



(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)



1-0034953

(51)^{2019.01} C07D 249/08; A01P 3/00; C07D 401/12; (13) B
C07D 401/06; A01N 43/653

(21) 1-2020-01177

(22) 13/11/2018

(86) PCT/JP2018/041971 13/11/2018

(87) WO 2019/093522 16/05/2019

(30) 2017-218655 13/11/2017 JP

(45) 27/03/2023 420

(43) 25/11/2020 392A

(73) Kureha Corporation (JP)

3-3-2, Nihonbashi-Hamacho, Chuo-ku, Tokyo 103-8552, Japan

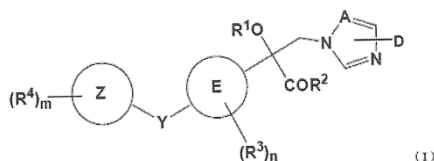
(72) Ryo HARIGAE (JP); Atsushi ITO (JP); Taiji MIYAKE (JP); Toru YAMAZAKI (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT AZOL, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DẪN XUẤT AZOL, HÓA CHẤT NÔNG NGHIỆP HOẶC TRỒNG TRỌT VÀ CHẤT BẢO VỆ VẬT LIỆU CÔNG NGHIỆP

(57) Sáng chế đề xuất thuốc kiểm soát bệnh cây trồng có độc tính thấp đối với người và động vật và độ an toàn xử lý, và thể hiện tác dụng kiểm soát tuyệt vời đối với các bệnh cây trồng khác nhau và tác dụng kháng sinh cao đối với mầm bệnh ở cây trồng. Bên cạnh đó, sáng chế còn đề xuất hợp chất được biểu thị theo công thức chung (I) sau đây hoặc muối N-oxit hoặc muối hóa nông được dụng của nó.

[Công thức hóa học 1]



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất azol mới, hợp chất trung gian của dẫn xuất và phương pháp sản xuất dẫn xuất azol. Sáng chế cũng đề cập đến hóa chất nông nghiệp hoặc trồng trọt và chất bảo vệ cho vật liệu công nghiệp chứa dẫn xuất thuốc kháng nấm như là hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt được yêu cầu có độc tính thấp đối với người và động vật, độ an toàn xử lý tuyệt vời và tác dụng kiểm soát cao đối với các bệnh cây trồng khác nhau. Thuốc diệt nấm gốc azol được biết đến như là chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt có tác dụng kiểm soát cao.

Tài liệu lĩnh vực kỹ thuật

Tài liệu bằng sáng chế

[Tài liệu bằng sáng chế 1] JP-2014-520832-A (công bố ngày 25 tháng 08 năm 2014)

[Tài liệu bằng sáng chế 2] JP-58-170770-A (công bố ngày 7 tháng 10 năm 1983)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề cần được giải quyết theo sáng chế

Người ta yêu cầu cung cấp thuốc kiểm soát bệnh cây trồng có độc tính thấp đối với người và động vật và độ an toàn xử lý, và thể hiện tác dụng kiểm soát tuyệt vời đối với các bệnh cây trồng khác nhau và tác dụng kháng sinh cao đối với mầm bệnh ở cây trồng.

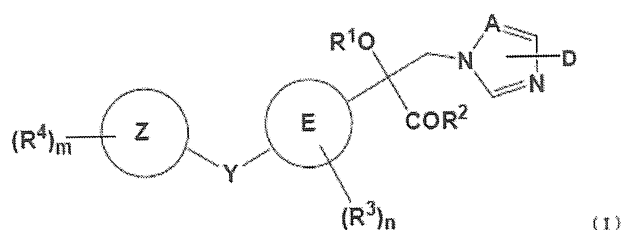
Vì các vấn đề được mô tả ở trên, sáng chế đã được thực hiện và mục tiêu của sáng chế là cung cấp hợp chất có thể đáp ứng các yêu cầu được mô tả ở trên.

Phương tiện giải quyết vấn đề

Để giải quyết vấn đề được mô tả ở trên, các nhà phát minh đã nghiên cứu chi tiết; kết quả là, họ tìm thấy dẫn xuất azol được minh họa theo công thức chung (I) được mô tả dưới đây có hoạt động vượt trội và giảm chấn thương vì hóa chất, và hoàn thành sáng chế.

Dẫn xuất azol theo sáng chế là hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (I) được mô tả dưới đây, oxit-N của hợp chất hoặc muối được dụng hóa nông:

[Công thức hóa học 1]



trong công thức chung (I),

A là N hoặc CH;

D là hydro, nhóm halogen hoặc SR^D ;

trong đó R^D là hydro, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_1 - C_6 -haloalkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -haloalkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl hoặc nhóm C_2 - C_6 -haloalkynyl;

R^1 hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkenyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkynyl, hoặc $COXR^5$;

trong đó R^5 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkynyl;

X là liên kết đơn, -O-, hoặc -NR⁶-;

R⁶ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl-C₂-C₄-alkenyl, hoặc nhóm phenyl-C₂-C₄-alkynyl; và R⁵ và R⁶ có thể tạo thành vòng;

R² là -OR⁷ hoặc -NR⁸R⁹;

trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ là mỗi hydro độc lập, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl-C₂-C₄-alkenyl, hoặc nhóm phenyl-C₂-C₄-alkynyl và R⁸ và R⁹ có thể tạo thành vòng,

trong đó nhóm béo trong R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ và R⁹ có thể có 1, 2, 3 hoặc số tối đa có thể của cùng một nhóm hoặc khác nhóm R^a và R^a được lựa chọn độc lập từ nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₄-alkoxy, và nhóm C₁-C₄-haloalkoxy;

R⁴ là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm phenyl, nhóm phenyl-oxy, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-haloalkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, nhóm C₁-C₄-haloalkoxy, nhóm C₁-C₄-alkylamino, nhóm C₁-C₄-dialkylamino, nhóm C₁-C₄-alkylacylamino, -SOR¹⁰ hoặc -SF₅;

phần nhóm xycloalkyl hoặc nhóm phenyl trong R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, và R⁹ hoặc phần nhóm phenyl trong R⁴ có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc số tối đa có thể của cùng một nhóm hoặc khác nhóm R^b và R^b được lựa chọn độc lập từ nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, nhóm C₁-C₄-haloalkyl và nhóm C₁-C₄-haloalkoxy;

R³ là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm phenyl, nhóm phenyl-oxy, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-haloalkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, nhóm C₁-C₄-haloalkoxy, -SOR¹⁰ hoặc -SF₅;

trong đó R¹⁰ là nhóm C₁-C₄-alkyl hoặc nhóm C₁-C₄-haloalkyl;

E là nhóm phenyl hoặc dị vòng 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N;

$n R^3$ được liên kết đến bất cứ vị trí thay thế nào;

khi E là nhóm phenyl, thì n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, và khi E là dị vòng 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N, thì n là 0, 1 hoặc 2;

Y là nguyên tử oxy, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-N(-C_1-C_4\text{-alkyl})-$, $-N(-C_3-C_6\text{-cycloalkyl})-$, hoặc $-S(O)_p-$, liên kết đến vị trí bất kỳ của E;

trong đó p là 0, 1 hoặc 2;

Z là nhóm hydrocacbon thơm là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, hoặc dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh hoặc dị vòng 9 cạnh hoặc 10 cạnh được tạo thành từ 2 vòng, chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ O, N và S; và

$m R^4$ được liên kết đến vị trí thay thế bất kỳ;

khi Z là nhóm hydrocarbon thơm thì m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5 và khi Z là dị vòng thì m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Các lợi ích của sáng chế

Dẫn xuất azol theo sáng chế có tác dụng diệt khuẩn vượt trội đối với nhiều mầm bệnh có khả năng gây bệnh cho cây và làm giảm tổn thương vì hóa chất đối với cây. Các chất hóa học có chứa dẫn xuất azol theo sáng chế là một thành phần hoạt tính, theo đó, thể hiện tác dụng kiểm soát cao đối với các bệnh cây trồng khác nhau và có tác dụng giảm tổn thương vì hóa chất.

Các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt có chứa dẫn xuất azol theo sáng chế như là một thành phần hoạt tính điều chỉnh sự tăng trưởng của các sản phẩm nông nghiệp hoặc cây trồng trong vườn để tăng năng suất và có tác dụng tăng chất lượng của các sản phẩm này.

Hơn nữa, chất bảo vệ cho vật liệu công nghiệp có chứa dẫn xuất azol theo sáng chế là thành phần hoạt tính có tác dụng bảo vệ hiệu quả hơn các vật liệu công nghiệp khỏi các vi sinh vật gây hại khác nhau tấn công vật liệu công nghiệp.

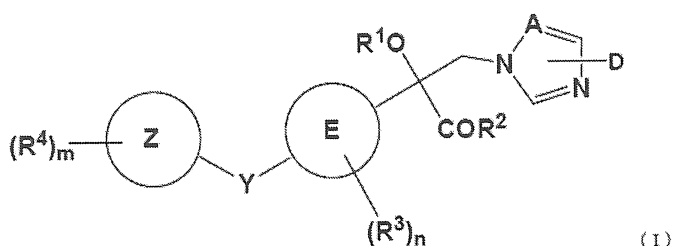
Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án ưu tiên để thực hiện sáng chế được giải thích bên dưới. Lưu ý là các phương án được mô tả chỉ là các phương án điển hình của sáng chế và phạm vi của sáng chế không nên bị giới hạn ở đó.

[1. Dẫn xuất azol]

Dẫn xuất azol của sáng chế là dẫn xuất azol được biểu thị bằng công thức tổng quát (I) sau đây (sau đây gọi là “dẫn xuất azol (I)”).

[Công thức hóa học 2]



Theo công thức chung (I), A là N hoặc CH, tốt hơn là N. D là nhóm hydro, halogen, hoặc SR^D và R^D là nhóm hydro, xyano, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_1 - C_6 -haloalkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm nhóm C_2 - C_6 -haloalkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, hoặc nhóm C_2 - C_6 -haloalkynyl. Tốt hơn là D là hydro.

Nhóm C_1 - C_6 -alkyl là nhóm alkyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm 1-methylpropyl, nhóm 2-methylpropyl, nhóm 1-ethylpropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm 2-methylbutyl, nhóm 3,3-đimethylbutyl, nhóm 2,2-đimethylbutyl, nhóm 1,1-đimethylbutyl, nhóm pentyl, nhóm 1-methylpentyl, nhóm neopentyl, và nhóm 1,1-đimethylethyl.

Nhóm C_2 - C_6 -alkenyl là nhóm alkenyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm etenyl, nhóm 2-propenyl, nhóm 1-methyl-2-propenyl, nhóm 2-methyl-2-propenyl, nhóm 1-butenyl, nhóm 2-butenyl, nhóm 3-methyl-2-butenyl, nhóm 1-methyl-2-butenyl, nhóm 3-butenyl, nhóm 1-pentenyl, nhóm 2-pentenyl, nhóm 1-hexenyl, và nhóm 5-hexenyl.

Nhóm C₂-C₆-alkynyl là nhóm alkynyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, nhóm 2-propynyl, nhóm 1-butynyl, nhóm 2-butynyl, nhóm 3-butynyl, nhóm pentynyl, và nhóm 1-hexynyl.

Nhóm C₁-C₆-haloalkyl, nhóm C₂-C₆-haloalkenyl, và nhóm C₂-C₆-haloalkynyl là những nhóm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bởi nguyên tử halogen ở vị trí thay thế trên nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, và nhóm C₂-C₆-alkynyl lần lượt được mô tả ở trên và khi hai hoặc nhiều nhóm halogen được thay thế, nhóm halogen có thể giống hoặc khác nhau. Nhóm halogen có thể bao gồm nhóm clo, nhóm brom, nhóm iốt và nhóm flo, như nhóm clometyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm 2,3-điclopropyl, nhóm brommetyl, nhóm clođiflometyl, nhóm triflometyl và nhóm 3,3,3-triflopropyl.

R¹ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl-C₂-C₄-alkenyl, hoặc nhóm phenyl-C₂-C₄-alkynyl hoặc COXR⁵. Nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl và nhóm C₂-C₆-alkynyl theo R¹ có thể được minh họa bằng nhóm được minh họa bằng các ví dụ của nhóm hữu cơ thể hiện bởi R^D. R¹ tốt hơn là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl hoặc COXR⁵, tốt hơn nữa là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, hoặc COXR⁵, tốt nhất là hydro hoặc nhóm C₁-C₆-alkyl.

Nhóm C₃-C₈-xycloalkyl là alkyl vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử carbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl và nhóm xycloctyl.

Nhóm C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl là nhóm trong đó nhóm xycloalkyl vòng có 3 đến 8 nguyên tử cacbon được liên kết với nhóm alkyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm xyclopropylmetyl, nhóm xyclobutylmetyl, nhóm xyclopentylmetyl, nhóm xyclohexylmetyl, nhóm 2-xyclopropyletyl, nhóm 1-xyclopropyletyl, nhóm 2-xyclohexyletyl, nhóm 3-xyclopropylpropyl, nhóm 2-xyclopropylpropyl, và 4-xyclopropylbutyl.

Nhóm phenyl-C₁-C₄-alkyl là nhóm trong đó nhóm alkyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được thay thế bằng nhóm phenyl và bao gồm, ví dụ, nhóm phenylmetyl, nhóm 2-phenyletyl, nhóm 3-phenylpropyl và nhóm 4-phenylbutyl.

Nhóm phenyl-C₂-C₄-alkenyl là nhóm trong đó nhóm alkenyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon được liên kết với nhóm phenyl, và bao gồm, ví dụ, nhóm phenyletenyl, nhóm phenyl-1-propenyl, nhóm phenylisopropenyl và nhóm phenylbutenyl.

Nhóm phenyl-C₂-C₄-alkynyl là nhóm trong đó nhóm alkynyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon được liên kết với nhóm phenyl, và bao gồm, ví dụ, nhóm phenyletynyl, nhóm phenyl-1-propynyl, nhóm phenyl-2-propynyl, nhóm phenyl-1-butynyl, nhóm phenyl-2-butynyl, nhóm phenyl-3-butynyl và nhóm phenyl-3-butynyl.

R⁵ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl-C₂-C₄-alkenyl, hoặc nhóm phenyl-C₂-C₄-alkynyl. Chúng có thể được minh họa bằng các nhóm minh họa như là ví dụ của các nhóm hữu cơ được thể hiện bởi R^D và R¹. R¹ tốt hơn là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl hoặc COXR⁵, tốt hơn nữa là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, tốt nhất là hydro hoặc nhóm C₁-C₆-alkyl.

X là liên kết đơn, -O-, hoặc -NR⁶- và R⁶ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl-C₂-C₄-alkenyl, hoặc nhóm phenyl-C₂-C₄-alkynyl. Chúng có thể được minh họa bằng các nhóm minh họa như là ví dụ của các nhóm hữu cơ được thể hiện bởi R^D và R¹. R¹ tốt hơn là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, tốt hơn nữa là hydro. R⁵ và R⁶ có thể tạo vòng.

R² là -OR⁷ hoặc -NR⁸R⁹, tốt hơn là -OR⁷. R⁷, R⁸ và R⁹ là mỗi hydro độc lập, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl, nhóm C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl-C₁-C₄-alkyl, nhóm phenyl-C₂-C₄-alkenyl, hoặc nhóm phenyl-C₂-C₄-alkynyl. Chúng có thể được minh họa

bằng các nhóm minh họa như là ví dụ của các nhóm hữu cơ được thể hiện bởi R^D và R^1 . R^8 và R^9 có thể tạo vòng.

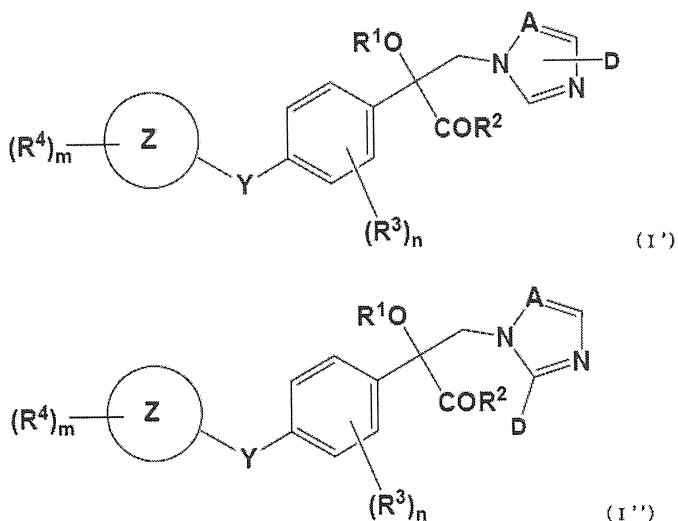
R^7 tốt hơn là nhóm C_1 - C_6 -alkyl.

Nhóm béo trong R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 có thể có 1, 2, 3 hoặc số tối đa có thể của cùng một nhóm hoặc khác nhóm R^a và R^a được lựa chọn độc lập từ nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, và nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy. Nhóm C_1 - C_4 -alkoxy là nhóm alkoxy thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử carbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm sec-butoxy và nhóm a tert-butoxy.

Nhóm C_1 - C_4 -alkoxy có thể được thay thế bởi một hoặc nhiều nhóm halogen trên các vị trí thay thế và khi hai hoặc nhiều nhóm halogen được thay thế, nhóm halogen có thể giống hoặc khác nhau.

E là nhóm phenyl hoặc dị vòng 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử N. E tốt hơn là nhóm phenyl. Hình dạng trong đó E là nhóm phenyl được thể hiện bởi công thức chung (I') sau đây. Hình dạng được biểu thị bằng công thức chung (I'') được ưu tiên.

[Công thức hóa học 3]



R^3 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm phenyl, nhóm phenyl-oxy, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, $-SOR^{10}$ hoặc $-SF_5$. Nhóm halogen, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, và C_1 - C_4 -haloalkoxy có thể được chứng minh

bằng các nhóm minh họa như là các ví dụ về nhóm hữu cơ biểu thị bởi R^D , R^1 , hoặc R^a . R^3 tốt hơn là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, $-SOR^{10}$ hoặc $-SF_5$, tốt hơn nữa là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl hoặc nhóm C_1 - C_4 -alkoxy. R^{10} là nhóm C_1 - C_4 -alkyl hoặc nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl. Khi E là nhóm phenyl, vị trí thay thế của R^3 là 2-vị trí, 3-vị trí, 5-vị trí, hoặc 6-vị trí, tốt hơn là 2-vị trí. n là 0, 1, 2 hoặc 3, tốt hơn là 1. Khi E là dị vòng 6 cạnh bao gồm một hoặc hai nguyên tử N, vị trí thay thế của R^3 là 2 vị trí, 3 vị trí, 5 vị trí hoặc 6 vị trí miễn là N nguyên không được gắn kèm tốt hơn là 2 vị trí. Trong trường hợp đó, n là 0, 1 hoặc 2, tốt hơn là 1.

R^4 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm phenyl, nhóm phenyl-oxy, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, nhóm C_1 - C_4 -alkylamino, nhóm C_1 - C_4 -dialkylamino, nhóm C_1 - C_4 -alkylacylamino, $-SOR^{10}$ hoặc $-SF_5$. Nhóm halogen, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy và $-SOR^{10}$ có thể được minh họa bằng nhóm được minh họa bằng các ví dụ của nhóm hữu cơ thể hiện bởi R^D , R^1 , hoặc R^3 . R^4 tốt hơn là nhóm halogen, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, nhóm C_1 - C_4 -alkylamino, nhóm C_1 - C_4 -dialkylamino, nhóm C_1 - C_4 -alkylacylamino, $-SOR^{10}$ hoặc $-SF_5$, tốt hơn nữa là nhóm halogen, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, hoặc nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy.

Nhóm C_1 - C_4 -alkyl amino là nhóm amino trong đó một trong các nguyên tử hydro trong nhóm amino được thay thế bởi nhóm alkyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm metylamino, nhóm etylamino, và nhóm n-propylamino, nhóm isopropylamino và nhóm tert-butylamino.

Nhóm C_1 - C_4 -dialkylamino là nhóm amino trong đó hai trong các nguyên tử hydro trong nhóm amino đều được thay thế bởi các nhóm alkyl thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm N,N-dimethylamino, nhóm N,N-diethylamino, nhóm N,N-di-n-propylamino và nhóm N,N-di-tert-butylamino.

Nhóm C_1 - C_4 -alkylacylamino là nhóm amino trong đó một hoặc hai nguyên tử hydro trong một nhóm amino được thay thế bởi một nhóm alkylacyl thẳng hoặc phân

nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, nhóm metylacylamino, nhóm etylacylamino, nhóm n-propylacylamino, nhóm isopropylacylamino, nhóm tert-butylacylamino, nhóm N,N-dimetylacylamino, nhóm N,N-dietylacylamino, nhóm N,N-di-n-propylacylamino, nhóm N,N-diisopropylacylamino, và nhóm N,N-di-tert-butylacylamino.

Phần nhóm xycloalkyl hoặc nhóm phenyl trong R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 hoặc phần nhóm phenyl trong R^3 và R^4 có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc số tối đa có thể của cùng một nhóm hoặc khác nhóm R^b và R^b được lựa chọn độc lập từ nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, nhóm C₁-C₄-haloalkyl và nhóm C₁-C₄-haloalkoxy. Nhóm halogen, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, nhóm C₁-C₄-haloalkyl và nhóm C₁-C₄-haloalkoxy có thể được minh họa bằng nhóm được minh họa bằng các ví dụ của nhóm hữu cơ thể hiện bởi R^D , R^1 và R^a .

Y là nguyên tử oxy, -CH₂O-, -OCH₂-, -NH-, -N(-C₁-C₄-alkyl)-, -N(-C₃-C₆-cycloalkyl)-, hoặc -S(O)_p-, được gắn liên kết với vị trí bất kỳ của nhóm phenyl mà $(R^3)_n$ được liên kết đến, trong đó p là 0, 1, hoặc 2 và tốt hơn là nguyên tử oxy.

Y được liên kết đến vị trí ortho-position, vị trí meta-position hoặc vị trí para-position của nhóm phenyl trong đó R^3 được thay thế và được liên kết tốt hơn là đến vị trí meta-position hoặc vị trí para-position.

Z là nhóm hydrocacbon thơm là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, hoặc nhóm dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh hoặc nhóm dị vòng 9 cạnh hoặc 10 cạnh được tạo thành từ 2 vòng, chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ O, N và S; Z tốt hơn là nhóm phenyl, hoặc dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 heteroatoms được lựa chọn từ N và S, tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

Nhóm dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh bao gồm, ví dụ, nhóm furyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrrolyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isooxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl và nhóm triazinyl.

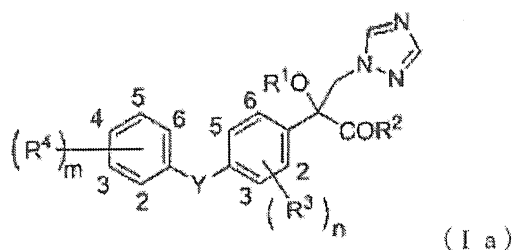
Nhóm dị vòng 9 cạnh hoặc 10 cạnh được tạo thành từ 2 vòng có thể bao gồm nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm benzoimidazolyl, nhóm quinoliny, nhóm isoquinoliny, nhóm quinoxaliny, nhóm xinnoliny, nhóm benzopyrany và nhóm pteridinyl.

Nhóm $m R^4$ được liên kết đến vị trí thay thế bất kỳ và tốt hơn hết là được liên kết đến 2 vị trí, 3 vị trí, 4 vị trí hoặc 5 vị trí. Khi Z là nhóm hydrocarbon thơm thì m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5 và khi Z là dị vòng thì m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Dẫn xuất azol, là những ví dụ ưu tiên cụ thể của dẫn xuất azol (I), được minh họa trong Bảng 1 đến 8 được mô tả bên dưới.

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và Y ở Bảng 1 bên dưới tương ứng với R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và Y lần lượt trong công thức hóa học (Ia) sau.

[Công thức hóa học 4]



[Bảng 1]

HỢP CHẤT SỐ	R^1	R^2	$(R^3)_n$	$(R^4)_m$	Y
I-1	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-2	H	OMe	2-Me	4-Cl	-O-
I-3	H	OMe	2-MeO	4-Cl	-O-
I-4	H	OMe	2-CN	4-Cl	-O-
I-5	H	OMe	H	4-Cl	-O-
I-6	H	OMe	3-Cl	4-Cl	-O-
I-7	H	OMe	2-OCF ₃	4-Cl	-O-
I-8	H	OMe	2-SF ₅	4-Cl	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-9	H	OMe	3-CF ₅	4-Cl	-O-
I-10	H	OMe	3-F	4-Cl	-O-
I-11	H	OMe	3-Br	4-Cl	-O-
I-12	H	OMe	2,3-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-13	H	OMe	2,3-F ₂	4-Cl	-O-
I-14	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-15	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-16	H	OMe	2,6-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-17	H	OMe	2,6-F ₂	4-Cl	-O-
I-18	H	OMe	2-Cl	4-MeO	-O-
I-19	H	OMe	2-Cl	2-Cl	-O-
I-20	H	OMe	2-Cl	3-Cl	-O-
I-21	H	OMe	2-Cl	2,4-Cl ₂	-O-
I-22	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-23	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-24	H	OMe	2-Cl	4-tBu	-O-
I-25	H	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-26	H	OMe	2-Cl	4-F	-O-
I-27	H	OMe	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
I-28	H	OMe	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
I-29	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Cl	-O-
I-30	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-F	-O-
I-31	H	OMe	2-Cl	2,4-F ₂	-O-
I-32	H	OMe	2-Cl	2-F,4-Cl	-O-
I-33	H	OMe	2-Cl	4-SF ₅	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-34	H	OMe	2-Cl	4-Me	-O-
I-35	H	OMe	2-Cl	4-CN	-O-
I-36	H	OMe	2-Cl	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-37	H	OMe	2-Cl	3,4,5-F ₃	-O-
I-38	H	OMe	2-Cl	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-39	H	OMe	2-Cl	2,4,6-F ₃	-O-
I-40	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Br	-O-
I-41	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-F	-O-
I-42	H	OMe	2-Cl	2,4-Br ₂	-O-
I-43	H	OMe	2-Cl	2-F 4-Br	-O-
I-44	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-Br	-O-
I-45	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-Cl	-O-
I-46	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-47	H	O-iPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-48	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Cl	-O-
I-49	H	O-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-50	H	O-nBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-51	H	O-iBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-52	H	O-tBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-53	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-54	H	NHMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-55	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-56	H	NHEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-57	H	Net ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-58	H	NH-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-59	H	H(nPr) ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-60	H	Morphorino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-61	H	Piperidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-62	H	Pyrrolidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-63	Me	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-64	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-65	tBuCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-66	PhCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-67	C ₃ H ₅ CO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-68	MeOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-69	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-70	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S-
I-71	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O)-
I-72	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-73	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NH-
I-74	H	OMe	2-Cl	4-C	-NMe-
I-75	H	OMe	2-Cl	4-C	-N(GH ₂ Ph)-
I-76	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-CH ₂ O-
I-77	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-OCH ₂ -
I-78	H	OEt	2-Cl	4-Br	-O-
I-79	H	O-iPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-80	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Br	-O-
I-81	H	O-nPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-82	H	O-nBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-83	H	O-tBu	2-Cl	4-Br	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-84	H	NMe ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-85	H	Net ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-86	H	Morphorino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-87	H	Piperidino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-88	Me	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-89	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-90	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-91	H	OMe	2-Cl	4-Br	-CH ₂ O-
I-92	H	OMe	2-Cl	4-Br	-OCH ₂ -
I-93	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-94	H	O-iPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-95	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-96	H	O-nPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-97	H	O-nBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-98	H	O-tBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-99	H	NMe ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-100	H	NEt ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-101	H	Morphorino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-102	H	Piperidino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-103	Me	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-104	MeCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-105	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-106	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-107	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-108	H	OEt	2-Cl	4-OCF ₃	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-109	H	O-iPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-110	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-111	H	O-nPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-112	H	O-nBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-113	H	O-tBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-114	H	NMe ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-115	H	NEt ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-116	H	Morphorino-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-117	H	Piperidino-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-118	Me	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-119	MeCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-120	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-121	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-122a	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-122	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-123	H	OMe	2-CF ₃	4-MeO	-O-
I-124	H	OMe	2-CF ₃	2-Cl	-O-
I-125	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl	-O-
I-126	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Cl ₂	-O-
I-127	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-128	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-129	H	OMe	2-CF ₃	4-tBu	-O-
I-130	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-131	H	OMe	2-CF ₃	4-F	-O-
I-132	H	OMe	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-133	H	OMe	2-CF ₃	3,4-F ₂	-O-
I-134	h	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Cl	-O-
I-135	II	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-F	-O-
I-136	H	OMe	2-CF ₃	2,4-F ₂	-O-
I-137	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Cl	-O-
I-138	H	OMe	2-CF ₃	4-SF ₅	-O-
I-139	H	OMe	2-CF ₃	4-Me	-O-
I-140	H	OMe	2-CF ₃	4-CN	-O-
I-141	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-142	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-F ₃	-O-
I-143	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-144	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-F ₃	-O-
I-145	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Br	-O-
I-146	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-F	-O-
I-147	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Br,	-O-
I-148	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Br	-O-
I-149	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-Br	-O-
I-150	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-Cl	-O-
I-151	H	OEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-152	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-153	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-154	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-155	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-156	H	O-iBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-157	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-158	H	O-C ₅ H ₁₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-159	H	NHMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-160	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-161	H	NHEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-162	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-163	H	NH-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-164	H	M(nPr) ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-165	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-166	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-167	H	Pyrrolidino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-168	Me	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-169	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-170	tBuCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-171	PhCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-172	C ₃ H ₅ CO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-173	MeOCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-174	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-175	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S-
I-176	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O)-
I-177	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-178	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NH-
I-179	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NMe-
I-180	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-181	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-CH ₂ O-
I-182	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-OCH ₂ -

