



(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)



1-0035852

(51)⁷ C07D 213/74; A01N 43/78; A01P 7/02; (13) B
C07D 417/06; C07D 401/06; A01N
43/40; A01P 7/04

(21) 1-2019-05795

(22) 24/08/2012

(62) 1-2014-00966

(86) PCT/JP2012/071399 24/08/2012

(87) WO/2013/031671 A1 07/03/2013

(30) PCT/JP2011/069352 26/08/2011 JP; 2012-043880 29/02/2012 JP

(45) 25/05/2023 422

(43) 30/01/2020 382A

(73) MMAG Co., Ltd. (JP)

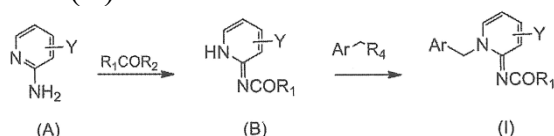
1-19-1, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103-0027 Japan

(72) NAKANISHI Nozomu (JP); FUKUDA Yoshimasa (JP); KITSUDA Shigeki (JP);
OHNO Ikuya (JP).

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

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HỢP CHẤT CÓ CẤU TRÚC 2-
AXYLIMINOPYRIDIN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc 2-axyliminopyridin và có công thức (I) với lượng cần thiết dùng làm thuốc trừ dịch hại ổn định và có chi phí thấp, với điều kiện là phương pháp này bao gồm các bước: axyl hóa nhóm amino ở vị trí 2 của hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng chất axyl hóa, bằng cách đó tạo ra hợp chất có công thức (B); và tiếp đó alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí 1 của hợp chất có công thức (B):



trong đó Ar là nhóm phenyl hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh, R_1 là nhóm C_{1-6} alkyl và Y là nguyên tử hydro; nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm C_{1-6} alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm cyano; nhóm formyl; hoặc nhóm nitro.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất thuốc trừ dịch hại mới có cấu trúc 2-axyliminopyridin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cho đến nay, mặc dù nhiều thuốc trừ dịch hại đã được phát triển, người ta vẫn kiểm tìm các chất mới do các vấn đề liên quan đến sự giảm độ nhạy với thuốc, sự tồn dư các tác dụng của thuốc, độ an toàn của thuốc trong sử dụng và các vấn đề tương tự.

Cụ thể, như được thể hiện trong Masaya Matsumura et al., Pest Management Science, 2008, Vol. 64, No. 11, pp. 1115 to 1121 (Tài liệu phi sáng chế 1), việc canh tác lúa nước ở Đông Á và Đông Nam Á hiển nhiên là đang bị thiệt hại do rầy kháng với phần lớn các thuốc trừ dịch hại bao gồm neonicotinoit là imidacloprit, thuốc gốc phenylpyrazol là fipronil và các thuốc tương tự. Do đó, các thuốc đặc hiệu diệt rầy kháng thuốc là được mong đợi. Ngoài ra, cần sản xuất các thuốc mới như vậy với lượng cần thiết làm thuốc trừ dịch hại ổn định và ở chi phí thấp.

Các phương pháp được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Châu Âu số 432600 (tài liệu sáng chế 1), đơn yêu cầu cấp patent Nhật số Hei 05-78323 (tài liệu sáng chế 2), đơn yêu cầu cấp patent Châu Âu số 268915 (tài liệu sáng chế 3) và Botho Kickhofen et al., Chemische Berichte, 1955, Tập 88, trang 1103-1108 (tài liệu phi sáng chế 2) được biết là các phương pháp sản xuất thuốc trừ dịch hại có cấu trúc 2-axyliminopyridin. Tài liệu sáng chế 1 mô tả thuốc diệt cỏ có cùng cấu trúc mạch vòng như cấu trúc mạch vòng được thể hiện trong công thức (I) dưới đây. Tài liệu sáng chế 2 và 3 mô tả thuốc trừ dịch hại có cùng cấu trúc mạch vòng như cấu trúc mạch vòng của hợp chất có công thức (I).

Tài liệu phi sáng chế 2 mô tả hợp chất có cấu trúc mạch vòng tương tự như cấu trúc mạch vòng của hợp chất mà được thể hiện bởi công thức (I), dùng làm hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp.

Tuy nhiên, các phương pháp sản xuất trong các tài liệu sáng chế 1, 2 và 3 và tài liệu phi sáng chế 2 là các phương pháp sản xuất trong đó hợp chất có công thức (Ba), được mô tả dưới đây, được sử dụng làm hợp chất trung gian và không mô tả quá trình sản xuất trong đó hợp chất có công thức (B), được mô tả dưới đây, được sử dụng làm hợp chất trung gian. Hơn nữa, các tài liệu sáng chế 1, 2 và 3 và tài liệu phi sáng chế 2 mô tả các phương pháp sản xuất trong đó hợp chất có công thức (Ba) được sử dụng làm hợp chất trung gian, nhưng không mô tả cụ thể quá trình sản xuất hợp chất có công thức (Ia) được mô tả dưới đây. Ngoài ra, hợp chất N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được mô tả và tính chất vật lý của hợp chất, nghĩa là hệ số khúc xạ $n_D(25,5)$ bằng 1,4818, cũng được mô tả (Hợp chất số 3 trong Bảng 1 của tài liệu sáng chế 2); tuy nhiên, hợp chất này không nằm trong danh sách các hợp chất có hoạt tính trừ dịch (Bảng 2 và 3 của tài liệu sáng chế 2).

Hơn nữa, tài liệu sáng chế 3 mô tả hợp chất N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit và mô tả tính chất vật lý của hợp chất này, nghĩa là, điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 60 đến 62°C (Ví dụ số 12 trong Bảng 7 của tài liệu sáng chế 3). Tuy nhiên, hợp chất này không được liệt kê trong phần ví dụ hợp chất có hoạt tính diệt dịch trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Tài liệu sáng chế 2 hoặc tài liệu sáng chế 3 không mô tả phương pháp cụ thể để điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit.

Ngoài ra, Wladyslaw Pietrzycki, et al., Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1993, Tập 102, Số 11-12, trang 709-717 (tài liệu phi sáng chế 3) mô tả hợp chất N-(pyridin-2(1H)-yliden)-axetamit là tautome của

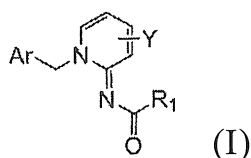
2-axetamit pyridin, nhưng không mô tả phương pháp cụ thể để điều chế tautome, hoặc phương pháp sản xuất dẫn xuất haloaxyl của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đối tượng của sáng chế là thuốc trừ dịch hại có cấu trúc 2-axyliminopyridin và có công thức (I) được mô tả dưới đây, cụ thể là N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit, với lượng cần thiết đối với thuốc trừ dịch hại ổn định và có chi phí thấp.

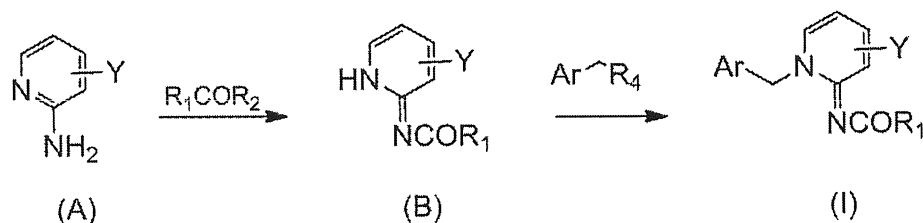
Cụ thể, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, tác giả sáng chế thu được hợp chất hữu ích mong muốn có công thức (I) dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm chất ban đầu và hợp chất có công thức (B) làm hợp chất trung gian. Kết quả là, sáng chế đã được hoàn thành.

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) sau:



trong đó Ar là nhóm phenyl có thể được thế hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh có thể được thế, R₁ là nhóm C₁₋₆ alkyl có thể được thế và Y là nguyên tử hydro; nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm C₁₋₆ alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm C₁₋₆ alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm formyl; hoặc nhóm nitro,

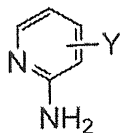
trong đó phương pháp này được thể hiện trong sơ đồ phản ứng sau:



trong đó R₁ và Y có cùng nghĩa như R₁ và Y được mô tả nêu trên, R₂ là (1)

nhóm trifloaxetoxy, (2) nhóm C₁₋₆ alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm benzyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (3) nhóm C₁₋₆ alkylcacbonyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen (trừ nhóm trifloaxetoxy) hoặc nhóm phenylcacbonyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (4) nhóm hydroxyl, hoặc (5) nguyên tử halogen và R₄ là nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkylsulfoxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm phenylsulfoxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm metyl, bao gồm các bước:

axyl hóa nhóm amino ở vị trí 2 của hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng chất axyl hóa có công thức R₁COR₂, bằng cách đó tạo ra hợp chất có công thức (B);

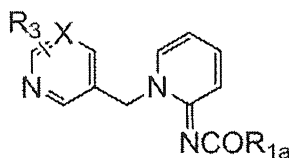


(A) ; và

tiếp đó alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí 1 của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng Ar-CH₂-R₄.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian hữu ích có công thức (B) (với điều kiện loại trừ hợp chất trong đó R₁ là nhóm metyl hoặc nhóm phenyl và Y là nguyên tử hydro) và muối của nó.

