-(2-clothiazol-5-yl)-2-hydroxy-etanon (1 g), toluen (20 mL), closulfonamit (0,975 g) và axit p-toluensulfonic (0,214 g). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC (mức chuyển hóa >95%). Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng MTBE (15 mL x 2). Hai pha được tách ra, pha hữu cơ được bay hơi và tinh chế bằng cách sắc ký cột 4-(2-clothiazol-5-yl)-5H-oxathiazol 2,2-dioxit (0,42 g).

Bước 6: Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit

a) Điều chế chất xúc tác rhodi - RhCl[(R,R)-TsDPEN]Cp*:

Bình ba cổ dung tích 250 mL, được trang bị cánh khuấy teflon, cửa vào nitơ và áo nhiệt, được nạp [RhCl₂Cp*]₂ (2,0g), (1R, 2R)-N-p-toluensulfonyl-1, 2-diphenyletylen-diamin (2,38g), diclometan (68 mL) và trietylamin (1,72 ml) trong khí quyển nitơ. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ 22-27°C và nước cất được bổ sung vào đó (40 mL). Hai pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước (40 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và bay hơi để thu được phần cặn rắn màu nâu. Cặn màu nâu này được nghiền tinh chế bằng n-heptan (20 mL), lọc và làm khô trong khí quyển nitơ để thu được RhCl [(R, R)-TsDPEN]Cp* dưới dạng chất rắn màu đỏ (3,4 g).

b) Điều chế hỗn hợp HCOOH-NEt₃:

Bình đáy tròn, 3 cổ, dung tích 2 lít được nạp axit formic (275 mL, >= 99% trọng lượng/trọng lượng) và được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từ từ trietylamin 250 mL, >=99% trọng lượng/trọng lượng) vào đó ở 0°C và chất này được sử dụng ngay trong phản ứng.

c) Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit:

Bình hai cổ dung tích 100 ml, được trang bị cánh khuấy từ, bộ ngưng tụ và áo nhiệt được nạp 4-(2-clothiazol-5-yl)-5H-oxathiazol 2,2-dioxit (0,5 g) và dimetylformamit (15mL, 30V) được loại khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó RhCl[(R,R)-TsDPEN]Cp* (27 mg) được bổ sung vào sau đó là bổ sung từng giọt HCOOH-NEt₃ (2,5 mL, với tỷ lệ 5:2). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. HPLC thể hiện mức chuyển hóa >97%. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước (15 ml) và chiết bằng methyl tert-butyl ete (3 x 50 mL). Pha hữu cơ gom lại được làm bay hơi để thu được (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit (500 mg; độ tinh khiết 90% qua phân tích

HPLC (thời gian lưu= 3,645 phút), lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99% qua phân tích bằng phương pháp HPLC không đối xứng 1).

Bước 7: Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin

Bình ba cổ dung tích 100 mL, được trang bị cánh khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt, được nạp (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit (0,5g, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%), etanol (2 ml), metyl isothioxyanat (0,228g) và trietylamin (0,56 ml) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ 22-27°C. Sau đó các chất dễ bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong chân không và natri hydroxit (0,2 g) và nước (2 mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (2 mL) và chiết bằng metyl tert-butyl ete (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi trong chân không để thu được (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin dưới dạng dầu màu nâu [0,34 g, m/z = 234 amu (M+H⁺)].

Bước 8: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-i-5-olat:

Bình ba cổ dung tích 50 mL, được trang bị cánh khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp (E,4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin (0.34g), toluen (2 mL) và được gia nhiệt đến 110°C trong khí quyển nitơ. Sau đó bổ sung từng phần bis(2,4,6-triclophenyl) 2-phenylpropandioat (0,857 g) vào khối phản ứng được giữ ở 110°C. Sau khi khuấy ở 110°C trong 2 giờ, HPLC thể hiện mức chuyển hóa >99%. Phản ứng được làm nguội xuống dưới 50°C và chất rắn màu vàng nhạt kết tủa được lọc ra nhờ phễu nung kết và sau đó chất rắn còn lại được rửa bằng metyl tert-butyl ete (4 mL) và làm khô trong chân không để tạo ra (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-i-5-olat (110 mg, m/z = 378 amu (M+H⁺) & lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 95,2% qua phân tích bằng phương pháp HPLC không đối xứng 3). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 3,42(s, 3H), 3,94(d, J= 12 Hz, 1H), 4,25-4,32(m, 1H), 6,48 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,06-7,11(m, 1H), 7,21-7,26(m, 2H), 7,6(d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,96(s, 1H).