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-183	H	OEt	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-184	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-185	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-186	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-187	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-188	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-189	H	nMe ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-190	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-191	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-192	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-193	Me	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-194	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-195	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-196	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-CH ₂ O-
I-197	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-OCH ₂ -
I-198	H	OEt	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-199	H	O-iPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-200	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-201	H	O-nPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-202	H	O-nBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-203	H	O-tBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-204	H	nMe ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-205	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-206	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-207	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-208	Me	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-209	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-210	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-211	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-CH ₂ Q-
I-212	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-213	H	QEt	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-214	H	O-iPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-215	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-216	H	O-nPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-217	H	O-nBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-218	H	O-tBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-219	H	nMe ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-220	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-221	H	Morphorino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-222	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-223	Me	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-224	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-225	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-226	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-CH ₂ Q-
I-227	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-228	H	OMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-229	H	OMe	2-Br	4-MeO	-O-
I-230	H	OMe	2-Br	2-Cl	-O-
I-231	H	OMe	2-Br	3-Cl	-O-
I-232	H	OMe	2-Br	2,4-Cl ₂	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-233	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-234	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-235	H	OMe	2-Br	4-tBu	-O-
I-236	H	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-237	H	OMe	2-Br	4-F	-O-
I-238	H	OMe	2-Br	3,4-Cl ₂	-O-
I-239	H	OMe	2-Br	3,4-F ₂	-O-
I-240	H	OMe	2-Br	3-F,4-Cl	-O-
I-241	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-F	-O-
I-242	H	OMe	2-Br	2,4-F ₂	-O-
I-243	H	OMe	2-Br	2-F,4-Cl	-O-
I-244	H	OMe	2-Br	4-SF ₅	-O-
I-245	H	OMe	2-Br	4-Me	-O-
I-246	H	OMe	2-Br	4-CN	-O-
I-247	H	OMe	2-Br	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-248	H	OMe	2-Br	3,4,5-F ₃	-O-
I-249	H	OMe	2-Br	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-250	H	OMe	2-Br	2,4,6-F ₃	-O-
I-251	H	OMe	2-Br	3-F,4-Br	-O-
I-252	H	OMe	2-Br	3-Br,4-F	-O-
I-253	H	OMe	2-Br	2,4-Br ₂	-O-
I-254	H	OMe	2-Br	2 F,4-Br	-O-
I-255	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-Br	-O-
I-256	H	OMe	2-Br	3-Br,4-Cl	-O-
I-257	H	OEt	2-Br	4-Cl	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-258	H	O-iPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-259	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Cl	-O-
I-260	H	O-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-261	H	O-nBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-262	H	O-iBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-263	H	O-tBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-264	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-265	H	NHMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-266	H	NMe ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-267	H	NHEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-268	H	Het ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-269	H	NH-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-270	H	N(nPr) ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-271	H	Morphorino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-272	H	Piperidino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-273	H	Pyrrolidino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-274	Me	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-275	MeCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-276	tBuCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-277	PhCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-278	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-279	MeOCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-280	ME ₂ NCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-281	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-282	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O)-
I-283	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-284	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NH-
I-285	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NMe-
I-286	H	OMe	2-Br	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-287	H	OMe	2-Br	4-Cl	-CH ₂ O-
I-288	H	OMe	2-Br	4-Cl	-OCH ₂ -
I-289	H	OEt	2-Br	4-Br	-O-
I-290	H	O-iPr	2-Br	4-Br	-O-
I-291	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Br	-O-
I-292	H	O-nPr	2-Br	4-B	-O-
I-293	H	O-nBu	2-Br	4-B	-O-
I-294	H	O-tBu	2-Br	4-Br	-O-
I-293	H	nMe ₂	2-Br	4-B*	-O-
I-296	H	NEt ₂	2-Br	4-Br	-O-
I-297	H	Morphorino-	2-Br	4-B	-O-
I-298	H	Piperidino-	2-Br	4 Br	-O-
I-299	Ms	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-300	MeCO-	OMe	2-Br	4 -Br	-O-
I-301	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-302	H	OMe	2-Br	4-Br	-CH ₂ Q-
I-303	H	OMe	2-Br	4-Br	-OCH ₂ -
I-304	H	OEt	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-305	H	O-iPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-306	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-CF ₃	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-307	H	O-nPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-308	H	O-nBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-309	H	O-tBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-310	H	nMe ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-311	H	NEt ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-312	H	Morphorino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-313	H	Piperidino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-314	Me	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-315	MeCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-316	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-317	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-CH ₂ Q-
I-318	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-319	H	OEt	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-320	H	O-iP-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-321	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-322	H	O-nPr	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-323	H	O-nBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-324	H	O-tBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-325	H	nMe ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-326	H	NEt ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-327	H	Morphorino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-328	H	Piperidino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-329	Me	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-330	MeCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-331	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-332	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-CH ₂ Q-
I-333	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-334	H	OMe	2-F	4-Cl	-O-
I-335	H	OMe	2-F	4-MeO	-O-
I-336	H	OMe	2-F	2-Cl	-O-
I-337	H	OMe	2-F	3-Cl	-O-
I-338	H	OMe	2-F	2,4-Cl ₂	-O-
I-339	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-340	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-341	H	OMe	2-F	4-tBu	-O-
I-342	H	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-343	H	OMe	2-F	4-F	-O-
I-344	H	OMe	2-F	3,4-Cl ₂	-O-
I-345	H	OMe	2-F	3,4-F ₂	-O-
I-346	H	OMe	2-F	3-F,4-Cl	-O-
I-347	H	OMe	2-F	3-Cl,4-F	-O-
I-348	H	OMe	2-F	2,4-F ₂	-O-
I-349	H	OMe	2-F	2-F,4-Cl	-O-
I-350	H	OMe	2-F	4-SF ₅	-O-
I-351	H	OMe	2-F	4-Me	-O-
I-352	H	OMe	2-F	4-CN	-O-
I-353	H	OMe	2-F	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-354	H	OMe	2-F	3,4,5-F ₃	-O-
I-355	H	OMe	2-F	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-356	H	OMe	2-F	2,4,6-F ₃	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-357	H	OMe	2-F	3-F,4-Br	-O-
I-358	H	OMe	2-F	3-Br,4-F	-O-
I-359	H	OMe	2-F	2,4-Br ₂	-O-
I-360	H	OMe	2-F	2-F,4-Br	-O-
I-361	H	OMe	2-F	3-Cl,4-Br	-O-
I-362	H	OMe	2-F	3-Br,4-Cl	-O-
I-363	H	OEt	2-F	4-Cl	-O-
I-364	H	O-iPr	2-F	4-Cl	-O-
I-365	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Cl	-O-
I-366	H	O-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-367	H	O-nBu	2-F	4-Cl	-O-
I-368	H	O-iBu	2-F	4-Cl	-O-
I-369	H	O-tBu	2-F	4-Cl	-O-
I-370	H	O-C ₅ H ₁₂	2-F	4-Cl	-O-
I-371	H	NHMe	2-F	4-Cl	-O-
I-372	H	NMe ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-373	H	NHEt	2-F	4-Cl	-O-
I-374	H	Net ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-375	H	NH-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-376	H	N(nPr) ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-377	H	Morphorino-	2-F	4-Cl	-O-
I-378	H	Piperidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-379	H	Pyrrolidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-380	Me	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-381	MeCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-

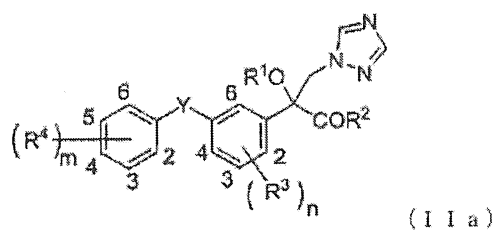
HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-382	tBuCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-383	PhCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-384	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-385	MeOCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-386	ME ₂ NCO -	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-387	H	OMe	2-F	4-Cl	-S-
I-388	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O)-
I-389	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-390	H	OMe	2-F	4-Cl	-NH-
I-391	H	OMe	2-F	4-Cl	-NMe-
I-392	H	OMe	2-F	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-393	H	OMe	2-F	4-Cl	-CH ₂ O-
I-394	H	OMe	2-F	4-Cl	-OCH ₂ -
I-395	H	OEt	2-F	4-Br	-O-
I-396	H	O-iPr	2-F	4-Br	-O-
I-397	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Br	-O-
I-398	H	O-nPr	2-F	4-Br	-O-
I-399	H	O-nBu	2-F	4-Br	-O-
I-400	H	O-tBu	2-F	4-Br	-O-
I-401	H	nMe ₂	2-F	4-Br	-O-
I-402	H	NEt ₂	2-F	4-Br	-O-
I-403	H	Morphorino-	2-F	4-Br	-O-
I-404	H	Piperidino-	2-F	4-Br	-O-
I-405	Me	OMe	2-F	4-Br	-O-

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-406	MeCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-407	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-408	H	OMe	2-F	4-Br	-CH ₂ Q-
I-409	H	OMe	2-F	4-Br	-OCH ₂ -
I-410	H	OEt	2-F	4-CF ₃	-O-
I-411	H	O-iPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-412	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-CF ₃	-O-
I-413	H	O-nPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-414	H	O-nBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-415	H	O-tBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-416	H	nMe ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-417	H	NEt ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-418	H	Morphorino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-419	H	Piperidino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-420	Me	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-421	MeCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-422	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-423	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-CH ₂ Q-
I-424	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-425	H	OEt	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-426	H	O-iPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-427	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-428	H	O-nPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-429	H	O-nBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-430	H	O-tBu	2-F	4-OCF ₃	-O-

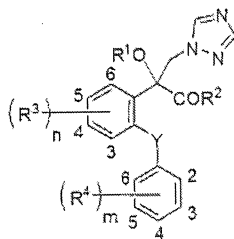
HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-431	H	nMe ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-432	H	NEt ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-433	H	Morphorino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-434	H	Piperidino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-435	Me	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-436	MeCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-437	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-438	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-CH ₂ Q-
I-439	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-440	H	NHCH ₂ Ph	2-Cl	4-Cl	-O-
I-441	PhNHCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-442	tBuOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-

R¹, R², R³, R⁴ và Y ở Bảng 1 bên dưới tương ứng với R¹, R², R³, R⁴ và Y lần lượt trong công thức hóa học (Iia) và công thức hóa học (Iib) sau đây.

[Công thức hóa học 5]



[Công thức hóa học 6]



(I1b)

[Bảng 2]

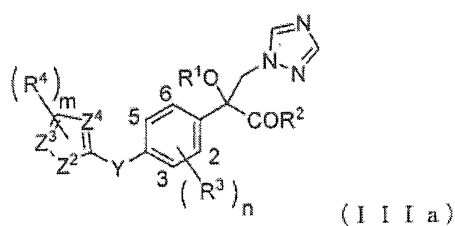
HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
IIa-1	H	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-2	H	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	-O-
IIa-3	H	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
IIa-4	H	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
IIa-5	H	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	-O-
IIa-6	H	OCH ₃	2-Cl	4-Br	-O-
IIa-7	H	OCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	-O-
IIa-8	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
IIa-9	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
IIa-10	H	OE _t	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-11	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
IIb-12	H	OCH ₃	H	4-Cl	-O-
IIa-13	H	OCH ₃	4-Cl	4-Cl	-O-
IIa-14	H	OCH ₃	4-CF ₃	4-Cl	-O-
IIa-15	H	OCH ₃	4-Br	4-Cl	-O-
IIa-16	H	OCH ₃	6-CF ₃	4-Cl	-O-
IIa-17	H	OCH ₃	H	4-Br	-O-
IIa-18	H	OCH ₃	H	4-CF ₃	-O-
IIa-19	H	OCH ₃	H	3,4-Cl ₂	-O-

IIa-20	H	OCH ₃	H	3-Cl	-O-
IIa-21	H	OE _t	4-Cl	3-Cl	-O-
IIa-22	H	NMe ₂	4-CF ₃	3-Cl	-O-

$R^1, R^2, R^3, R^4, Y, Z^2, Z^3$ và Z^4 ở Bảng 3 bên dưới tương ứng với $R^1, R^2, R^3, R^4, Y, Z^2, Z^3$ và Z^4 lần lượt trong công thức hóa học (IIIa) sau đây.

Z^2, Z^3 và Z^4 ở Bảng cho thấy trạng thái không thay thế, trước khi thay thế R^4 , như cấu trúc vòng và theo công thức hóa học (IIIa), cacbon, được thay thế bởi R^4 , cũng được minh họa bởi “CH”.

[Công thức hóa học 7]



[Bảng 3]

HỢP CHẤT SỐ	R^1	R^2	$(R^3)_n$	Y	$(R^4)_m$	Z^2	Z^3	Z^4
IIIa-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	CH
IIIa-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
IIIa-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	O	CH	CH
IIIa-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	CH	CH
IIIa-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	CH
IIIa-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	S	CH	CH
IIIa-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	S	CH	CH
IIIa-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4,5-Cl ₂	S	CH	CH

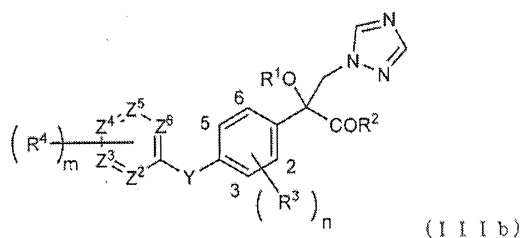
HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-10	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-11	H	OCH ₃	2-Br	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-12	H	OCH ₃	2-F	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	N	CH
IIIa-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
IIIa-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N-Me	CH	CH
IIIa-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N-Me	CH	CH
IIIa-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CHF ₂	N-Me	CH	CH
IIIa-20	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	3-OMe	N-Me	CH	CH
IIIa-21	H	OCH ₃	2-Br	-O-	3-F	N-Me	CH	CH
IIIa-22	H	OCH ₃	2-F	-O-	4-F	N-Me	CH	CH
IIIa-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	N
IIIa-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-H	CH	N
IIIa-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-H	CH	N
IIIa-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	N
IIIa-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	N
IIIa-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	M-Me	CH	N
IIIa-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	CH	N
IIIa-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	N
IIIa-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	N
IIIa-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	O	CH	N
IIIa-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	O	CH	N
IIIa-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	O	CH	N

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	O
IIIa-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	NH	N	N
IIIa-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	NH	N	N
IIIa-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	NH	N	N
IIIa-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	N	N
IIIa-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	N	N
IIIa-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	N	N
IIIa-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	N	N
IIIa-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	N	N
IIIa-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	N	N

R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, và Z⁶ ở Bảng 4 bên dưới tương ứng với R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ và Z⁶ lần lượt trong công thức hóa học (IIIb) sau đây.

Z², Z³, Z⁴, Z⁵ và Z⁶ ở Bảng cho thấy trạng thái không thay thế, trước khi thay thế R⁴, như cấu trúc vòng và theo công thức hóa học (IIIb), cacbon, được thay thế bởi R⁴, cũng được minh họa bởi “CH”.

[Công thức hóa học 8]



[Bảng 4]

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-1	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-2	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-3	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-4	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	N
IIIb-5	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	CH
IIIb-6	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	N	CH
IIIb-7	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	N	CH	CH	CH
IIIb-8	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	N
IIIb-9	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-10	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-11	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-12	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-13	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-14	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-15	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-16	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-17	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-18	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-19	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-20	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-21	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-22	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-23	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-24	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-25	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-26	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-27	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-28	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-29	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-30	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-31	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-32	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-33	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-34	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-35	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-36	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-37	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-38	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-39	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-40	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-41	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-42	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-43	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-44	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-45	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-46	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-47	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-48	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	N

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-49	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-50	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-51	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-52	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-53	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-54	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-55	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-56	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-57	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-58	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-59	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-60	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-61	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-62	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-63	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-64	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-65	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-66	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-67	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-68	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-69	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-70	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-71	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-72	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N	CH	CH	N	CH

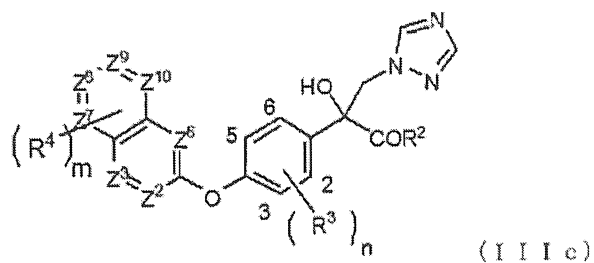
HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-73	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-74	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-75	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-76	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-77	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-78	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-79	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-80	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-81	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-82	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-83	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-84	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-85	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-86	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-87	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-88	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-89	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-90	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-91	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-92	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-93	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-94	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-95	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-96	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	N

HỢP CHẤT SỐ	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-97	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-98	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-99	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	N	CH	N
IIIb-100	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	N

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ và Z¹⁰ ở Bảng 5 bên dưới tương ứng với R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ và Z¹⁰ lần lượt trong công thức hóa học (IIIc) sau đây.

Z⁶ ở Bảng cho thấy trạng thái không thay thế, trước khi thay thế R⁴, như cấu trúc vòng và theo công thức hóa học (IIIc), cacbon, được thay thế bởi R⁴, cũng được minh họa bởi “CH”.

[Công thức hóa học 9]



[Bảng 5]

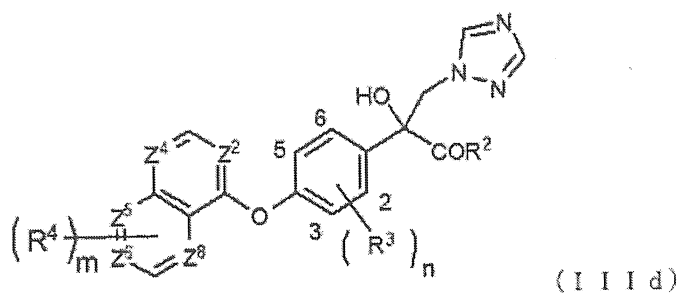
HỢP CHẤT SỐ	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁶	Z ⁷	Z ⁸	Z ⁹	Z ¹⁰
IIIc-1	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-2	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-3	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-4	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH
IIIc-5	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
IIIc-6	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	N	CH

IIIc-7	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N	CH	N
IIIc-8	OCH ₃	2-Cl	-	N	CH	N	N	CH	CH	N
IIIc-9	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	N	N	CH	N	CH
IIIc-10	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-11	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-12	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-13	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-14	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-15	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-16	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-17	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-18	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-19	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-20	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-21	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	OH	CH
IIIc-22	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-23	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-24	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-25	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-26	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	OH
IIIc-27	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH

R², R³, R⁴, Z², Z⁴, Z⁵, Z⁶, và Z⁸ ở Bảng 6 bên dưới tương ứng với R², R³, R⁴, Z², Z⁴, Z⁵, Z⁶, và Z⁸ lần lượt trong công thức hóa học (IIId) sau đây.

Z^4 , Z^5 , Z^6 và Z^8 ở Bảng cho thấy trạng thái không thay thế, trước khi thay thế R^4 , như cấu trúc vòng và theo công thức hóa học (III d), cacbon, được thay thế bởi R^4 , cũng được minh họa bởi “CH”.

[Công thức hóa học 10]



[Bảng 6]

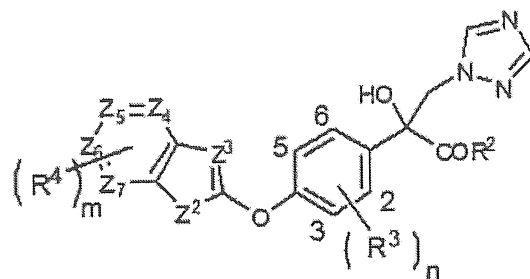
HỢP CHẤT SỐ	R^2	$(R^3)_n$	$(R^4)_m$	Z^2	Z^4	Z^5	Z^6	Z^8
III d-1	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH
III d-2	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N
III d-3	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH
III d-4	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH
III d-5	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	CH	CH	CH
III d-6	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	N
III d-7	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	N	CH	N
III d-8	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-9	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-10	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-11	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-12	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-13	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
III d-14	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH

IIIId-15	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIIId-16	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIIId-17	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-18	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-19	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-20	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-21	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-22	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-23	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-24	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-25	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIIId-26	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-27	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-28	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-29	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-30	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIId-31	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH

$R^2, R^3, R^4, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ và Z^7 ở Bảng 7 bên dưới tương ứng với $R^2, R^3, R^4, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ và Z^7 lần lượt trong công thức hóa học (IIIe) sau đây.

Z^5, Z^6 và Z^7 ở Bảng cho thấy trạng thái không thay thế, trước khi thay thế R^4 , như cấu trúc vòng và theo công thức hóa học (IIIe), cacbon, được thay thế bởi R^4 , cũng được minh họa bởi “CH”.

[Công thức hóa học 11]



(IIIe)

[Bảng 7]

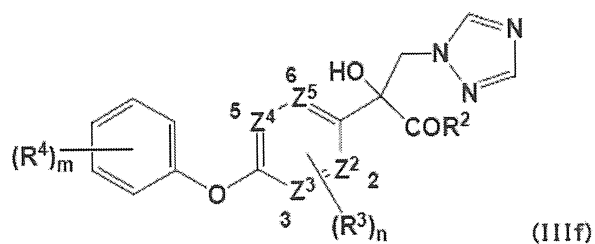
HỢP CHẤT SỐ	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
IIIe-1	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-2	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-3	OCH ₃	2-Cl	-	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-4	OCH ₃	2-Cl	-	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-5	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-6	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-7	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	N	CH
IIIe-8	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	N	CH
IIIe-9	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	N
IIIe-10	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	N
IIIe-11	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	CH	CH
IIIe-12	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	CH	CH
IIIe-13	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	N
IIIe-14	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	N
IIIe-15	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	CH
IIIe-16	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	CH
IIIe-17	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	N	CH
IIIe-18	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	N	CH
IIIe-19	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH

IIIe-20	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-21	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-22	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-23	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-24	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-25	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-26	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-27	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-28	OCH ₃	2-Cl	-	N-Ph	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-29	OCH ₃	2-Cl	-	N-Et	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-30	OCH ₃	2-Cl	-	N-Pr	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-31	OCH ₃	2-Cl	-	N-Bzl	CH	N	CH	CH	CH

R^2 , R^3 , R^4 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 ở Bảng 8 bên dưới tương ứng với R^2 , R^3 , R^4 , Z^2 , Z^3 , Z^4 và Z^5 lần lượt trong công thức hóa học (III f) sau đây.

Z^2 ở Bảng cho thấy trạng thái không thay thế, trước khi thay thế R^3 , như cấu trúc vòng và theo công thức hóa học (III a), cacbon, được thay thế bởi R^3 , cũng được minh họa bởi “CH”.

[Công thức hóa học 12]



[Bảng 8]

HỢP CHẤT SỐ	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
III f-1	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	CH
III f-2	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-3	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	N
III f-4	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	N	CH
III f-5	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	N
III f-6	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-7	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	N	CH
III f-8	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	CH	N
III f-9	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	N	CH	CH
III f-10	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	CH	N	CH
III f-11	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	N	CH	CH
III f-12	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	CH	N	CH
III f-13	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	N	CH	CH
III f-14	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	CH	N	CH
III f-15	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-16	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	CH	N	CH

Các muối được dùng hóa nông của dẫn xuất azol (I) bao gồm các muối cation trong đó cation và anion không gây ảnh hưởng xấu cụ thể đến tác dụng của dẫn xuất azol (I) và muối bổ sung axit của axit của nó. Các cation ưu tiên cụ thể có thể bao gồm ion kim loại kiềm (tốt hơn là natri và kali), kim loại kiềm thổ (tốt nhất là canxi, magiê và bari) và kim loại chuyển tiếp (tốt nhất là mangan, đồng, kẽm và sắt). Nếu muốn, ion amoni có thể có từ 1 đến 4 nhóm thế C1-C4-alkyl và/hoặc một nhóm thế phenyl hoặc nhóm thế benzyl (tốt nhất là diisopropyl amoni, tetrametyl amoni, tetrabutyl amoni, trimetylbenzyl amoni (C1-C4-alkyl) sulfoni) và ion sulfoxoni (tốt hơn là tri

(C1-C4-alkyl) sulfoxoni) cũng được ưu tiên. Anion của muối bổ sung axit hữu dụng là ion clorua chính, ion bromua, ion florua, ion hydrosulfat, ion sulfat, ion dihydrophosphat, ion hydro phosphat, ion phosphat, ion nitrat, ion bicarbonat, ion cacbonat, ion hexafluorosilicat, ion hexafluorophosphat, ion benzoat và anion của axit C₁-C₄-alkanoic, tốt hơn là ion format, ion axetat, ion propionat và ion butyrat. Có thể tạo thành các ion này bằng cách cho dẫn xuất azol (I) phản ứng với axit anion (tốt hơn là axit hydroclorua, axit hydrobromua, axit sulfuric, axit phosphoric và axit nitric).

[2. Phương pháp sản xuất dẫn xuất azol]

Có thể sản xuất dẫn xuất azol (I) theo phương pháp bất kỳ trong ba phương pháp minh họa dưới đây. Trong phương pháp sản xuất dẫn xuất azol được giải thích dưới đây, việc giải thích được thực hiện bằng cách sử dụng phương án cụ thể của dẫn xuất azol (I) như là vấn đề thuận tiện, nhưng các phương án khác khác có thể được tạo ra bằng cách thay đổi nguyên liệu ban đầu.

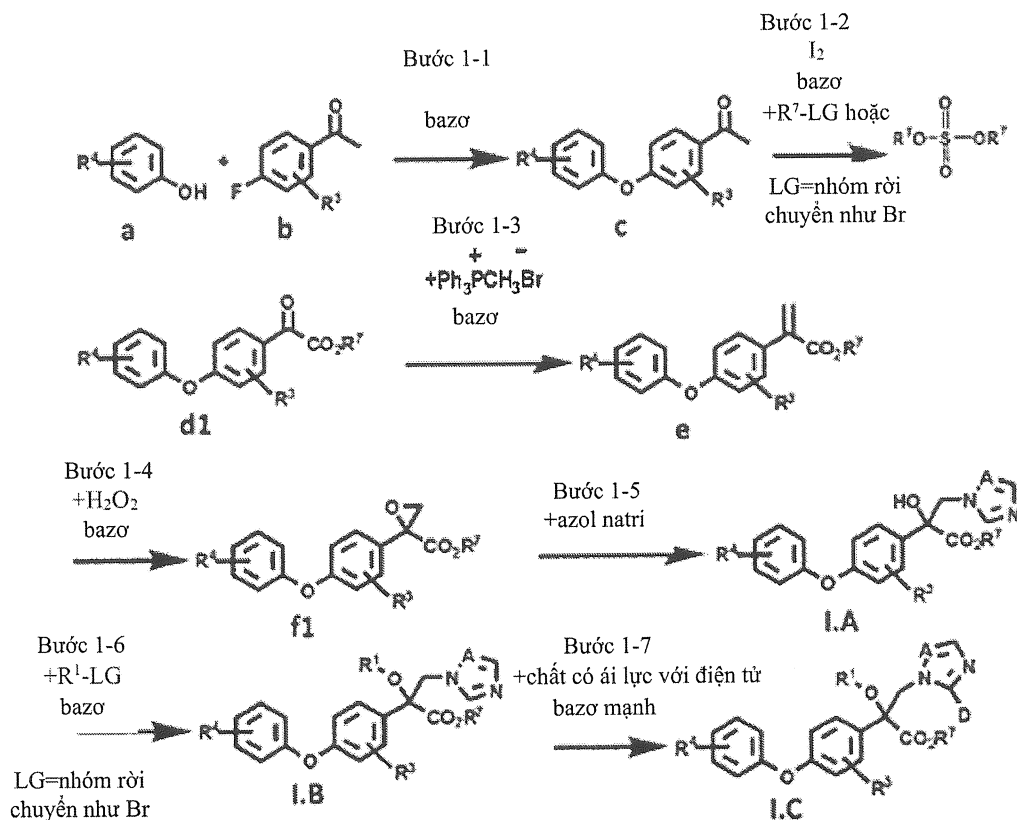
R¹, R², R³, R⁴, R⁷, A và D theo sơ đồ phản ứng sau tương ứng với R¹, R², R³, R⁴, R⁷, A và D theo công thức tổng quát (I) lần lượt được mô tả ở trên.

(1) Phương pháp 1 sản xuất dẫn xuất azol

Có thể sản xuất dẫn xuất azol (I) theo toàn bộ sơ đồ 1 sau đây từ hợp chất thu được bằng kỹ thuật đã biết.

(Toàn bộ sơ đồ 1)

[Công thức hóa học 13]



(Bước 1-1) Theo phương pháp sản xuất 1, hợp chất phenol được minh họa bởi công thức chung a (sau đây gọi là “phenol a”) được cho phản ứng với hợp chất axetophenon được minh họa bởi công thức chung b (sau đây gọi là “axetophenon b”) với sự có mặt của bazơ để thu được một hợp chất được minh họa bằng công thức chung c (sau đây gọi là “Hợp chất c”), theo sơ đồ 1 mô tả ở trên.

(Bước 1-2) Hợp chất c thu được được cho phản ứng với iot trong dung môi phù hợp như dimetyl sulfoxit (DMSO). Bazơ phù hợp như cacbonat, được thêm vào và được cho phản ứng với dialkyl sulfat ($\text{R}^7\text{OS(=O)}_2\text{OR}^7$) hoặc $\text{R}^7\text{-LG}$ để thu được hợp chất được minh họa bởi công thức chung d1 (sau đây gọi là “Hợp chất d1”). Ở đây, cacbonat bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat và lithi cacbonat, tốt hơn là kali cacbonat. LG là nhóm rời chuyển có thể thay thế nhân, ví dụ, nhóm rời chuyển được chọn từ các nhóm halogen, nhóm alkylsulfonyloxy và tốt hơn là nhóm arylsulfonyloxy, tốt hơn là nhóm halogen, tốt hơn nữa là nhóm brom và nhóm iodin.

(Bước 1-3) Hợp chất d1 được cho phản ứng với metyltriphenyl phosphoni halit trong dung môi bất kỳ như toluen, tetrahydrofuran (THF) hoặc DMSO, với sự có mặt

của bazơ, như kali tert-butoxit hoặc natri hydro hóa để thu được hợp chất este axit acrylic được minh họa bởi công thức chung e (sau đây gọi là “acrylat e”).

(Bước 1-4) Acrylat e được cho phản ứng với dung dịch chứa nước hydro peroxit hoặc hỗn hợp của nó với natri cacbonat hoặc ure trong dung môi metanol hoặc axetonitril, tốt hơn là với sự có mặt của bazơ như natri hydro cacbonat hoặc kali cacbonat, để thu được hợp chất epoxit được minh họa bởi công thức chung f1 (sau đây gọi là “Hợp chất epoxit f1”).

(Bước 1-5) Hợp chất epoxit f1 được cho phản ứng với azol natri trong dung môi hữu cơ, tốt hơn là dimetyl formamit (DMF), để thu được hợp chất được minh họa bởi công thức chung I.A, là hợp chất được minh họa bởi công thức chung (I) trong đó R^1 là hydro và D là hydro (sau đây gọi là “Hợp chất I.A”).

(Bước 1-6) Trong trường hợp thích hợp, sau đó Hợp chất I.A được cho phản ứng với R^1 -LG tốt hơn là dung môi phù hợp, như THF, với sự có mặt của bazơ như NaH, để thu được hợp chất được minh họa bởi công thức chung I.B (sau đây gọi là “Hợp chất I.B”). Ở đây, LG là nhóm rời chuyển có thể thay thế nhân, ví dụ, nhóm rời chuyển được chọn từ các nhóm halogen, nhóm alkylsulfonyloxy và nhóm arylsulfonyloxy, tốt hơn là nhóm brom hoặc nhóm iodin.

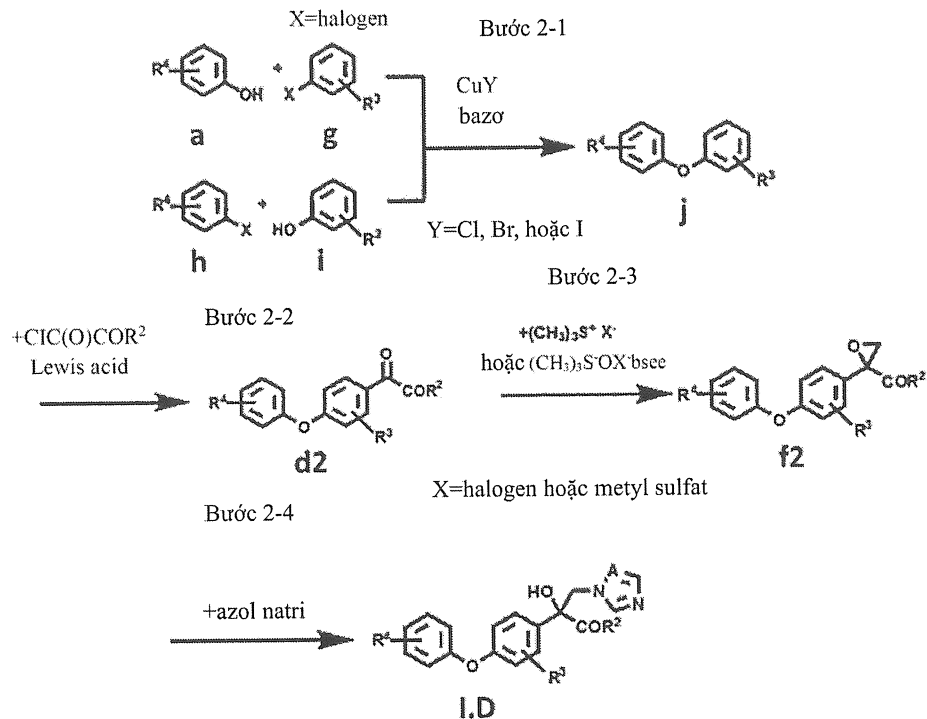
(Bước 1-7) Hợp chất I.B được cho phản ứng với phân tử ưa điện tử như lưu huỳnh, iodin, iodin monoclorua hoặc dibromotetrafloetan, với sự có mặt của bazơ mạnh như butyllithi, lithi diisopropylamit, hoặc kali hexametyldisilazit để thu được hợp chất được minh họa bởi công thức chung I.C.

(2) Phương pháp 2 sản xuất dẫn xuất azol

Có thể sản xuất dẫn xuất azol (I) của sáng chế theo toàn bộ sơ đồ 2 sau đây từ hợp chất thu được bằng kỹ thuật đã biết.