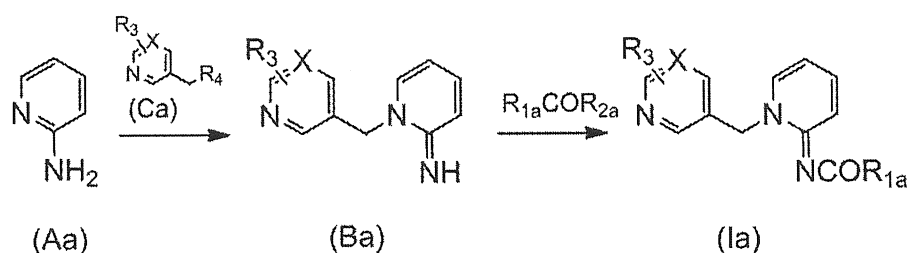
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

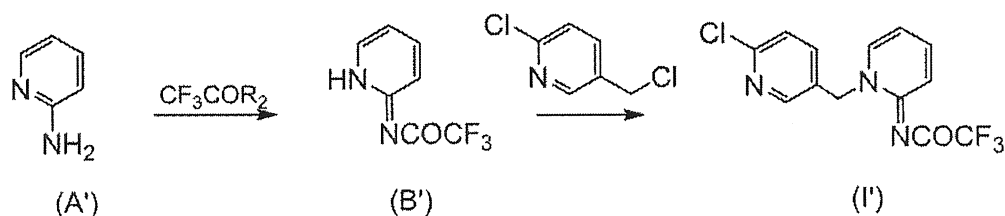
trong đó R_3 là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm triflometyl, X là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ và R_{1a} là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng halogen,

trong đó phương pháp này được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng dưới đây:



trong đó R_{1a} , R_4 , R_3 và X có cùng nghĩa như các nhóm R_{1a} , R_4 , R_3 và X được mô tả nêu trên, R_{2a} là (1) nhóm trifloaxetoxy, (2) nhóm C_{1-6} alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm benzyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (3) nhóm C_{1-6} alkylcacbonyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen (với điều kiện loại trừ nhóm trifloaxetoxy) hoặc nhóm phenylcacbonyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (4) nhóm hydroxyl, hoặc (5) nguyên tử halogen.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I'), trong đó hợp chất này được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau:



trong đó hợp chất có công thức (I') là N-[1-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifluoroacetamid có các tính chất vật lý (a) và/hoặc (b) dưới đây:

(a) đỉnh góc nhiễu xạ được xác định bằng phép nhiễu xạ bột tia X có

mặt ít nhất là tại các góc nhiễu xạ dưới đây (2θ): $8,6\pm0,2^\circ$, $14,2\pm0,2^\circ$, $17,5\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $19,7\pm0,2^\circ$, $22,3\pm0,2^\circ$, $30,9\pm0,2^\circ$ và $35,3\pm0,2^\circ$;

(b) điểm nóng chảy được xác định bằng phép đo nhiệt độ bằng phương pháp quét vi sai (DSC) nằm trong khoảng từ 155 đến 158°C .

Theo sáng chế, dẫn xuất 2-axyliminopyridin có thể được sử dụng làm thuốc trừ dịch hại có thể được điều chế hiệu quả với hiệu suất tốt và, nếu cần, theo quy trình một bình.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện kết quả của phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ nhất.

Fig.2 là đồ thị thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ nhất.

Fig.3 là đồ thị thể hiện kết quả của phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ hai.

Fig.4 là đồ thị thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ hai.

Fig.5 là đồ thị thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin

-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ ba.

Fig.6 là đồ thị thể hiện kết quả của phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ tư.

Fig.7 là đồ thị thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ tư.

Fig.8 là đồ thị thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ năm.

Fig.9 là đồ thị thể hiện kết quả của phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X được thực hiện trên tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit mà được điều chế trong Ví dụ điều chế 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây hoặc dưới dạng nhóm thế hoặc một phần của nhóm thế nghĩa là alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, hoặc alkyl phối hợp của các loại này, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "nguyên tử halogen" được sử dụng ở đây nghĩa là nguyên tử được chọn từ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "đương lượng" của bazơ được sử dụng ở đây, ví dụ, là như sau: khi 1mol kali cacbonat được sử dụng đối với 1mol hợp chất có công thức

(A), kali cacbonat là 2 đương lượng; vì vậy khi 1mol natri hydroxit hoặc natri hydro cacbonat được sử dụng, thì natri hydroxit hoặc natri hydro cacbonat là 1 đương lượng; và vì vậy khi 1mol bazơ hữu cơ được sử dụng, thì bazơ hữu cơ là 1 đương lượng.

Thuật ngữ "muối" được sử dụng ở đây được dùng để chỉ muối của axit vô cơ như hydroclorua, muối của axit sulfuric, hoặc muối của axit nitric; muối của axit hữu cơ như muối của axit trifloaxetic, muối của axit difloaxetic, muối của axit dicloaxetic; hoặc các muối tương tự.

"Chất phản ứng được sử dụng đồng thời với chất axyl hóa R_1COR_2 " được sử dụng ở đây có thể là hydrat của nó, nếu R_2 là nhóm hydroxyl.

"Chất ngưng tụ" được sử dụng ở đây là chất phản ứng để điều chế dẫn xuất axit cacboxylic như este và amit và ví dụ về "chất ngưng tụ" bao gồm N,N'-dixyclohexylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) cacbodiimit hydroclorua, 1,1'-cacbonyldiimidazol, dipyridyl disulfit, diimidazolyl disulfit, 1,3,5-triclobenzoyl clorua, 1,3,5-triclobenzoyl anhydrit, PyBop (nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký, (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat) và PyBrop (nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký, bromotri(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat) và các chất tương tự.

Ký hiệu " C_{a-b} " được sử dụng ở đây và được gắn vào nhóm thế nghĩa là số nguyên tử cacbon có mặt trong nhóm thế nằm trong khoảng từ a đến b. Hơn nữa, ví dụ, " C_{a-b} " trong trường hợp của " C_{a-b} alkylcacbonyloxy" nghĩa là số nguyên tử cacbon trong gốc alkyl, trừ nguyên tử cacbon trong gốc cacbonyloxy, nằm trong khoảng từ a đến b.

Ar là nhóm phenyl có thể được thế hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh có thể được thế. Ví dụ về dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm pyridin, pyrimidin, thiazol, tetrahydrofuran, furan và các nhóm tương tự. Ví dụ được ưu tiên về Ar bao gồm nhóm 3-pyridyl, nhóm 5-pyrimidyl, nhóm 3-thiazolyl, nhóm 5-thiazolyl và

nhóm 3-pyridyl là được ưu tiên hơn. Ví dụ về nhóm thế có thể được đưa vào nhóm phenyl hoặc dị vòng bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₄ alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₄ alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xiano và nhóm nitro. Ở đây, nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₄ alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen là được ưu tiên và nguyên tử clo là được đặc biệt ưu tiên. Ví dụ cụ thể về nhóm phenyl có thể được thế và nhóm dị vòng có 5 đến 6 cạnh có thể được thế bao gồm nhóm phenyl, nhóm 3-clophenyl, nhóm 4-clophenyl, nhóm 3-xyanophenyl, nhóm 4-xyanophenyl, nhóm 3-nitrophenyl, nhóm 4-nitrophenyl, nhóm 3,5-diclophenyl, nhóm 4-metylphenyl, nhóm 4-metoxypheyl, nhóm 3,5-dibromophenyl, nhóm 2,4-dibromophenyl, nhóm 4-flophenyl, nhóm 4-bromophenyl, nhóm 3-nitro-5-bromophenyl, nhóm 3,5-bis(triflometyl)phenyl, nhóm 6-clo-3-pyridyl, nhóm 2-clo-5-thiazolyl, nhóm 6-clo-5-flo-3-pyridyl, nhóm 6-bromo-3-pyridyl, nhóm 6-flo-3-pyridyl, nhóm 5,6-diclo-3-pyridyl và nhóm 6-triflometyl-3-pyridyl. Ở đây, nhóm 6-clo-3-pyridyl, nhóm 6-flo-3-pyridyl, nhóm 6-clo-5-flo-3-pyridyl và nhóm 6-bromo-3-pyridyl là được ưu tiên và nhóm 6-clo-3-pyridyl là được đặc biệt ưu tiên.

R₁ là nhóm C₁₋₆ alkyl có thể được thế. Ví dụ về nhóm thế có thể được đưa vào nhóm C₁₋₆ alkyl bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyloxy được halogen hóa, nhóm xiano, nhóm nitro và nhóm hydroxyl. Ví dụ cụ thể về nhóm C₁₋₆ alkyl được biểu diễn bằng R₁ bao gồm nhóm triflometyl, nhóm diflocloetyl, nhóm triclometyl, nhóm pentafloretyl, nhóm diflometyl, nhóm diclometyl, nhóm dibromometyl, nhóm clometyl, nhóm difloetyl, nhóm dicloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm difloxyclopropyl, nhóm bromodiflometyl, nhóm triflometoxymetyl và các nhóm tương tự; ví dụ được ưu tiên về nhóm này bao gồm nhóm triflometyl, nhóm diflocloetyl, nhóm diflometyl, nhóm triclometyl và nhóm pentafloretyl; và ví dụ được ưu tiên hơn là nhóm triflometyl.

R_{1a} là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng halogen. Ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm triflometyl, nhóm triclometyl, nhóm difloclometyl, nhóm diflometyl, nhóm diclometyl, nhóm dibromometyl, nhóm clometyl, nhóm difloetyl, nhóm dicloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm pentaflloetyl, nhóm difloxyclopropyl và các nhóm tương tự. Ở đây, nhóm triflometyl, nhóm triclometyl, nhóm diclometyl, nhóm diflometyl, nhóm difloclometyl, nhóm clometyl và nhóm pentaflloetyl là được ưu tiên; nhóm triflometyl, nhóm diflometyl, nhóm difloclometyl, nhóm clometyl và nhóm pentaflloetyl là được ưu tiên hơn; và nhóm triflometyl là được đặc biệt ưu tiên.

Y là nguyên tử hydro; nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm C_{1-6} alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm formyl; hoặc nhóm nitro. Tốt hơn, nếu Y là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxyl và tốt hơn nữa nếu là nguyên tử hydro.

Mỗi nhóm trong số R_2 và R_{2a} là (1) nhóm trifloaxetoxy, (2) nhóm C_{1-6} alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm benzyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (3) nhóm C_{1-6} alkylcarbonyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen (với điều kiện loại trừ nhóm trifloaxetoxy) hoặc nhóm phenylcarbonyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (4) nhóm hydroxyl, hoặc (5) nguyên tử halogen.