Ví dụ 2: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-i-5-olat:

Bước-1: Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit

a) Điều chế hỗn hợp HCOOH-NEt₃: điều chế như mô tả trong bước-4 của ví dụ 1.

b) Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit:

Bình đáy tròn, 3 cổ, dung tích 1L được nạp 4-(2-clothiazol-5-yl)-5H-oxathiazol 2,2-dioxit (50g), dimetylformamit (100 ml), toluen (100 ml) và đuổi khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó dime pentametylxcyclopentadienyl rhodi clorua (120 mg) và (1R, 2R)-N-p-toluensulfonyl-1, 2-diphenyletylendiamin (136 mg) được bổ sung vào trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0 đến 5 °C và HCOOH-NEt₃ mới điều chế (12 mL, theo tỷ lệ 1,1:1) được bổ sung vào và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng HPLC và ngừng phản ứng bằng nước (100 mL) và chiết bằng toluen (200 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 20 ml) và làm bay hơi để thu được (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit (49 g, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 98% bằng phương pháp HPLC bất đối 1).

Bước 2: Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin

Bình ba cổ dung tích 1 L, được trang bị cánh khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt, được nạp (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)oxathiazolidin 2,2-dioxit (49 g, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh 98%), etanol (196 ml), metyl isothioxyanat (22,5g) và trietylamin (56 ml) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ 22-27°C. Sau đó các chất dễ bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong chân không và natri hydroxit (0,2 g) và nước (2 mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70 °C và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (2 mL) và chiết bằng toluen (2 x 500 mL). Các pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi trong chân không để thu được (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin dưới dạng dầu màu nâu [44,7 g, m/z = 234 amu (M+H⁺)].

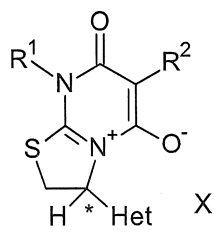
Bước 3: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-i-5-olat:

Bình ba cổ dung tích 500 mL, được trang bị cánh khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp (E,4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin (35 g), toluen (70 mL) và được gia nhiệt đến 80 °C trong khí quyển nitơ. Sau đó, bis(4-clophenyl) 2-phenylpropandioat (60g) được hòa tan trong toluen (70 ml) ở 45°C và bổ sung từng giọt vào khối phản ứng được giữ ở 80 °C. Sau khi khuấy ở 100 °C trong 1 giờ, HPLC thể hiện mức chuyển hóa >99%. Phản ứng được làm mát đến dưới 50 °C và chất

rắn màu vàng nhạt kết tủa được lọc ra và rửa bằng toluen (3 x 70 ml) và sấy khô trong chân không để tạo ra (3*R*)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-ium-5-olat dưới dạng muối thứ nhất (29 g, $m/z = 378$ amu ($M+H^+$) & lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 99% bằng phương pháp HPLC bất đối 3). Phần nước cái kết hợp được chuyển sang bình phản ứng, axeton (105 ml) được bổ sung vào và khuấy ở 22 – 27 °C trong 1 giờ. Chất rắn màu vàng nhạt kết tủa được lọc ra và rửa bằng toluen (70 ml x 3) để thu được (3*R*)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-ium-5-olat dưới dạng muối thứ 2 (13 g, độ tinh khiết theo HPLC là 99% và lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 98,7% theo phương pháp HPLC bất đối 3).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất pyrimidini có công thức X chứa lưu huỳnh (S):



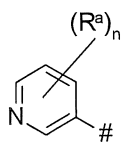
trong đó:

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

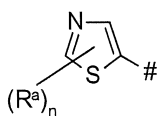
R¹ là C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl hoặc -CH₂-phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C₁-C₄-alkyl;

R² là vòng no, không no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bởi R^{2a};

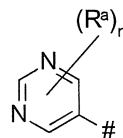
Het được chọn từ D-1, D-2, và D-3:



D-1



D-2



D-3

trong đó:

R^a mỗi nhóm độc lập là halogen, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, hoặc phenyl;

n bằng 0, 1 hoặc 2; và

biểu thị liên kết trong công thức X;

R^{2a} là halogen, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-haloalkoxy, OR^c, C(=O)OR^c, C(=O)NR^bR^c, phenyl, hoặc pyridyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen, C₁-C₆-haloalkyl hoặc C₁-C₆-haloalkoxy;

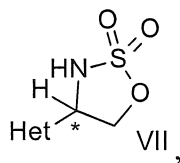
R^b là hydro, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-haloalkoxy;

R^c là hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₆ xycloalkyl;

trong đó hai nhóm được liên kết cặp đôi R^cR^b cùng với nguyên tử mà chúng liên kết, có thể tạo thành dị vòng no, không no một phần hoặc thơm có 3 đến 7 cạnh;

bao gồm ít nhất các bước,

(E) cho hợp chất có công thức VII:



trong đó:

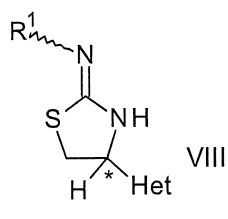
C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

Het là như được xác định trong hợp chất có công thức X;

phản ứng với R¹NCS, trong đó R¹ là C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl hoặc -CH₂-phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C₁-C₄-alkyl;

với sự có mặt của bazơ,

để thu được hợp chất có công thức VIII:



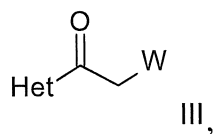
trong đó:

C* và Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức VII;

R¹ là như được định nghĩa trên đây.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm ít nhất các bước:

(A) cho hợp chất có công thức III:



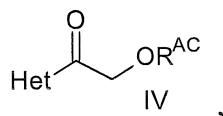
trong đó:

W là halogen, O-*p*-toluensulfonyl, O-metansulfonyl, hoặc O-triflometan-sulfonyl;

Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức X trong điểm 1;

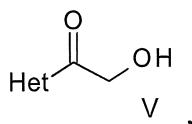
phản ứng với M²OR^{AC} trong đó M² được chọn từ lithi, natri, kali, nhôm, bari, xesi, canxi, và magie; R^{AC} là C(=O)C₁-C₄-alkyl;

để tạo ra hợp chất có công thức IV:



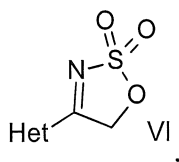
trong đó Het và R^{AC} là như được định nghĩa trên đây;

- (B) thủy phân hợp chất có công thức IV như được định nghĩa trên đây, với sự có mặt của axit hoặc bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức V:



trong đó Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức IV;

- (C) cho hợp chất có công thức V phản ứng với X²SO₂NH₂, trong đó X² là halogen, để tạo ra hợp chất có công thức VI:



trong đó Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức V;

- (D) hydro hóa hợp chất có công thức VI,
với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa MXLn(η-aren)_m,
trong đó:

M là kim loại chuyển tiếp thuộc nhóm VIII đến XII của bảng tuần hoàn;

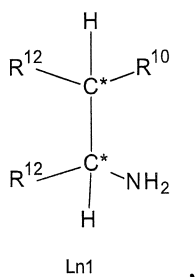
X là anion;

m bằng 0 hoặc 1;

Ln là Ln1 hoặc Ln2,

trong đó:

Ln1 là phối tử bất đối có công thức Ln1:



trong đó:

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

R¹⁰ là OH hoặc NH-SO₂-R¹¹;

R¹¹ là aryl không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng halogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-xycloalkyl, SO₃H, hoặc SO₃Na;

hoặc

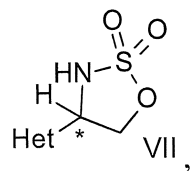
R¹¹ là C₁-C₁₀-perfloalkyl, hoặc R¹³R¹⁴N trong đó R¹³ và R¹⁴ độc lập là C₁-C₁₀-alkyl không được thế hoặc được thế bằng C₆-C₁₀-aryl, hoặc mỗi nhóm R¹³ và R¹⁴ độc lập là C₆-C₁₀-xycloalkyl;

R¹² độc lập là vòng aryl hoặc vòng C₆-C₁₀-xycloalkyl, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng halogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-xycloalkyl, SO₃H, hoặc SO₃Na, hoặc cả hai R¹² được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon một phần không bão hòa có 5 đến 10 cạnh;