(Toàn bộ sơ đồ 2)

[Công thức hóa học 14]



(Bước 2-1) Theo phương pháp sản xuất 2, phenol a được cho phản ứng với hợp chất halobenzen được minh họa bởi công thức chung g hoặc hợp chất phenol được minh họa bởi công thức chung i được cho phản ứng với hợp chất halobenzen được minh họa bởi công thức chung h, nếu muốn với sự có mặt của CuX tốt hơn là với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất được minh họa bằng công thức chung j (sau đây gọi là “Hợp chất j”), theo toàn bộ sơ đồ 2 mô tả ở trên. Ở đây, X là nhóm chlorua, nhóm brom hoặc nhóm iotđin.

(Bước 2-2) Hợp chất j được cho phản ứng với alkyl cloroglyoxylat với sự có mặt của axit Lewis, tốt hơn là alumin clorua hoặc iron clorua (III) để thu được Hợp chất d. Có thể thu được Hợp chất d với cùng phương thức theo phương pháp sản xuất 1, hoặc có thể được đưa vào Hợp chất I.A, I.B hoặc I.C, như theo phương pháp sản xuất 1.

(Bước 2-3) Hợp chất d2 được cho phản ứng với hợp chất được chọn từ trimetylsulfoni halogenua, trimetylsulfoni metylsulfat, trimetylsulfoxoni halogenua, và trimetylsulfoxoni metylsulfat với sự có mặt của bazơ như natri đã loại halogen, natri tert-butoxit, hoặc xesi cacbonat để thu được hợp chất Epoxit f2.

(Bước 2-4) Hợp chất epoxit f2 được cho phản ứng với azol natri trong dung môi hữu cơ như DMF để thu được hợp chất I.D, là hợp chất được minh họa bởi công thức

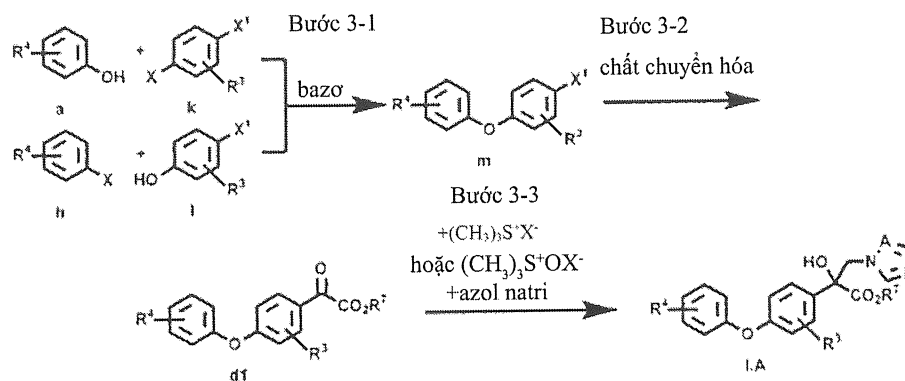
chung (I) trong đó R^1 là hydro và D là hydro. Có thể chuyển hợp chất I.D thành dẫn xuất.

(3) Phương pháp 3 sản xuất dẫn xuất azol

Có thể sản xuất dẫn xuất azol (I) của sáng chế theo toàn bộ sơ đồ 3 sau đây từ hợp chất thu được bằng kỹ thuật đã biết.

(Toàn bộ sơ đồ 3)

[Công thức hóa học 15]



(Bước 3-1) Theo phương pháp sản xuất 3, phenol a được cho phản ứng với hợp chất halobenzen được minh họa bởi công thức chung k hoặc hợp chất phenol được minh họa bởi công thức chung l được cho phản ứng với hợp chất halobenzen được minh họa bởi công thức chung h, để thu được hợp chất được minh họa bằng công thức chung m (sau đây gọi là “Hợp chất m”), theo toàn bộ sơ đồ 3 mô tả ở trên. Ở đây, X^1 là nhóm brom hoặc nhóm iodin.

(Bước 3-2) Hợp chất m được chuyển đổi thành chất kim loại hữu cơ bằng cách phản ứng với chất chuyển hóa như butyl lithi hoặc isopropyl magiê clorua, sau đó phản ứng với dialkyl oxalat ($COOR^7$) 2 để thu được hợp chất d1. Có thể thu được hợp chất d1 theo phương thức tương tự như trong phương pháp sản xuất 1 hoặc phương pháp sản xuất 2 hoặc có thể được đưa vào Hợp chất I.A, I.B, I.C hoặc I.D như trong phương pháp sản xuất 1 hoặc phương pháp sản xuất 2.

(Bước 3-3) Hợp chất d1 được cho phản ứng với trimetylsulfoni halogenua, trimetylsulfoxoni halogenua hoặc trimetylsulfoxoni metylsulfat với sự có mặt của azol

natri để thu được hợp chất I.A, là hợp chất được minh họa bởi công thức chung (I) trong đó R^1 là hydro và D là hydro. Có thể chuyển hợp chất I.A thành dẫn xuất.

[Phương pháp sản xuất dẫn xuất]

Như mô tả ở trên, theo phương pháp sản xuất từ 1 đến 3, việc giải thích được thực hiện bằng cách sử dụng phương án cụ thể của dẫn xuất azol (I) như là vấn đề thuận tiện và sáng chế không bị giới hạn ở đó. Ví dụ, theo phương pháp sản xuất từ 1 đến 3, phương án được minh họa bằng công thức chung (I) trong đó Z là nhóm phenyl được giải thích, nhưng Z không giới hạn ở nhóm phenyl. Ví dụ: khi hợp chất có bán trên thị trường, trong đó nhóm naphthyl, hoặc dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh hoặc dị vòng 9 cạnh hoặc 10 cạnh được tạo thành từ 2 vòng chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S mà nhóm hydroxyl và R^4 ưu tiên được liên kết, được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu thay vì phenol a, dẫn xuất azol (I) trong đó Z là nhóm khác với nhóm phenyl có thể được sản xuất theo phương thức tương tự như theo các phương pháp sản xuất từ 1 đến 3.

Ví dụ, theo phương pháp sản xuất từ 1 đến 3, phương án được minh họa bằng công thức chung (I) trong đó E là nhóm phenyl được giải thích, nhưng E không giới hạn ở nhóm phenyl. Ví dụ, khi hợp chất trong đó nhóm keto, nhóm flo và R^3 ưu tiên được liên kết với dị vòng 6 cạnh có chứa 1 hoặc 2 N nguyên được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu thay vì axetophenon b, dẫn xuất azol (I) trong đó E là nhóm khác với nhóm phenyl có thể được sản xuất theo phương thức tương tự như trong phương pháp sản xuất 1.

Ngoài ra, theo phương pháp, dẫn xuất azol (I) trong đó E là nhóm khác với nhóm phenyl có thể được sản xuất theo phương thức tương tự như trong phương pháp sản xuất 2.

- Để sử dụng hợp chất trong đó nhóm clo, nhóm brom hoặc nhóm iốt và R^3 ưu tiên được liên kết với dị vòng 6 cạnh có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N thay vì hợp chất halobenzen được minh họa bởi công thức chung g.

- Để sử dụng hợp chất trong đó nhóm hydroxyl và R^3 ưu tiên được liên kết với dị vòng 6 cạnh có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N thay vì hợp chất phenol được minh họa bởi công thức chung i.

Ngoài ra, theo phương pháp, dẫn xuất azol (I) trong đó E là nhóm khác với nhóm phenyl có thể được sản xuất theo phương thức tương tự như trong phương pháp sản xuất 3.

- Để sử dụng hợp chất trong đó nhóm halogen thứ nhất được chọn từ nhóm clo, nhóm brom và nhóm iodin, nhóm halogen thứ hai được chọn từ nhóm brom và nhóm iodin hoặc nhóm iốt và R^3 ưu tiên được liên kết với dị vòng 6 cạnh có chứa 1 hoặc 2 Nguyên tử N thay vì hợp chất halobenzen được minh họa bởi công thức chung k.

- Để sử dụng hợp chất trong đó nhóm brom hoặc nhóm iodin, nhóm hydroxyl và R^3 ưu tiên được liên kết với dị vòng 6 cạnh có chứa 1 hoặc 2 Nguyên tử N thay vì hợp chất phenol được minh họa bởi công thức chung l.

Theo phương pháp sản xuất từ 1 đến 3, Y trong công thức chung (I) là nguyên tử oxy, nhưng Y không giới hạn ở nguyên tử oxy. Ví dụ, khi hợp chất có bán trên thị trường trong đó $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N(-C_1-C_4-alkyl)H$, $-N(-C_3-C_6-cycloalkyl)H$, hoặc $-S(O)_pH$ được liên kết với Z trong công thức chung (I) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu thay vì phenol a, dẫn xuất azol (I) trong đó Y là nhóm khác nguyên tử oxy có thể được sản xuất theo phương thức tương tự như trong phương pháp sản xuất từ 1 đến 3.

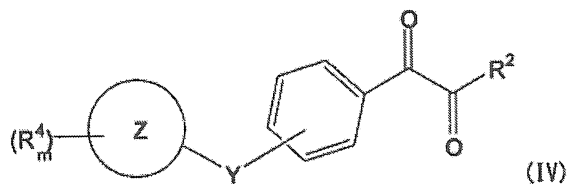
[3. Phương pháp sản xuất dạng oxit-N của dẫn xuất azol]

Có thể sản xuất dạng oxit-N từ hợp chất I theo phương pháp oxy hóa truyền thống, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất I bằng axit peroxit hữu cơ như axit met-cloperoxybenzoic (xem WO 03/64572 hoặc J. Med (Tạp chí Y khoa). Chem. (Hóa học dị vòng) 38(11), 1892 to 903, 1995), hydro peroxit, chất oxy hóa vô cơ (xem J. Heterocyc. Chem. (Hóa học dị vòng) 18 (7), 1305 đến 8, 1981), hoặc oxon (xem J. Am. Chem. Soc. (Tạp chí Hóa học của Hội Hóa học Hoa Kỳ) 123 (25), 5962 to 5973, 2001). Sự oxy hóa này có thể cung cấp monoxit nitơ hoặc hỗn hợp của các oxit-N khác nhau. Có thể tách hỗn hợp của các oxit-N bằng cách sử dụng phương pháp truyền thống như sắc ký.

[4] Hợp chất trung gian của dẫn xuất azol]

Hợp chất trung gian ưu tiên trong sản xuất dẫn xuất azol có thể bao gồm các hợp chất được minh họa bởi công thức chung sau đây (IV) (sau đây gọi là “Hợp chất trung gian (IV)”).

[Công thức hóa học 16]

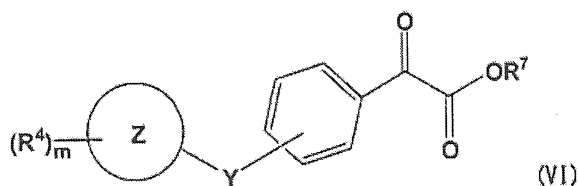


Ở đây R^2 , R^4 , Y, Z và m trong công thức chung (IV) giống như R^2 , R^4 , Y, Z và m lần lượt trong công thức chung (I).

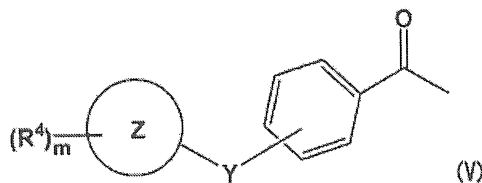
Hợp chất d1 trong sơ đồ 1 và hợp chất d2 trong sơ đồ 2 và 3 là một phương án của hợp chất trung gian (IV). Khi hợp chất trung gian (IV) được sử dụng, theo đó, có thể tạo ra dẫn xuất azol (I) liên quan đến các sơ đồ từ 1 đến 3 được mô tả ở trên.

Như được minh họa ở sơ đồ 1 được mô tả ở trên, hợp chất được minh họa bởi công thức chung (IV) trong đó R^2 là nhóm được đại diện bởi $-OR^7$ (sau đây gọi là “Hợp chất trung gian(VI)”) có thể được tạo ra từ hợp chất được minh họa bởi công thức chung (V) (sau đây gọi là “Hợp chất trung gian (V)”).

[Công thức hóa học 17]



[Công thức hóa học 18]



Ở đây R^7 , R^4 , Y , Z và m trong công thức chung (VI) giống như R^7 , R^4 , Y , Z và m lần lượt trong công thức chung (I). Tương tự R^4 , Y , Z và m trong công thức chung (V) giống như R^4 , Y , Z và m lần lượt trong công thức chung (I).

Cụ thể, có thể sản xuất Hợp chất trung gian (VI) theo phương thức trong đó việc sử dụng hợp chất đã loại halogen R^7 , iot và cacbonat, Hợp chất trung gian (V) được đổi thành Hợp chất trung gian (VI) trong dimetyl sulfoxit.

[5. Các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt]

Dẫn xuất azol (I) có nhóm imidazolyl hoặc nhóm 1,2,4-triazolyl và do đó có thể tạo thành muối bổ sung axit của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ hoặc hỗn hợp kim loại. Dẫn xuất, theo đó, có thể được sử dụng như là một phần của hỗn hợp kim loại hoặc muối bổ sung axit trong chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt, hoặc tương tự, như là thành phần hoạt tính.

(1) Tác dụng kiểm soát bệnh cây trồng

Chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt theo phương án minh họa tác dụng kiểm soát đối với các loại bệnh cây trồng khác nhau.

Ví dụ về các bệnh hiện hành có thể bao gồm các bệnh mô tả bên dưới. Vi khuẩn tác nhân gây bệnh chính, được mô tả trong ngoặc sau mỗi loại bệnh: bệnh gỉ trên cây đậu nành (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomiae*), bệnh đốm nâu ở cây đậu nành (*Zymoseptoria glyxin*), bệnh đốm lá cây đậu nành (*Cercospora kikuchii*), bệnh đốm lá nâu ở cây đậu nành (loài *Alternaria*), bệnh than trên cây đậu nành

(*Collectotrichum truncatum*), bệnh đốm mắt ếch trên cây đậu nành (*Cercocpora soja*), bệnh lở cổ rễ cây đậu nành *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), bệnh thối lá cây đậu nành (*Rhizoctonia solani*), bệnh hắc tổ cây đậu nành (*Diaporthe phaseolorum*), bệnh thối thân cây đậu nành *Phytophthora* (*Phytophthora sojae*), bệnh đốm lá/thối mục thân cải dầu (*Leptosphaeria maculans*, *Leptosphaeria biglobosa*), bệnh đốm lá cây cải dầu (*Pyrenopeziza brassicae*), bệnh sùi gốc cải dầu (*Plasmodiophora brassicae*), bệnh héo cây cải dầu (*Verticillium longisporum*), bệnh đốm đen cây cải dầu (loài *Alternaria*), bệnh đạo ôn (*Pyricularia oryzae*), bệnh đốm lá *Helminthosporium* (*Cochliobolus miyabeanus*), bệnh bạc lá cây lúa (*Xanthomonas oryzae*), bệnh khô vằn cây lúa (*Rhizoctonia solani*), bệnh thối thân cây lúa (*Helminthosporium sigmoideum*), bệnh “Bakanae” cây lúa (*Gibberella fujikuroi*), bệnh đốm hạt cây lúa (*Pythium aphanidermatum*), bệnh thối hạt (*Pythium graminicola*), bệnh phấn lúa mạch (*Erysiphe graminis* f. sp. hordei), bệnh gỉ thân lúa mạch (*Puccinia graminis*), bệnh gỉ sọc lúa mạch (*Puccinia striiformis*), bệnh đốm lá lúa mạch (*Pyrenophora graminea*), bệnh bông lúa mạch (*Rhynchosporium secalis*), bệnh than ở cây lúa mạch (*Ustilago nuda*), bệnh đốm lưới cây lúa mạch (*Pyrenophora teres*), bệnh đốm ngọn lúa mạch *Fusarium* (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), bệnh phấn lúa mì (*Erysiphe graminis* f. sp. tritici), bệnh gỉ lá lúa mì (*Puccinia recondita*), bệnh gỉ sọc lúa mì (*Puccinia striiformis*), bệnh đốm mắt lúa mì (*Pseudocercospora herpotrichoides*), bệnh đốm lá lúa mì *Fusarium* (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), bệnh phòng mảy lúa mạch (*Phaeosphaeria nodorum*), bệnh đốm lúa mạch (*Zymoseptoria tritici*), bệnh tài rụi lúa mì *Fusarium* (*Microdochium nivale*), bệnh chết rạp lúa mì (*Gaeumannomyces graminis*), bệnh đốm lá lúa mì (*Epicoccum* spp), bệnh đốm vàng lúa mì (*Pyrenophora tritici-repentis*), bệnh thối lúa mì (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), bệnh đốm đồng tiền ở cỏ (*Sclerotinia homoeocarpa*), bệnh vết đốm lớn ở cỏ (*Rhizoctonia solani*), bệnh miếng đốm nâu (*Rhizoctonia solani*), bệnh than ở cỏ (*Colletotrichum graminicola*), bệnh đốm lá xám ở cỏ (*Pyricularia grisea*), bệnh đốm vòng ở cỏ (*Ophiosphaerella korrae*), bệnh đốm đỏ ở cỏ (*Laetisaria fuciformis*), bệnh gỉ ở cỏ (*Puccinia zoysiae*), bệnh đốm ở cỏ (*Magnaporthe poae*), bệnh suy rễ ở cỏ trong thời tiết ẩm (*Gaeumannomyces graminis*), bệnh đốm vòng nâu ở cỏ (*Waitea circinata*), bệnh đốm vòng lớn ở cỏ (*Agaricus*, *Calvatia*, *Chlorophyllum*, *Clitocybe*, *Lepiota*, *Lepista*, *Lycoperdon*, *Marasmius*,

Scleroderma, Tricholoma, và v.v.v.), bệnh đốm trắng Fusarium ở cỏ (*Microdochium nivale*), bệnh thối rễ trắng ở cỏ (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), bệnh đốm lá ở cỏ Curvularia (loài Curvularia), bệnh đốm lớn ở cỏ Rhizoctonia (*Ceratobasidium* sp.), bệnh thối ở cỏ (suy giảm Zoysia), bệnh nấm ở ngô (*Ustilago maydis*), bệnh than ở ngô (*Colletotrichum graminicola*), bệnh đốm nâu ở ngô (*Kabatiella zae*), bệnh đốm lá xám ở ngô (*Cercospora zae-maydis*), bệnh đốm lá ở ngô (*Setosphaeria turcica*), bệnh đốm lá ở ngô (*Cochliobolus carbonum*), bệnh đốm lá ở ngô (*Physoderma maydis*), bệnh gỉ ở ngô (*Puccinia* spp), bệnh đốm lá ở ngô Helminthosporium (*Bipolaris maydis*), bệnh đốm lá vàng ở lá (*Phyllosticta maydis*), bệnh đốm đầu ở ngô Fusarium (*Gibberella zae*), bệnh gỉ ở cây mía (*Puccinia* spp), bệnh phấn trắng ở họ bầu bí (*Sphaerotheca fuliginea*), bệnh thán thư ở họ bầu bí (*Colletotrichum lagenarium*, *Glomerella cingulata*), bệnh phấn trắng ở dưa chuột (*Pseudoperonospora cubensis*), bệnh rễ xám ở dưa chuột Phytophthora (*Phytophthora capsici*), bệnh héo ở dưa chuột Fusarium (*Fusarium oxysporum* f.sp.cucumerinum), bệnh héo ở dưa hấu Fusarium (*Fusarium oxysporum* f.sp.niveum), bệnh phấn trắng ở táo (*Podosphaera leucotricha*), bệnh đốm đen ở táo (*Venturia inaequalis*), bệnh Monilia ở táo (*Monilinia mali*), bệnh đốm Alternaria ở táo (*Alternaria alternata*), bệnh thối Valsa ở táo (*Valsa mali*), bệnh đốm đen ở lê (*Alternaria kikuchiana*), bệnh phấn trắng ở lê (*Phyllactinia pyri*), bệnh đốm sôcôla ở lê (*Gymnosporangium asiaticum*), bệnh đốm đen ở lê (*Venturia nashicola*), bệnh phấn trắng ở dâu tây (*Sphaerotheca humuli*), bệnh thối nâu ở chi mận mơ (*Monilinia fructicola*), bệnh mốc xanh ở chi cam chanh (*Penicillium italicum*), bệnh phấn trắng ở nho (*Uncinula necator*), bệnh sương mai ở nho (*Plasmopara viticola*), bệnh thối quả nho (*Glomerella cingulata*), bệnh gỉ ở nho (*Phakopsora ampelopsidis*), bệnh đốm lá (Black sigatoka) (*Mycosphaerella fijiensis*, *Mycosphaerella musicola*), bệnh phấn trắng ở cà chua (*Erysiphe cichoracearum*), bệnh úa sớm (đốm vòng) ở cà chua (*Alternaria solani*), bệnh phấn trắng ở cà tím (*Erysiphe cichoracearum*), bệnh thối trong thời tiết nóng ở khoai tây Phytophthora (*Alternaria solani*), bệnh than ở khoai tây (*Colletotrichum coccodes*), bệnh phấn trắng ở khoai tây (*Erysiphe* spp, *Leveillula taurica*), bệnh thối rễ Phytophthora ở khoai tây (*Phytophthora infestans*), bệnh phấn trắng ở cây thuốc lá (*Erysiphe cichoracearum*), bệnh đốm sôcôla ở cây thuốc lá (*Alternaria longipes*), bệnh đốm nâu ở củ cải đường (*Cercospora beticola*), bệnh phấn trắng ở củ cải đường (*Erysiphe betae*), bệnh thối lá ở

củ cải đường (*Thanatephorus cucumeris*), bệnh thối rễ ở củ cải đường (*Thanatephorus cucumeris*), bệnh thối rễ đen ở củ cải đường (*Aphanomyces cochlioides*), bệnh úa vàng ở cây cải gia vị Nhật (*Fusarium oxysporum* f.sp.raphani), bệnh than ở lá trà (*Discula theae-sinensis*), bệnh phòng lá trà (*Exobasidium vexans*), bệnh nấm lá trà *Paracercospora egenula* (*Pseudocercospora ocellata*, *Cercospora chaeae*), bệnh đốm vòng ở lá trà (*Pestalotiopsis longiseta*, *Pestalotiopsis theae*), bệnh phòng rộp lá trà (*Exobasidium reticulatum*), bệnh đốm lá đen ở cây bông, đốm lá *Alternaria* (*Alternaria* spp), bệnh than ở cây bông (*Glomerella* spp), bệnh đốm vòng ở cây bông (*Ascochyta gossypii*), bệnh gỉ ở cây bông (*Puccinia* spp, *Phykopsora* spp), bệnh đốm lá và tàn rụi *Cercospora* ở cây bông (*Cercospora* spp), bệnh thối quả *Diplopia* ở cây bông (*Diplopia* spp), bệnh Hard lock ở cây bông (*Fusarium* spp), bệnh tàn úa *Phoma* ở cây bông (*Phoma* spp), bệnh đốm lá *Stemphyllium* ở cây bông (*Stemphyllium* spp), bệnh đốm lá đen ở cây lạc (*Cercosporidium personatum*), bệnh đốm nâu ở cây đậu phộng (*Cercospora arachidicola*), bệnh đốm lá nhỏ ở cây lạc (*Sclerotium rolfsii*), bệnh gỉ ở cây lạc (*Puccinia arachidis*), nấm xám (*Botrytis cinerea*) tấn công các loại cây trồng khác nhau, các loại bệnh gây ra bởi chi *Pythium* (*Pythium* spp), các bệnh thối hạch (*Sclerotinia sclerotiorum*), và v.v.. Và các loại bệnh truyền nhiễm hạt hoặc các bệnh ở giai đoạn phát triển sớm của cây trồng khác nhau do các loài *Aspergillus* sp., *Cochliobolus* sp., *Corticium* sp., *Diplodia* sp., *Penicillium* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Mucor* sp., *Phoma* sp., *Phomopsis* sp., *Pyrenophora* sp., *Pythium* sp., *Rhizoctonia* sp., *Rhizopus* sp., *Thielaviopsis* sp., *Tilletia* sp., *Trichoderma* sp., và *Ustilago* sp. gây ra cũng được bao gồm.

Các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt của sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc diệt nấm. Các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt của sáng chế minh họa tác dụng kiểm soát đặc biệt vượt trội đối với bệnh đốm ngọn lúa mạch do vi khuẩn *Fusarium* gây ra như bệnh đốm lá vằn ở lúa mì và bệnh gỉ lá ở lúa mạch trong số các loại bệnh được mô tả ở trên. Vì lý do đó, các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt được ưu tiên sử dụng để kiểm soát họ lúa mì nhưng không giới hạn ở đó.

Các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt của sáng chế có thể được sử dụng cho tất cả các loại cây trồng. Ví dụ về các cây áp dụng có thể bao gồm các cây sau đây: Họ Gramineae như lúa, lúa mì, lúa mạch, lúa mạch đen, yến mạch, tiểu hắc mạch, ngô, cao

lương, mía, cỏ, cỏ bentgrass, cỏ bermudagrass, cỏ đuôi trâu và rạ; Họ Leguminosae như đậu nành, lạc, đậu tây, đậu hòa lan, đậu đỏ nhỏ và cỏ linh lăng; Họ Convolvulaceae như khoai lang; Họ Solanaceae như ớt, ớt anh đào, khoai tây, cà tím, khoai tây và cây thuốc lá; họ Polygonaceae như such as mạch ba góc; họ Asteraceae như hoa hướng dương; họ Araliaceae như nhân sâm; họ Brassicaceae như cải dầu, cải thảo, cải củ, cải bắp và cải gia vị Nhật; họ Chenopodiaceae như củ cải đường; họ Malvaceae cây bông; họ Rubiaceae như cây cà phê; họ Sterculiaceae như cây cacao; họ Theaceae như lá trà; họ bầu bí như dưa hấu, dưa, dưa chuột và bí ngô; họ Liliaceae như hành tây, hành lá và tỏi; họ Rosaceae như dâu tây, táo, hạnh nhân, mơ, mận, đào vàng, mận Nhật, đào và lê; họ Apiaceae như cà rốt; họ Araceae như khoai môn; họ Anacardiaceae như xoài; họ Bromeliaceae như dứa; họ Caricaceae như đu đủ; họ Ebenaceae như hồng; họ Ericaceae việt quất; họ Juglandaceae hồ đào pê can; họ Musaceae family như chuối; họ Oleaceae như olive; họ Arecaceae family như dừa và chà là; họ Rutaceae như cam quýt, cam, bưởi và chanh; họ Vitaceae family như nho; hoa và cây cảnh; và cây khác ngoài cây ăn trái và cây cảnh khác. Cây cũng có thể bao gồm cây đại, giống cây trồng, cây trồng và giống cây trồng thu được bằng phương pháp nhân giống thông thường như lai tạo hoặc sinh sản hữu tính, và cây tái tổ hợp gen và giống cây trồng thu được từ thao tác di truyền gen. Cây trồng tái tổ hợp gen và giống cây trồng có thể bao gồm, ví dụ, cây trồng kháng thuốc diệt cỏ, cây trồng kháng sâu bệnh, trong đó các gen sản xuất protein diệt côn trùng được tích hợp, cây trồng kháng bệnh mà gen có khả năng tạo chất kháng bệnh, cây trồng tăng vị, cây trồng tăng năng suất, cây trồng cải thiện đặc tính bảo quản, cây trồng tăng năng suất, và tương tự. Các giống cây trồng tái tổ hợp gen cụ thể có thể bao gồm các sản phẩm mang nhãn hiệu đã đăng ký như Roundup Ready, Liberty Link, B.t., BXN, Poast Compatible, AgriSure, Genuity, Optimum, Powercore, DroughtGard, YieldGard, Herculex, WideStrike, Twinlink, VipCot, GlyTol, Newleaf hoặc Bollgard.

(3) Tác dụng bảo vệ vật liệu công nghiệp

Hơn nữa, dẫn xuất azol (I) cho thấy hiệu quả vượt trội của việc bảo vệ hiệu quả các vật liệu công nghiệp khỏi các vi sinh vật gây hại khác nhau tấn công các vật liệu công nghiệp, và vì vậy có thể được sử dụng làm chất bảo vệ vật liệu công nghiệp. Ví dụ về các vi sinh vật có thể bao gồm các vi sinh vật mô tả bên dưới.

Loài *Aspergillus* là vi sinh vật hại giấy/bột giấy (bao gồm cả vi sinh vật hình thành chất nhờn); Chủng *Aspergillus* là vi sinh vật hại xơ như loài *Trichoderma*, loài *Penicillium*, loài *Geotrichum*, loài *Chaetomium*, loài *Cadophora*, loài *Ceratostomella*, loài *Cladosporium*, loài *Corticium*, loài *Lentinus*, loài *Lenzites*, loài *Phoma*, loài *Polysticus*, loài *Pullularia*, loài *Stereum*, loài *Trichosporium*, loài *Aerobacter*, loài *Bacillus*, loài *Desulfovibrio*, loài *Pseudomonas*, loài *Flavobacterium* và loài *Micrococcus*; loài *Tyromyces palustris* là các mầm bệnh hại gỗ như loài *Penicillium*, loài *Chaetomium*, loài *Myrothecium*, loài *Curvularia*, loài *Gliomastix*, loài *Memnoniella*, loài *Sarcopodium*, loài *Stschybotrys*, loài *Stemphylium*, loài *Zygorhynchus bacillus* và loài *Staphylococcus*; *Aspergillus*sp là các vi sinh vật hại da như *Coriolus versicolor*, loài *Aspergillus*, loài *Penicillium*, loài *Rhizopus*, loài *Aureobasidium*, loài *Gliocladium*, loài *Cladosporium*, loài *Chaetomium* và *Trichoderma*; loài *Aspergillus* là các vi sinh vật hại cao su/nhựa như *Penicillium*, loài *Chaetomium*, loài *Cladosporium*, loài *Mucor*, loài *Paecilomyces*, loài *Pilobus*, loài *Pullularia*, loài *Trichosporon* và *Tricothecium*; loài *Aspergillus* là các vi sinh vật hại lớp phủ như loài *Penicillium*, loài *Rhizopus*, loài *Trichoderma*, loài *Chaetomium*, loài *Myrothecium*, loài *Streptomyces*, loài *Pseudomonas*, loài *Bacillus*, loài *Micrococcus*, loài *Serratia*, loài *Margarinomyces* và *Monascus*; loài *Penicillium*, loài *Cladosporium*, loài *Aureobasidium*, loài *Gliocladium*, loài *Botryodiplodia*, loài *Macrosporium*, loài *Monilia*, loài *Phoma*, loài *Pullularia*, loài *Sporotrichum*, loài *Trichoderma*, loài *bacillus*, loài *Proteus*, loài *Pseudomonas*, loài *Serratia* và v.v..

Sáng chế không giới hạn ở mỗi phương án được mô tả ở trên và mọi sự thay đổi khác nhau có thể được thực hiện trong phạm vi thể hiện trong các yêu cầu bảo hộ. Ngoài ra, phương án trong đó các phương tiện kỹ thuật được bộc lộ ở các phương án khác nhau được kết hợp phù hợp được bao gồm trong phạm vi kỹ thuật của sáng chế.

(4) Điều chế được

Chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt được sử dụng bằng cách trộn dẫn xuất azol (I), là thành phần hoạt chất, với chất mang rắn hoặc chất mang lỏng (chất pha loãng), chất hoạt động bề mặt và tá chất chế phẩm được khác, và tương tự và tạo thành điều chế được ở các trạng thái khác nhau, ví dụ, chất bột, chất hydrat hóa, chất dạng hạt và nhũ tương.