R_3 là nhóm thế được thế trên nguyên tử cacbon của vòng pyridin hoặc vòng pyrimidin và hiển nhiên là số lượng nhóm R_3 bằng 0 đến 4 trong trường hợp của pyridin và 0 đến 3 trong trường hợp của vòng pyrimidin. Mỗi nhóm trong số các nhóm thế được biểu diễn bằng R_3 là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm triflometyl và các nhóm thế này có thể là giống

hoặc khác nhau.

R₄ là halogen, nhóm C₁₋₆ alkylsulfoxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm phenylsulfoxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl.

Ví dụ được ưu tiên của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) bao gồm

- hợp chất số 1: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
- hợp chất số 2: N-[1-((6-clo-5-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
- hợp chất số 19: N-[1-((6-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
- hợp chất số 3: N-[1-((6-bromopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
- hợp chất số 8: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,
- hợp chất số 4: 2-clo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,
- hợp chất số 7: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,3,3,3-pentaflopropanamit và
- hợp chất số 6: N-[1-((2-clopyrimidin-5-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit.

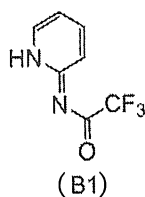
Trong số các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (Ia) này, ví dụ được ưu tiên đặc biệt là hợp chất có công thức (I'), nghĩa là, N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit có các tính chất vật lý (a) và/hoặc (b) dưới đây (với điều kiện loại trừ hợp chất có

$n_D(25,5)=1,4818$ được mô tả trong tài liệu sáng chế 2):

(a) đỉnh góc nhiễu xạ được xác định bằng phép nhiễu xạ bột tia X ít nhất là tại các góc nhiễu xạ dưới đây (2θ): $8,6\pm 0,2^\circ$, $14,2\pm 0,2^\circ$, $17,5\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $22,3\pm 0,2^\circ$, $30,9\pm 0,2^\circ$ và $35,3\pm 0,2^\circ$;

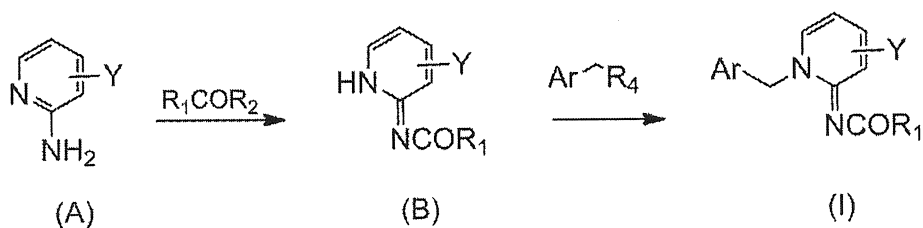
(b) điểm nóng chảy mà được xác định phép đo nhiệt độ bằng phương pháp quét vi sai (DSC) nằm trong khoảng từ 155 đến 158°C .

Ví dụ được ưu tiên của hợp chất có công thức (B) bao gồm 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit, 2-clo-2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit, 2,2,3,3,3-pentaflô-N-(pyridin-2(1H)-yliden)propanamit và 2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit; và ví dụ được ưu tiên hơn là 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit có công thức sau (B1):



Phương pháp điều chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn theo các sơ đồ phản ứng dưới đây.



trong sơ đồ nêu trên, Ar, Y, R_1 , R_2 và R_4 có cùng nghĩa như Ar, Y, R_1 , R_2 và R_4 được mô tả nêu trên.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (B) được thể hiện trong sơ đồ nêu trên có thể được sử dụng ở bước tiếp theo, mà không cần bước xử lý hoặc tách tiếp theo.

1-1: điều chế hợp chất có công thức (B) từ hợp chất có công thức (A)

Hợp chất có công thức (A) có thể nhận được dưới dạng hợp chất hiện đang được bán trên thị trường, hoặc có thể thu được bằng phương pháp, ví dụ, được mô tả trong Journal of labeled compounds & radiopharmaceuticals (1987), 24(2), 119-123.

Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) từ hợp chất có công thức (A) là như sau. Cụ thể, hợp chất có công thức (B) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (A) phản ứng với chất axyl hóa R_1COR_2 (R_1 và R_2 có cùng nghĩa như R_1 và R_2 nêu trên) không cần dung môi hoặc trong dung môi không ảnh hưởng đến phản ứng với sự có mặt của bazơ hoặc không có mặt bazơ.

Ở đây, số lượng đương lượng chất phản ứng là toàn bộ số lượng đương lượng hợp chất có công thức (A).

Ví dụ về dung môi có thể được sử dụng bao gồm dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; dung môi gốc este như etyl axetat và butyl axetat; dung môi gốc ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon và axetonitril; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; dung môi gốc hydrocacbon như xyclohexan; dung môi gốc keton như axeton và metyl etyl keton; nước; và hỗn hợp dung môi của chúng.

Ví dụ về bazơ có thể được sử dụng bao gồm bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, magie hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit và bari hydroxit; bazơ hữu cơ như 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, picolin và dimetylaminopyridin; và alcoholat như natri etoxit, natri metoxit và kali

tert-butoxit. Không cần thiết sử dụng bazơ; tuy nhiên, khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, thì bazơ có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20,0 đương lượng.

Ví dụ về chất axyl hóa R_1COR_2 bao gồm anhydrit trifloaxetic, axit trifloaxetic, etyl trifloaxetat, trifloaxetyl clorua và axit anhydrit hỗn tạp. Ngoài ra, các chất axyl hóa này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất. Trong số các chất axyl hóa này, tốt hơn nếu anhydrit trifloaxetic, axit trifloaxetic, etyl trifloaxetat, hoặc trifloaxetyl clorua có thể được sử dụng. Ngoài ra, nếu R_2 là nhóm hydroxyl, thì phản ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất ngưng tụ như N,N'-dixyclohexylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua, 1,1'-cacbonyl diimidazol, dipyridyl disulfít, diimidazolyl disulfít, 1,3,5-triclobenzoyl clorua, 1,3,5-triclobenzoyl anhydrit, PyBop (nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký, (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat), hoặc PyBrop (nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký, bromotri(pyrolidino) phosphoni hexaflophosphat); hoặc chất phản ứng như phospho pentoxít, axit sulfuric, axit polyphosphoric, thionyl clorua, phospho oxyclorua, oxalyl diclorua, boron triflorua, axit p-toluensulfonic, hoặc halogenua, sulfat, nitrat, hoặc oxít sắt, coban, đồng, niken, kẽm, nhôm, liti, hoặc magie. Ngoài ra, các chất phản ứng này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất phản ứng. Ví dụ được ưu tiên về halogenua, sulfat, nitrat, hoặc oxít của sắt, coban, đồng, niken, kẽm, nhôm, liti, hoặc magie bao gồm kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat và nhôm sulfat. Các hợp chất kim loại này có thể là anhydrit hoặc hydrat của chúng. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng.

Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -80°C đến 200°C .
Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày.

Các phương thức được ưu tiên là như sau:

(1) Nếu R_2 là nhóm trifloaxetoxy, cụ thể, nếu anhydrit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa, ví dụ về dung môi được ưu tiên bao gồm dung môi gốc este như etyl axetat và butyl axetat; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; và dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen. Ở đây, toluen là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ; tuy nhiên, nếu bazơ được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, triethylamin, pyridin và các chất tương tự. Ở đây, kali cacbonat là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng. Nếu bazơ được sử dụng, tốt hơn là lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,5 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 4 giờ. Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: anhydrit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa; toluen được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4 giờ. Về bazơ, hoặc không sử dụng bazơ, hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng.

(2) Nếu R_2 là nhóm C_{1-6} alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm benzyloxy có nhóm phenyl mà có thể được thế bằng

nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, cụ thể nếu etyl trifloaxetat, metyl trifloaxetat, hoặc propyl trifloaxetat được sử dụng, đặc biệt tốt hơn nếu etyl trifloaxetat hoặc các chất tương tự được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon và axetonitril; dung môi gốc ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; và dung môi hỗn hợp bao gồm các dung môi bất kỳ trong số các dung môi này với dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen, hoặc etylbenzen. Ở đây, N,N-dimetylformamit hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit với toluen là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ; tuy nhiên, nếu bazơ được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về bazơ bao gồm kali cacbonat, trietylamin, dimetylaminopyridin và các chất tương tự. Ở đây, kali cacbonat và dimetylaminopyridin là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5,0 đương lượng. Nếu bazơ được sử dụng, tốt hơn nếu lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C. Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: etyl trifloaxetat được sử dụng làm chất axyl hóa; N,N-dimetylformamit hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 2 ngày. Về bazơ, hoặc bazơ không được sử dụng, hoặc nếu

bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat hoặc dimetylaminopyridin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 đương lượng.

(3) Nếu R_2 là nhóm C_{1-6} alkylcacbonyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen (với điều kiện loại trừ nhóm trifloaxetoxy) hoặc nhóm phenylcacbonyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, ví dụ cụ thể là nhóm pivaloyl. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 4 giờ.