Ln2 là phối tử phospho bất đối;

và nguồn hydro được chọn từ a) hydro, b) hỗn hợp N(R)₃ trong đó R là H hoặc C₁-C₆-alkyl, và HCOOH, c) HCOONa hoặc HCOOK, d) hỗn hợp rượu C₁-C₈ và t-BuOK, t-BuONa, hoặc t-BuOLi, và e) tổ hợp của hai hoặc nhiều thành phần từ a) đến d);

để thu được hợp chất có công thức VII:

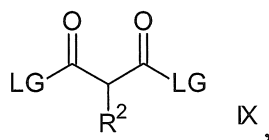


trong đó:

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

Het là như được định nghĩa trong hợp chất có công thức IV.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước (F) cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với hợp chất có công thức IX



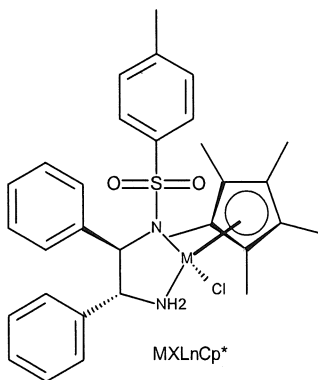
trong đó:

LG là nhóm đi ra được chọn từ halogen, OR^u , và SR^u ; trong đó R^u là C_1 - C_6 -alkyl hoặc aryl, không được thế hoặc được thế bằng halogen;

R^2 là như được xác định trong hợp chất có công thức X trong điểm 1;

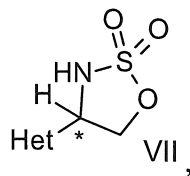
để thu được hợp chất có công thức X như được xác định trong điểm 1.

4. Quy trình theo điểm 2, trong đó η -aren là vòng aryl không được thế hoặc được thế bằng C_1 - C_4 -alkyl.
5. Quy trình theo điểm 2 hoặc 4, trong đó η -aren được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 1,3,5-trietylbenzen, hexametylbenzen, anisol, 1,5-xyclooctadien, xyclopentadienyl (Cp), norbornadien, và pentametylxyclopentadienyl (Cp^*).
6. Quy trình theo điểm 2 hoặc 4, trong đó $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ ở bước (D) là $\text{MXLn1}(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$; và R^{12} và R^{11} độc lập là phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_3 - C_6 -xycloalkyl, SO_3H , và SO_3Na .
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2, 4 và 6, trong đó $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ trong bước (D) là $\text{MXLn1}(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó X là halogenua; R^{12} độc lập là phenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl hoặc 4-metoxyphephenyl; R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$ và $-\text{SO}_2\text{-R}^{11}$ là p-toluensulfonyl, metansulfonyl, 4-benzensulfonyl, hoặc pentaflorphenyl-sulfonyl.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2, 4, 6 và 7, trong đó m là 1 và $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ ở bước (D) có công thức MXLnCp^*



trong đó M là rhodi, rutheni, iridi, paladi, sắt, platin, hoặc niken.

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2, 4 và 6 đến 8, trong đó M ở bước (D) là rhodi, rutheni, hoặc iridi.
10. Quy trình theo điểm 1, trong đó bazơ ở bước (E) được chọn từ trietylamin, diisopropyletyl amin, tri-*n*butylamin, natri hydroxit, và kali hydroxit.
11. Quy trình theo điểm 1, trong đó:
 R^1 là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, hoặc C_2 - C_4 -alkenyl, mà không được thế, hoặc được thế bằng halogen.
12. Quy trình theo điểm 1 hoặc 3, trong đó:
 R^2 là phenyl, pyridinyl hoặc thiophenyl, không được thế hoặc được thế bằng R^{2a} .
13. Quy trình theo điểm 1, trong đó:
 R^a là halogen hoặc C_1 - C_4 -haloalkyl.
14. Quy trình theo điểm 1, trong đó Het là D-2 trong đó n bằng 0 và R^a là halogen.
15. Hợp chất quang hoạt có công thức VII:



trong đó:

C^* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

và trong đó Het là D-2 hoặc D-3 là như được xác định trong điểm 1.