Chế phẩm được được điều chế sao cho dẫn xuất azol (I) được chứa với khối lượng 0,1 đến 95% khối lượng, tốt hơn là 0,5 đến 90% khối lượng, tốt hơn nữa là 2 đến 80% khối lượng như là hoạt chất. Ví dụ về chất mang rắn, chất mang lỏng và chất hoạt động bề mặt, được sử dụng làm tá chất chế phẩm được được mô tả dưới đây. Đầu tiên, chất mang rắn được sử dụng làm chất mang dạng bột hoặc chất mang dạng hạt. Ví dụ về chất mang rắn có thể bao gồm các khoáng vật như sét, tan, đất diatomit, zeolit, montmorillonit, bentonit, sét axit, sét hoạt tính, hydrat nhôm, calxit, vermiculit (nhôm silicat magiê), peclit, pumice và cát silic oxit; các chất hữu cơ tổng hợp như urê; các loại muối như canxi cacbonat, natri cacbonat, natri sunfat, vôi ngâm nước và natri bicarbonat; các chất vô cơ tổng hợp như silica vô định hình bao gồm carbon trắng và titan đioxit; chất mang thực vật như bột gỗ, thân cây ngô (lõi ngô), vỏ quả óc chó (vỏ hạt), lõi trái cây, trấu, mùn cưa, cám lúa mì, bột đậu nành, xenluloza dạng bột, tinh bột, dextrin, và sacarit; các chất mang polyme khác nhau, ví dụ, các loại gel polyme hòa tan trong nước như lignin liên kết ngang, gel cation, gel hóa có thể tạo sự đông đặc bằng cách gia nhiệt hoặc bằng muối kim loại đa trị và thạch, và polyetylen clo hóa, polypropylen clo hóa, polyvinyl clorua, etylen-vinyl axetat copolyme và nhựa urê-alđehyt, và tương tự.

Chất mang lỏng có thể bao gồm dung môi aliphatic (parafin), dung môi thơm (xylen, alkyl benzen, alkyl naphtalen và v.v..), dung môi hỗn hợp (parafin), dầu máy (aliphatic hydrocarbon nhiệt độ sôi cao kết tinh), rượu (etanol, isopropanol, xyclohexanol và v.v..), rượu nhiều lần (etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol, hexylen glycol, polyetylen glycol, polypropylen glycol, và v.v..), dẫn xuất rượu nhiều lần (ete glycol gốc propylen, và v.v..), keton (axeton, xyclohexanon, $\pm$ -butyrolacton, và v.v..), este (metyl este axit béo (metyl este axit béo dầu dừa), etylhexyl lactat, propylen cacbonat, dibasic acid metyl este axit hai bazơ (đimetyl este axit succinic, đimetyl este axit glutamic, đimetyl este axit adipic, và v.v...)), các chất có chứa nitơ (N-alkyl pyrrolidon), dầu và chất béo (dầu dừa, dầu nành, dầu cải dầu và v..), dung môi gốc amit (đimetyl formamit, (N,N-đimetyl octanamit, N,N-đimetylđecan-1-amit, 5-(đimetyl-amino)-4-metyl-5-oxo-valeric axit metyl este, dung môi gốc N-axyl morpholin (CAS Số 887947-29-7, và v.v...)), đimetyl sulfoxit, axetonitril và nước và v.v..

Các chất hoạt động bề mặt được mô tả bên dưới. Chất hoạt động bề mặt không ion có thể bao gồm, ví dụ, este axit béo sorbitan, este axit béo polyoxyetylen sorbitan, este axit béo sucroza, este axit béo polyoxyetylen, este axit nhựa polyoxyetylen, dieste axit béo polyoxyetylen, polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen alkylphenyl ete, polyoxyetylen dialkylphenyl ete, polyoxyetylen alkylphenyl ete formalin phần ngưng, polime khối polyoxyetylen/polyoxypropylen, ete khối polime alkyl polyoxyetylen/polyoxypropylen, polyoxyetylenalkylamin, amit axit béo polyoxyetylen, axit béo bisphenyl ete polyoxyetylen, polyoxyetylen benzylphenyl (hoặc phenylphenyl) ete, polyoxyetylen styrylphenyl (hoặc phenylphenyl) ete, polyoxyetylen ete, và các chất hoạt động bề mặt silicon và flo gốc loại este, dầu thầu dầu polyoxyetylen, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và v.v.. Chất hoạt động bề mặt anion có thể bao gồm các muối sulfat như alkyl sulfat, polyoxyetylen alkyl ete sulfat, polyoxyetylen alkylphenyl ete sulfat, polyoxyetylen benzyl (hoặc styryl) phenyl (hoặc phenylphenyl) ete sulfat, polyoxyetylen, sulfat polime khối polyoxypropylen; muối sulfonat như parafin (alkan) sulfonat, α -olefin sulfonat, dialkyl sulfosuccinat, alkyl benzensulfonat, đơn hoặc dialkyl naphtalensulfonat, naphtalensulfonat-formalin phần ngưng, alkyl diphenyl ete disulfonat, lignin sulfonat, polyoxyetylen alkylphenyl ete sulfonat và nửa este axit sulfosuccinic polyoxyetylen alkyl; và các muối axit béo như axit béo, sarcosinat axit béo N-methyl, và axit trong nhựa cây; muối phosphat như polyoxyetylen alkyl ete phosphat, polyoxyetylen đơn hoặc di-alkyl phenyl ete phosphat, polyoxyetylen benzylat (hoặc styrylate) phenyl (hoặc phenylphenyl) ete phosphat, polime khối polyoxyetylen /polyoxypropylen, phosphatidylcholin phosphatidyl etanolimin (lecithin) và alkyl phosphat. Chất hoạt động bề mặt cation có thể bao gồm các muối amoni như alkyl trimetyl amoni clorua, methyl polyoxyetylen alkyl amoni clorua, alkyl N-metyl pyridium bromua, đơn hoặc di-alkylmetyl at amoni clorua và alkyl pentametyl propylen điamin điclорua; muối benzalkoni như alkyl đimetyl benzalkoni clorua và benzethonium clorua (octylphenoxyetoxyetyl đimetyl benzyl amoni clorua).

Các tá chất khác cho chế phẩm được có thể bao gồm các muối vô cơ như natri và kali, được sử dụng làm chất kiểm soát độ pH; chất khử bọt gốc flo hoặc silicon; các muối tan trong nước như natri clorua; polyme tan trong nước như gôm xanthan, gôm guar, cacboxymetyl xenluloza, polyvinyl pyrrolidon, cacboxyvinyl polyme, acrylic polyme,

rượu polyvinyl, dẫn xuất tinh bột và polysacarit, axit algic và muối của chúng, được sử dụng như chất làm dày; muối kim loại của axit stearic, natri tripolyphosphat, natri hexametaphosphat; và chất bảo quản, chất tạo màu, chất chống oxy hóa, chất hấp thụ tia cực tím, chất làm giảm chấn thương hóa học, và những chất tương tự.

Chế phẩm được có thể được sử dụng với tình trạng hiện tại, hoặc được sử dụng bằng cách pha loãng với chất pha loãng như nước để điều chỉnh nồng độ được xác định trước. Khi được pha loãng, nồng độ của dẫn xuất azol (I) được mong đợi trong phạm vi từ 0,001 đến 1,0%.

Lượng dẫn xuất azol (I) được sử dụng là từ 20 đến 5000 g, tốt hơn nữa là từ 50 đến 2000 g mỗi héc-ta (h) đất nông nghiệp hoặc trồng trọt như trang trại, ruộng lúa, trang trại hoa quả hoặc nhà kính. Nồng độ và lượng sử dụng khác nhau tùy thuộc vào dạng bào chế, thời gian sử dụng, cách sử dụng, địa điểm sử dụng và cây trồng mục tiêu, do đó có thể tăng hoặc giảm nồng độ và lượng sử dụng mà không tuân thủ phạm vi được mô tả ở trên.

Các chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt theo phương án hiện tại có thể được sử dụng ở tình trạng được kết hợp với thành phần hoạt tính đã biết khác để tăng hiệu suất như chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt. Ví dụ về các thành phần hoạt tính đã biết khác có thể bao gồm các thành phần hoạt tính đã biết có trong chất diệt trùng, thuốc trừ sâu, thuốc diệt ve, thuốc diệt giun tròn hoặc chất điều hòa sinh trưởng thực vật.

(5-1) Thành phần hoạt tính cho việc sử dụng chất diệt trùng

Các thành phần hoạt tính phù hợp cho việc sử dụng thuốc diệt trùng có thể bao gồm, ví dụ, các hợp chất ức chế sinh tổng hợp sterol, các hợp chất gốc benzimidazol, các hợp chất ức chế dehydrogenaza succinat (hợp chất SDHI), các hợp chất gốc strobilurin, các hợp chất gốc phenylamit, các hợp chất gốc dicarboxyimit, các hợp chất có gốc anilinopyrimidin, các hợp chất có nhiều điểm phản ứng, kháng sinh, hợp chất gốc cacbamat, hợp chất gốc quinolin, hợp chất gốc photpho hữu cơ, hợp chất gốc cacboxyamit và v.v..

Các hợp chất ức chế sinh tổng hợp sterol có thể bao gồm azaconazol, bitertanol, bromuconazol, difenoconazol, cyproconazol, điniconazol, fenbuconazol, fluquin-conazol, flutriafol, hexaconazol, imazalil, imibenconazol, metconazol, ipconazol, myclobutanil, pefurazoat, penconazol, prochloraz, propiconazol, prothioconazol, epoxiconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triflumizol, triticonazol, flusilazol, oxpoconazol, mephentrifluconazol, ipfentrifluconazol, 1-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)-5-(4-clobenzyl)-2-(chloromethyl)-2-methylcyclopentane-1-ol, methyl 2-((1H-1,2,4-triazole-1-yl)methyl)-3-(4-chlorobenzyl)-2-hydrox-1-methylcyclopentane-1-carboxylate, fenpropimorph, fenpropidin, spiroxamine, tridemorph, bupirimate, fenarimol, pyrifenox, triforine, và v.v...

Hợp chất gốc benzimidazol có thể bao gồm cacbendazim, benomyl, thiabendazol, thiophanat-metyl, fuberidazol và v.v..

Các hợp chất ức chế succinat dehydrogenaza (hợp chất SDHI) có thể bao gồm bixafen, benzovindiflupyr, boscalid, fluopyram, flutolanil, fluxapyroxad, furametpyr, isofetamid, isopyrazam, mepronil, penflufen, penthiopyrad, sedaxan, thifluzamit, fluindapyr, pyraziflumid, pydiflumetofen, benodanil, carboxin, pyrapropoyn, inpyrfluxam, isoflucypram và oxycarboxin.

Hợp chất gốc strobilurin có thể bao gồm azoxystrobin, đimoxystrobin, enestrobin, fenamistrobin, fluoxastrobin, kresoxim-metyl, metominostrobin, orysastrobin, picoxystrobin, pyraclostrobin, trifloxystrobin, madestrobin, pyribencarb, pyraoxystrobin, pyrametostrobin, flufenoxystrobin, enoxastrobin, coumoxystrobin, triclopyricarb và v.v..

Hợp chất gốc phenylamit có thể bao gồm benalaxyl, benalaxyl M hoặc kiralaxyl, metalaxyl, metalaxyl M hoặc mefenoxam, và oxadixyl và v.v..

Hợp chất gốc dicarboxyimit có thể bao gồm procymidon, iprodion, vinclozolin và v.v..

Hợp chất anilinopyrimidin có thể bao gồm xyprođinil, mepanipyrin, pyrimetanil và v.v..

Hợp chất có nhiều điểm phản ứng có thể bao gồm mancozeb, maneb, metiram, propineb, thiram (thiuram), zineb, ziram, amobam, anilazin, đithianon, fluazinam, pencycuron, quintozen, trifluanid, đodain, guazatin, iminoctadin (iminocđadin axetat, iminoctadin albesilat), hợp chất đồng (ví dụ, đồng oxyclorea, đồng (II) hydroxit, sulphat đồng cơ bản, đồng sulfat, đồng hữu cơ (oxit-đồng), đồng nonylphenolsulfonat, DBEDC, và v.v..), hydrogencacbonat (natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat), kim loại bạc, fentin, lưu huỳnh, clothalonil (TPN), folpet và v.v..

Thuốc kháng sinh có thể bao gồm kasugamycin, polyoxin, streptomycin, validamycin, oxytetracyclin và v.v..

Hợp chất gốc cacbamat có thể bao gồm benthiavalicarb (benthiavalicarb isopropyl), diethofencarb, iprovalicarb, propamocarb, tolprocarb và v.v..

Hợp chất gốc quinolin có thể bao gồm axit oxolinic, pyroquilon, quinoxifen, tebufloquin và v.v..

Hợp chất gốc phot pho hữu cơ có thể bao gồm đinocap, edifenphos (EDDP), phosetyl (phosetyl-nhôm), iprobenfos (IBP), meptyldinocap, tolclofos-metyl và v.v..

Hợp chất gốc đicacboxyimit có thể bao gồm cacpropamit, etaboxam, fenoxanil, silthiofam, tiadnilyl, isotianil và v.v..

Các hợp chất khác sử dụng tạo ra thuốc diệt trùng có thể bao gồm ametoctadin, amisulbrom, xyazofamid, xyflufenamit, xymoxanil, đicloxymet, điclomezin, famoxadon, fenamidon, fenhexamid, fenitropan, fludioxonil, fluopicolit, flusulfamid, flutianil, halpin, isoprothiolan, isotianil, mandipropamid, metrafenon, oxathiapiprolin, fthalit, proquinazid, valifenalat, zoxamit, điclobentiazox, fenpicoxamid, picarbutrazox, quinofumelin, diemthomorph, flumorph, bupirimat, ferimzon, acibenzolar (acibenzolar-S-metyl), etridiazol, hymexazol, probenazol, trixylazol, fenpyrazamin, tecloftalam, hydroxyisoxazol, fluoroimide, pyriofenon, diflumetorim, quinomethionat, aminopyrifin, điclobentiazox, chiết xuất lentinula hypha, thuốc trừ sâu sinh học (*Agrobacterium radiobacter*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas rhodesiae*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus*

simplex, *Bacillus amyloliquefaciens*, nonpathogenic *Erwinia carotovora*, *Lactobacillus plantalum*, *Variovarax paradoxus*) và v.v..

(5-2) Thành phần hoạt tính cho thuốc trừ sâu

Thành phần hoạt tính ưu tiên cho thuốc trừ sâu có thể bao gồm, ví dụ, các hợp chất gốc photpho hữu cơ, các hợp chất gốc cacbamat, các hợp chất gốc pyrethroid, các hợp chất gốc độc tố Neres, các hợp chất gốc neonicotinoit, các hợp chất gốc benzoylurea và các hợp chất kiểm soát sự tăng trưởng của côn trùng, các hợp chất clo hóa hữu cơ, và các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên và v.v..

Các hợp chất gốc photpho hữu cơ bao gồm axephat, azinphos-metyl, cadusafos, cloethoxyfos, clorfenvinphos, clorpyrifos, xyanophos, demeton-S-metyl, diazinon, diclorvos (DDVP), đicrotophos, dimethoat, disulfoton, ethion, ethoprophos, EPN, fenamiphos, fenitrothion (MEP), fention (MPP), fosthiazat, imicyafos, isofenphos, isoxathion, malathion, methamidophos, methidathion, mevinphos, monocrotophos, Omethoat, oxydemeton metyl, parathion, parathion-metyl, phenthoat, phorat, phosalon, phosmet, phosphamidon, phoxim, pyrimiphos-metyl, profenofos, prothiofos, pyraclofos, pyridaphenthion, quinalphos, tebupirimfos, terbufos, triazophos, trichlorfon (DEP) và v.v..

Hợp chất gốc cacbamat bao gồm alanycarb, aldicarb, benfuracarb, BPMP, cacbaryl (NAC), cacbofuran, cacbosulfan, cactap, fenoxycarb (BPMP), formetanat, isoisoprocab (MIPC), methiocarb, methomyl, oxamyl, pirimicarb, thiodicarb, XMC, bendiocarb, ethiofencarb, fenobcarb, phenothiocarb, furathiocarbo, metolcarb, xylylcarb và v.v..

Hợp chất gốc pyrethroid có thể bao gồm acrinathrin, allethrin, xypermethrin, bifenthrin, xycloprothrin, xyfluthrin, xypermethrin,

deltamethrin, dimefluthrin, esfenvalerat, etofenprox, fenpropathrin, fenvalerat, flubrocylthrinat, fulcythrinat, fluvalinat, halfenprox, xyhalothrin, metofluthrin, momfluorothrin, permethrin, profluthrin, tefluthrin, tralomethrin, xyfluthrin, kappa-bifenthrin, imiprothrin, pyrethrin, cloprallethrin, epsilon-metofluthrin, xyphenothrin và v.v...

Hợp chất chất độc Neres có thể bao gồm cactap, bensultap, thioxyclam, monosultap, bisultap và v.v..

Hợp chất neonicotinoid có thể bao gồm axetamiprid, clothianidin, đinotefran, imidacloprid, nitenpyram, thiacloprid, thiamethoxam và v.v..

Hợp chất benzoylurea có thể bao gồm bistrifluron, clorfluazuron, điflubenzuron, fluxyclozuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuroN, NovaluroN, Noviflumuron, teflubenzuron, triflumuron và v.v..

Hợp chất kiểm soát sự tăng trưởng của côn trùng có thể bao gồm buprofezin, chromafenozit, xyromazin, halofenozit, methoxyfenozit, tebufenozit, pyriproxyfen và v.v..

Hợp chất clo hóa hữu cơ có thể bao gồm aldrin, dieldrin, endosulfan, methoxyclor, lindan, DDT và v.v..

Hợp chất có nguồn gốc tự nhiên có thể bao gồm abamection, các bào tử khả thi có nguồn gốc từ *Bacillus thuringiensis* và độc tố tinh thể sản xuất và hỗn hợp của chúng, bensultap, emamectin benzoat, Lepimectin, Milbemectin, spinetoram, spinosad, dầu máy, tinh bột tinh bột giảm đường hóa, dầu cải dầu, natri oleat, este axit béo đơn propylen glycol, axit béo glyxerit, sắt (III) phosphat và v.v..

Các hợp chất khác cho việc sử dụng thuốc trừ sâu có thể bao gồm avermectin, clorantraniliprol, clorfenapyr, xyantraniliprol, diafenthiuron, ethiprol, fipronil, flonicamid, flubendiamit, fluensulfon, flupyradifuron, indoxacarb, metaflumizon, meta-aldehyt, pymetrozin, pyridaryl, pyrifluquinazon, silafluofen, spirotetramat, Sulfoxaflor, tolfenpyrad, afidopyropen, broflanilit, Xyclaniliprole, diclomezotiaz, furometokin, fluazaindolizin, fluhexafon, fluxametamid, Pyriprol, tetraniliprol, triflumezopyrim, methopren, tyclopyrazoflor, flupyrimin, spiropidion, benzpyrimoxan, xyhalodiamit, Sulfluramid và v.v..

(5-3) Thành phần hoạt tính cho việc sử dụng thuốc diệt ve

Thành phần hoạt tính ưu tiên cho thuốc diệt ve (hoạt chất diệt ve) có thể bao gồm, ví dụ, axequinocyl, amido-flumet, amitraz, azoxyclo thiếc, bifenazat, bromopropionat, propylat, clorfeson, quinomethionat, phenisobromolat, benzoximat,

Clofentezin, xyenopyrafen, xyflumetofen, xyhexatin, điflovidazin, đienochlor, etoxazol, Fenazaquin, fenbutatin oxit, fenpyroximat, phenothiocarb, fluacrypyrim, hexythiazox, propargit (BPPS), pyflubumit, pyridaben, pyrimidifen, spirodiclofen, spiromesifen, Tebufenpyrad, tetratetradifon, axynonapyr, dầu kết hợp và v.v..

(5-4) Thành phần hoạt tính cho việc sử dụng thuốc diệt giun tròn

Thành phần hoạt tính ưu tiên cho thuốc diệt giun tròn (hoạt chất diệt giun tròn) có thể bao gồm, ví dụ D-D (1,3-điclopropen), DCIP (diclodiisopropyl ete), methyl isothioxyanat, muối natri cacbam, cadusfos, fosthiazat, imixyafos, morantel tartarat, levamisol hydroclorua, Nemadectin, thioxazafen và v.v..

(5-5) Thành phần hoạt tính cho việc sử dụng thuốc điều hòa sinh trưởng thực vật.

Thành phần hoạt tính tối ưu cho chất điều hòa sinh trưởng thực vật có thể bao gồm, ví dụ, aminoethoxyvinyl glyxin, clormequat, clorpropham, xyclanilit, dikegulac, đaminozit, ethephon, flurprimidol, flumetralin, forchlorfenuron, gibberellin, muối maleic hydrazit, mepiquat clorua, methyl xyclopropen, benzylaminopurine, paclobutrazol, prohexadion, thidiazuron, tributyl phosphotritioat, trinexapac-etyl, uniconazol và v.v..

[Phương pháp diệt các bệnh cây trồng]

Chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt theo phương án có thể được sử dụng cho đất trồng trọt như nông trại, đồng lúa, bãi cỏ, và trang trại trái cây và đất không trồng trọt. Chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt theo phương án cũng có thể được sử dụng, ngoài các phương pháp xử lý thân và lá như phun tán lá, bằng cách xử lý hạt giống bao gồm xử lý củ và thân củ, xử lý tưới và không xử lý tán lá như xử lý bề mặt nước. Phương pháp kiểm soát bệnh cây trồng theo phương án, theo đó, là phương pháp bao gồm các quy trình thực hiện xử lý tán lá hoặc không xử lý tán lá bằng cách sử dụng chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt được mô tả ở trên. Có thể giảm nhân công khi không xử lý tán lá so với trường hợp thực hiện xử lý tán lá.

Khi chất hóa học được sử dụng trong xử lý hạt, chất hóa học bị dính vào hạt bằng cách trộn chất hydrat hóa và cùng với chất bột và khuấy chúng, hoặc ngâm hạt trong thuốc hydrat hóa pha loãng. Việc xử lý bao gồm việc xử lý phủ hạt. Trong xử lý

hạt, ví dụ, lượng thành phần hoạt tính được sử dụng là từ 0,01 đến 10000 g đến 100 kg hạt, tốt hơn là từ 0,1 đến 1000 g. Hạt được xử lý bằng chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt được sử dụng theo phương thức tương tự như đối với hạt thông thường.

Khi thuốc được sử dụng trong xử lý tưới, các lỗ trồng và mặt ngoài của chúng được xử lý bằng thuốc dạng hạt khi cây con được cấy ghép hoặc tương tự. Đất xung quanh hạt hoặc cây được xử lý bằng thuốc dạng hạt và thuốc hydrat hóa. Khi xử lý tưới được thực hiện, ví dụ, lượng hoạt chất được sử dụng là từ 0,01 đến 10000 g, tốt hơn là từ 0,1 đến 1000 g, mỗi mét vuông (m^2) đất nông nghiệp hoặc trồng trọt.

Khi thuốc được sử dụng trong xử lý bề mặt nước, bề mặt nước của ruộng lúa được xử lý bằng thuốc dạng hạt, hoặc tương tự. Khi xử lý bề mặt nước được thực hiện, ví dụ, hoạt chất được sử dụng là từ 0,1 đến 10000 g trên 10 hecta (a) của ruộng lúa, tốt hơn là từ 1 đến 1000 g.

Khi thuốc được sử dụng để phun tán lá, lượng hoạt chất được sử dụng là từ 20 đến 5000, tốt hơn là từ 50 đến 2000 g mỗi hecta (h) đất nông nghiệp hoặc trồng trọt như nông trại, ruộng lúa, trang trại hoa quả hoặc nhà kính.

Nồng độ và lượng sử dụng khác nhau tùy thuộc vào dạng bào chế, thời gian sử dụng, cách sử dụng, địa điểm sử dụng và cây trồng mục tiêu, do đó có thể tăng hoặc giảm nồng độ và lượng sử dụng mà không tuân thủ phạm vi được mô tả ở trên.

Thuốc bảo vệ vật liệu công nghiệp có chứa dẫn xuất azol (I) là hoạt chất có thể chứa các thành phần khác nhau ngoài dẫn xuất azol (I). Chất bảo vệ vật liệu công nghiệp có chứa dẫn xuất azol (I) là hoạt chất có thể được sử dụng bằng cách hòa tan hoặc phân tán trong chất mang dạng lỏng thích hợp, hoặc trộn nó với chất mang rắn. Chất bảo vệ vật liệu công nghiệp có chứa dẫn xuất azol (I) là hoạt chất có thể chứa, nếu cần, chất nhũ hóa, chất phân tán, chất rải, chất thấm, chất làm ướt, chất ổn định và các chất tương tự. Ví dụ về dạng bào chế của chất bảo vệ vật liệu công nghiệp có chứa dẫn xuất azol (I) là hoạt chất có thể bao gồm chất hydrat hóa, chất tạo bột, chất dạng hạt, viên nén, hỗn hợp, huyền phù, sol khí, và v.v.. Thuốc bảo vệ vật liệu công nghiệp có chứa dẫn xuất azol (I) là hoạt chất có thể chứa các thuốc diệt trùng, thuốc trừ sâu, thuốc ngăn ngừa vật gây hại khác và v.v...

Chất mang dạng lỏng không được giới hạn cụ thể miễn là nó không phản ứng với hoạt chất. Chất mang dạng lỏng có thể bao gồm, ví dụ, nước, rượu (ví dụ, rượu metyl, rượu etyl, etylen glycol, xellosolv và v.v.), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton và tương tự), ete (ví dụ, đimetyl ete, dietyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, và v.v.), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, toluen, xylene, metyl naphthalen và v.v.), hydrocacbon aliphatic (ví dụ, gasolin, kerosen, parafin, dầu máy, dầu nhiên liệu, và tương tự), axit amit (ví dụ đimetyl formamit, N-metyl pyrrolidon và v.v.), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, clorofom, tetraclometan và v.v.), este (ví dụ, etyl axetat este, glyxerin este của axit béo và tương tự), nitril (ví dụ, axetonitril và v.v.), đimetyl sulfoxit và v.v..

Là chất mang dạng rắn, có thể sử dụng loại bột mịn hoặc vật liệu dạng hạt của kaolin, bentonit, sét axit, pyrophyllit, tan, đất diatomit, canxit, urê hoặc amoni sunfat.

Là chất nhũ hóa hoặc chất phân tán, có thể sử dụng các chất hoạt động bề mặt như xà phòng, alkyl sulfonat, alkylaryl sulfonat, dialkyl sulfosuccin, muối amoni nhóm bốn, amin oxyalkyl, este axit béo, polyalkylen oxit, anhydrosorbitols và v.v..

Khi dẫn xuất azol (I) có trong chế phẩm được là hoạt chất, hàm lượng của dẫn xuất phụ thuộc vào dạng bào chế và mục đích sử dụng, nhưng có thể được điều chỉnh thành 0,1 đến 99,9% khối lượng dựa trên toàn bộ lượng chế phẩm được. Khi dẫn xuất thực sự được sử dụng, tốt hơn là dung môi, chất pha loãng hoặc chất pha được thêm vào phù hợp để nồng độ xử lý thường ở mức 0,005 đến 5% khối lượng, tốt hơn là 0,01 đến 1% khối lượng.

Như đã giải thích ở trên, dẫn xuất azol (I) chứng minh tác dụng diệt khuẩn vượt trội đối với nhiều mầm bệnh gây bệnh cho cây. Thuốc kiểm soát bệnh nông nghiệp hoặc trồng trọt có chứa dẫn xuất azol (I) là hoạt chất có độc tính thấp đối với người và động vật và độ an toàn xử lý cao, và có thể cho thấy hiệu quả kiểm soát cao đối với các bệnh cây trồng khác nhau.

(Thông tin bổ sung)

Sáng chế không giới hạn ở các phương án được mô tả ở trên và mọi sự thay đổi khác nhau có thể được thực hiện trong phạm vi thể hiện trong các yêu cầu bảo hộ. Các phương án, thu được bằng cách kết hợp các phương tiện kỹ thuật được thay đổi phù hợp trong phạm

vi được minh họa trong các yêu cầu bảo hộ, vì vậy, được bao gồm trong phạm vi kỹ thuật của sáng chế.

[Bản chất kỹ thuật của sáng chế]

Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó, được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó

R^1 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, hoặc $COXR^5$;

R^2 là $-OR^7$;

R^5 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl hoặc nhóm C_2 - C_6 -alkynyl;

R^6 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl hoặc nhóm C_2 - C_6 -alkynyl;

R^3 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, $-SOR^{10}$, hoặc $-SF_5$; và

R^4 là nhóm halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, nhóm C_1 - C_4 -alkylamino, nhóm C_1 - C_4 -dialkylamino, nhóm C_1 - C_4 -alkylacylamino, $-SOR^{10}$ hoặc $-SF_5$.

Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó

R^1 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl hoặc $COXR^5$;

R^5 là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

R^6 là hydro;

R^3 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, $-SOR^{10}$, hoặc $-SF_5$; và

R^4 là nhóm halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, nhóm

C₁-C₄-alkylamino, nhóm C₁-C₄-dialkylamino, nhóm C₁-C₄-alkylacylamino, -SOR¹⁰ hoặc -SF₅.

Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó

R¹ là hydro hoặc nhóm C₁-C₆-alkyl;

R⁷ là nhóm C₁-C₆-alkyl;

R³ là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-haloalkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy; và

R⁴ là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-haloalkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy hoặc nhóm C₁-C₄-haloalkoxy.

Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó E là nhóm phenyl.

Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó Z là nhóm phenyl, nhóm naphthyl, hoặc dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S.

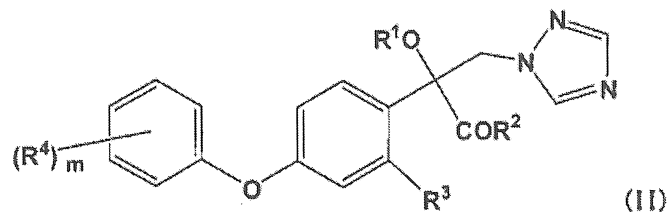
Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó Z là nhóm phenyl.

Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó Y là nhóm nguyên tử oxy.

Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (I) trong đó A là N và D là hydro.

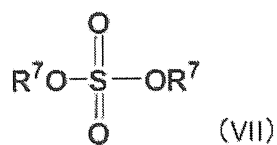
Dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là hợp chất hoặc muối của nó được biểu thị bằng công thức chung (II) sau.

[Công thức hóa học 19]

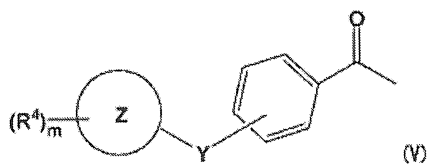


Phương pháp sản xuất dẫn xuất azol của sáng chế tốt hơn là phương pháp sản xuất hợp chất được biểu thị bằng công thức chung (I) được mô tả ở trên bao gồm bước chuyển đổi hợp chất được biểu thị bởi công thức chung sau (V) thành hợp chất được biểu thị bởi công thức chung sau (VI) sử dụng dialkyl sulfat được biểu thị bằng công thức chung sau (VII) hoặc R^7 -LG trong đó LG nhóm rời chuyển có thể thay thế nhân, iot và cacbonat trong dimetyl sulfoxit. LG tốt hơn là nhóm halogen.

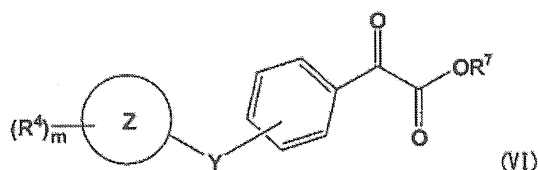
[Công thức hóa học 20]



[Công thức hóa học 21]



[Công thức hóa học 22]



Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất được biểu thị bằng công thức chung (VI) được mô tả ở trên, là phương pháp sản xuất chuyển đổi hợp chất được biểu thị bởi công thức chung sau (V) thành hợp chất được biểu thị bởi công thức chung sau (VI) sử dụng dialkyl sulfat được biểu thị bằng công thức chung sau (VII) hoặc R^7 -LG trong đó LG, iot và cacbonat trong đimetyl sulfoxit. Ở đây, LG là nhóm rời chuyển có thể thay thế nhân.

Chất hóa học nông nghiệp hoặc trồng trọt hoặc chất bảo vệ vật liệu công nghiệp có chứa dẫn xuất azol của sáng chế như là hoạt chất được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết theo các ví dụ sản xuất, ví dụ điều chế và ví dụ thí nghiệm. Cần lưu ý rằng sáng chế không giới hạn ở các ví dụ sản xuất, ví dụ điều chế và ví dụ thí nghiệm miễn là sáng chế không đi lệch khỏi nội dung chính.