(4) Nếu R_2 là nhóm hydroxyl, ví dụ cụ thể về chất axyl hóa bao gồm axit trifloaxetic, axit diflocloaxetic, axit tricloaxetic, axit difloaxetic, axit dicloaxetic, axit dibromoaxetic, axit cloaxetic, axit diflopropionic, axit diclopropionic, axit 2,2,2-triflopropionic, axit pentafloropropionic, axit difloxycyclopropanecarboxylic và các axit tương tự. Ở đây, axit trifloaxetic, axit tricloaxetic, axit dicloaxetic, axit difloaxetic, axit diflocloaxetic, axit cloaxetic và axit pentafloropropionic là được ưu tiên; axit trifloaxetic, axit difloaxetic, axit diflocloaxetic và axit pentafloropropionic là được ưu tiên hơn; và axit trifloaxetic là được đặc biệt ưu tiên. Nếu axit trifloaxetic được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; và dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon và axetonitril. Ở đây, toluen, xylen, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetylaxetamit, dung môi hỗn hợp bao gồm toluen và N,N-dimetylformamit, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylformamit, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N-metyl-2-pyrrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và

N,N-dimethylaxetamit là được ưu tiên hơn. Ví dụ về chất phản ứng được sử dụng đồng thời bao gồm N,N'-dixyclohexylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua, phospho pentoxit, axit sulfuric, axit polyphosphoric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua, oxalyl diclorua và các chất tương tự. Tốt hơn, nếu chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng. Ngoài ra, nếu kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, axit p-toluensulfonic, hoặc các chất tương tự được sử dụng làm chất phản ứng được sử dụng đồng thời, tốt hơn, nếu chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ, khi phospho pentoxit, axit sulfuric, axit polyphosphoric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua, oxalyl diclorua, kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic được sử dụng. Trong lúc đó, tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện với sự có mặt bazơ, khi N,N'-dixyclohexylcacbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua được sử dụng. Nếu bazơ được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, trietylamin, pyridin, dimetylaminopyridin và các chất tương tự. Ở đây, trietylamin là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Nếu thionyl clorua, phospho oxycloclorua, hoặc oxalyl diclorua được sử dụng, tốt hơn là chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 80°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C. Khi phospho pentoxit, axit sulfuric, hoặc axit polyphosphoric được sử dụng, tốt hơn là chất phản ứng được sử dụng với lượng

nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 200°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 160°C . Nếu N,N'-dixyclohexylcacbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) cacbodiimit hydroclorua được sử dụng, thì điều kiện sau đây là được ưu tiên: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng; tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 80°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; và trietylamin được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng. Nếu kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic được sử dụng, thì điều kiện sau đây là được ưu tiên: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1,0 đương lượng; tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 200°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 80°C đến 160°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 2 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: axit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa; toluen, N,N-dimetylformamit, xylen, N-metyl-2-pyrolidinon, N,N-dimetylaxetamit, dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylformamit, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N-metyl-2-pyrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylaxetamit được sử dụng làm dung môi; và lượng chất axyl hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Nếu thionyl clorua, phospho oxycloclorua, hoặc oxalyl diclorua được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,0 đương lượng; không sử dụng bazơ; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; và thời gian phản ứng nằm

trong khoảng từ 0,5 giờ đến 1 ngày. Nếu phospho pentoxit, axit sulfuric, hoặc axit polyphosphoric được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 160°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 1 ngày. Nếu N,N'-dixyclohexylcacbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; trietylamin được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0 đương lượng; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 ngày. Nếu kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5 đương lượng; không sử dụng bazơ; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 80°C đến 160°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 2 ngày.

(5) Nếu R_2 là nguyên tử halogen, cụ thể khi trifloaxetyl clorua hoặc trifloaxetyl bromua được sử dụng, tốt hơn là khi trifloaxetyl clorua được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm dung môi chứa halogen như clorofom và diclometan; dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; và dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon và axetonitril. Ở đây, toluen, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm hỗn hợp bất kỳ trong số các dung môi này là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ; tuy nhiên, nếu bazơ được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về

bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, trietylamin, pyridin và các chất tương tự. Ở đây, kali cacbonat là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Khi bazơ được sử dụng, tốt hơn nếu lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -80°C đến 40°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -30°C đến 30°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 8 giờ. Trong lúc đó, nếu R_2 là nguyên tử clo, thì cũng có thể sử dụng R_1COCl tạo ra trước bằng cách sử dụng đồng thời axit trifloaxetic với thionyl clorua, phospho oxyclorua, oxalic axit diclorua, hoặc chất tương tự ngoài hệ phản ứng trong đó phản ứng của hợp chất có công thức (A) được thực hiện.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: trifloaxetyl clorua được sử dụng làm chất axyl hóa; toluen, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, hoặc hỗn hợp dung môi bất kỳ trong số các dung môi nêu trên được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 30°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 8 giờ. Về bazơ, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: không sử dụng bazơ; hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng.

Sau đó hợp chất có công thức (B) được điều chế từ hợp chất có công thức (A), hợp chất có công thức (B) có thể được trung hòa bằng cách sử dụng bazơ. Ví dụ về bazơ có thể được sử dụng bao gồm bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri

hydroxit, magie hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit và bari hydroxit; bazơ hữu cơ như 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, picolin và dimetylaminopyridin; và alcoholat như natri etoxit, natri metoxit và kali tert-butoxit. Ở đây, kali cacbonat, natri etoxit, hoặc trietylamin là được ưu tiên.

1-2: điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') từ hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B')

Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') từ hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B') là như sau. Cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B') phản ứng với $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$ (Ar và R_4 có cùng nghĩa như Ar và R_4 nêu trên) không cần dung môi hoặc trong dung môi không ảnh hưởng đến phản ứng với sự có mặt bazơ.

Ví dụ về dung môi có thể được sử dụng bao gồm dung môi gốc ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon, N,N-dimetyl-2-imidazolidinon và axetonitril; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; và hỗn hợp dung môi của chúng; và ví dụ được ưu tiên về nhóm này bao gồm dung môi hữu cơ phân cực không proton. Ở đây, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetyl-2-imidazolidinon, axetonitril, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetyl-2-imidazolidinon, hoặc axetonitril và dung môi gốc hydrocacbon thơm là được ưu tiên hơn; và N,N-dimetylformamit hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen là được đặc biệt ưu tiên.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt bazơ, ví dụ về bazơ có thể được sử dụng bao gồm bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, magie hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit và bari hydroxit; và bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, N,N-dimetylanilin và N,N-dietylanilin; ví dụ được ưu tiên về nhóm này bao gồm kali cacbonat, kali hydro cacbonat, pyridin, triethylamin và các chất tương tự; và ví dụ được ưu tiên khác nữa về nhóm này bao gồm kali cacbonat và triethylamin.

Tốt hơn, nếu lượng $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$ (Ar và R_4 có cùng nghĩa như Ar và R_4 nêu trên) được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,7 đến 2,0 đương lượng và tốt hơn nữa nếu 0,8 đến 1,5 đương lượng, cho hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B'). Nếu bazơ được sử dụng, tốt hơn là lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng, cho hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B').

Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C. Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: R_4 là nguyên tử clo; N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetylaxetamit, dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen, dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và xylen, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N-metyl-2-pyrrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylaxetamit được sử dụng làm dung môi; lượng $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$ được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5 đương lượng cho hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B'); nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40°C đến

80°C; thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày; và kali cacbonat hoặc triethylamin được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng.

Quy trình điều chế một bình để thu được hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') từ hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (A') nhờ hợp chất có công thức (B) hoặc (B')

Nếu hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') được điều chế từ hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (A'), thì hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể thu được bằng cách thực hiện bước tiếp theo, mà không cần tách hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B').

Cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') có thể thu được bằng phản ứng trong đó sản phẩm phản ứng có công thức (B) hoặc công thức (B') được sử dụng luôn hoặc sau khi chất phản ứng dư được loại bỏ dưới áp suất giảm; $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$ (Ar và R_4 có cùng nghĩa như Ar và R_4 được mô tả nêu trên) và bazơ được thêm vào đó; và phản ứng được để tiếp diễn trong các điều kiện nêu trên.

Ví dụ được ưu tiên về phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') từ hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (A') nhờ hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B') là phương pháp trong đó hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (A') được cho phản ứng với chất axyl hóa R_1COR_2 bằng cách sử dụng dung môi gốc hydrocacbon thơm, dung môi phân cực không proton, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng không có mặt bazơ, bằng cách đó thu được hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B'); sau đó $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$, bazơ và dung môi gốc hydrocacbon thơm, dung môi hữu cơ phân cực không proton, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng được thêm vào; và phản ứng được để tiếp diễn, như thu được hoặc trong lúc dung môi gốc hydrocacbon thơm được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm, bằng cách đó thu được hợp

chất có công thức (I) hoặc công thức (I').

Điều chế hợp chất có công thức (B) hoặc (B') từ hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (A') theo phương pháp một bình

Ở đây, số đương lượng chất phản ứng là toàn bộ số đương lượng hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (A'). Để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B') từ hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (A'), đặc biệt ưu tiên sử dụng R_1COR_2 hoặc CF_3COR_2 trong đó R_2 là nhóm CF_3COO , nhóm OEt, nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử clo.

Nếu R_2 là nhóm CF_3COO (ví dụ, anhydrit trifloaxetic), thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: toluen được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ $-10^\circ C$ đến $30^\circ C$; thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4 giờ; và về bazơ, không sử dụng bazơ, hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Nếu R_2 là nhóm OEt (etyl trifloaxetat), thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: N,N-dimetylformamit hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ $40^\circ C$ đến $80^\circ C$; thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 2 ngày; và về bazơ, không sử dụng bazơ, hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat hoặc dimetylaminopyridin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 đương lượng.

Nếu R_2 là nhóm hydroxyl (ví dụ, axit trifloaxetic), thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: toluen, N,N-dimetylformamit, xylen, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetylaxetamit, dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen, dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và xylen, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và

N-metyl-2-pyrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylaxetamit được sử dụng làm dung môi; và lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Nếu thionyl clorua, phospho oxycloclorua, hoặc oxalyl diclorua được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,0 đương lượng; bazơ không được sử dụng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 1 ngày. Nếu phospho pentoxit, axit sulfuric, hoặc axit polyphosphoric được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 160°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 1 ngày. Nếu N,N'-dixyclohexylcacbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) cacbodiimit hydroclorua được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; trietylamin được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0 đương lượng; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 ngày. Nếu kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5 đương lượng; không sử dụng bazơ; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 80°C đến 160°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 2 ngày.

Nếu R_2 là nguyên tử clo (ví dụ, trifloaxetyl clorua), thì điều kiện là như sau: toluen, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, hoặc hỗn hợp dung môi bất kỳ trong số các dung môi nêu trên được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng;

nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 30°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 8 giờ. Về bazơ, điều kiện sau đây là được đặc biệt ưu tiên: không sử dụng bazơ, hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng.

Điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (I') từ hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B') theo phương pháp một bình

Các điều kiện được đặc biệt ưu tiên để thu được hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') từ hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B') là như sau: R_4 là nguyên tử clo; N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetylaxetamit, dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylformamit, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N-metyl-2-pyrrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylaxetamit được sử dụng làm dung môi; lượng $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$ được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5 đương lượng cho hợp chất có công thức (B) hoặc công thức (B'); nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C ; thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày; và về bazơ, kali cacbonat hoặc trietylamin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng.

Bước điều chế hợp chất có công thức (Ia) từ hợp chất có công thức (Ba)

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ia) từ hợp chất có công thức (Ba) là như sau. Cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (Ba) phản ứng với chất axyl hóa $\text{R}_{1a}\text{COR}_{2a}$ (R_{1a} và R_{2a} có cùng nghĩa như R_{1a} và R_{2a} nêu trên) không cần dung môi hoặc trong dung môi không ảnh hưởng đến phản ứng với sự có mặt hoặc không có mặt bazơ. Ở đây, số đương lượng chất phản ứng ở đây là toàn bộ số đương lượng hợp chất có công thức (Ba).

Ví dụ về dung môi có thể được sử dụng bao gồm dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; dung môi gốc este như etyl axetat và butyl axetat; dung môi gốc ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon và axetonitril; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; dung môi gốc hydrocacbon như xyclohexan; dung môi gốc keton như axeton và metyl etyl keton; nước; và hỗn hợp dung môi của chúng.

Ví dụ về bazơ có thể được sử dụng bao gồm bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, magie hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit và bari hydroxit; bazơ hữu cơ như 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, picolin và dimetylaminopyridin; và alcoholat như natri etoxit, natri metoxit và kali tert-butoxit. Không cần thiết sử dụng bazơ; tuy nhiên, khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt bazơ, bazơ có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20,0 đương lượng.

Ví dụ về chất axyl hóa R_1COR_2 bao gồm anhydrit trifloaxetic, axit trifloaxetic, etyl trifloaxetat, trifloaxetyl clorua và anhydrit axit hỗn tạp. Ngoài ra, các chất axyl hóa này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc là hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất. Trong số các chất axyl hóa này, tốt hơn nếu anhydrit trifloaxetic, axit trifloaxetic, etyl trifloaxetat, hoặc trifloaxetyl clorua có thể được sử dụng. Hơn nữa, nếu R_2 là nhóm hydroxyl, thì phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng đồng thời chất phản ứng như N,N'-dixyclohexylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua, 1,1'-cacbonyldiimidazol, dipyridyl disulfit, diimidazolyl disulfit, 1,3,5-triclobenzoyl clorua, 1,3,5-triclobenzoyl anhydrit, PyBop (nhãn hiệu hàng

hóa đã được đăng ký), PyBrop (nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký), phospho pentoxit, axit sulfuric, axit polyphosphoric, thionyl clorua, phospho oxyclorua, oxalyl diclorua, kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10,0 đương lượng.

Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -80°C đến 200°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày.

Các phương thức được ưu tiên là như sau:

(1) Nếu R_2 là nhóm trifloaxetoxyl, cụ thể nếu anhydrit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa, ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm dung môi gốc este như etyl axetat và butyl axetat; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; và dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen. Ở đây, toluen là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ; tuy nhiên, nếu bazơ được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, trietylamin, pyridin và các chất tương tự và kali cacbonat là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng. Nếu bazơ được sử dụng, tốt hơn nếu lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,5 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 4 giờ.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: anhydrit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa; toluen được sử dụng làm dung môi; lượng chất

axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4 giờ. Về bazơ, không sử dụng bazơ, hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng.

(2) Nếu R_2 là nhóm C_{1-6} alkyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm benzyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, cụ thể nếu ethyl trifloaxetat, methyl trifloaxetat, hoặc propyl trifloaxetat được sử dụng, thì đặc biệt tốt hơn nếu ethyl trifloaxetat hoặc chất tương tự được sử dụng, dung môi được ưu tiên bao gồm dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidinon và axetonitril; dung môi gốc ete như diethyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; và hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi bất kỳ trong số các dung môi nêu trên và dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen, hoặc etylbenzen; và dung môi được ưu tiên hơn bao gồm N,N-dimetylformamit và dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ; tuy nhiên, nếu bazơ được sử dụng, thì ví dụ được ưu tiên về bazơ bao gồm kali cacbonat, triethylamin, dimetylaminopyridin và các bazơ tương tự và ví dụ được ưu tiên hơn về nhóm này bao gồm kali cacbonat và dimetylaminopyridin. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5,0 đương lượng. Nếu bazơ được sử dụng, tốt hơn nếu lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm

trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: etyl trifloaxetat được sử dụng làm chất axyl hóa; N,N-dimetylformamit hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 2 ngày. Về bazơ, không sử dụng bazơ, hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat hoặc dimetylaminopyridin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2,0 đương lượng.

(3) Nếu R₂ là nhóm C₁₋₆ alkylcacbonyloxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen (với điều kiện loại trừ nhóm trifloaxetoxy) hoặc nhóm phenylcacbonyloxy có nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, ví dụ cụ thể của chúng là nhóm pivaloyl. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C. Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 4 giờ.

(4) Nếu R₂ là nhóm hydroxyl, ví dụ cụ thể về chất axyl hóa bao gồm axit trifloaxetic, axit diflocloaxetic, axit tricloaxetic, axit difloaxetic, axit dicloaxetic, axit dibromoaxetic, axit cloaxetic, axit diflopropionic, axit diclopropionic, axit 2,2,2-triflopropionic, axit pentafloropropionic, axit difloxycyclopropanecarboxylic và các chất tương tự. Ở đây, axit trifloaxetic, axit tricloaxetic, axit dicloaxetic, axit difloaxetic, axit diflocloaxetic, axit cloaxetic và axit pentafloropropionic là được ưu tiên; axit trifloaxetic, axit difloaxetic, axit diflocloaxetic và axit pentafloropropionic là được ưu tiên hơn; và axit trifloaxetic là được đặc biệt ưu tiên. Nếu axit trifloaxetic được sử dụng, thì ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen

và etylbenzen; và dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon và axetonitril. Ở đây, toluen, xylen, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, dung môi hỗn hợp bao gồm toluen và N,N-dimetylformamit, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylformamit, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N-metyl-2-pyrolidinon là được ưu tiên hơn. Ví dụ về chất phản ứng được sử dụng đồng thời bao gồm N,N'-dixyclohexylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua, phospho pentoxit, axit sulfuric, axit polyphosphoric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua, oxalyl diclorua và các chất tương tự. Tốt hơn, nếu chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng. Ngoài ra, nếu kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, axit p-toluensulfonic, hoặc các chất tương tự được sử dụng làm chất phản ứng được sử dụng đồng thời, thì tốt hơn là chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ, nếu phospho pentoxit, axit sulfuric, axit polyphosphoric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua, oxalyl diclorua, kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic được sử dụng. Trong lúc đó, tốt hơn là phản ứng được thực hiện với sự có mặt bazơ, nếu N,N'-dixyclohexylcacbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua được sử dụng. Nếu bazơ được sử dụng, thì ví dụ được ưu tiên về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, trietylamin, pyridin, dimetylaminopyridin và các chất tương tự. Ở đây, trietylamin là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong

khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Nếu thionyl clorua, phospho oxyclorea, hoặc oxalyl diclorua được sử dụng, thì tốt hơn là chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn là nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 80°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C . Nếu phospho pentoxit, axit sulfuric, hoặc axit polyphosphoric được sử dụng, thì tốt hơn là chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn là nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 200°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 160°C . Nếu N,N'-dixyclohexylcacbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng; tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 80°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; và trietylamin được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0 đương lượng. Nếu kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic được sử dụng, thì điều kiện sau đây là được ưu tiên: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1,0 đương lượng; tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 20°C đến 200°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 80°C đến 160°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 2 ngày.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: axit trifloaxetic được sử dụng làm chất axyl hóa; toluen, N,N-dimetylformamit, xylen, N-metyl-2-pyrolidinon, N,N-dimetylaxetamit, dung môi hỗn hợp bao gồm N,N-dimetylformamit và toluen, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N,N-dimetylformamit, dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và N-metyl-2-pyrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm xylen và

N,N-dimetylaxetamit được sử dụng làm dung môi; và lượng chất axyl hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Nếu thionyl clorua, phospho oxycloclorua, hoặc oxalyl diclorua được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3,0 đương lượng; không sử dụng bazơ; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 1 ngày. Nếu phospho pentoxit, axit sulfuric, hoặc axit polyphosphoric được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 160°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 1 ngày. Khi N,N'-dixyclohexylcacbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) cacbodiimit hydroclorua được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C ; trietylamin được sử dụng làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0 đương lượng; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 ngày. Nếu kẽm clorua, đồng clorua, magie clorua, coban clorua, niken clorua, sắt (III) clorua, nhôm clorua, sắt (III) sulfat, nhôm sulfat, boron triflorua, hoặc axit p-toluensulfonic được sử dụng, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5 đương lượng; không sử dụng bazơ; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 80°C đến 160°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 2 ngày.

(5) Nếu R_2 là nguyên tử halogen, cụ thể nếu trifloaxetyl clorua hoặc trifloaxetyl bromua được sử dụng, thì tốt hơn là trifloaxetyl clorua được sử dụng, ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; và dung môi hữu cơ phân cực không proton như

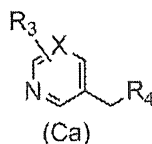
N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon và axetonitril. Ở đây, toluen, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, hoặc hỗn hợp dung môi bất kỳ trong số các dung môi nêu trên là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện không có mặt bazơ; tuy nhiên, nếu bazơ được sử dụng, thì ví dụ được ưu tiên về bazơ bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, trietylamin, pyridin và các chất tương tự. Ở đây, kali cacbonat là được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu lượng chất axyl hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Nếu bazơ được sử dụng, tốt hơn nếu lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -80°C đến 40°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -30°C đến 30°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 8 giờ.

Hơn nữa, nếu R_2 là nguyên tử clo, thì có thể sử dụng R_1COCl được tạo ra trước bằng cách đồng thời sử dụng axit trifloaxetic với thionyl clorua, phospho oxyclorua, oxalic axit diclorua, hoặc các chất tương tự ngoài hệ phản ứng trong đó phản ứng của hợp chất có công thức (Aa) được thực hiện.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: trifloaxetyl clorua được sử dụng làm chất axyl hóa; toluen, N,N-dimetylformamit, N-metyl-2-pyrolidinon, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng được sử dụng làm dung môi; lượng chất axyl hóa được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng; nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 30°C ; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 8 giờ. Về bazơ, thì các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: không sử dụng bazơ, hoặc nếu bazơ được sử dụng, thì kali cacbonat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến

3,0 đương lượng.

Hợp chất có công thức (Ba) có thể thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 3, hoặc các tài liệu tương tự. Cụ thể, trong phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (Ba) từ hợp chất có công thức (Aa), hợp chất có công thức (Ba) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (Aa) phản ứng với hợp chất có công thức (Ca) (X, R₃ và R₄ có cùng nghĩa như X, R₃ và R₄ nêu trên) không cần dung môi hoặc trong dung môi không ảnh hưởng đến phản ứng với sự có mặt hoặc không có mặt bazơ.



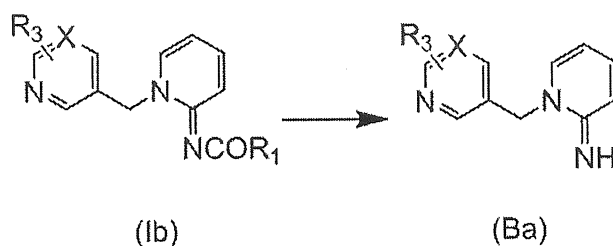
Ví dụ về dung môi có thể được sử dụng bao gồm dung môi gốc ete như diethyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril, N-metyl-2-pyrolidinon, N-metyl-2-piperazinon và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi nêu trên; và ví dụ được ưu tiên về nhóm này bao gồm dung môi hữu cơ phân cực không proton. Ở đây, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, hoặc toluen là được ưu tiên hơn.

Phản ứng có thể được thực hiện ngay cả khi không sử dụng bazơ; tuy nhiên, nếu bazơ được sử dụng, thì ví dụ về bazơ có thể được sử dụng bao gồm bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, magie hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit và bari hydroxit; và bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, N,N-dimetylanilin,

N,N-dietylanilin và dimetylaminopyridin; ví dụ được ưu tiên về nhóm này bao gồm kali cacbonat, trietylamin, pyridin và các chất tương tự; và ví dụ được ưu tiên hơn về nhóm này bao gồm trietylamin và kali cacbonat.

Nếu bazơ được sử dụng, tốt hơn nếu lượng bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,1 đến 2,5 đương lượng, tương ứng với hợp chất có công thức (Aa). Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10°C đến 100°C .

Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 2 ngày.



Ví dụ khác nữa về phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Ba) là phương pháp trong đó hợp chất có công thức (Ib) được hydro hóa, bằng cách đó tạo ra hợp chất có công thức (Ba) (trong công thức, R_1 , R_3 và X có cùng nghĩa như R_1 , R_3 và X nêu trên).

Ví dụ về dung môi có thể được sử dụng bao gồm dung môi gốc ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; dung môi hữu cơ phân cực không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidinon, N-metyl-2-piperazinon và N,N-dimetyl-2-imidazolidinon; dung môi chứa halogen như diclometan và clorofom; dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen và etylbenzen; dung môi gốc rượu như metanol và etanol; nước; và dung môi hỗn hợp bao gồm dung môi bất kỳ trong số các dung môi nêu trên; ví dụ được ưu tiên về nhóm này bao gồm dung môi gốc hydrocacbon thơm,

dung môi hữu cơ phân cực không proton và dung môi hỗn hợp bao gồm nước và dung môi gốc rượu. Ở đây, dung môi hỗn hợp bao gồm nước và N,N-dimetylformamit, metanol, hoặc toluen là được ưu tiên hơn. Là axit, thì axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, hoặc axit nitric có thể được sử dụng. Là bazơ, thì bazơ hữu cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, magie hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit, hoặc bari hydroxit có thể được sử dụng. Tốt hơn, nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70°C đến 100°C . Tốt hơn, nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 8 giờ.

Nếu hợp chất có công thức (Ia) được điều chế từ hợp chất có công thức (Aa) qua hợp chất có công thức (Ba), thì hợp chất có công thức (Ia) có thể thu được bằng cách thực hiện bước tiếp theo, mà không cần tách hợp chất có công thức (Ba).

Nếu hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (Ia) được điều chế từ hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (Aa), thì hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (Ia) có thể thu được bằng phản ứng đồng thời của chất axyl hóa, dung môi, $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$ và bazơ.

Nếu hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (Ia) thu được từ hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (Aa) bằng phản ứng sử dụng đồng thời chất axyl hóa, dung môi, $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$ và bazơ, thì ví dụ được ưu tiên là như sau. Cụ thể, phản ứng của hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (Aa) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 3 ngày bằng cách sử dụng dung môi gốc hydrocacbon thơm như toluen, xylen, hoặc etylbenzen; dung môi không proton như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril, hoặc

N-metyl-2-pyrolidinon; hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, chất axyl hóa trong đó R_2 là nhóm C_{1-6} alkoxy có thể được thế bằng nguyên tử halogen và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng cho hợp chất có công thức (A) hoặc (Aa) và bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10,0 đương lượng cho hợp chất có công thức (A) hoặc (Aa) và bổ sung $Ar-CH_2-R_4$ với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5 đương lượng cho hợp chất có công thức (A) hoặc (Aa), bằng cách đó thu được hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (Ia). Ở đây, ví dụ cụ thể về chất axyl hóa bao gồm etyl trifloaxetat, metyl trifloaxetat, propyl trifloaxetat và các chất tương tự. Hơn nữa, ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri hydroxit, magie hydroxit, canxi hydroxit, liti hydroxit và bari hydroxit; bazơ hữu cơ như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, picolin và dimethylaminopyridin; và alcoholat như natri etoxit, natri metoxit và kali tert-butoxit.

Các điều kiện được ưu tiên đặc biệt là như sau: toluen, N,N-dimetylformamit, hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm toluen với N,N-dimetylformamit được sử dụng làm dung môi; etyl trifloaxetat được sử dụng làm chất axyl hóa; R_4 trong $Ar-CH_2-R_4$ là nguyên tử clo; kali cacbonat được sử dụng làm bazơ; tốt hơn nếu lượng chất axyl hóa nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5,0 đương lượng, lượng $Ar-CH_2-R_4$ nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5 đương lượng và lượng bazơ nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng, tương đối với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (Ia); nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C; và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 2 ngày. Phương pháp tinh chế và tách hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất có công thức (Ia) từ sản phẩm thô

Hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (Ia) có thể được tinh chế và tách bằng một phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp bao gồm kết tinh, chiết bằng dung môi, sắc ký cột và các phương pháp tương tự, thường được sử dụng. Dung môi được sử dụng trong phương pháp chiết bằng dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này không trộn lẫn với nước và ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm ethyl axetat, butyl axetat, toluen, ethylbenzen, diethyl ete, diisopropyl ete, diclometan, clorofom và các dung môi tương tự. Ví dụ về dung môi được sử dụng để kết tinh bao gồm nước, hexan, toluen, axeton, N,N-dimetylformamit, metanol, 2-propanol, diclometan, clorofom, ethyl axetat, diethyl ete, xylen, N-metyl-2-pyrrolidinon, N,N-dimetyloxetamit và các dung môi tương tự; cũng như hỗn hợp dung môi của chúng.

Phương pháp được ưu tiên để tinh chế và tách hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (Ia) là kết tinh. Ở đây, một dung môi hoặc hỗn hợp bao gồm axeton, toluen, nước, N,N-dimetylformamit, metanol, xylen, N-metyl-2-pyrrolidinon và N,N-dimetyloxetamit tốt hơn là được sử dụng làm dung môi kết tinh và hỗn hợp bao gồm nước, N,N-dimetylformamit, metanol, N-metyl-2-pyrrolidinon và N,N-dimetyloxetamit là được ưu tiên hơn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ cụ thể về sáng chế được thể hiện dưới đây; tuy nhiên, sáng chế không chỉ bị giới hạn ở các chi tiết nêu trong các ví dụ này.

Ví dụ điều chế 1: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 1)

(1) Hòa tan 25g (270mmol) 2-aminopyridin trong 200ml diclometan khan và 41ml (30g, 300mmol) triethylamin được thêm vào, tiếp đó làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được thêm nhỏ giọt 38ml (57g, 270mmol) anhydrit trifloaxetic trong 15 phút, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được rót vào khoảng 100ml nước

đá-nước, tiếp đó khuấy trộn trong 10 phút. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách và thực hiện bước tách pha. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng 150ml nước và hai lần bằng 150ml dung dịch HCl 1% trong nước, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được 36g 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (hiệu suất tính theo phần trăm: 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 7,20 (1H, m), 7,83 (1H, m), 8,20 (1H, d), 8,35 (1H, d), 10,07 (1H, brs). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 115,3, 115,5 (q), 121,6, 139,1, 147,9, 149,5, 155,3 (q). MS: $m/z=191(\text{M}+\text{H})$.

(2) Hòa tan 20g (126mmol) 2-clo-5-clometylpyridin trong 200ml axetonitril khan. Sau đó, 24g (126mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được bằng phương pháp nêu trên và 21g (151mmol) kali cacbonat được cho vào dung dịch. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 6 giờ, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Dietyl ete được cho vào bã để kết tinh. Tinh thể tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và rửa kỹ bằng dietyl ete và nước. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C trong 1 giờ. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn. Thu được: 26g (hiệu suất tính theo phần trăm: 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,57 (2H, s), 6,92 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, td), 7,87 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,48 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 53,8, 115,5, 117,2 (q), 122,1, 124,7, 130,0, 139,2, 140,0, 142,5, 149,7, 151,8, 158,9, 163,5 (q). MS: $m/z=316(\text{M}+\text{H})$.