Ví dụ tổng hợp 1. Tổng hợp hợp chất đối chứng B (Hợp chất được mô tả trong in Tài liệu sáng chế 2)

Tổng hợp methyl 2-oxo-2-(4-phenoxyphenyl)axetat

1,00 g ete diphenyl có bán trên thị trường được hòa tan trong 12 ml metylen clorua và dung dịch được làm lạnh trong bể nước đá. Dung dịch được thêm 0,936 g nhôm clorua và sau đó giảm với 0,864 g methyl cloglyoxylat trong 30 phút. Sau khi khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, hỗn hợp này được đổ vào dung dịch hỗn hợp đá + axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp được chiết xuất bằng metylen clorua và lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 2M, nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô

bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 0,973 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Sản lượng là 64,6%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42(dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 7,02(d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-phenoxyphenyl)acrylat

184 mg natri hydrua được cân trong bình ba cổ 25 ml và 7 ml dimetylsulfoxit (sau đây gọi là DMSO) được thêm vào. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, hỗn hợp được làm lạnh đến 10°C và thêm 1,75 g metyltriphenylphosphin bromua (MTPB) vào từng chút một. Sau khi hỗn hợp trở về nhiệt độ phòng và được khuấy lại trong 30 phút, 0,938 g metyl 2-oxo-2-(4-phenoxyphenyl) axetat được tổng hợp trong đoạn nêu trên được hòa tan trong 2 ml DMSO và giảm trong 5 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 0,595 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Sản lượng là 63,9%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34(dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 2H), 6,98(d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,83(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (hợp chất đối chứng B)

0,590 g acryit metyl 2-(4-phenoxyphenyl) được tổng hợp ở đoạn trên được hòa tan trong 6 ml axetonitril và 6 ml metanol và dung dịch được để nguội đến 0°C. Dung dịch được thêm 0,767 g phức urê-hydro peroxit và 0,385 g kali cacbonat và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7,25 giờ. Hỗn hợp được thêm 0,100 g kali cacbonat và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp và chiết xuất bằng toluen, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất để thu được 0,585 g nguyên liệu là chất lỏng không màu. 0,560 g nguyên liệu được hòa tan trong

8 ml đimetylformamit (DMF), và 0,144 g triazol và 0,189 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 50 °C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/4), vì vậy thu được 0,484 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 61,4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,17(s,1H), 7,91(s,1H), 7,60(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39-7,34(m, 2H), 7,17-7,12(m, 1H), 7,04-6,99(m, 2H), 7,01(d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,03(d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,44(d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,36(s, 1H), 3,83(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 2. Tổng hợp Hợp chất I-5

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Bằng cách thực hiện tương tự như quá trình tổng hợp axetat metyl 2-oxo-2-(4-phenoxyphenyl) của Ví dụ tổng hợp 1, 0,998 g hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất lỏng không màu từ 1,21 g 4-clodiphenyl ete. Sản lượng là 58,0%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,02(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06-7,00(m, 4H), 3,97(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)phenyl)acrylat

Bằng cách thực hiện tương tự như quá trình tổng hợp metyl 2-(4-phenoxyphenyl)acrylat của Ví dụ tổng hợp 1, thu được 0,431 g hợp chất tiêu đề dưới dạng chất lỏng không màu từ 0,980 g metyl 2-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat. Sản lượng là 44,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99-6,94(m, 4H), 3,83(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-5)

Bằng cách thực hiện tương tự như quá trình tổng hợp hợp chất đối chứng B của Ví dụ tổng hợp 1, thu được 0,276 g hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng từ 0,413 g methyl 2-(4-(4-clophenoxy)phenyl)acrylat. Sản lượng là 51,6 %.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,16(s,1H), 7,91(s,1H), 7,62(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,31(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96(d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,02(d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,44(s,1H), 4,43(d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,83(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 3. Tổng hợp Hợp chất I-21

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(2,4-điclophenoxy)phenyl)etan-1-on

1,54 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 16 ml DMF, và 1,47 g 2,4-điclophenol và 1,48 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 100°C trong 0,75 giờ. Nhiệt độ bồn được nâng được nâng lên 120 °C và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. 0,144 g 2,4-điclophenol được thêm vào hỗn hợp và còn được khuấy thêm trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (75 g gel silic oxit, hexan/ethyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,922 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 68,3%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,64(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7,51(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,29(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,06(d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,83(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 2,65(s, 3H).

Tổng hợp methyl-2-(2-clo-4-(2,4-điclophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,86 g 1- (2-clo-4- (2,4-điclophenoxy) phenyl) etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 24 ml DMSO để hòa tan. 4,76 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60 °C, thêm 5,69 g kali cacbonat và khuấy ở 100 °C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35 °C, thêm 1,17 g iodometan và khuấy ở 35 °C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iot dư được khử bằng 60 ml dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa, 60 ml toluen được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch

trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (60 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,2786 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 60,5%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,10(d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp
metyl-2-(2-clo-4-(2,4-điclophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-21)

0,525 g metyl-2-(2-clo-4-(2,4-điclophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 3 mL đimetylaxetamit (DMAc), và 0,387 g trimetylsulfoxonium iot (TMSOI) và 0,174 g triazol natri được thêm vào dung dịch và khuấy ở 40°C trong 0,75 giờ và ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/4), vì vậy thu được 0,235 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt. Sản lượng là 36,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,49(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,00(d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,76(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,92(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,90(brs, 1H), 3,79(s, 3H).

<Ví dụ tổng hợp 4. Tổng hợp Hợp chất I-18>

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(4-metoxyphenoxy)phenyl)etan-1-on

2,015 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 21 ml DMF, và 1,462 g 4-metoxyphenol và 1,935 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 80°C trong

3,5 giờ. 0,435 g 4-methoxyphenol và 0,484 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và còn được khuấy thêm trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (75 g gel silic oxit, hexan/ethyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 2,367 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 73,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,62(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00(d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,94-6,91(m, 3H), 6,84(dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,83(s, 3H), 2,64(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(4-metoxypenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

2,0879 g 1- (2-clo-4- (4-methoxyphenoxy) phenyl) etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 30 ml DMSO để hòa tan. 6,151 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 7,35 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,50 ml iodometan và khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, 60 ml dung dịch chứa nước natri sulfat bão hòa và 60 ml toluen được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (60 g gel silic oxit, hexan/ethyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,6922 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Sản lượng là 69,9 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81(d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02(d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,97-6,89(m, 4H), 3,94(s, 3H), 3,83(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(4-metoxypenoxy)phenyl)acrylat

210 mg natri hydrua được cân trong bình ba cổ 25 ml và 8 ml DMSO được thêm vào. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, hỗn hợp được làm nguội bằng đá và thêm 1,91 g methyltriphenylphosphin MTPB vào từng chút một. Sau khi hỗn hợp trở về nhiệt độ phòng và được khuấy lại trong 30 phút, 1,34 g methyl

2-(2-clo-4-(4-metoxypheoxy)phenyl)-2-oxoaxetat được tổng hợp ở đoạn nêu trên được hòa tan trong 2 ml DMSO và giảm trong 2 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,05 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 79,1%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,16(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,91(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94-6,81(m, 1H), 6,83(dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,48(d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,76(d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,82(s, 3H), 3,78(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat

0,8681 g methyl 2-(2-clo-4-(4-metoxypheoxy)phenyl)acrylat được tổng hợp ở đoạn trên được hòa tan trong 7 ml axetonitril và 9,4 ml metanol và dung dịch được để nguội đến 0°C. Dung dịch được thêm 0,898 g phức urê-hydro peroxit và 0,383 g kali cacbonat và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5,5 giờ. Hỗn hợp được thêm 0,388 g kali cacbonat và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp và chiết xuất bằng toluen, và lóp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất để thu được 0,827 g nguyên liệu oxiran là chất lỏng không màu.

Tổng hợp
methyl-2-(2-clo-4-(2,4-metoxypheoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-18)

0,796 g methyl 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 9,5 ml DMF và 0,167 g triazol và 0,222 g triazol natri được thêm vào dung dịch và khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lóp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/4 $\rightarrow$ etyl

axetat → clorofom metanol 20/1), vì vậy thu được 0,693 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 63,0%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,35(d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98(d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,93-6,89(m, 3H), 6,76(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,01(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,92(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,83(s, 1H), 3,82(s, 3H), 3,79(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 5. Tổng hợp Hợp chất I-1

Tổng hợp 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetic axit

Sau khi 761 mg 1-(2-clo-4-(4-clophenoxy) phenyl) -etan-1-on có bán trên thị trường và 10,8 ml DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, 2,21 g iot được thêm vào hỗn hợp, gia nhiệt đến 100°C và khuấy. Sau 3 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfat bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và thu được 181 mg sản phẩm chất lỏng thô màu cam nhưng không có sản phẩm đích nào được chứa trong hỗn hợp. Lớp nước được thêm vào dung dịch chứa nước 1N HCl có tính axit, được chiết xuất bằng etyl axetat ba lần và rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi làm khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng sản phẩm nguyên liệu rắn màu trắng (551,1 mg, năng suất 65,4%).

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,78(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00(dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 177 mg 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetic axit và 1,1 ml DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, 223 mg xesi cacbonat và 57 μL metyl iot được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 1 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước

ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi lọc chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 171,5 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu α -ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (5 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9: 1), hợp chất tiêu đề thu được là 161,4 mg hợp chất lỏng dính không màu (năng suất 87,1%).

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7,87(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7,36(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,03-6,97(m, 3H), 6,87(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,91(s, 3H). ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 165,3, 160,5, 153,6, 135,8, 133,4, 130,2, 129,7, 124,0, 121,5, 120,2, 119,8, 115,5, 52,3.

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 130,4 mg metyl 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat, 68 μL diiodometan và 1,0 ml THF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp được để nguội trong dung dịch axeton đá khô, thêm 0,68 mL isopropylmagie clorua và khuấy liên tục. Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng etyl axetat ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 187,1 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu metyl 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (6 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9: 1), hợp chất tiêu đề thu được là 91,6 mg hỗn hợp lỏng dính không màu.

Tổng hợp metyl 2-hydroxy-2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-1)

Sau khi 91,6 mg hỗn hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat và 1,2 ml DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, 43,7 mg muối natri triazol được thêm vào hỗn hợp, gia nhiệt đến 40°C và khuấy. Phản ứng được lấy mẫu và theo dõi phù hợp bằng phương pháp HPLC. Sau 4 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một

lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 187 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (2 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 1: 1), thu được là 27,0 mg hợp chất lỏng dính không màu. Hỗn hợp được kết tinh với toluen để thu được hợp chất tiêu đề (I-1) là 12,8 mg chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s,1H),7,88(s,1H),7,40(d,J = 8,8 Hz,1H),7,34(d,J = 8,7 Hz,2H),6,99-6,95(m,3H),6,81(dd,J = 8,8 Hz,1H),5,0(d,J = 14,3 Hz,1H),4,93(d,J = 14,3 Hz,1H),4,88(br,1H),3,80(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 6. Tổng hợp Hợp chất I-46

Tổng hợp metyl-2-(2-clo-4-(2,4--clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-46)

46,4 mg hợp chất (I-1) được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 5 được hòa tan trong 2 ml etyl axetat. Hỗn hợp được thêm 19,0 mg dung dịch natri etoxit/etanol 20% và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 11,6 mg natri tert-butoxit (STB) được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và 2 ml etanol được thêm vào hỗn hợp và khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và thu được 45,4 mg hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sấy chân không. Sản lượng là 94,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s,1H),7,87(s,1H),7,40(d,J = 8,8 Hz,1H),7,34(d,J = 9,0 Hz,2H),6,98-6,94(m,3H),6,80(dd,J = 8,8,2,6 Hz,1H),5,02(d,J = 14,3 Hz,1H),4,97(d,J = 14,3 Hz,1H),4,76(s,1H),4,25-4,19(m,2H),1,27(t,J = 7,5 Hz,3H).

Ví dụ tổng hợp 7. Tổng hợp Hợp chất I-22

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(4-(triflometoxy)phenoxy)phenyl)etan-1-on

1,50 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 16 ml DMF, và 1,704 g 4-triflometoxyphenol và 1,44 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 120°C trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (75 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 2,627 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 91,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,08(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90(dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 2,66(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-(triflometoxy)phenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

2,61 g 1-(2-clo-4-(4-(triflometoxy)phenoxy)phenyl)ethan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 25 ml DMSO để hòa tan. 6,418 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 7,65 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,58 ml iodoetan và khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và toluen được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch kết tủa trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (60 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,879 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 63,5%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28(d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,12(d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,00(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95(dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp metyl
2-(2-clo-4-(4-(triflometoxy)phenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionato (I-22)

0,563 g metyl 2-(2-clo-4-(4-(triflometoxy)phenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 3 ml DMF và 0,320 g trimetylsulfoxonium bromua (TMSOB) và 0,177 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 50 °C trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/4), vì vậy thu được 0,172 g hợp chất tiêu đề (I-22) là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 25,1%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,41(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23(brd, J = 9,1 Hz, 2H), 7,03(d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,00(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,89(brs, 1H), 3,80(s, 3H).

<Ví dụ tổng hợp 8. Tổng hợp Hợp chất I-23>

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-on

1,53 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 16 ml N-metyl-2-pyrolidon (NMP) và 2,15 g 4--triflometylphenol và 4,99 g kali cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 140°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (75 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,58 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 56,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,68-7,62(m, 3H), 7,13(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06(d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,95(dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 2,67(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,56 g 1-(2-clo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)ethan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 20 ml DMSO để hòa tan. 4,01 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm

4,76 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,0 ml iđometan và khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và toluen được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (37 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,064 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 60,0%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,84(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69(d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp metyl
2-(2-clo-4-(4-triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat
(I-23)

0,508 g metyl 2-(2-clo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 2,6 ml DMF và 0,270 g trimetylsulfoxonium TMSOB) và 0,170 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,160 g hợp chất tiêu đề là chất rắn có màu vàng nhạt đến màu trắng. Sản lượng là 25,5%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,63(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,03(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,95(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,90(brs, 1H), 3,81(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 9. Tổng hợp Hợp chất I-24

Tổng hợp 1-(4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-2-clophenyl)etan-1-on

1,51 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 16 ml DMF và 1,45 g 4-tert-butylphenol và 1,45 g kali cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 110°C trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (75 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,60 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 60,4%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,63(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99(d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,89(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 2,65(s, 3H), 1,34(s, 9H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-2-clophenyl)-2-oxoaxetat

1,586 g 1-(4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-2-clophenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và 18 ml DMSO được thêm vào và hòa tan. 4,21 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100 °C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60 °C, thêm 5,07 g kali cacbonat và khuấy ở 100 °C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35 °C, thêm 1,05 ml iodometan và khuấy ở 35 °C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (37 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,22 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 62,3%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94(dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,94(s, 3H), 1,35(s, 9H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat

0,465 g metyl 2-(4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-2-clophenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 2,5 ml DMF và 0,280 g TMSOB và 0,135 g natri tert-butoxit được thêm vào dung dịch và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và

khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 0,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), vì vậy thu được 0,0905 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng có màu vàng nhạt đến màu trắng. Sản lượng là 18,7%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,77(s, 3H), 3,57(d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,03(d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,33(s, 9H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-2-clophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-24)

89,5 mg metyl 2-(4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-carboxylat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 1 ml DMF và 17,4 mg triazol và 23,0 mg triazol natri được thêm vào dung dịch và khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (3 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 78,5 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 75,4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,38(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37(d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,92(d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,79(brs, 1H), 3,79(s, 3H), 1,33(s, 9H).

Ví dụ tổng hợp 10. Tổng hợp Hợp chất I-80

Tổng hợp tert-butyl
2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat
(I-80)

37,6 mg tert-butyl 2-(2-clo-4-((4-clobenzyl)oxy)phenyl)-2-oxoaxetat được hòa tan trong 0,5 ml DMF và 11,3 mg triazol natri và 8,9 mg triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (3 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), nhờ đó thu được 36,5 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 82,7%.

¹HNMR(400 MHz,CDCl₃)δ: 8,04(s,1H),7,85(s,1H),7,48(d,J = 9,0 Hz,2H),7,37(d,J = 8,8 Hz,1H),6,99(d,J = 2,5 Hz,1H),6,90(d,J = 9,0 Hz,2H),6,80(dd,J = 8,8,2,5 Hz,1H),4,99(d,J = 14,3 Hz,1H),4,95(d,J = 14,3 Hz,1H),4,53(s,1H),1,46(s,9H).

Ví dụ tổng hợp 11. Tổng hợp Hợp chất I-47

Tổng hợp 2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic axit

135 mg hợp chất (I-1) được tổng hợp trong Ví dụ tổng hợp 5 được hòa tan trong 1 ml metanol và 2 ml dung dịch chứa nước natri hydroxit 2 mol/L được thêm vào dung dịch và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được điều chỉnh bằng axit clohydric 1 mol/L để có độ pH từ 3 đến 4 và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và thu được 115 mg hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sấy chân không.

Tổng hợp isopropyl
2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-47)

49,9 mg

2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic axit thu được trong đoạn trước đã được hòa tan trong 1 ml DMF và 58,7 mg xesi cacbonat được

thêm vào dung dịch. 26,1 mg 2-iodopropan được thêm vào hỗn hợp và còn được khuấy thêm ở 50°C trong 2 giờ. 17,0 mg 2-iodopropane được thêm vào hỗn hợp và được khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong 3,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, ethyl axetat được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (2,5 g gel silic oxit, hexan/ethyl axetat = 1/3), nhờ đó thu được 51,6 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 93,4%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,02(s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,39(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,10(sept, J = 6,3 Hz, 1H), 5,01(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,74(s, 1H), 1,26(d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,23(d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ tổng hợp 12. Tổng hợp Hợp chất I-48

Tổng hợp xyclopropylmetyl
2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-48)

54,5 mg

2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic axit thu được trong đoạn trước đã được hòa tan trong 1 ml DMF và 68,7 mg xesi cacbonat được thêm vào dung dịch. 16 μL xyclopropylmetyl bromua được thêm vào hỗn hợp và còn được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. 16 μL xyclopropylmetyl bromua được thêm vào hỗn hợp và được khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, ethyl axetat được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (3 g gel silic oxit, hexan/ethyl axetat = 1/2), nhờ đó thu được 38,2 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 61,6%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,02(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,41(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,96(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,76(s, 1H), 4,03(d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,17-1,08(m, 1H), 0,58-0,53(m, 1H), 0,31-0,24(m, 1H).

Ví dụ tổng hợp 13. Tổng hợp Hợp chất I-27

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(3,4-điclophenoxy)phenyl)etan-1-on

1,560 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 16 ml DMF và 1,615 g 3,4-điclophenol và 1,510 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (60 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,701 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 62,1%.

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(3,4-điclophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,70 g 1-(2-clo-4-(3,4-điclophenoxy)phenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 20 ml DMSO để hòa tan. 4,37 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 5,212 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,1 ml iodometan và khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (60 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,175 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 60,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22(d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,96(dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp metyl
2-(2-clo-4-(3,4-điclophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat
(I-27)

0,813 g metyl 2-(2-clo-4-(3,4-điclophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 4,5 ml DMF và 0,548 g trimetylsulfoxoni iot (TMSOI) và 0,247 g muối natri triazol được thêm vào dung dịch ở 0°C và khuấy 30 phút trong khi trở về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đặt trong bình 50°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,242 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 24,2%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01(s,1H), 7,88(s,1H), 7,43(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13(d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89(dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,83(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,98(s, 1H), 4,93(d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 14. Tổng hợp Hợp chất I-7

Tổng hợp 1-(4-clophenoxy)-3-(triflometoxy)benzen

2,67 g 3-triflometoxyflobenzen được hòa tan trong 18 ml NMP và 2,39 g 4-cloiodobenzene, 6,55 g xesi cacbonat, 0,205 g đồng iot và 0,401g đimetylglyxin hydroclorua (DMG) và khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (75 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,171 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 40,6%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :
7,35-7,28(m, 3H), 7,00-6,94(m, 3H), 6,93-6,88(m, 1H), 6,86-6,84(m, 1H).

Tổng hợp metyl metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,17 g 1-(4-clophenoxy)-3-(triflometoxy)benzen được tổng hợp ở đoạn trên được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và được hòa tan trong 5,0 ml metylen clorua. Dung dịch được làm nguội đến -20°C và thêm 0,523 g nhôm clorua vào. Ngoài ra, hỗn hợp này được làm nguội đến -40°C và giảm bằng dung dịch thu được bằng cách

giảm 0,487 g axit clorua metylglyoxalylic trong 5 ml metylen clorua trong 9 phút. Hỗn hợp được gia nhiệt trên 1 giờ để được -5°C . Sau khi hoàn thành phản ứng, đá + axit clohydric đậm đặc được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp chiết xuất được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn lại được hòa tan trong 5,0 ml metylen clorua. Hỗn hợp được làm nguội đến -5°C và thêm 0,548 g nhôm clorua vào. Hỗn hợp được giảm bằng dung dịch, trong đó 0,499 g axit methylglyoxalic clorua được hòa tan trong 5 ml metylen clorua, trong 1 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ trong khi được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, đá + axit clohydric đậm đặc được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp chiết xuất được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 0,287 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 22,1%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94(d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,41(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,04(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,93-6,89(m, 2H), 3,94(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-7)

0,259 g metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometoxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 1,5 ml DMAc và 0,171 g TMSOI và 0,076 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (9 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,108 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 34,2%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,06(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,45(d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,98(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,98-6,93(m, 1H), 6,77(dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,01(d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,76(d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,70(s, 1H), 3,79(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 15. Tổng hợp Hợp chất I-4

Tổng hợp 1-bromo-4-(4-clophenoxy)-2-xyanobenzen

Trong môi trường nitơ, 10,494 g 1-bromo-2-xyano-4-flobenzen và 0,337 g 4-clophenol được hòa tan trong 4,5 ml NMP và dung dịch được thêm 0,420 g kali cacbonat ở nhiệt độ phòng, gia nhiệt đến 100°C, khuấy trong 23 giờ, và sau đó khuấy ở 160°C trong 1 giờ. Vì vậy, phản ứng được ngưng bằng cách thêm nước, hỗn hợp được chiết xuất bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sau đó sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và 0,845 g dầu thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 19/1) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất tiêu đề là sản phẩm chính 0,656 g dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,60(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,36(m, 2H), 7,21(d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,08(dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,98-6,95(m, 2H).

Tổng hợp metyl 3-bromo-2-(4-(4-clophenoxy)-2-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoat

Trong môi trường nitơ, 3 ml dung dịch tetrahydrofuran (THF) của 0,195 g 1-bromo-4-(4-clophenoxy)-2-xyanobenzen thu được ở đoạn trước được làm lạnh đến 0°C, được thêm 0,5 ml dung dịch THF $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$, gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và sau đó khuấy trong 20 phút. Tiếp theo, dung dịch được làm nguội đến 0°C một lần, thêm dung dịch THF 0,08 ml metyl 3-bromopyruvat, gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch chứa nước axit clohydric 1N được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng, hỗn hợp được chiết xuất bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch muối bão hòa và sau đó được sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất, 0,243 g nguyên liệu thu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (10,0 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 9/1), nhờ đó thu được 0,055 g hợp chất tiêu đề là dầu có màu vàng nhạt. Sản lượng là 21,0%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,63(brs, 1H), 7,50(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,34(m, 3H), 7,26(dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,00(d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,12(d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,83(s, 3H), 3,72(d, J = 11,6 Hz, 1H).

Tổng hợp metyl
2-(4-(4-clophenoxy)-2-xyanophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-4)

Trong môi trường nitơ, 0,011 g natri triazole được thêm vào 2 mL dung dịch DMF 0,039 g bromohydrin, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 40°C và khuấy trong 1 giờ, sau đó khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được thêm 0,004 g natri triazol, gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được thêm dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng clorofom và lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch muối bão hòa và sau đó được sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và 0,052 g nguyên liệu thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (6,3 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/1 → 1/4 → 0/1), nhờ đó thu được 0,005 g hợp chất tiêu đề là chất rắn có màu vàng nhạt. Sản lượng là 10,4%.

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 8,08(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,57(d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,36-7,34(m, 3H), 7,29-7,25(m, 1H), 6,98(d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,04(d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,78(d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,81(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 16. Tổng hợp Hợp chất I-122

Tổng hợp 1-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)ethan-1-on

Sau khi 825 mg 4-flo-2-(triflometyl)axetophenon và 7,2 ml DMF đã được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 567 mg 4-clophenol và 663 mg kali cacbonat, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 120 °C. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,33 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu nâu.

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-oxoaxetat

1,32571g 1-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etan-1-on và 16 ml DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này

được thêm 3,2500 g iot, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 3,8714 g kali cacbonat, gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu ở 100°C một lần nữa. Sau 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 0,80 mL metyl iot và tiếp tục khuấy. Sau 3,5 giờ, hỗn hợp được gia nhiệt và khuấy trong bình nước 35 °C. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng, được lọc, thêm nước và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,3677 g sản phẩm nguyên liệu lỏng màu nâu ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (50 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 840.2 mg là hỗn hợp lỏng màu cam.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,66(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,04(d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,94(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy propanoat

840 mg metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-oxoaxetat và 12,2 mL THF đã được thêm vào bình ba cổ 50 ml và làm nguội đến -78 °C trong bình axeton, hỗn hợp được giảm bằng với 3,11 mL metyl magie bromua và tiếp tục khuấy. Sau hai giờ kể từ khi hoàn thành việc giảm, hỗn hợp được thêm 5 ml axit clohydric 1 N, lớp nước được phân tách và THF của lớp hữu cơ được chưng cất. Lớp nước được chiết xuất bằng toluen hai lần, kết hợp với lớp hữu cơ được chưng cất THF, rửa bằng nước một lần và rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 900 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu vàng hydroxy este. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 4:1), hợp chất tiêu đề thu được là 689 mg là hỗn hợp lỏng màu vàng. Sản lượng là 78,5%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,60(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37(d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09(dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,98(d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,74(s, 3H), 3,66(s, 1H), 1,87(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)acrylat

651 mg metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxypropanoat và 13,0 mL toluen được thêm vào và hòa tan trong bình cô 50 ml, hỗn hợp này được thêm 165 mg tosylat monohydrat và được nối vào ống Dean-Stark đã loại nước và hồi lưu. Dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào sau 1,5 giờ và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Lốp chiết xuất được rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 669 mg hỗn hợp lỏng màu đen. Sau khi 8,7 ml toluen được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 90 μ L axit sulfuric đậm đặc và được nối vào ống Dean-Stark được loại nước và hồi lưu. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 592 mg hỗn hợp lỏng màu đen. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 689 mg là hỗn hợp lỏng màu vàng. Sản lượng là 94,4%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10(dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,01(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,60(d, J = 1.1 Hz, 1H), 5,76(d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,74(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 570,0 mg metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)acrylat (9) và 4,0 mL axetonitril được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 452 mg hydro peroxit ure và 4,0 mL metanol và khuấy. Sau 2 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và axit clohydric 1N được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 590 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu oxiran. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 459,5 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 77,2%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,58(d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,26(d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,12(dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,01(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,74(s, 3H), 3,64(d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,05(d, $J = 6,2$ Hz, 1H).

Tổng hợp methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-122)

Sau khi 454,6 mg methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)oxiran-2-cacboxylat và 1,22 ml DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 26,0 mg natri cacbonat, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 60°C .

Sau 2 giờ, 22,3 mg triazol natri được thêm vào hỗn hợp và khuấy liên tục. Sau 1,5 giờ, 103,5 mg natri cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy liên tục. Sau 2 giờ, 55,8 mg triazol natri được thêm vào hỗn hợp và khuấy liên tục. Sau 4 giờ, hỗn hợp được chiết xuất bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa và toluen ba lần. Lốp chiết xuất được rửa bằng nước hai lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 474 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng azol không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan: ethyl axetat = 1:1 $\rightarrow$ clorofom: ethyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-122) thu được là 314 mg là hỗn hợp rắn màu trắng. Sản lượng là 58,2%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,11(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,62(d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,38(d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,36(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,06(dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,98(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,08(d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,70(d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,67(s, 1H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 17. Tổng hợp Hợp chất I-228

Tổng hợp 1-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)etan-1-on

Sau khi 869 mg 2-bromo-4-floroaxetophenon và 7,2 ml DMF đã được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 567 mg p-clophenol và 665 mg kali cacbonat và gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 120°C . Sau 2,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để

ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,33 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55(d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,00(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,94(dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,64(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat (6)

Sau khi 1,33 g 1-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)etan-1-on và 16 ml DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 3,25 g iot, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C . Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 3,87 g kali cacbonat, gia nhiệt và khuấy. Sau 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 0,80 mL metyl iot, gia nhiệt bằng bếp gia nhiệt nước 35°C và khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng, được lọc, thêm nước và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi hỗn hợp được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,49 g sản phẩm nguyên liệu lỏng màu nâu ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (50 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 1.05 g là hỗn hợp lỏng màu cam. Sản lượng là 71,2%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82(d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,52(dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,35(td, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,25(td, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,16(dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,92(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,89(dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxypropanoat

Sau khi 1,0149 g metyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat và 14,3 mL THF đã được thêm vào bình ba cổ 50 ml và làm nguội đến -78°C trong bình axeton, hỗn hợp được giảm bằng với 3,64 mL metyl magie bromua và tiếp tục khuấy. Sau hai giờ kể từ khi hoàn thành việc giảm, hỗn hợp được thêm 5 ml axit clohydric 2N, lớp nước được phân tách và THF của lớp hữu cơ được chưng cất. Lớp nước được chiết

xuất bằng toluen hai lần, kết hợp với lớp hữu cơ được chưng cất THF, rửa bằng nước một lần và rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,04 g sản phẩm nguyên liệu lỏng màu vàng hydroxy este. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (35 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 4:1), hợp chất tiêu đề thu được là 718,7 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 67,9%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,19(d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94(dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,79(s, 3H), 3,70(s, 1H), 1,85(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)acrylat

Sau khi 701 mg methyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxypropanoat (8) và 13,6 mL toluen được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 174 mg tosylat monohydrat và được nối vào ống Dean-Stark đã loại nước và hồi lưu. Dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào sau 1,5 giờ và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 656 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu đen este không bão hòa. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 634 mg là hỗn hợp lỏng màu vàng. Sản lượng là 94,4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,34(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,00(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93(dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,51(d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,77(d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,79(s, 3H).

Tổng hợp methyl methyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 596,0 mg methyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)acrylat và 3,88 mL axetonitril được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 666 mg kali cacbonat, 441 mg hydro peroxit ure và 3,88 mL metanol và khuấy. Sau 2 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và axit clohydric

2 N được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 465 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu oxiran. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 439 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 70,6%.

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 7,38(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94(dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,78(s, 3H), 3,62(d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,01(d, J = 6,3 Hz, 1H).

Tổng	hợp	metyl
2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat		
(I-228)		

Sau khi 455 mg metyl 2-(2-bromo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat và 1,22 ml DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 22,3 mg triazol natri, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 60 °C. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp được chiết xuất bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa và toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 474 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng azol không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (12 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-228) thu được là 292 mg là hỗn hợp rắn màu trắng. Sản lượng là 57,2 %.

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 7,97(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,40(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(s, 2H), 4,86(s, 1H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 18. Tổng hợp Hợp chất I-334

Tổng hợp 1-(4-clophenoxy)-3-flobenzen

Sau khi 674 mg m-flophenol, 954,0 mg p-cloiodobenzen (3) và 6,0 mL NMP được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 76,5 mg đồng iot và 2,61 g xesi cacbonat, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia

nhệt dầu 160°C. Sau 4,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,39 g sản phẩm nguyên liệu lỏng diaryl ete màu đen. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (70 g gel silic oxit, hexan), hợp chất tiêu đề thu được là 355 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 39,8 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,32(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,28(d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,97(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,81(tdd, $J = 8,3, 2, 4, 0, 8$ Hz, 1H), 6,76(dd, $J = 8,3, 2, 3$ Hz, 1H), 6,69(td, $J = 10, 1, 2, 4$ Hz, 1H).