(3) Phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X

Phép đo nhiễu xạ bột tia X được thực hiện trong điều kiện sau đây;

Tên thiết bị: RINT-2200 (do Rigaku Corporation sản xuất)

Tia X: Cu-K α (40kV, 20mA)

Khoảng quét: 4 đến 40°, Độ rộng lấy mẫu: 0,02°, Tốc độ quét: 1°/phút

Kết quả được thể hiện trên Fig.1.

Góc nhiễu xạ (2 θ): 8,7°, 14,2°, 17,5°, 18,3°, 19,8°, 22,4°, 30,9°, 35,3°.

(4) Phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai (DSC)

Phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai được thực hiện trong điều kiện sau đây:

Tên thiết bị: DSC-60

Khuôn mẫu: nhôm

Khoảng nhiệt độ: 50°C đến 250°C (Tốc độ tăng nhiệt: 10°C/phút)

Kết quả được thể hiện trên Fig.2.

(5) Hơn nữa, tinh thể của cùng một lượng thu được bằng cách kết tinh lại theo các phương pháp (phương pháp sản xuất từ thứ hai đến thứ năm) được mô tả trong các phần từ (i) đến (iv). Các loại tinh thể này được khảo sát tinh thể bằng bột tia X và phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai trong các điều kiện đo tương tự như được mô tả nêu trên.

(i) Phương pháp điều chế thứ hai

Khoảng 25ml hexan và khoảng 25ml etyl axetat được cho vào hợp chất 1 (700mg) và hợp chất 1 được hòa tan hoàn toàn trong đó bằng cách gia nhiệt ở 65°C trong chậu nước nóng. Dung dịch này được để nguội từ từ trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng một lượng nhỏ dung dịch hexan:etyl axetat=95:5. Tinh thể được làm khô trong máy hút ẩm dưới áp suất giảm trong 2 giờ. Bằng cách đó, thu được 349mg tinh thể màu trắng.

Kết quả của phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X là như sau (Fig.3).

Góc nhiễu xạ (2θ): $8,5^\circ$, $14,0^\circ$, $17,3^\circ$, $18,1^\circ$, $19,6^\circ$, $22,2^\circ$, $30,8^\circ$, $35,2^\circ$

Fig.4 thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai.

(ii) Phương pháp điều chế thứ ba

28ml 2-propanol được cho vào hợp chất 1 (1,0g) và hợp chất 1 được hòa tan hoàn toàn bằng cách gia nhiệt ở 65°C trong chậu nước nóng. Dung dịch này được để nguội từ từ trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, sau đó rửa bằng một lượng nhỏ 2-propanol và sau đó làm khô trong máy hút ẩm dưới áp suất giảm trong 2 giờ. Bằng cách đó, thu được 695mg tinh thể màu trắng.

Fig.5 thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai.

(iii) Phương pháp điều chế thứ tư

Khoảng 30ml toluen được cho vào hợp chất 1 (700mg) và hợp chất 1 được hòa tan hoàn toàn bằng cách gia nhiệt ở 65°C trong chậu nước nóng. Hỗn hợp này được để nguội từ từ trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng một lượng nhỏ toluen và sau đó làm khô trong máy hút ẩm dưới áp suất giảm trong 2 giờ. Bằng cách đó, thu được 440mg tinh thể màu trắng.

Kết quả của phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X được thể hiện trên Fig.6.

Góc nhiễu xạ (2θ): $8,6^\circ$, $14,2^\circ$, $17,5^\circ$, $18,3^\circ$, $19,7^\circ$, $22,3^\circ$, $30,9^\circ$, $35,3^\circ$

Fig.7 thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai.

(iv) Phương pháp điều chế thứ năm

Khoảng 2ml metanol và khoảng 2ml nước được cho vào hợp chất 1 (50mg) và hợp chất 1 được hòa tan bằng cách gia nhiệt ở 65°C trong chậu nước nóng. Dung dịch này được cho trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc. Bằng cách đó, thu được 16mg tinh thể màu trắng.

Fig.8 thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi sai.

Bảng 1 thể hiện ví dụ cụ thể về hợp chất là thuốc trừ dịch hại có công thức (I) và được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế 1 và bảng này cũng thể hiện các tính chất vật lý của hợp chất.

Bảng 1

Hợp chất số	Ar	Y	R ¹	Hiệu suất (%)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	MS
Hợp chất 9	2-clo-5-thiazolyl	H	CF ₃	54	5,61 (2H, s), 6,93 (1H, dd), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, td), 7,97 (1H, d), 8,53 (1H, d)	m/z = 322 (M+H)
Hợp chất 10	2-clo-5-thiazolyl	4-Cl	CF ₃	62	5,58 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,61 (1H, s)	m/z = 356 (M+H)
Hợp chất 11	6-clo-3-pyridyl	3-Me	CF ₃	58	2,31 (3H, s), 5,50 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,77 (2H, m), 8,42 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
Hợp chất 12	6-clo-3-pyridyl	4-Me	CF ₃	78	2,40 (3H, s), 5,49 (2H, s), 6,70 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7, 86 (1H, dd), 8,37 (1H, s), 8,43 (1H, d),	m/z = 330 (M+H)
Hợp chất 13	6-clo-3-pyridyl	5-Me	CF ₃	68	2,29 (3H, s), 5,52 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
Hợp chất 14	4-clo-phenyl	H	CF ₃	64	5,52 (2H, s), 6,85 (1H, m), 7,30 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,75 (1H, td), 7,84 (1H, d), 8,47 (1H, d)	m/z = 315 (M+H)
Hợp chất 15	3-pyridyl	H	CF ₃	78	5,57 (2H, s), 6,86 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,78 (1H, td), 7,86 (1H, m), 8,63 (2H, m), 8,67 (1H, d)	m/z = 282 (M+H)
Hợp chất 16	6-triflometyl-3-pyridyl	H	CF ₃	74	5,62 (2H, m), 6,90 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,81 (1H, t), 7,88 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,78 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
Hợp chất 17	5,6-diclo-3-pyridyl	H	CF ₃	59	5,49 (2H, s), 6,89 (1H, t), 7,79-7,90 (2H, m), 8,04 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,56 (1H, m)	m/z = 350 (M+H)
Hợp chất 18	6-clo-3-pyridyl	4-F	CF ₃	42	5,52 (2H, s), 6,71 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,94 (1H, m), 8,33 (1H, dd), 8,44 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
Hợp chất 19	6-flu-3-pyridyl	H	CF ₃	23	5,56 (2H, s), 6,89 (1H, td), 6,94 (1H, d), 7,79 (1H, td), 7,87 (1H, d), 8,03 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,54 (1H, d)	m/z = 300 (M+H)

Ví dụ điều chế 2: điều chế 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit

1,0g (10,6mmol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 10ml etyl axetat và 1,78ml (12,7mmol) triethylamin được thêm vào. Sau đó, trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, 1,62ml (11,7mmol) anhydrit trifloaxetic được thêm vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó 10ml etyl axetat và 10ml nước được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp tạo ra được khuấy và sau đó thực hiện bước tách pha. Lớp etyl axetat được rửa tiếp hai lần bằng 10ml nước, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được 1,56g 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (77,2%).

Ví dụ điều chế 3: điều chế 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit

4,7g (50mmol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 25ml N,N-dimetylformamit và 35,5g (250mmol) etyl trifloaxetat được thêm vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C trong 15 giờ và sau đó 100ml etyl axetat và 100ml nước được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy và sau đó thực hiện bước tách pha. Lớp etyl axetat được rửa tiếp bằng 100ml nước và bằng 100ml dung dịch natri clorua trong nước, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được 9,05g 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (95,6%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 7,20 (1H, ddd), 7,83 (1H, td), 8,20 (1H, d), 8,35 (1H, d), 10,07 (1H, brs).

Ví dụ điều chế 4: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

50,0g (0,53 mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 400ml toluen và sau đó 88,6ml (0,64mol) anhydrit trifloaxetic được cho vào hỗn hợp này theo cách nhỏ giọt trong 30 phút trong điều kiện làm lạnh đến 5°C.

Sau khi thêm nhỏ giọt, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và 20ml toluen được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm. 250ml dimethylformamit được cho vào chất lỏng phản ứng và 88,2g (0,64mol) bột kali cacbonat được cho từ từ vào chất lỏng phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, 89,2g (0,557mol) 2-clo-5-clomethylpyridin được cho vào chất lỏng phản ứng. Trong điều kiện áp suất giảm (từ 50 đến 60kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C, toluen được chưng cất loại bỏ từ từ và hỗn hợp này được gia nhiệt trong 1 giờ. Việc chưng cất bằng cách gia nhiệt còn được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 70°C và áp suất 35kPa trong 2,5 giờ. Sau đó, 5,0g (0,036mol) bột kali cacbonat được cho vào và nước được loại bỏ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C và áp suất 35kPa trong 1 giờ nữa. Chất lỏng phản ứng được cho vào 2 lít nước ở 50°C và sau khi thêm xong, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và tinh thể được huyền phù hóa, rửa bằng 200ml nước và tiếp đó là 500ml nước. Sau khi lọc, tinh thể được rửa bằng 100ml toluen, trong lúc được nén. Hơn nữa, tinh thể được huyền phù hóa rửa bằng 400ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô qua đêm dưới áp suất giảm ở 60°C bằng bơm chân không. Bằng cách đó, thu được 147,78g hợp chất mong muốn N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (88,1%). Sau đó, 8,21g hợp chất thu được được lấy mẫu và hòa tan trong 100ml axeton. 300ml nước được cho vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C qua đêm bằng bơm chân không. Bằng cách đó, thu được 7,28g tinh thể. Kết quả của phép khảo sát tinh thể bằng bột tia X được thực hiện trên tinh thể thu được được thể hiện trên Fig.9.