Tổng hợp 1-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)etan-1-on

Sau khi 111 mg 1-(4-(4-clophenoxy)-3-flobenzen và 0,5 mL điclotetan được thêm vào và hòa tan trong bình 10 ml, 42 μL axetyl clorua và 80,6 mg nhôm clorua được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, axit clohydric 2N được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Thu được 129 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (6,5 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 19:1), hợp chất tiêu đề thu được là 97,7 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 86,7%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,89(t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,38(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,03(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,79(dd, $J = 8,7, 2, 3$ Hz, 1H), 6,66(dd, $J = 12, 3, 2, 3$ Hz, 1H), 2,61(d, $J = 5, 1$ Hz, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)-2-oxoaxetat

289 mg 1-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)etan-1-on và 4,4 mL DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, 888 mg iot được thêm vào hỗn hợp và gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 1,0597 g kali cacbonat, gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu ở 100°C một lần nữa. Sau 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 218 μL metyl iot, gia nhiệt bằng bếp gia nhiệt nước 35 °C và khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước natri

sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng, được lọc, thêm nước và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 266,7 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu vàng ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (13 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 176,3 mg là hỗn hợp lỏng màu vàng. Sản lượng là 52,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,04(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,85(ddd, J = 8,7, 2,3, 0,6 Hz, 1H), 6,65(dd, J = 12, 1, 2, 3 Hz, 1H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)-2-hydroxypropanoat

176 mg methyl methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)-2-oxoaxetat và 3,0 mL THF đã được thêm vào bình ba cổ 50 ml và làm nguội đến -78°C trong bình axeton, hỗn hợp được giảm bằng với 0,76 mL MeMgBr và tiếp tục khuấy. Sau 1,5 giờ kể từ khi hoàn tất phản ứng giọt, axit clohydric 2N được nhỏ giọt vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 184 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu vàng hydroxy este. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 4:1), hợp chất tiêu đề thu được là 119,4 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 64,4 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,47(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7,33(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76(ddd, J = 8,7, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,66(dd, J = 12, 4, 2, 5 Hz, 1H), 3,79(s, 3H), 3,70(d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,04(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)acrylat

119 mg methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)-2-hydroxypropanoat và 2,8 mL toluen được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 35,4 mg tosylat monohydrat và được nối vào ống Dean-Stark được loại nước và hồi lưu. Dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào sau 1,25 giờ và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần

và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 109,7 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,34(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,23(t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,76(ddd, J = 8,4, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 6,69(dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 6,49(d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,87(d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,81(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(flophenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 110 mg metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-(flophenyl)acrylat và 0,92 mL axetonitril được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 158 mg kali cacbonat, 104 mg hydro peroxit ure và 0,92 mL metanol và khuấy. Sau 2 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 124 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng oxiran màu vàng. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (6 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 68,3 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 54,4 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,34(t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,76(ddd, J = 8,4, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,70(dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 3,78(s, 3H), 3,51(d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,05(d, J = 6,4 Hz, 1H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-334)

Sau khi 68,3 mg metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-flophenyl)oxiran-2-cacboxylat và 0,63 ml DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 24,1 mg triazol natri và gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 50°C. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 46,9 mg sản phẩm nguyên liệu

lỏng không màu azol. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (2,5 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-334) thu được là 25,4 mg là hỗn hợp rắn màu trắng. Sản lượng là 30,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,13(s,1H),7,89(s,1H),7,47(t,J = 8,8 Hz,1H),7,35(d,J = 8,9 Hz,2H),6,98(d,J = 8,9 Hz,2H),6,74(dd,J = 8,8,2,5 Hz,1H),6,68(dd,J = 12,7,2,5 Hz,1H),5,11(d,J = 14,1 Hz,1H),4,74(d,J = 14,1 Hz,1H),4,61(s,1H),3,82(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 19. Tổng hợp Hợp chất I-2

Tổng hợp 1-(4-clophenoxy)-3-metylbenzen

Sau khi 541 mg m-cresol và 7,5 ml DMF đã được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 1,79 g p-cloiodobenzen và 3,26 mg xesi cacbonat và 95,6 mg đồng iot (I), được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 90 °C. Sau 6 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng hexan ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước hai lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,61 g sản phẩm nguyên liệu lỏng diaryl ete màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (50 g gel silic oxit, hexan), hợp chất tiêu đề thu được là 314,4 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 28,7%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,28(d,J = 8,8 Hz,2H),7,22(t,J = 7,8 Hz,1H),6,94-6,90(m,3H),6,82-6,78(m,2H),2,33(s,3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metylphenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 314 mg 1-(4-clophenoxy)-3-metylbenzen và 1,44 mL diclometan được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, 158 μL metyl cloglyoxylat và 231 mg nhôm clorua được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 1 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng clorofom ba lần. Thu được 436 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (6,5 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), thu được 323 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Sản lượng là 73,7 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,88(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,00(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,85-6,81(m, 1H), 6,64(s, 1H), 3,70(s, 3H), 2,34(s, 3H).

Tổng hợp metyl-2-(4-(4-clophenoxy)-2-metylphenyl)acrylat

Sau khi 53,7 mg natri hyđrua 55 % và 1,8 ml DMSO được thêm vào bình cô quay chân không 25 ml và để nguội trong bình đá, hỗn hợp này được thêm 492 mg metyltriphenylphosphoni bromua (MTPB), được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy. Sau 30 phút, hỗn hợp được nhỏ giọt với dung dịch DMSO (0,5 mL) 323 mg metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metylphenyl)-2-oxoaxetat và tiếp tục khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 636 mg sản phẩm nguyên liệu rắn màu cam este không bão hòa. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 240 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 74,7%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,20(m, 2H), 6,89-6,93(m, 2H), 6,90(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,68(s, 1H), 6,30(d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,77(d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,62(s, 3H), 2,30(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metylphenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 239,7 mg metyl-2-(4-(4-clophenoxy)-2-metylphenyl)acrylat, 1,98 mL axetonitril và 1,98 mL metanol được thêm vào bình 100 ml và để nguội trong bình đá, hỗn hợp này được thêm 110 mg kali cacbonat và 232 mg hydro peroxit urea, gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy. Sau 22 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 179 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng.

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metylphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-2)

Sau khi 179 mg methyl thô 2-(4-(4-clophenoxy)-2-methylphenyl)oxiran-2-cacboxylat và 2,25 mL DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 38,8 mg triazol và 51,5 mg triazol natri gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 50 °C. Sau 2,5 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 212 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu azol. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (10 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-2) thu được là 25,4 mg là hỗn hợp rắn màu trắng. Năng suất quy trình 2 là 23,8%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,06(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,33-7,27(m, 3H), 6,94-6,88(m, 3H), 6,66(s, 1H), 5,01(d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,85(d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,42(s, 1H), 3,55(s, 3H), 2,27(s, 3H).

<Ví dụ tổng hợp 20. Tổng hợp Hợp chất I-3>

Tổng hợp 1-(4-clophenoxy)-3-metoxybenzen

Sau khi 621 mg m-metoxyphenol và 7,5 ml DMF đã được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 1,7888 g p-cloiodobenzen và 3,27 g xesi cacbonat và 95,6 mg đồng iot (I) được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 90 °C. Sau 6 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng hexan ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước hai lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,58 g sản phẩm nguyên liệu lỏng diaryl ete màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (50 g gel silic oxit, hexan), hợp chất tiêu đề thu được là 303 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 25,8%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,29(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23(t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,67(ddd, J = 8,3, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,59-6,54(m, 2H), 3,78(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-methylphenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 303 mg 1-(4-clophenoxy)-3-metoxybenzen và 1,29 mL điclotetan được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, 142 μ L methyl cloglyoxylat và 231 mg nhôm clorua được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 1 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng clorofom ba lần. Thu được 424 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (21 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 7:1), hợp chất tiêu đề thu được là 206 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 49,8 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,98(d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76(dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,27(d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,78(s, 3H), 3,70(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metoxyphenyl)acrylat

Sau khi 32,8 mg natri hydrua 55 % và 1,1 ml DMSO được thêm vào bình 10 ml và để nguội trong bình đá, hỗn hợp này được thêm 299 mg MTPB, được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy. Sau 30 phút, hỗn hợp được nhỏ giọt bằng dung dịch DMSO (0,3 mL) 206 mg methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metoxyphenyl)-2-oxoaxetat và tiếp tục khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 411 mg sản phẩm nguyên liệu rắn màu nâu este không bão hòa. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 7:1), hợp chất tiêu đề thu được là 139 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 68,1%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30-7,24(m, 3H), 6,92(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,69(dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,40(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,28(d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,87(d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,75(s, 3H), 3,62(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metoxyphenyl)oxiran-2-carboxylat

Sau khi 139,4 mg 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metoxyphenyl)acrylat, 1,09 mL axetonitril và 1,09 mL metanol được thêm vào bình cô quay chân không 50 ml và để

nguội trong bình đá, hỗn hợp này được thêm 60,9 mg kali cacbonat và 128 mg hydro peroxit urea, gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và khuấy. Sau 22 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 104 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng.

Tổng hợp metyl
2-(4-(4-clophenoxy)-2-metoxyphe-nyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-3)

Sau khi 104 mg metyl 2-(4-(4-clophenoxy)-2-metylphenyl)oxiran-2-cacboxylat và 1,24 mL DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 21,5 mg triazol và 28,3 mg triazol natri, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 50 °C. Sau 2,5 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 119 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu azol. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (10 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-3) thu được là 101 mg là hợp chất lỏng dính không màu. Năng suất quy trình 2 là 59,8%.

¹HNMR(400 MHz,CDCl₃)δ: 8,07(s,1H),7,87(s,1H),7,35(d,J = 8,8 Hz,1H),7,31(d,J = 9,0 Hz,2H),6,92(d,J = 9,0 Hz,2H),6,64(dd,J = 8,8,2,5 Hz,1H),6,37(d,J = 2,5 Hz,1H),5,00(d,J = 14,1 Hz,1H),4,84(d,J = 14,1 Hz,1H),4,40(s,1H),3,71(s,3H),3,56(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 21. Tổng hợp Hợp chất I-19

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)etan-1-on

Sau khi 692 mg 2-clo-4-floroaxetophenon và 7,2 ml DMF đã được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 568 mg 2-clophenol và 664 mg kali cacbonat và gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 120°C. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước

ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,1159 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51(dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,32(td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,22(td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,12(dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,93(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83(dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 2,65(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 1,12 g 1-(2-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)etan-1-on và 16 ml DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 3,25 g iot, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 3,87 g kali cacbonat, gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu ở 100°C một lần nữa. Sau 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 0,80 mL methyl iot, gia nhiệt bằng bếp gia nhiệt nước 35°C và khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng, được lọc, thêm nước và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 946 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu nâu ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (45 g gel silic oxit, hexan: ethyl axetat = 9:1), thu được 474,9 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu cam. Năng suất quy trình 2 là 36,5 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52(dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,35(td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,25(td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,16(dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,92(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89(dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 26,9 mg natri hydrua 55 %, 1,0 mL DMSO và 133 mg trimetylsulfoxonium iot được thêm vào bình cô quay chân không 25 mL và khuấy trong bình đá, 1,5 mL dung dịch DMSO methyl 2-(2-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat được thêm vào hỗn hợp và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1,5 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa

được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 208 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng oxiran màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (10 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 59,2 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 34,5%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,49(dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29(td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,18(td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,09(dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,96(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,84(dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,77(s, 3H), 3,51(d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,05(d, J = 6,4 Hz, 1H).

Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-19)

Sau khi 59,2 mg methyl 2-(2-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-carboxylat và 0,70 mL DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 mL, hỗn hợp này được thêm 12,8 mg triazol và 16,0 mg triazol natri, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 50°C. Sau 2 giờ, bếp gia nhiệt dầu được gia nhiệt đến 60°C và tiếp tục khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 64,3 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu azol. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (3 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-19) thu được là 59,0 mg là hỗn hợp rắn màu trắng. Sản lượng là 82,8 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,48(dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29(td, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,18(td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,07(dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,94(d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77(dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,03(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,92(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,83(s, 1H), 3,79(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 22. Tổng hợp Hợp chất I-20

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(3-clophenoxy)phenyl)etan-1-on

Sau khi 691 mg 2-clo-4-floroaxetophenon và 7,2 ml DMF đã được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 568 mg 3-clophenol và 665 mg kali cacbonat và gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 120°C. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,18 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33(t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20(ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,06(t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95(ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,92(dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 2,66(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(3-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 1,18 g 1-(2-clo-4-(3-clophenoxy)phenyl)etan-1-on và 16 ml DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 3,25 g iot được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 3,87 g kali cacbonat, gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu ở 100°C một lần nữa. Sau 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 0,80 mL methyl iot, gia nhiệt bằng bếp gia nhiệt nước 35°C và khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfat bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng, được lọc, thêm nước và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,13 g sản phẩm nguyên liệu lỏng màu nâu ketoeste. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (45 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 427,6 mg là hỗn hợp lỏng màu cam. Sản lượng là 32,8 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,83(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36(t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24(ddd, J = 8,1, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,11(t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01-6,95(m, 3H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp metyl
2-(3-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-20)

Sau khi 261 mg metyl 2-(2-clo-4-(3-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat và 1,20 mL DMAc được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 95,5 mg triazol natri và 212,5 mg trimetylsulfoxoni iot được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 50°C. Sau 2,5 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 331 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng azol màu cam. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (14 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-20) thu được là 146,9 mg là hợp chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 44,9 %.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01(s,1H),7,89(s,1H),7,43(d,J = 8,8 Hz,1H),7,30(t,J = 8,2 Hz,1H),7,16(ddd,J = 8,2,2,3,0,9 Hz,1H),7,03(t,J = 2,3 Hz,1H),7,01(d,J = 2,5 Hz,1H),6,91(ddd,J = 8,2,2,3,0,9 Hz,1H),6,85(dd,J = 8,8,2,5 Hz,1H),5,03(d,J = 14,3 Hz,1H),4,93(d,J = 14,3 Hz,1H),4,85(s,1H),3,80(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 23. Tổng hợp Hợp chất I-6

Tổng hợp 1-clo-2-(4-clophenoxy)benzen

Sau khi 1,20 g p-iodoclobenzen, 965 mL o-clophenol và 10,0 mL DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 3,26 g xesi cacbonat, 95,7 mg đồng iot (I) và 210 mg N,N-đimetylglyxin hydroclorua, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 90°C. Sau 1 giờ từ khi bắt đầu phản ứng, bếp gia nhiệt dầu được gia nhiệt đến 135°C. Sau 5 giờ, bếp gia nhiệt dầu trở về nhiệt độ phòng và được rửa bằng nước qua cột ngắn hai lần. Sau khi hỗn hợp được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 674 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu nâu diaryl ete. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan), hợp chất tiêu đề thu được là 392,4 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 32,7 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,47(dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,28(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,24(td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,12(td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,00(dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89(d, J = 9,0 Hz, 2H).

Tổng hợp metyl 2-(3-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 392 mg 1-clo-2-(4-clophenoxy)benzen và 1,64 mL điclotetan được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, 181 μL metylclogloyoxylat và 266 mg nhôm clorua được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, axit clohydric 2N được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng metylen clorua ba lần. Sau khi hỗn hợp được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 534 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng ketoeste không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (21 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 460,8 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 86,4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,19(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89(dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,39(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,90(d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,98(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(3-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 461 mg metyl 2-(3-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat và 2,1 mL DMAC được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, 558 mg xesi cacbonat và 295 mg trimetylsulfoxoni bromua được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 2 giờ, hỗn hợp được gia nhiệt trong bếp gia nhiệt dầu 50°C. Sau 1 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 474,7 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu vàng oxiran. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1 @ 7:3), thu được 75,2 mg hợp chất tiêu đề là hợp chất lỏng không màu. Sản lượng là 15,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,64(d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39(dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95(d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91(d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,81(s, 3H), 3,45(d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,96(d, J = 6,3 Hz, 1H).

Tổng hợp metyl
2-(3-clo-4-(2-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-6)

Sau khi 75,2 mg metyl 2-(3-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat và 0,70 mL DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 15,7 mg triazol và 20,6 mg triazol natri, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 60°C. Sau 1 giờ, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 65,8 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng không màu azol. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (3 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-6) thu được là 55,2 mg là hợp chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 61,0%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,17(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,80(d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52(dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,31(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97(d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91(d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,01(d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,42(d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,40(s, 1H), 3,85(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 24. Tổng hợp Hợp chất IIa-1

Tổng hợp 2-bromo-1-clo-4-(4-clophenoxy)benzen

Sau khi 1,05 g 2-bromo-1-flobenzen và 9,0 mL NMP được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 706 mg 4-clophenol và 829 mg kali cacbonat và gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 160°C. Sau 6,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, thu được 1,93 g sản phẩm nguyên liệu lỏng aryl bromua màu nâu. Bằng cách tinh

ché bằng phương pháp sắc ký cột (55 g gel silic oxit, hexan), hợp chất tiêu đề thu được là 903 mg là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 56,8%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39(d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,33(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,23(d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,95(d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,89(dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-5-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 897 mg 2-bromo-1-clo-4-(4-clophenoxy)benzen, 402 mg đimetyl oxalat và 14,1 mL tetrahydrofuran được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp được để nguội đến -78°C trong bình axetone đá khô, thêm 1,16 mL *n*-butyllithi và khuấy. Sau 1 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, axit clohydric 2N được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng clorofom ba lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,11 g sản phẩm nguyên liệu lỏng ketoeste không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 92:8 $\rightarrow$ 71:29), thu được 625 mg hợp chất tiêu đề là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 68,1 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,40(d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,33(d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,15(dd, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,98(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-5-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat

Sau khi 621 mg metyl 2-(2-clo-5-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat và 2,86 mL điclomethan được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, 398 mg trimetylsulfoxoni bromua và 100 mg natri hydrua được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và hỗn hợp được chiết xuất bằng điclometan ba lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 716 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng oxiran màu vàng. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 97:3 $\rightarrow$ 76:24), thu được 243 mg hợp chất tiêu đề là hỗn hợp lỏng không màu. Sản lượng là 37,5%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,33(d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,09(d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,97-6,92(m, 3H), 3,78(s, 3H), 3,61(d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,99(d, $J = 6,3$ Hz, 1H).

Tổng hợp metyl
2-(2-clo-5-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat

Sau khi 223 mg metyl 2-(2-clo-5-(4-clophenoxy)phenyl)oxiran-2-cacboxylat và 2,63 mL DMF được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 45,7 mg triazol và 60,3 mg triazol natri, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 60°C. Sau 2 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 267 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng azol không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (8 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (II-1) thu được là 205 mg là hỗn hợp rắn màu trắng. Sản lượng là 76,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92(s,1H),7,86(s,1H),7,32(d,J = 8,6 Hz,1H),7,30(d,J = 8,9 Hz,2H),7,07(d,J = 2,9 Hz,1H),6,88(dd,J = 8,6,2,9 Hz,1H),6,80(d,J = 8,9 Hz,2H),4,99(s,1H),4,98(s,1H),4,94(s,1H),3,80(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 25. Tổng hợp Hợp chất I-26

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-flophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 0,54 2-clo-4-floroaxetophenon và 7,2 ml DMF loại nước thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 0,448 g p-flophenol (1) và 0,663 g kali cacbonat và hoạt chất và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 120°C. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Lớp chiết xuất được rửa bằng nước hai lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được sản phẩm nguyên liệu thân diaryl ete. Sau khi thân diaryl ete và 16 ml DMSO đã loại nước được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, hỗn hợp này được thêm 3,25 g iot, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 3,87 g kali cacbonat, hoạt chất và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu ở 100°C một lần nữa. Sau 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 0,80 mL metyl iot, gia nhiệt bằng bếp gia nhiệt nước

35 °C và khuấy. Sau 0,5 giờ, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng, được lọc, thêm nước và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,14 g sản phẩm nguyên liệu lỏng thân ketoeste màu nâu (4). Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (50 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 0,506 g là hỗn hợp lỏng màu vàng. Năng suất quy trình 2 là 41%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81(d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16-7,04(m, 4H), 6,95-6,91(m, 2H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-flophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-26)

Trong môi trường argon, 0,506 g metyl 2-(2-clo-4-(4-flophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat và 3,0 mL DMAC đã loại nước được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, 0,189 g t-BuONa và 0,302 mg trimetylsulfoxoni bromua được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 0,5 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 0,239 g sản phẩm nguyên liệu lỏng màu vàng. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (10 g gel silic oxit xica, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 0,054 g là hỗn hợp lỏng không màu. 0,47 mL DMF đã loại nước được thêm vào hỗn hợp và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 0,011 g triazol và 0,015 g natri triazol, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 60 °C. Sau 2,0 giờ, dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Hỗn hợp được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 0,077 g sản phẩm nguyên liệu lỏng thân azol không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (10 g gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 1:1), hợp chất tiêu đề (I-26) thu được là 0,022 g là hỗn hợp lỏng màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s,1H),7,88(s,1H),7,38(d,J = 8,8 Hz,1H),7,08(t,J = 9,2 Hz,2H),7,00(dd,J = 9,2,4,5 Hz,2H),6,94(d,J = 2,5 Hz,1H),6,78(dd,J = 8,8,2,5 Hz,1H),5,02(d,J = 14,3 Hz,1H),4,93(d,J = 14,3 Hz,1H),4,87(s,1H),3,78(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 26. Tổng hợp Hợp chất I-25

Tổng hợp 1-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)etan-1-on

Sau khi 691 mg 2-clo-4-floroaxetophenon và 7,2 ml DMF đã loại nước được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 767 mg p-bromophenol và 666 mg kali cacbonat, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 120°C. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, 10 mL nước được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng toluen. Lớp hữu cơ được rửa riêng bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất để thu được 1,330 mg hợp chất tiêu đề là sản phẩm nguyên liệu lỏng màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65(d,J = 8,6 Hz,1H),7,52(d,J = 8,9 Hz,2H),6,99(d,J = 2,4 Hz,1H),6,95(d,J = 8,9 Hz,2H),6,90(dd,J = 8,6,2,4 Hz,1H),2,65(s,3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)-2-oxoaxetat

1,330 mg 1-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)etan-1-on và 16 mL DMSO đã loại nước được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml, 1,657 mg iot được thêm vào hỗn hợp, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau 0,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 3,870 mg kali cacbonat, hoạt chất và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu ở 100°C một lần nữa. Sau 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó thêm 0,80 mL metyl iot, gia nhiệt bằng bếp gia nhiệt nước 35°C và khuấy. Sau 47 phút, dung dịch phản ứng được thêm 10 mL dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa, ngừng phản ứng, được lọc, chiết xuất bằng toluen. Lớp hữu cơ được rửa riêng bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất để thu 1,24 g sản phẩm nguyên liệu lỏng ketoeste màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (50 g gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 9:1), hợp chất tiêu đề thu được là 700,9 mg là hỗn hợp lỏng màu vàng. Năng suất quy trình 2 là 48,0%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01-6,93(m, 4H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat và tert-butyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat

2,0 mL dung dịch DMAc đã loại nước 700,9 mg metyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)-2-oxoaxetat được thêm vào bình 25 mL, và khuấy ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp được thêm 507,6 mg trimetylsulfoxoni iot và 218,8 mg STB lần lượt và được khuấy. Sau 12 phút, hỗn hợp được thêm 10 mL dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa để ngừng phản ứng. Lớp hữu cơ được chiết xuất bằng toluen, được rửa riêng bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa, nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất để thu 691,0 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng oxiran màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit xica, hexan: etyl axetat = 5:1), thu được 129,4 mg hợp chất tiêu đề metyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat là hợp chất lỏng không màu. Sản lượng là 17,8 %. Ngoài ra, thu được 42,3 mg tert-butyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat bằng phân số khác. Sản lượng là 5,2 %.

Metyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,49(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89(dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,78(s, 3H), 3,59(d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,02(d, J = 6,3 Hz, 1H).

tert-butyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,50(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89(dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,52(d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,95(d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,44(s, 9H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-bromophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-25)

Sau khi 129,4 mg methyl 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-clophenyl)oxiran-2-cacboxylat và 1,3 mL DMF đã loại nước được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 23,5 mg triazol và 31,2 mg muối triazol natri, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 60°C. Sau 2 giờ, 10 mL dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen. Lớp hữu cơ được rửa riêng bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất để thu 114,6 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng azol không màu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (5 g gel silic oxit, clorofom: hexan: etyl axetat = 1:1), thu được 82,2 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Chất rắn thu được được hòa tan lại trong 1,0 ml toluen 80°C và được kết tinh lại ở nhiệt độ phòng, và tinh thể thu được được rửa bằng toluen 0°C. Sau đó, thực hiện sấy để thu được hợp chất tiêu đề (I-25) là 60,1 mg tinh thể không màu.

$^1\text{HNMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$: 8,00(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,49(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,41(d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,87(s, 1H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 27. Tổng hợp Hợp chất I-28

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(3,4-điflophenoxy)phenyl)ethn-1-on

1,35 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 10 ml DMF và 1,13 g 3,4-điflophenol và 1,31 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (60 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,528 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 69,0%.

$^1\text{HNMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$: 7,65(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24-7,16(m, 1H), 6,99(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94-6,88(m, 1H), 6,90(dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,83-6,78(m, 1H), 2,65(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(3,4-điflophenoxy))phenyl)-2-oxoaxetat

1,453 g 1- (2-clo-4- (3,4-điflophenoxy) phenyl) etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 20 ml DMSO để hòa tan. 4,19 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 4,967 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,05 mliodometan và khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 0,962 g hợp chất tiêu đề là chất rắn không màu. Sản lượng là 57,3%.

$^1\text{HNMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$: 7,82(d,J = 8,8 Hz,1H), 7,27-7,19(m,1H), 6,99-6,93(m,3H), 6,87-6,82(m,1H), 3,96(s,3H).

Tổng hợp metyl
2-(2-clo-4-(3,4-điflophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat
(I-28)

0,610 g metyl 2-(2-clo-4-(3,4-điflophenoxy)phenyl)-2-oxoacetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 3,5 ml DMF và 0,355 g TMSOB và 0,207 g natri triazol được thêm vào dung dịch ở -20°C và khuấy 1 phút trong khi trở về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đặt trong bình 50°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,180 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 24,4%.

$^1\text{HNMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$: 8,00(s,1H), 7,88(s,1H), 7,43(d,J = 8,8 Hz,1H), 7,17(dt,J = 9,7,9,0 Hz,1H), 6,97(d,J = 2,5 Hz,1H), 6,87(ddd,J = 10,8,6,6,2,9 Hz,1H), 6,81(dd,J =

8,8,2,5 Hz,1H),6,74-6,79(m,1H),5,02(d,J = 14,3 Hz,1H),4,94(d,J = 14,3 Hz,1H),4,89(s,1H),3,80(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 28. Tổng hợp Hợp chất I-76

Tổng hợp 1-bromo-2-chloro-4-((4-chlorobenzyl)oxy)benzen

1,156 g 4-bromo-3-clophenol hòa tan trong 10 ml DMF, và 0,924 g 4-metoxypheolp-clobenzylclorua và 0,937 g kali cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 80 °C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất để thu được 1,808 g hợp chất tiêu đề là sản phẩm nguyên liệu lỏng dính màu vàng nhạt. Sản lượng là 97,7 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,47(d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06(d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,73(dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 4,98(s, 2H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-((4-clobenzyl)oxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,000 g 1-bromo-2-clo-4-((4-clobenzyl)oxy)benzen được tổng hợp ở đoạn trên được cân trong bình có bốn cổ 25 ml và được hòa tan trong 6,0 ml THF. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ bên trong -70°C được nhỏ giọt bằng 1,25 ml dung dịch 2,67 M/n-butyllithi/hexan trong 4 phút. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, hỗn hợp này được nhỏ giọt bằng dung dịch trong đó 0,427 g đimetyl oxalat trong 3 phút và khuấy trong 0,75 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, axit clohydric đậm đặc được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp chiết xuất được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 0,635 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 62,2%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,82(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95(dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,10(s, 2H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-((4-clobenzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-76)

0,604 g methyl 2-(2-clo-4-((4-clobenzyl)oxy)phenyl)-2-oxoacetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 3,5 ml DMAc và 0,336 g TMSOB và 0,195 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/4), vì vậy thu được 0,192 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 25,5 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97(s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,38-7,31(m, 5H), 6,98(d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,99(d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,98(s, 2H), 4,93(d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,85(s, 1H), 3,78(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 29. Tổng hợp Hợp chất IIIc-1

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(naphthalen-2-yloxy)phenyl)etan-1-on

1,23 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 11 ml DMF và 1,12 g 2-naphтол và 1,18 g kali cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (40 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 0,968 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 45,9%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,89(d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,45(m, 3H), 7,23(dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,04(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 2,66(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(4-naphthalen-2-yloxy)phenyl)-2-oxoacetat

0,952 g 1-(2-clo-4-(naphtalen-2-yloxy)phenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 10 ml DMSO để hòa tan. 2,60 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 3,11 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 0,65 ml iodoetan và khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 0,579 g hợp chất tiêu đề là chất rắn không màu. Sản lượng là 53,0%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91(d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,87(d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,81(dd, $J = 8,4, 0,5$ Hz, 1H), 7,79(d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56-7,47(m, 3H), 7,23(dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,03-6,98(m, 2H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp methyl
2-(2-clo-4-(naphtalen-2-yloxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat
(IIIc-1)

0,530 g methyl 2-(2-clo-4-(4-naphtalen-2-yloxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 3 ml DMF và 0,345 g TMSOI và 0,157 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được đặt trong bình ở 50°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (9 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,402 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 28,4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01(s,1H),7,89(s,1H),7,89-7,84(m,2H),7,76(d,J = 8,0 Hz,1H),7,53-7,40(m,4H),7,21(dd,J = 8,9,2,4 Hz,1H),7,03(d,J = 2,5 Hz,1H),6,88(dd,J = 8,7,2,5 Hz,1H),5,04(d,J = 14,3 Hz,1H),4,95(d,J = 14,3 Hz,1H),4,90(s,1H),3,80(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 30. Tổng hợp Hợp chất I-35

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(4-xyanophenoxy) phenyl)etan-1-on

1,21 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 15 ml N-metyl-2-pyrrolidôn (NMP) và 1,26 g 4-xyanophenol và 3,89 g xesi cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 130°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (75 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 1,466 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 73,9%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70-7,67(m,3H),7,12-7,09(m,3H),6,99(dd,J = 8,5,2,4 Hz,1H),2,67(s,3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-xyanophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,43 g 1- (2-clo-4- (4-xyanophenoxy) phenyl) etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 20 ml DMSO để hòa tan. 3,894 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu 100°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 4,66 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,0 ml iodometan và khuấy ở 35°C trong 2,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Sau khi cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (35 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 5/1), thực hiện sự kết tinh lại bằng hexan/etyl axetat để thu được 0,643 g hợp chất tiêu đề là chất rắn không màu. Sản lượng là 38,8%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,85(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,08(d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03(dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,97(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-clo-4-(4-xyanophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-35)

0,620 g methyl 2-(2-clo-4-((4-xyanophenoxy)oxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 4,5 ml DMF và 0,374 g TMSOB và 0,216 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (15 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/4), vì vậy thu được 0,202 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 25,8 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,66(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,48(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,05(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,03(d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,00(s, 1H), 4,96(d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,81(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 31. Tổng hợp Hợp chất I-29

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(4-clo-3-flophenoxy)phenyl)etan-1-on

1,43 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 15 ml DMF và 1,50 g 4-clo-3-flophenol và 1,62 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (60 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), nhờ đó thu được 2,222 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 89,4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41(t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,88(dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 6,83(ddd, J = 8,7, 2,7, 1,3 Hz), 2,66(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-(4-clo-3-flophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,508 g 1-(2-clo-4-(4-clo-3-flophenoxy)phenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 20 ml DMSO để hòa tan. 4,09 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 4,85 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,0 ml iodometan và khuấy ở 35°C trong 3,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chắt bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (33 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 6/1), nhờ đó thu được 1,064 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 61,5 %.

¹HNMR(400 MHz,CDCl₃)δ: 7,83(d,J = 8,6 Hz,1H),7,45(t,J = 8,7 Hz,1H),7,02(d,J = 2,4 Hz,1H),6,98(dd,J = 8,6,2,4 Hz,1H),6,92(dd,J = 9,4,2,7 Hz,1H),6,86(ddd,J = 8,7,2,7,1,3 Hz),3,96(s,3H).

Tổng hợp metyl
2-(2-clo-4-(4-clo-3-flophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat
(I-29)

1,05 g metyl 2-(2-clo-4-(4-clo-3-flophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 6 ml DMF và 0,579 g TMSOB và 0,335 g natri triazol được thêm vào dung dịch ở 0°C và khuấy 30 phút trong khi trở về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/4), vì vậy thu được 0,380 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt. Sản lượng là 29,3 %.

¹HNMR(400 MHz,CDCl₃)δ: 8,01(s,1H),7,87(s,1H),7,43(d,J = 8,8 Hz,1H),7,38(t,J =

8,7 Hz, 1H), 7,02(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87-6,82(m, 2H), 6,76(ddd, J = 8,7, 2,7, 1,3 Hz), 5,02(d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,01(s, 1H), 4,94(d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 32. Tổng hợp Hợp chất IIb-12

Tổng hợp 1-(2-(4-clophenoxy)phenyl)etan-1-on

1,24 g 2-floaxetophenon được hòa tan trong 15 ml DMF và 1,269 g 4-điclophenol và 3,82 g xesi cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 100°C trong 5,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,30 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 58,7%.

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 7,83(dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,45(ddd, J = 8,3, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,32(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20(ddd, J = 7,8, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,95(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,90(dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 2,61(s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-(2-(4-clophenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat

1,28 g 1-(2-(4-clophenoxy)phenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân trong bình cô quay chân không 100 ml và thêm 20 ml DMSO để hòa tan. 4,20 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 5,00 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,05 ml iodoetan và khuấy ở 35°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và toluen được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (32 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,011 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 67,2%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,96(dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,55(ddd, J = 8,5, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,35(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,00(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,86(d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,72(s, 3H).

Tổng hợp methyl 2-(2-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (IIb-12)

1,01 g methyl 2-(2-(4-clo-phenoxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 7 ml DMF và 0,660 g TMSOB và 0,381 g natri triazol được thêm vào dung dịch ở 0°C và khuấy 30 phút trong khi trở về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,273 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Sản lượng là 21,0 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,44(dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,27(m, 1H), 7,30(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20(ddd, J = 8,6, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,90(d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,86(dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 5,03(d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,87(d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,59(s, 1H), 3,55(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 33. Tổng hợp Hợp chất IIIb-10

Tổng hợp 2-(4-bromo-3-clophenoxy)-5-clopyridin

Sau khi 741,3 mg 2,5-điclopyridin và 9,0 mL N-methyl pyrrolidon được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp này được thêm 1,14 g 4-bromo-3-clophenol và 1,96 g kali cacbonat, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 160°C . Sau 5 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 1,91 g sản phẩm nguyên liệu lỏng diaryl ete màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan: etyl axetat

= 100:0→95:5), thu được 1,53 g hợp chất tiêu đề 2-(4-bromo-3-clophenoxy)-5-clopyridin là hợp chất lỏng không màu. Sản lượng là 95,9 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12(dd, J = 2,7,0,6 Hz, 1H), 7,68(dd, J = 8,7,2,7 Hz, 1H), 7,62(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27(d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,94(dd, J = 8,7,2,7 Hz, 1H), 6,93(dd, J = 8,7,0,6 Hz, 1H).

Tổng hợp metyl 2-(2-clo-4-((5-clobenzyl-2-yl)oxy)phenyl)-2-oxoaxetat

Sau khi 640 mg 2-(4-bromo-3-clophenoxy)-5-clopyridin, 284 mg đimetyl oxalat và 5,0 mL tetrahydrofuran được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 ml, hỗn hợp được để nguội đến -78°C trong bình axetone đá khô, thêm 0,82 mL (2,67 M) n-butyllithi và khuấy. Sau 1,5 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, axit clohydric 2N được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng clorofom ba lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 748 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng ketoeste màu cam. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 88:12 đến 67:33), 338 mg metyl 2-(2-clo-4-((5-clopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-oxoaxetat là hợp chất tiêu đề thu được là hợp chất lỏng không màu. Sản lượng là 51,6 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,17(dd, J = 2,7,0,6 Hz, 1H), 7,87(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74(dd, J = 8,7,2,7 Hz, 1H), 7,25(d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,17(dd, J = 8,6,2,2 Hz, 1H), 7,00(dd, J = 8,7,0,6 Hz, 1H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp 2-(2-clo-4-((5-clobenzyl-2-yl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (hợp chất IIIb-10)

Sau khi 313 mg metyl 2-(2-clo-4-((5-clopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-oxoaxetat thu được ở đoạn trước và 1,44 mL N,N-đimetylaxetamid được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 114 mg triazol natri và 200 mg TMSOB được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 50°C . Sau 3 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa

bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 338 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng azol màu vàng. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, clorofom: ethyl axetat = 47:53 → 0:100) để thu được 166 mg hợp chất tiêu đề 2-(2-clo-4-((5-clopyridine-2-yl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propa noat là chất dính không màu. Sản lượng là 42,3 %.

$^1\text{HNMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$: 8,14(d,J = 8,6,2,7 Hz,1H), 7,50(d,J = 8,7 Hz,1H), 7,20(d,J = 2,4 Hz,1H), 7,02(dd,J = 8,7,2,4 Hz,1H), 6,92(d,J = 8,6 Hz,1H), 5,06(d,J = 14,2 Hz,1H), 4,91(d,J = 14,2 Hz,1H), 4,89(s,1H), 3,79(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 34. Tổng hợp Hợp chất I-33

Tổng hợp (4-(4-bromo-3-clophenoxy)phenyl) pentaflor- λ^6 -sulfan

Sau khi 890,8 mg 4-flophenylsulfur pentaflorua và 7,2 mL DMF được thêm vào và hòa tan trong ống ly tâm 30 ml, hỗn hợp này được thêm 914,8 mg 4-bromo-3-clophenol và 1,5680 g xesi cacbonat, được gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 120°C. Sau 4 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng benzen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa hai lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, thu được 1,5400 g sản phẩm nguyên liệu lỏng aryl bromua màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan), thu được 1,3452 g hợp chất tiêu đề (4-(4-bromo-3-clophenoxy)phenyl)pentaflor- λ^6 -sulfan là hợp chất lỏng không màu. Năng suất là 81,9 %.

$^1\text{HNMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$: 7,74(d,J = 9,1 Hz,2H), 7,62(d,J = 8,8 Hz,1H), 7,18(d,J = 2,8 Hz,1H), 7,03(d,J = 9,1 Hz,2H), 6,85(dd,J = 8,8,2,8 Hz,1H).

Tổng hợp 2-(2-clo-4-(4-pentaflor- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

409,9 mg (4-(4-bromo-3-clophenoxy)phenyl)pentaflor- λ^6 -sulphan thu được ở đoạn trước và 1,5 ml tetrahydrofuran được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 25 mL và sau đó để nguội bằng nước, và hỗn hợp này được thêm 1,18 mL (1,27 M)

isopropyl magie clorua và hỗn hợp clorua lithi và được khuấy. Sau 30 phút, 0,15 mL methyl cloglyoxylat được thêm vào hỗn hợp và khuấy liên tục. Sau 1 giờ, axit clohydric 2N được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và được chiết xuất bằng clorofom ba lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 524,6 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu cam. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan: etyl axetat = 91:9 → 70:30), thu được 59,2 mg hợp chất tiêu đề 2-(2-clo-4-(4-pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)phenyl)-2-methyl oxoaxetat là hợp chất lỏng không màu. Năng suất là 14,2 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,85(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82(d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,14(d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,07(d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03(dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,97(s, 3H).

Tổng hợp hợp
2-(2-clo-4-(4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl propionat (hợp chất I-33)

Sau khi 59,2 mg 2-(2-clo-4-(4-pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)phenyl)-2-methyl oxoaxetat thu được ở đoạn trước và 0,2 mL DMAc được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 50 ml, hỗn hợp này được thêm 16,9 mg triazol natri và 29,5 mg TMSOB gia nhiệt và khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 50°C. Sau 3 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 59,1 mg sản phẩm nguyên liệu lỏng màu vàng. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, clorofom/etyl axetat = 1/1), thu được 25,1 mg hợp chất tiêu đề 2-(2-clo-4-(4-(pentafluor- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl propionat là hợp chất lỏng không màu. Năng suất là 35,3 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,76(d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,48(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,03(d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,90(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,03(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,96(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,87(s, 1H), 3,81(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 35. Tổng hợp Hợp chất I-31

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(2,4-điclophenoxy)phenyl)etan-1-on

1,31 g 2-clo-4-floaxetophenon được hòa tan trong 14 ml NMP và 1,02 g 2,4-điflophenol và 1,27 g kali cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 100°C trong 5,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 9/1), nhờ đó thu được 1,65 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Năng suất là 77,3 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,64(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16(td, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 7,02-6,90(m, 3H), 7,01(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 2,64(s, 3H).

2,4-điflophenol 2-(2-clo-4-(2,4-điflophenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

1,652 g 1-(2-clo-4-(2,4-điflophenoxy)phenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước và 20 mL DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml. 5,70 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 5,76 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,2 mL iodoetan và khuấy ở 35°C trong 2,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfat bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30 g gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 5/1), nhờ đó thu được 1,20 g hợp chất tiêu đề là chất rắn không màu. Năng suất là 62,7 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17(td, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 7,04-6,90(m, 4H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp 2-(2-clo-4-(2,4-điflophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl propanoat (hợp chất I-31)

1,20 g 2-(2-clo-4-(2,4-điflophenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 5,5 ml DMAc và 0,757 g TMSOB và 0,434 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được đặt trong bình 50°C và khuấy trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,402 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 24,0 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99(1H,s), 7,88(1H,s), 7,39(d,J = 8,8 Hz, 1H), 7,11(td, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 7,00-6,90(m, 3H), 6,76(dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,90(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,83(s, 1H), 3,79(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 36. Tổng hợp Hợp chất I-236

Tổng hợp 1-(2-bromo-4-(4-bromophenoxy)phenyl)etan-1-on

1,26 g 2-bromo-4-floaxetophenon được hòa tan trong 10 ml DMF và 1,11 g 4-bromophenol và 2,46 g xesi cacbonat được thêm vào dung dịch và khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 9/1), nhờ đó thu được 1,93 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Năng suất là 89,2 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,57-7,49(m, 3H), 7,20(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10-6,93(m, 3H), 2,64(s, 3H).

Tổng hợp 2-(2-bromo-4-(4-bromophenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

1,91 g 1-(2-bromo-4-(4-bromophenoxy)phenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước và 20 mL DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml. 4,20 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 5,00 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm

1,05 mL iôđometan và khuấy ở 35°C trong 3,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iôt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,38 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Năng suất là 64,7 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01-6,96(m, 3H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp hợp
2-(2-bromo-4-(bromophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl
propanoat (hợp chất I-236)

1,38 g metyl 2-(2-bromo-4-(4-bromophenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 5 ml DMF và 0,696 g TMSOB và 0,397 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy 30 giờ trong khi trở về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,335 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. Năng suất là 20,2 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,48(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(s, 2H), 4,98(s, 1H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 37. Tổng hợp Hợp chất I-130

Tổng hợp 1-(4-(4-bromophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etan-1-on

1,61 g 2-triflometyl-4-floaxetophenon hòa tan trong 10 ml DMF và 1,48 g 4-bromophenol và 3,27 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và thu được 2,50 g hợp chất tiêu đề dưới dạng chất lỏng dính không màu bằng phương pháp sấy chân không. Năng suất là 89,3 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55-7,49(m, 3H), 7,31(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12(dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,95(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,58(s, 3H).

Tổng hợp 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

2,48 g 1-(4-(4-bromophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etan-1-on và 15 mL DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml. 5,61 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy trong bếp gia nhiệt dầu 100°C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 6,70 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,05 mL iodoxetan và khuấy ở 35°C trong 3,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và toluen được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,38 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Năng suất là 49,5 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,66(d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,34(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,14(dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,99(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,94(s, 3H).

Tổng hợp
2-(4-(4-bromophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl propanoat (hợp chất I-130)

1,38 g 2-(4-(4-bromophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 5 ml DMF và 0,707 g TMSOB và 0,406 g natri

triazol được thêm vào dung dịch và khuấy 30 phút trong khi trở về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/ethyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,147 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. Năng suất là 4,3 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,11(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,62(d, $J = 8$, Hz, 1H), 7,50(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,39(d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,06(dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 6,93(d, $J = 8,8$ Hz), 5,08(d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,72(d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,68(s, 1H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 38. Tổng hợp Hợp chất I-234

Tổng hợp 1-(2-bromo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-on

1,24 g 2-bromo-4-floaxetophenon được hòa tan trong 10 ml NMP và 1,10 g 4-triflophenol và 2,46 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ, 120°C trong 1 giờ và 140°C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/ethyl axetat = 9/1), nhờ đó thu được 1,04 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Năng suất là 50,9 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65(d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,58(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12(d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,01(dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 2,65(s, 3H).

Tổng hợp 2-(2-bromo-4-(4-triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

1,02 g 1-(2-bromo-4-(4-triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-on thu được ở đoạn trước được cân và 11,5 mL DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml. 2,33 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 2,76 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 0,60 ml iodoetan và khuấy ở 35°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và

dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 0,677 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Năng suất là 58,9 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,76(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp hợp
2-(2-bromo-4-(4-triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl
propionat (hợp chất I-234)

0,663 g 2-(2-bromo-4-(4-triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 4,5 ml DMF và 0,344 g TMSOB và 0,195 g natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy 30 giờ trong khi trở về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,142 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. Sản lượng là 17,8 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,98(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,63(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07(d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,04(s, 2H), 5,00(s, 1H), 3,81(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 39. Tổng hợp Hợp chất I-128

Tổng hợp 1-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-on

1,20 g 2-triflometyl-4-floaxetophenon hòa tan trong 10 ml NMP và 1,16 g 4-tribromophenol và 2,48 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 120°C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được

rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,31 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Năng suất là 64,5 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,66(d, J = 87 Hz, 2H), 7,53(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20(dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13(d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,59(s, 3H).

Tổng hợp 2-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

1,30 g 1-(2-triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-on thu được ở đoạn trước được cân và 15 mL DMSO được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 100 ml. 3,03 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 3,61 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 0,75 mL iodoetan và khuấy ở 35°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và toluen được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 0,755 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Sản lượng là 51,6 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,69(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40(d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23-7,17(m, 3H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp 2-hydroxy-2-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl) metyl propionat

Sau khi 0,386 g 2-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 4 mL đicloetan và để nguội đến -15°C, hỗn hợp được nhỏ giọt bằng 1,4 mL (1,4 M) dung dịch trimetylalumin-hexan trong 10 phút. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, hỗn hợp này được thêm dung dịch chứa nước axit clohydric và được chiết xuất bằng clorofom. Sau

khi lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric, nước và dung dịch muối bão hòa, lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Thu được 0,392 g hợp chất tiêu đề là lỏng không màu bằng phương pháp sấy khô chân không.

Tổng hợp 2-(2-(trifloromethyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)methyl acrylat

0,392 g 2-hydroxy-2-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)methyl propionat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 5 mL toluen và 94,8 mg axit p-toluenesulfonic monohydrat được thêm vào hỗn hợp và hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được thêm 91,8 mg axit p-toluenesulfonic monohydrat trong 1 giờ, 0,5 g rây phân tử 4A trong 30 phút và 109 mg axit p-toluenesulfonic monohydrat trong 1 giờ và hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat, nước và dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), vì vậy thu được 0,258 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Năng suất là 68,8 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,64(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35(d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,27(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,17(dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,12(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62(s, 1H), 5,79(s, 1H), 3,77(s, 1H).

Tổng hợp 2-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)oxiran-2-methyl cacboxylat

Sau khi 0,250 g methyl 2-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)methyl acrylat được tổng hợp ở đoạn trước được hòa tan trong 1,6 ml axetonitril và 1,6 ml metanol và để nguội trong bình đá, hỗn hợp này được thêm 184 mg tá chất hydro peroxit ure và 89,2 mg kali cacbonat và khuấy ở nhiệt độ phòng 6,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, axit clohydric đậm đặc 2N được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa, dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 0,239 g hợp chất tiêu đề là chất rắn không màu. Năng suất là 91,7 %.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7,64(d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,20(dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,12(d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,76(s, 3H), 3,66(d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,06(d, J = 6,2 Hz, 1H).

Tổng hợp
2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-(triflometyl)-4-(4-triflometyl)phenoxy)phenyl)methyl propionat (hợp chất I-128)

0,230 g 2-(2-(triflometyl)-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)oxiran-2-methyl cacboxylat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 2 mL DMF và 51,7 mg triazol và 39,4 mg natri triazol được thêm vào dung dịch và khuấy ở 50°C trong 3 giờ và ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sau đó sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), nhờ đó thu được 0,187 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 69,5 %.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12(s, 1H), 7,89(s, 1H), 7,70-7,64(m, 3H), 7,45(d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,13(dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,10(d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,09(d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,74(s, 1H), 4,73(d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,81(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 40. Tổng hợp Hợp chất I-40

Tổng hợp 1-(4-(4-bromo-3-flophenoxy)-2-clophenyl)etan-1-on

1,30 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 10 ml DMF và 1,60 g 4-bromo-3-flophenol và 3,17 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lóp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 9/1), nhờ đó thu được 2,03 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Năng suất là 78,3 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,65(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56(dd, J = 8,8, 8,0 Hz, 1H), 7,03(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94(dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,84(dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,77(ddd, J = 8,8, 2,7, 0,9 Hz, 1H), 2,66(s, 3H).

Tổng hợp 2-(4-(4-bromo-3-flophenoxy)-2-clophenyl)-2-metyl oxoaxetat

2,01 g 1-4-(4-bromo-3-flophenoxy)-2-clophenyl)etan-1-on thu được ở đoạn trước được thêm vào và hòa tan trong 11,5 mL DMSO. 4,74 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 56,8 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,2 mL iotometan và khuấy ở 35°C trong 2,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iot dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,36 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Năng suất là 59,8%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,83(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59(dd, J = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 7,02(d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99(dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,90(dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,80(ddd, J = 8,7, 2,7, 1,2 Hz, 1H), 3,96(s, 3H).

Tổng hợp 2-(4-(4-bromo-3-flophenoxy)-2-(clophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl propionat (hợp chất I-40)

1,11 g 2-(4-(4-bromo-3-flophenoxy)-2-clophenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 6 ml DMAc và 0,603 g TMSOB và 0,345 g natri triazol được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được

tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,365 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt. Năng suất là 27,2%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,52(dd, J = 8,7, 7,9 Hz, 1H), 7,45(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,81(dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,72(ddd, J = 8,7, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 5,03(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94(d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,88(s, 3H), 3,80(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 41. Tổng hợp Hợp chất I-133

Tổng hợp 1-(4-(3,4-điflophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etan-1-on

1,85 g 2-triflometyl-4-floaxetophenon hòa tan trong 15 ml DMAc và 1,40 g 3,4-điflophenol và 3,81 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và thu được 2,75 g hợp chất tiêu đề dưới dạng chất lỏng dính không màu. Năng suất là 96,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,51(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25-7,15(m, 1H), 7,13(dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,92(ddd, J = 10,7, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,83-6,77(m, 1H), 2,58(s, 3H).

Tổng hợp 2-(4-(3,4-điflophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

2,73 g 1-(4-(3,4-điflorophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)ethan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân và thêm 35 ml DMSO để hòa tan. 6,91 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 8,35 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 1,7 ml iodometan và khuấy ở 35°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa và toluen được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,60 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu vàng nhạt. Năng suất là 51,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,67(d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28-7,20(m, 1H), 7,15(dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,96(ddd, J = 10,5, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,87-6,82(m, 1H), 3,95(s, 3H).

Tổng hợp 2-(4-(3,4-điflophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)metyl acrylat

Sau khi 1,59 g 2-(4-(3,4-điflophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trên được hòa tan trong 17,6 mL đicloetan và để nguội đến -15°C , hỗn hợp được nhỏ giọt bằng 6,3 mL (1,4 M) dung dịch trimetylalumin-hexan trong 6 phút. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, hỗn hợp này được thêm dung dịch chứa nước axit clohydric và được chiết xuất bằng clorofom. Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric, nước và dung dịch muối bão hòa, lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Dung dịch này được hòa tan trong 15 ml toluen, thêm 426 mg axit sulfuric 98% và hồi lưu trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch này được nhỏ giọt vào dung dịch chứa nước bicacbonat natri bão hòa và rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 10/1), vì vậy thu được 0,757 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Năng suất là 77,9%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,28(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,14(m, 1H), 7,10(dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,91(ddd, J = 10,9, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,83-6,77(m, 1H), 6,60(d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,77(d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,76(s, 3H).

Tổng hợp 2-(4-(3,4-điflophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl propanoat (hợp chất I-133)

Sau khi 0,726 g 2-(4-(3,4-điflophenoxy)-2-(triflometyl)phenyl)metyl acrylat được tổng hợp ở đoạn trước được hòa tan trong 4,6 ml axetonitril và 4,6 ml metanol và để nguội trong bình đá, hỗn hợp này được thêm 532 mg tá chất hydro peroxit ure và 258 mg kali

cacbonat và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, axit clohydric đậm đặc 2N được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa, lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Dung dịch này được hòa tan trong 5 mL DMF, thêm 130 mg triazol và 170 mg triazol natri khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sau đó sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), nhờ đó thu được 0,187 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 79,4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,11(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,64(d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38(d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,22-7,15(m, 1H), 7,06(dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,89(ddd, J = 10, 7, 6, 6, 2, 9 Hz, 1H), 5,08(d, J = 14, 1 Hz, 1H), 4,76(s, 1H), 4,72(d, J = 14, 1 Hz, 1H), 3,79(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 42. Tổng hợp Hợp chất IIIc-4

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(quinolin-6-yloxy)phenyl)etan-1-on

1,01 g 2-clo-4-floaxetophenon hòa tan trong 10 ml NMP và 1,02 g 6-quinolinol và 2,46 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 80°C trong 3,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit 2N, nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 2/3), nhờ đó thu được 1,19 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Sản lượng là 68,1 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,91(dd, J = 4, 2, 1, 7 Hz, 1H), 8,16(d, J = 9, 1 Hz, 1H), 8,09(dd, J = 8, 4, 1, 7 Hz, 1H), 7,68(d, J = 8, 6 Hz, 1H), 7,48(dd, J = 9, 1, 2, 7 Hz, 1H), 7,43(dd, J = 8, 4, 4, 2 Hz, 1H), 7,39(d, J = 2, 7 Hz, 1H), 7,08(d, J = 2, 4 Hz, 1H), 6,99(dd, J = 8, 6, 2, 4 Hz, 1H), 2,67(s, 3H).

Tổng hợp 2-(2-clo-4-(quinolin-6-yloxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

1,18 g 1-(2-clo-4-(quinolin-6-yloxy)phenyl)etan-1-on thu được ở đoạn trước được thêm vào và hòa tan trong 15 mL DMSO. 3,24 g iot được thêm vào hỗn hợp và

được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 3,84 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 0,8 ml g iodometan và khuấy ở 35°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, iốt dư được làm nguội bằng dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Chất rắn được lọc được chất bằng toluen và thêm vào dung dịch trước đó. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), nhờ đó thu được 242 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng màu cam nhạt. Sản lượng là 17,8%.

Tổng hợp 2-(2-clo-4-(quinolin-6-yloxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl propionat (hợp chất IIIc-4)

239 mg 2-(2-clo-4-(quinolin-6-yloxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 2,1 ml DMAc và 148 mg TMSOB và 83,1 mg natri triazol được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và sau đó dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, clorofom/methanol = 20/1) và sau đó được tinh thể hóa lại từ etyl axetat, vì vậy thu được 37,4 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 12,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,89(dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,13(d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,08(d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,46(dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,45(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42(dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,33(d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,04(d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,97(s, 1H), 4,97(d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,81(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 43. Tổng hợp Hợp chất III d-1

Tổng hợp 1-(2-clo-4-(naphthalen-1-yloxy)phenyl)etan-1-on

1,20 g 2-triflometyl-4-floaxetophenon hòa tan trong 10 ml NMP và 1,21 g 1-naphthol và 2,96 g xesi cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và thu được 1,37 g hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. Sản lượng là 58,7%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99(d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,92(d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75(d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63(d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,57-7,44(m, 3H), 7,14(dd, $J = 7,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,01(d, $J = 2,4$ Hz), 6,89(dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz), 2,64(s, 3H).

Tổng hợp 2-(2-clo-4-(naphthalen-1-yloxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat

1,36 g 1-(2-clo-4-(naphthalen-1-yloxy)phenyl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân và thêm 15 mL DMSO để hòa tan. 3,48 g iod được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 4,09 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 0,95 ml iodometan và khuấy ở 35°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 7/1), nhờ đó thu được 1,07 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt. Sản lượng là 69,0%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92(d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,80(d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,79(d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58-7,47(m, 3H), 7,18(d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,99(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,95(dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,94(s, 3H).

Tổng hợp 2(2-clo-4-(naphthalen-1-yloxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl propionat (hợp chất IIIId-1)

2-(2-clo-4-(naphthalen-1-yloxy)phenyl)-2-metyl oxoaxetat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 6 ml DMAc và 0,641 g TMSOB và 0,368 g natri triazol được thêm vào

hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong bình 50°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ba lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/3), vì vậy thu được 0,368 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 27,9%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,02(brd, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01(s, 1H), 7,99(brd, J = 9,3 Hz, 1H), 7,88(s, 1H), 7,70(d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57-7,47(m, 2H), 7,44(dd, J = 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,39(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01(d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86(dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02(d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,92(d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,86(s, 1H), 3,79(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 44. Tổng hợp Hợp chất IIIf-2

Tổng hợp 1-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)etan-1-on

0,998 g 2-clo-5-axetyl pyridin có bán trên thị trường được hòa tan trong 13 ml DMF và 0,908 g 4-clophenol và 2,51 g kali cacbonat được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 80°C trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, etyl axetat được thêm vào hỗn hợp và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, clorofom/etyl axetat = 50/1), nhờ đó thu được 1,33 g hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Năng suất là 83,9%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,74(d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29(dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,40(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00(d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,57(s, 3H).

Tổng hợp 2-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)-2-metyl oxoaxetat

1,00 g 1-(6-(4-clophenoxy)pyridine-3-yl)etan-1-on được tổng hợp ở đoạn trước được cân và thêm 6 ml DMSO để hòa tan. 3,26 g iot được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ trong bếp gia nhiệt dầu. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để nguội đến 60°C, thêm 3,93 g kali cacbonat và khuấy ở 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến 35°C, thêm 0,303 mL iodometan và khuấy ở 35°C

trong 2,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, 60 ml dung dịch chứa nước natri sulfit bão hòa được thêm vào hỗn hợp, và dung dịch kết tủa được lọc bằng xelit. Lớp hữu cơ của dung dịch được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng toluen. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa sạch bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 5/1), nhờ đó thu được 0,156 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng nhạt. Năng suất là 51,3%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,88(dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,38(dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,39(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11(d, J = 8,9 Hz), 7,04(dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 3,97(s, 3H).

Tổng hợp 2-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)metyl acrylat

24,7 mg natri hydrua được cân trong bình 20 mL, được lắng bằng hexan, và được tạo huyền phù trong 1 mL DMSO. Sau khi 0,270 mg metyltriphenylphosphin iot được thêm vào hợp chất và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, 0,148 g metyl 2-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)-2-oxoaxetat được tổng hợp ở đoạn trước được hòa tan trong 1,5 ml DMSO và nhỏ giọt trong 2 phút, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được thêm axit clohydric 1 mol/L và chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sấy khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 5/1), nhờ đó thu được 55,1 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Năng suất là 37,6%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,20(d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,79(dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,36(d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09(d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92(d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,43(d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,92(d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,83(s, 3H).

Tổng hợp 2-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)oxiran-2-metyl cacboxylat

Sau khi 55,1 mg 2-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)metyl acrylat được tổng hợp ở đoạn trước được hòa tan trong 0,5 ml axetonitril và 0,5 ml metanol, hỗn hợp này được thêm 56,7 mg tá chất hydro peroxit ure (UHP) và 25,9 mg kali cacbonat trong môi trường làm nguội bằng bình đá và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi

hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa, lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất. Dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 3/1), nhờ đó thu được 28,7 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng không màu. Năng suất là 49,4%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,31(d, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,85(dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,36(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,09(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93(dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 3,80(s, 3H), 3,46(d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,97(d, J = 6,3 Hz, 1H).

Tổng hợp
2-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl
propionat (hợp chất IIIf-2)

28,7 mg 2-(6-(4-clophenoxy)pyridin-3-yl)oxiran-2-carboxylat thu được ở đoạn trước được hòa tan trong 0,5 ml DMF và 7,4 mg triazol và 9,6 mg triazol natri được thêm vào hỗn hợp và khuấy ở 50°C trong 40 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và được chiết xuất bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa và sau đó sấy khô bằng natri sulfat khan. Sau khi dung môi được chưng cất, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 1/5), nhờ đó thu được 23,7 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 67,4%.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,47(d, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,18(s, 1H), 8,01(dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,91(s, 1H), 7,37(d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,08(d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96(dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 4,99(d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,45(s, 1H), 4,40(d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,84(s, 3H).

Ví dụ tổng hợp 45. Tổng hợp Hợp chất I-63

Tổng hợp
2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-metoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propinat (I-63)

Sau
2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propinat được tổng hợp ở Ví dụ Tổng hợp 11 được hòa tan trong 1 ml DMF và xesi cacbonat và iodometan

được thêm vào hỗn hợp và khuấy. Sau 3 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào dung dịch và dung dịch được chiết xuất bằng clorofom. Chiết xuất được rửa bằng nước và rửa bằng dung dịch muối bão hòa. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được sản phẩm nguyên liệu lỏngazol màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, hexan/etyl axetat = 9/ 1@0/1), thu được hợp chất tiêu đề.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,71(s,1H),7,67(s,1H),7,33(d,J = 9,2 Hz,2H),7,10(d,J = 8,8 Hz,1H),6,99-6,94(m,3H),6,71(dd,J = 8,8,2,8 Hz,1H),5,03(d,J = 15,2 Hz,1H),4,99(d,J = 14,8 Hz,1H),3,85(s,3H),3,53(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 46. Tổng hợp Hợp chất I-440

Tổng hợp hợp
N-benzyl-2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop
anamit (I-440)

Sau khi 91 mg hợp chất (I-1) được tổng hợp ở Ví dụ tổng hợp 5 được hòa tan trong 1 mL DMF, hỗn hợp được thêm 30 mg benzylamin, 77 mg 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metyl morpholini clorua hydrat hóa (DMT-MM) và để ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ và sau đó khuấy trong 12 giờ và để lại trong 12 giờ. Sau khi dung môi được chưng cất, hỗn hợp này được thêm nước và được chiết xuất bằng clorofom, sấy khô bằng natri sulfat khan, sản phẩm nguyên liệu thu được bằng cách chưng cất dung môi được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, clorofom: metanol = 39: 1) để thu được 12,2 mg hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn không màu. Năng suất là 12%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,24(s,1H),7,95(t,J = 6 Hz,1H),7,73(s,1H),7,48(d,J = 2,2 Hz,2H),7,44(d,J = 8,8 Hz,1H),7,28(t,J = 7,0 Hz,2H),7,22(d,J = 7,4 Hz,2H),7,21(t,J = 9,3 Hz,1H),7,08(d,J = 2,5 Hz,1H),7,04(d,J = 8,9 Hz,2H),6,86(dd,J = 8,8,2,5 Hz,1H),6,80(s,1H),5(d,J = 14,3 Hz,1H),4,91(d,J = 14,4 Hz,1H),4,28(dd,J = 14,9,6,3 Hz,1H),4,20(dd,J = 15,5,9 Hz,1H).

Ví dụ tổng hợp 47. Tổng hợp Hợp chất I-64

Tổng hợp metyl
2-axetoxy-2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (I-1)

83,0 mg hợp chất (I-1) được tổng hợp trong Ví dụ Tổng hợp 5 và 0,2 mL pyridin được thêm vào và hòa tan trong bình 10 ml, và 28 μ L axetyl clorua được thêm vào và khuấy. Sau 6 giờ, 2,8 mg N,N-đimetylaminopyridin được thêm vào hỗn hợp và khuấy liên tục. Sau 5 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 107 mgsản phẩm nguyên liệu lỏng màu nâu. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, clorofom: etyl axetat = 72:28 $\rightarrow$ 21:79), thu được 7,7 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 5,6%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81(s,1H),7,54(s,1H),7,34(d,J = 8,9 Hz,2H),7,28(d,J = 9,0 Hz,1H),7,00-6,94(m,3H),6,77(dd,J = 9,0,2,6 Hz,1H),5,38(d,J = 15,1 Hz,1H),5,28(d,J = 15,1 Hz,1H),3,84(s,3H),2,24(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 48. Tổng hợp Hợp chất I-441

Tổng hợp metyl
2-(2-clo-4-(4-clophenoxy)phenyl)-2-((phenylcacbamoyl)oxy)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (hợp chất I-441)

Sau khi 82,2 mg hợp chất (I-1) được tổng hợp trong Ví dụ Tổng hợp 5 và 0,2 mL N,N-đimetylformamit được thêm vào và hòa tan trong bình cô quay chân không 10 ml, hỗn hợp được thêm 26 μ L phenyl isoxyanat và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 7,5 giờ, dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp để ngừng phản ứng và hỗn hợp được chiết xuất bằng toluen ba lần. Chiết xuất được rửa bằng nước một lần và sau đó rửa bằng dung dịch muối bão hòa một lần. Sau khi chiết xuất được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất để thu được 114 mgsản phẩm nguyên liệu rắn màu trắng. Bằng cách tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (clorofom: etyl axetat = 100:0 $\rightarrow$ 70:30), thu được 16,1 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. Năng suất là 15%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ :

7,79(s,1H),7,77(s,1H),7,44-7,31(m,7H),7,16-7,10(m,2H),7,00-6,94(m,3H),6,78(br,1H),5,50(d, $J = 15,1$ Hz,1H),5,42(d, $J = 15,1$ Hz,1H),3,87(s,3H).

Ví dụ tổng hợp 49. Tổng hợp hợp chất I-442

Tổng	hợp	metyl
2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-2-(2-cloro-4-(4-clophenoxy)phenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (hợp chất I-442)		

81,6 mg hợp chất (I-1) được tổng hợp trong Ví dụ Tổng hợp 5 được hòa tan trong 0,2 mL N,N-đimetylformamit và dung dịch được thêm 11,0 mg natri hydroxide, 92 μL di-tert-butyl dicacbonat và 5,6 mg đimetylaminopyridin và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được thêm dung dịch chứa nước bicacbonat natri bão hòa, được chiết xuất bằng toluen và rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silic oxit (clorofom/etyl axetat) để thu được 105 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Năng suất là 100%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7,77(s,1H),7,69(s,1H),7,35(d, $J = 9$, Hz,1H),7,33(d, $J = 8,9$ Hz,2H),6,98-6,94(m,1H),6,96(d, $J = 8,9$ Hz,2H),6,77(dd, $J = 9,0,2,6$ Hz,1H),5,39(d, $J = 15,1$ Hz,1H),5,34(d, $J = 15,1$ Hz,1H),3,84(s,3H),1,54(s,9H).

Ví dụ tổng hợp 50. Tổng hợp hợp chất I-54

Tổng	hợp	metyl
2-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-2-(2-cloro-4-(4-clophenoxy)phenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (hợp chất I-54)		

75,0 mg hợp chất (I-1) được tổng hợp trong Ví dụ Tổng hợp 5 được cân trong ống phản ứng chịu áp suất, và thêm 4 ml metylamin 2 mol/L và hỗn hợp này được phản ứng ở 80°C trong 21 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 8 ngày. Sau khi phản ứng kết thúc, dung môi và amin dư được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silic oxit (clorofom/etyl axetat = 15/1) để thu được 9,0 mg hợp chất tiêu đề là chất lỏng dính không màu. Năng suất là 12%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10(s,1H),7,93(s,1H),7,49(d,J = 8,8 Hz,1H),7,34(d,J = 8,9 Hz,2H),7,00(d,J = 2,6 Hz,1H),6,96(d,J = 8,9 Hz,2H),6,82(dd,J = 8,8,2,6 Hz,1H),6,56(brq,J = 5,0 Hz,1H),5,38(s,1H),5,12(d,J = 14,1 Hz,1H),5,04(d,J = 14,1 Hz,1H),2,78(d,J = 5,0 Hz,3H).

<Ví dụ điều chế>

Hydrat và nhũ tương được điều chế như sau bằng cách sử dụng dẫn xuất azol bất kỳ được tổng hợp như mô tả trong tài liệu này.

Ví dụ điều chế 1 (chất thấm nước)

21,4 phần dẫn xuất azol

2 phần natri lauryl sulfat

5 phần muối natri của phần ngưng formalin axit sulfonic alkyl naphtalen

0,2 phần kẽm stearat

3 phần cacbon trắng và

68,4 phần sét

được nghiền thành bột và trộn để điều chế chất thấm nước, được sử dụng pha loãng với nước.

Ví dụ điều chế 2 (nhũ tương)

5,4 phần dẫn xuất azol

3,7 phần polyoxyalkylen alkyl ete · alkylbenzen sulfonic axit muối kim loại · hỗn hợp alkylbenzen

11,2 phần polyoxyalkylen alkyl ete và

47,8 phần N,N-đimetyloctanamit · N,N-đimetylđecanamit

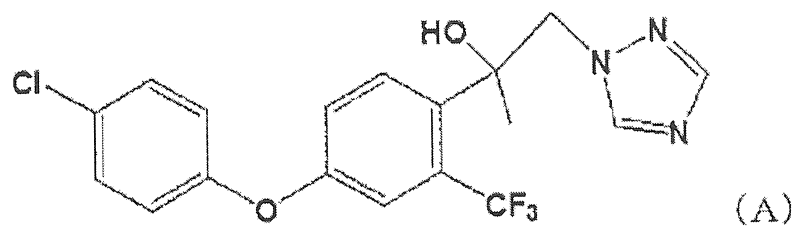
31,9 phần este metyl axit béo đậu nành

được trộn đều và hòa tan để điều chế nhũ tương.

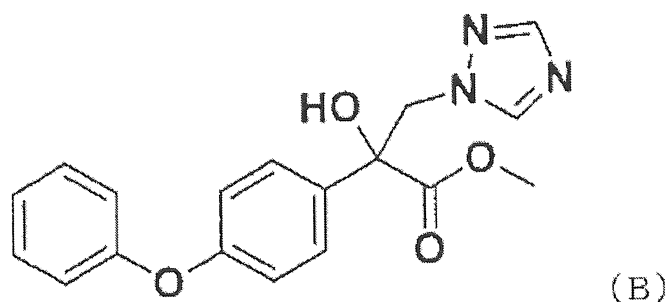
Ví dụ thí nghiệm 1: Thí nghiệm hoạt tính kháng khuẩn trên vi khuẩn gây bệnh cây trồng

Bằng thí nghiệm đĩa petri, đặc tính kháng khuẩn của hợp chất theo phương án kháng các mầm bệnh trên cây trồng khác nhau. Hợp chất đối chứng A và hợp chất đối chứng B được tổng hợp theo ví dụ sản xuất ở trên được sử dụng như hợp chất đối chứng. Hợp chất đối chứng A là hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế 1 và được biểu thị bằng công thức hóa học (A) sau đây. Ngoài ra, hợp chất đối chứng B là hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế 2 và được biểu thị bằng công thức hóa học (B) sau đây.

[Công thức hóa học 23]



[Công thức hóa học 24]



Sau khi tiệt trùng trong nồi hấp, hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong dimetyl sulfoxit để có nồng độ chất được xác định trước trong môi trường PDA (môi trường khoai tây-dextroza-thạch) được làm nguội đến khoảng 60°C, và 1% (V/V) được thêm vào môi trường PDA. Các hợp chất được trộn đều sao cho nồng độ chất đồng nhất

trong môi trường PDA và môi trường được đổ vào đĩa petri để chuẩn bị môi trường giàn mỏng có chứa các hợp chất theo sáng chế.

Mặt khác, hệ mầm bệnh cây trồng khác nhau được nuôi cấy trước đây trên môi trường PDA được đục lỗ bằng thiết bị đục lỗ có đường kính 4 mm và được cấy truyền vào chất nói trên có chứa môi trường giàn mỏng. Sau khi nuôi cấy trong một khoảng thời gian xác định trước và ở nhiệt độ theo Bảng 2, đường kính của hệ trên đĩa được xử lý bằng thuốc được đo. So với đường kính của hệ trên đĩa phẳng không được xử lý không chứa thuốc, tỷ lệ ức chế kéo dài hệ sợi nấm (%) được tính theo Công thức sau.

$$R = 100 (dc-dt)/dc$$

(Trong phương trình trên, R = tỷ lệ ức chế kéo dài hệ sợi nấm (%), đường kính hệ trên đĩa không được xử lý, dt = đường kính hệ trên đĩa được xử lý thuốc)

Các kết quả thu được được đánh giá theo 5 giai đoạn theo các tiêu chí minh họa ở Bảng 9. Chỉ số kháng khuẩn càng lớn, đặc tính kháng khuẩn càng tốt.

[Bảng 9]

Tỷ lệ ức chế kéo dài hệ sợi nấm	Chỉ số kháng khuẩn
80% hoặc hơn	5
Dưới 80 % và 60 % hoặc trên	4
Dưới 60 % và 40 % hoặc trên	3
Dưới 40 % và 20 % hoặc trên	2
Dưới 20 %	1

Ví dụ thí nghiệm A: *Fusarium graminearum*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Fusarium graminearum* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-23, I-25, I-24, I-47, I-48, I-7, I-29, I-236, I-130, I-234, I-128, I-40, I-133 và IIId-1 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Ngược lại, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 3. Ngoài ra, ở mức 1,25 mg/L, hợp chất đối chứng A

có chỉ số kháng khuẩn là 4, trong khi các hợp chất I-1, I-25, I-122 và I-130 có chỉ số kháng khuẩn là 5.

Ví dụ thí nghiệm B: *Pyrenophora teres*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Pyrenophora teres* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất đối chứng A có chỉ số kháng khuẩn là 2, trong khi các hợp chất I-1, I-228, I-3, I-27, I-29, I-236 và I-130 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Tại điểm này, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 2.

Ví dụ thí nghiệm C: *Pyricularia oryzae*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Pyricularia oryzae* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-7, I-29, I-31, I-236, I-130, II-1, và IIIc-1 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Tại điểm này, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 2. Ngoài ra, ở mức 0,63 mg/L, hợp chất đối chứng A có chỉ số kháng khuẩn là 3, trong khi các hợp chất I-1, I-122 và I-228 có chỉ số kháng khuẩn là 5.

Ví dụ thí nghiệm D: *Gaeumannomyces graminis*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Gaeumannomyces graminis* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ -1, I-122, I-228, I-334, I-2, I-5, I-18, I-19, I-20, I-21, I-23, I-24, I-25, I-26, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-7, I-29, I-35, I-33, I-31, I-236, I-130, II-1, IIIb-9 và IIIc-1 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Ngoài ra, ở 0,08 mg/L, hợp chất đối chứng A có chỉ số kháng khuẩn là 3 và hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 1, trong khi các hợp chất I-1, I-23, I-25, I-122, I-128, I-27, I-29, I-236 và I-130 có chỉ số kháng khuẩn là 5.

Ví dụ thí nghiệm E: *Ustilago nuda*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Ustilago nuda* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-1, I-122, I-228, I-334, I-19, I-20, I-21, I-25, I-27, I-7, I-29, I-236 và I-130 có chỉ số kháng khuẩn

là 5. Tại điểm này, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 1. Ngoài ra, ở mức 1,25 mg/L, hợp chất đối chứng A có chỉ số kháng khuẩn là 3, trong khi các hợp chất I-1, I-122, I-228, I-334, I-236 và I-130 có chỉ số kháng khuẩn là 5.

Ví dụ thí nghiệm F: *Rhizoctonia solani*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Rhizoctonia solani* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-5, I-6, I-22, I-334, I-27, I-236 và I-130 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Tại điểm này, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 2.

Ví dụ thí nghiệm G: *Sclerotinia sclerotiorum*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Sclerotinia sclerotiorum* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-1, I-122, I-228, I-334, I-18, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-27, I-47, I-48, I-7, I-29, I-33, I-31, I-236, I-130 và IIIc-1 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Tại điểm này, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 2.

Ví dụ thí nghiệm H: *Microdochium nivale*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Microdochium nivale* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-122, I-228, I-21, I-25, I-52, I-27, I-47, I-48, I-29, I-236 và I-130 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Tại điểm này, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 1.

Ví dụ thí nghiệm I: *Gibberella fujikuroi*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Gibberella fujikuroi* theo phương pháp được mô tả ở trên.

Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-1, I-122, I-228, I-334, I-19, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-27, I-47, I-48, I-7, I-29, I-31, I-236, I-130 và IIIc-1 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Tại điểm này, hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 2.

Ví dụ thí nghiệm J: *Zymoseptoria tritici*

Thí nghiệm kháng khuẩn được thực hiện sử dụng *Zymoseptoria tritici* theo phương pháp được mô tả ở trên. Theo chất được thí nghiệm 5 mg/L, hợp chất bất kỳ I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-52, I-47, I-7, I-29, I-236, I-130 và IIIc-1 có chỉ số kháng khuẩn là 5. Tại thời điểm này, hợp chất đối chứng A có chỉ số kháng khuẩn là 4 và hợp chất đối chứng B có chỉ số kháng khuẩn là 1.

[Nhiệt độ nuôi cấy và ngày nuôi cấy mầm bệnh]

[Bảng 10]

Viết tắt	Tên mầm bệnh	Ion nhiệt độ nuôi cấy	Ngày nuôi cấy (ngày)
<i>F.g</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	25	3
<i>p.t</i>	<i>Pyrenophora teres</i>	25	3
<i>P.o</i>	<i>Pyricularia oryzae</i>	25	7
<i>G.g</i>	<i>Gaeumannomyces graminis</i>	20	3
<i>U.n</i>	<i>Ustilago nuda</i>	25	7
<i>R.s</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	25	1
<i>M.n</i>	<i>Microdochium nivale</i>	25	3
<i>G.f</i>	<i>Gibberella fujikuroi</i>	25	3
<i>Z.t</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>	25	14

Ví dụ thí nghiệm 2: Thí nghiệm tác dụng đối chứng *Puccinia recondite*

Các hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong axeton để có nồng độ thuốc được xác định trước và 5% (V/V) được thêm vào nước trao đổi ion có chứa Gramin S (nồng độ cuối cùng là 60 ppm của Gramin S). Thuốc dạng lỏng đã được điều chế được phun trên lúa mì giai đoạn lá thứ hai (giống: nông nghiệp số 61) được trồng trong chậu nhựa hình chữ nhật (6 cm × 6 cm) ở tốc độ 1000 L/hecta (khu vực được xử lý thuốc). Ngoài ra, khu vực chưa được xử lý đã được điều chế trong đó nước trao đổi ion (nồng độ cuối cùng là 60 ppm của Gramin S) chứa 5% axeton không chứa hợp chất được phun trên lúa mì. Sau khi phun, dung dịch phun lên lá lúa mì được làm khô bằng không khí và

chất lỏng bào tử (được điều chỉnh thành 200 bào tử/trường nhìn, Gramin S 60 ppm) của vi khuẩn gây bệnh puccinia recondite được cấy truyền bằng cách phun và giữ 48 giờ trong điều kiện độ ẩm cao 25°C. Vì vậy, lá lúa mì được theo dõi trong nhà kính. Vào 14 ngày sau khi cấy truyền, tỷ suất bệnh puccinia recondite đã được kiểm tra và giá trị đối chứng được tính theo Công thức sau.

Giá trị đối chứng (%) = $(1 - \text{tỷ suất bệnh trung bình của diện tích được điều trị thuốc} / \text{tỷ suất bệnh trung bình của diện tích không được điều trị thuốc}) \times 100$

Ngoài ra tỷ suất bệnh được xác định dựa trên Bảng 11.

[Bảng 11]

Thang đo mức độ thiệt hại do bệnh gỉ sắt từ ông Peterson

Tỷ suất bệnh	Tỷ lệ diện tích bệnh
0	Một không bệnh
0,5	Một dưới 1%
1	Một 1% hoặc trên và dưới 5%
2	Một 5% hoặc trên và dưới 10%
3	Một 10% hoặc trên và dưới 30%
4	Một 30% hoặc trên và dưới 50%
5	Một 50% hoặc hơn

Theo các thí nghiệm trên, ví dụ, ở nồng độ 100 g/hecta, hợp chất bất kỳ II-1, I-122, I-228, I-334, I-2, I-5, I-20, I-22, I-23, I-25, I-26, I-19, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-29, I-31, II-1 và IIb-9 có giá trị đối chứng là 70% trở lên.

Ngoài ra, ở mức 3,13 g/hecta, giá trị đối chứng của hợp chất I-1 là 73% và giá trị đối chứng của I-20 là 80 %, trong khi hợp chất đối chứng A là 20%.

Ví dụ thí nghiệm 3: Kiểm tra hiệu quả kiểm soát bệnh nấm mốc xám dưa chuột

Các hợp chất theo sáng chế được điều chỉnh theo nồng độ được xác định trước (100 g/l) theo Ví dụ thí nghiệm 2 ở dưa chuột lá mầm (giống: Dưa chuột *Sagami Hanjiro*) được trồng bằng chậu nhựa hình chữ nhật (6 cm × 6 cm), và phun với tỷ lệ 1.000 L/hecta. Sau khi sấy khô lá phun bằng không khí, đĩa giấy (đường kính 8 mm) được tẩm dung dịch bào tử nấm mốc xám được đặt và giữ ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện độ ẩm cao.

Vào 4 ngày sau khi cấy truyền, tỷ suất bệnh nấm mốc xám ở dưa chuột đã được kiểm tra và giá trị đối chứng được tính theo Công thức sau.

Giá trị đối chứng (%) = $(1 - \text{tỷ suất bệnh trung bình của diện tích được phun} / \text{tỷ suất bệnh trung bình của diện tích không được phun}) \times 100$

Ngoài ra tỷ suất bệnh được xác định dựa trên Bảng 12.

[Bảng 12]

Tỷ suất bệnh	Tỷ lệ diện tích bệnh
0	Một không bệnh
0,5	Tỷ lệ diện tích điểm bệnh nhỏ hơn 5%
1	Tỷ lệ diện tích điểm bệnh 5% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 10%
2	Tỷ lệ diện tích điểm bệnh 10% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 25%
3	Tỷ lệ diện tích điểm bệnh 25% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 50%
4	Tỷ lệ diện tích điểm bệnh 50% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 80%
5	Tỷ lệ diện tích điểm bệnh 80% hoặc hơn

Trong các thí nghiệm trên, ví dụ, ở nồng độ 100 g/hecta, hợp chất đối chứng B có giá trị đối chứng là 0%, trong khi hợp chất bất kỳ I-1, I-122, I-228, I-334, I-20 và I-25 có giá trị đối chứng từ 90% trở lên.

Ví dụ thí nghiệm 4: Ảnh hưởng tăng trưởng lúa mì bởi phương pháp xử lý hạt và thí nghiệm hiệu quả kiểm soát trên *Puccinia recondite*

Ảnh hưởng tăng trưởng của lúa mì bởi phương pháp xử lý hạt và hiệu quả kiểm soát đối với *Puccinia recondite* được đánh giá. Sau khi hợp chất hòa tan trong DMSO được phết trên hạt lúa mì (giống: nông nghiệp số 61) trong ống nhựa để số lượng là 200 g ai/100 kg hạt, 20 g ai/100 kg hạt, hoặc 2 g ai/100 kg hạt, hạt lúa mì 8 loại hạt được gieo hạt trong chậu 80 cm². Nước cấp thấp hơn được quản lý trong nhà kính, chiều cao cây lúa mì được kiểm tra 16 ngày sau khi gieo hạt, mức độ tăng trưởng (%) so với lúa mì được kiểm tra theo phương trình sau và mức độ tăng trưởng được tính theo công thức sau.

Độ tăng trưởng (%) = (chiều cao cây trong diện tích được xử lý thuốc/chiều cao cây trong diện tích chưa được xử lý thuốc) $\times$ 100

Kết quả của mức độ tăng trưởng được minh họa ở Bảng 13 bên dưới.

[Bảng 13]

Hợp chất	I-1	Hợp chất đối chứng A
Số lượng (g ai/100 kg hạt)	20	20
Mức độ tăng trưởng (%)	100	90

Chất lỏng bào tử của mầm bệnh gây ra *Puccinia recondite* (được điều chỉnh thành 200 bào tử/trường nhìn, Gramin S là 60 ppm) được cấy truyền bằng cách phun và giữ trong 48 giờ trong điều kiện độ ẩm cao 25°C. Vì vậy, nó được theo dõi trong nhà kính. Vào 11 ngày sau khi cấy truyền, tỷ suất bệnh *Puccinia recondite* đã được kiểm tra và giá trị đối chứng được tính theo Công thức sau. Tỷ suất bệnh được kiểm tra theo cùng thang điểm với tỷ suất bệnh ở Ví dụ thí nghiệm 2.

Giá trị đối chứng (%) = (1 - tỷ suất bệnh trung bình của diện tích được điều trị thuốc/tỷ suất bệnh trung bình của diện tích không được điều trị thuốc) $\times$ 100

Kết quả của giá trị đối chứng được minh họa ở Bảng 14 bên dưới.

[Bảng 14]

Hợp chất	I-1	Hợp chất đối chứng A
Số lượng (g ai/100 kg hạt)	20	20
Giá trị đối chứng (%)	99	86

Như đã mô tả ở trên, Hợp chất I-1 có tác dụng kiểm soát bệnh tốt hơn so với hợp chất đối chứng A bằng phương pháp xử lý hạt. Người ta cũng thấy rằng ảnh hưởng sinh trưởng trên lúa mì là yếu và độc tố thực vật là yếu.

Ví dụ thí nghiệm 5: Trường thí nghiệm *Septoria tritici*

Thí nghiệm hiệu quả kiểm soát trên *Septoria tritici* đã được thử nghiệm trong lĩnh vực thí nghiệm ở Vương quốc Anh sử dụng nhũ tương (được điều chế theo Ví dụ điều chế 2) có chứa hợp chất (I-1) và hợp chất đối chứng A làm hoạt chất. Lượng chất chứa trong mỗi nhũ tương được điều chỉnh theo lượng minh họa trong Bảng 15 và được phun hai lần trong các giai đoạn tăng trưởng BBCH 31-32 và 37-39 (200 L/hecta). Mức độ nghiêm trọng của lá cờ và lá thứ hai được đánh giá sau 50 ngày trôi qua sau lần phun thứ hai. Giá trị đối chứng được tính từ mức độ nghiêm trọng trung bình của lá cờ và lá thứ hai.

Giá trị đối chứng (%) = $(1 - \text{độ nghiêm trọng trung bình của diện tích được điều trị thuốc} / \text{độ nghiêm trọng trung bình của diện tích không được điều trị thuốc}) \times 100$

Các kết quả trên được trình bày trong Bảng 15 bên dưới.

[Bảng 15]

Hợp chất thí nghiệm	Liều	Giá trị đối chứng
Hợp chất (I-1)	150	93
Hợp chất (I-1)	90	92
Hợp chất đối chứng A	150	88

Như đã mô tả ở trên, người ta tiết lộ rằng nhũ tương chứa hợp chất I-1 là hoạt chất có giá trị kiểm soát cao hơn đối với *septoria tritici* so với nhũ tương chứa hợp chất đối chứng A là hoạt chất.

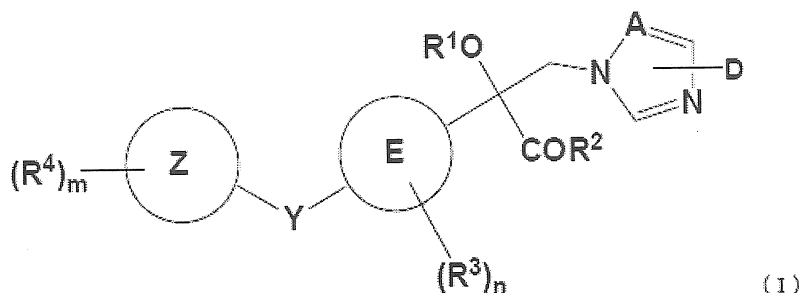
[Tính ứng dụng trong ngành]

Dẫn xuất azol theo sáng chế có thể được sử dụng phù hợp như là hoạt chất của thuốc trừ sâu nông nghiệp và trồng trọt, chất điều hòa sinh trưởng thực vật và chất bảo vệ vật liệu công nghiệp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu thị theo công thức chung (I) sau đây hoặc muối N-oxit hoặc muối hóa nông được dụng của nó:

[Công thức hóa học 1]



[trong công thức chung (I),

A là N;

D là hydro;

R^1 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkenyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkynyl, hoặc $COXR^5$;

trong đó R^5 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkynyl;

X là liên kết đơn, -O-, hoặc $-NR^6$ -;

R^6 là hydro, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkynyl; và R^5 và R^6 có thể tạo thành vòng;

R^2 là $-OR^7$ hoặc $-NR^8R^9$;

trong đó R^7 , R^8 và R^9 là mỗi hydro độc lập, nhóm C_1 - C_6 -alkyl, nhóm C_2 - C_6 -alkenyl, nhóm C_2 - C_6 -alkynyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl, nhóm C_3 - C_8 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl, nhóm phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc nhóm phenyl- C_2 - C_4 -alkynyl và R^8 và R^9 có thể tạo thành vòng,

nhóm béo trong R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 có thể có 1, 2, 3 hoặc số tối đa có thể của cùng một nhóm hoặc khác nhóm R^a và R^a được lựa chọn độc lập từ nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, và nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy;

R^4 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm phenyl, nhóm phenyl-oxy, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, nhóm C_1 - C_4 -alkylamino, nhóm C_1 - C_4 -dialkylamino, nhóm C_1 - C_4 -alkylacylamino, -SOR¹⁰ hoặc -SF₅;

nhóm cycloalkyl phần hoặc các phần nhóm phenyl trong R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 hoặc phần nhóm phenyl trong R^4 có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc số tối đa có thể của cùng một nhóm hoặc khác nhóm R^b và R^b được lựa chọn độc lập từ nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl và nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy;

R^3 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm phenyl, nhóm phenyl-oxy, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, -SOR¹⁰ hoặc -SF₅;

trong đó R^{10} là nhóm C_1 - C_4 -alkyl hoặc nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl;

E là nhóm phenyl hoặc dị vòng 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N;

n R^3 được liên kết đến bất cứ vị trí thay thế nào;

khi E là nhóm phenyl, thì n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, và khi E là dị vòng 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử N, thì n là 0, 1 hoặc 2;

Y là nguyên tử oxy, liên kết đến vị trí bất kỳ của E;

Z là nhóm hydrocarbon thơm là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, hoặc dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh hoặc dị vòng 9 cạnh hoặc 10 cạnh được tạo thành từ 2 vòng, chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ O, N và S; và

m R⁴ được liên kết đến vị trí thay thế bất kỳ;

khi Z là nhóm hydrocarbon thơm thì m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5 và khi Z là dị vòng thì m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4].

2. Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm 1, trong đó theo công thức chung (I),

R¹ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl, nhóm C₂-C₆-alkynyl, hoặc COXR⁵;

R² là -OR⁷;

R⁵ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆-alkynyl;

R⁶ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl, nhóm C₂-C₆-alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆-alkynyl;

R³ là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-haloalkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, -SOR¹⁰, hoặc -SF₅; và

R⁴ là nhóm halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-haloalkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, nhóm C₁-C₄-haloalkoxy, nhóm C₁-C₄-alkylamino, nhóm C₁-C₄-dialkylamino, nhóm C₁-C₄-alkylacylamino, -SOR¹⁰ hoặc -SF₅.

3. Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó theo công thức chung (I),

R¹ là hydro, nhóm C₁-C₆-alkyl hoặc COXR⁵;

R⁵ là hydro hoặc nhóm C₁-C₆-alkyl;

R⁶ là hydro;

R³ là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄-alkyl, nhóm C₁-C₄-haloalkyl, nhóm C₁-C₄-alkoxy, -SOR¹⁰, hoặc -SF₅; và

R^4 là nhóm halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy, nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy, nhóm C_1 - C_4 -alkylamino, nhóm C_1 - C_4 -dialkylamino, nhóm C_1 - C_4 -alkylacylamino, $-SOR^{10}$ hoặc $-SF_5$.

4. Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó theo công thức chung (I),

R^1 là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

R^7 là nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

R^3 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy; và

R^4 là nhóm halogen, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 -alkyl, nhóm C_1 - C_4 -haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 -alkoxy hoặc nhóm C_1 - C_4 -haloalkoxy.

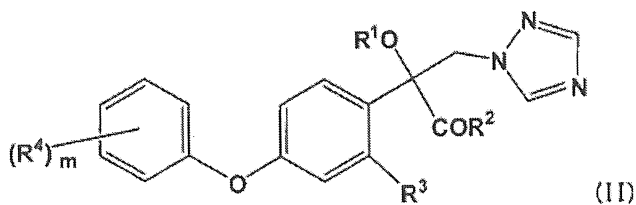
5. Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó theo công thức chung (I), E là nhóm phenyl.

6. Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 5, trong đó công thức chung (I), Z là nhóm phenyl, nhóm naphtyl, hoặc dị vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S.

7. Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6, trong đó theo công thức chung (I), Z là nhóm phenyl.

8. Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất được biểu thị bởi công thức chung (II):

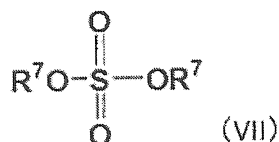
[Công thức hóa học 2]



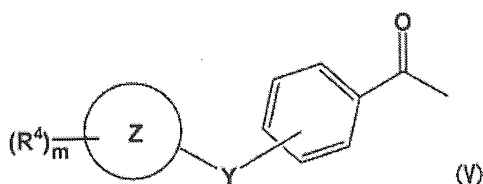
9. Phương pháp sản xuất hợp chất hoặc muối của hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 8, được biểu thị bởi công thức chung (I) ở trên,

trong đó phương pháp này bao gồm bước chuyển đổi hợp chất được biểu thị bởi công thức chung (V) thành hợp chất được biểu thị bởi công thức chung (VI) bằng cách sử dụng dialkyl sulfat, mà chất này lại được biểu thị bằng công thức chung (VII) hoặc R^7 -LG trong đó LG nhóm rời chuyển có thể thay thế nhân, iot và cacbonat trong dimetyl sulfoxit.

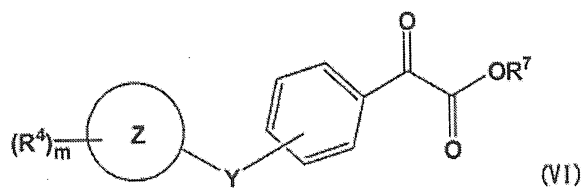
[Công thức hóa học 3]



[Công thức hóa học 4]



[Công thức hóa học 5]



10. Phương pháp sản xuất theo điểm 9, trong đó LG trong R^7 -LG là nhóm halogen.

11. Phương pháp sản xuất để sản xuất hợp chất được biểu thị theo công thức chung (VI) được mô tả ở trên theo điểm 9,

trong đó phương pháp bao gồm bước chuyển đổi hợp chất được biểu thị bởi công thức chung (V) thành hợp chất được biểu thị bởi công thức chung (VI) sử dụng R^7 -LG,

trong đó LG nhóm rời chuyển có thể thay thế nhân, iot và cacbonat trong dimetyl sulfoxit.

12. Hóa chất nông nghiệp hoặc trồng trọt bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, được trình bày theo công thức chung (I) theo mô tả trên, như là một hoạt chất.

13. Chất bảo vệ vật liệu công nghiệp bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, được trình bày theo công thức chung (I) theo mô tả trên, như là một hoạt chất.