Góc nhiễu xạ (2 θ): 8,8°, 14,3°, 17,6°, 18,3°, 19,9°, 22,5°, 31,0°, 35,4°

Ví dụ điều chế 5: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

50,0g (0,53mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 250ml toluen và sau đó 88,6ml (0,64mol) anhydrit trifloaxetic được thêm nhỏ giọt trong 30 phút vào dung dịch này trong điều kiện làm lạnh đến 5°C. Sau khi thêm nhỏ giọt, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và 20ml toluen được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm. 250ml dimetylformamit được cho vào chất lỏng phản ứng và sau đó 88,2g (0,64mol) bột kali cacbonat được cho từ từ vào chất lỏng phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, 87,0g (0,54mol) 2-clo-5-clometylpyridin được cho vào và toluen được chưng cất loại bỏ từ từ trong điều kiện áp suất giảm (50 đến 60kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C, tiếp đó gia nhiệt ở 35kPa. Một giờ sau, 5,0g (0,036mol) bột kali cacbonat được cho vào và nước được loại bỏ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C và áp suất 35kPa. Bốn giờ sau, chất lỏng phản ứng được cho vào 1,1 lít nước ở 50°C. Bình phản ứng được rửa bằng 150ml metanol và nước rửa cũng được cho vào nước. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 10 phút, làm nguội từ từ và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 20°C trong 30 phút. Sau đó, tinh thể được lọc và rửa bằng 150ml nước và tiếp đó là 150ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C trong 11 giờ bằng bơm chân không. Bằng cách đó, thu được 147,32g hợp chất mong muốn N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (87,8%).

Ví dụ điều chế 6: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

1,0g (10,6mmol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 10ml toluen. Sau khi dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, 1,18ml (15,9mmol) axit trifloaxetic và 0,99ml (10,6mmol) phospho oxyclorea

được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 6,5 giờ. 5,0ml dimetylformamit, 5,87g (42,5mmol) bột kali cacbonat và 1,72g (10,6mmol) 2-clo-5-clometylpyridin được cho vào chất lỏng phản ứng và việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (60 đến 35kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C. Hai giờ rưỡi sau, chất lỏng phản ứng được cho vào 100ml nước và tinh thể được lọc và rửa bằng 30ml nước và 15ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 2,09g hợp chất mong muốn N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (62,3%).

Ví dụ điều chế 7: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

10,0g (0,106mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 100ml toluen. Sau khi dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, 11,8ml (0,159mol) axit trifloaxetic và 9,9ml (0,106mol) phospho oxyclorea được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, 20ml toluen được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm. 50ml dimetylformamit, 35,28g (0,256mol) bột kali cacbonat và 17,22g (0,106mol) 2-clo-5-clometylpyridin được thêm vào chất lỏng phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (60 đến 35kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C. Hai giờ sau, 25ml dimetylformamit, 20ml toluen và 7,35g (0,053mol) bột kali cacbonat cũng được thêm vào và sau đó việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (60 đến 35kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong 2 giờ. 60ml metanol và 50ml nước được thêm vào chất lỏng phản ứng và chất lỏng phản ứng được cho vào 300ml nước, trong lúc đó bình phản ứng cũng được rửa. Ba mươi phút sau, tinh thể được lọc và rửa bằng 70ml nước và 40ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp

suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 25,75g hợp chất mong muốn (76,9%).

Ví dụ điều chế 8: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

10,0g (0,106mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 100ml toluen. Sau khi dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, 11,8ml (0,159mol) axit trifloaxetic và 7,7ml (0,106mol) thionyl clorua được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, 20ml toluen được chung cất loại bỏ dưới áp suất giảm. 50ml dimetylformamit, 35,28g (0,256mol) bột kali cacbonat và 17,22g (0,106mol) 2-clo-5-clometylpyridin được thêm vào chất lỏng phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, việc chung cất được thực hiện dưới áp suất giảm (36kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong 1 giờ. 60ml metanol và 50ml nước được thêm vào chất lỏng phản ứng và chất lỏng phản ứng được cho vào 300ml nước, trong lúc đó bình phản ứng cũng được rửa. Ba mươi phút sau, tinh thể được lọc và rửa bằng 70ml nước và 40ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 22,31g hợp chất mong muốn (66,6%).

Ví dụ điều chế 9: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

5,0g (0,053mol) 2-aminopyridin được hòa tan và 8,86ml (0,064mol) anhydrit trifloaxetic được thêm nhỏ giọt vào 50ml toluen, trong 10 phút trong điều kiện làm lạnh đến 5°C. Sau khi thêm nhỏ giọt, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và 10ml toluen được chung cất loại bỏ dưới áp suất giảm. 25ml dimetylformamit được cho vào và sau đó 8,82g bột kali cacbonat được thêm từ từ vào chất lỏng phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, 11,78g (0,053mol) 2-clo-5-metansulfonyloxymetylpyridin được cho vào và toluen

được chưng cất loại bỏ từ từ dưới áp suất giảm (50 đến 60kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C, tiếp đó gia nhiệt ở 35kPa. Ba mươi phút sau, 30ml dimetylformamit, 30ml toluen và 1,18g (0,0053mol) 2-clo-5-metansulfonyloxymetylpyridin được thêm vào và việc chưng cất được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C và 55kPa. Bốn giờ sau, chất lỏng phản ứng được cho vào 250ml nước. Sau đó, bình phản ứng được rửa bằng 30ml metanol và 20ml nước và nước rửa cũng được cho vào nước. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, tinh thể được lọc và rửa bằng 50ml nước và tiếp đó là 40ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 80°C trong 11 giờ bằng bơm chân không. Bằng cách đó, thu được 11,63g hợp chất mong muốn N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (69,4%).

Ví dụ điều chế 10: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

2-aminopyridin được hòa tan trong 100ml toluen, 10,0g (0,106mol). Sau khi dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, 11,84ml (0,159mol) axit trifloaxetic và tiếp đó 5,94ml (0,064mol) phospho oxyclorua được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, 20ml toluen được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm. 50ml dimetylformamit, 22,03g (0,16mol) bột kali cacbonat và 17,56g (0,108mol) 2-clo-5-clometylpyridin được thêm vào chất lỏng phản ứng, trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (60 đến 35kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C. Một giờ sau, 20ml dimetylformamit, 20ml toluen và 4,41g (0,032mol) bột kali cacbonat cũng được thêm vào và việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (60 đến 35kPa) và nhiệt độ nằm trong khoảng

từ 50 đến 60°C trong 1,5 giờ. 30ml metanol được thêm vào chất lỏng phản ứng rồi tiếp tục cho vào 250ml nước ở 50°C. Sau đó, 50ml nước được thêm vào, trong lúc đó bình phản ứng cũng được rửa. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Tinh thể được lọc và rửa bằng 50ml nước và 30ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 23,69g hợp chất mong muốn (70,6%).

Ví dụ điều chế 11: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

10,0g (0,106mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 100ml toluen. Sau khi dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C, 11,8ml (0,159mol) axit trifloaxetic và tiếp đó là 7,76ml (0,106mol) thionyl clorua được thêm vào theo kiểu nhỏ giọt, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, 50ml toluen được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm. 50ml toluen được thêm vào chất lỏng phản ứng. Sau đó, 50ml dimetylformamit, 22,03g (0,16mol) bột kali cacbonat và 17,56g (0,108mol) 2-clo-5-clometylpyridin được thêm vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (90 đến 36kPa) ở 60°C trong 1,5 giờ. 30ml metanol và 20ml nước được thêm vào chất lỏng phản ứng. Chất lỏng phản ứng được cho vào 300ml nước ở 50°C, trong lúc đó bình phản ứng cũng được rửa. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó tinh thể được lọc và rửa bằng 50ml nước và 30ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 21,45g hợp chất mong muốn (64,1%).

Ví dụ điều chế 12: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

94g (1mol) 2-aminopyridin được hòa tan và 284g (2mol) etyl trifloaxetat được thêm vào 500ml dimetylformamit, tiếp đó khuấy trộn ở

nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C trong 24 giờ. 82,8g (0,6mol) bột kali cacbonat, 153,9g (0,95mol) 2-clo-5-clometylpyridin và 300ml toluen được thêm vào chất lỏng phản ứng, tiếp đó khuấy trộn dưới áp suất giảm (36kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong 3 giờ. 200ml metanol được thêm vào chất lỏng phản ứng. Sau đó, chất lỏng phản ứng được cho vào 2 lít nước nóng ở 50°C. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Tinh thể được lọc và rửa bằng 400ml nước và 450ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 228,9g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 72,7%).

Ví dụ điều chế 13: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong dung môi hỗn hợp bao gồm 30ml dimetylformamit và 20ml toluen, và 28,4g (0,2mol) etyl trifloaxetat được thêm vào đó, tiếp theo khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 8 giờ. 16,6g (0,12mol) bột kali cacbonat và 16,2g (0,1mol) 2-clo-5-clometylpyridin được thêm vào chất lỏng phản ứng, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 15 giờ. 15ml metanol được cho vào chất lỏng phản ứng, và sau đó chất lỏng phản ứng được cho vào 120ml nước nóng ở 50°C. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Tinh thể được lọc và rửa bằng 50ml nước và 100ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 25,6g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 81,2%).

Ví dụ điều chế 14: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

1,5ml dimetylformamit được thêm vào 13,68g (0,12mol) axit trifloaxetic. Sau đó, 14,28g (0,12mol) thionyl clorua được cho vào hỗn

hợp này và gia nhiệt đến 65°C. Trifloaxetyl clorua tạo ra từ đó được sục vào dung dịch thu được bằng cách hòa tan 9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin trong 50ml N-metylpiprolidon và được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. 100ml toluen, 48,3g (0,35mol) bột kali cacbonat và 16,52g (0,102mol) 2-clo-5-clometylpyridin được thêm vào chất lỏng phản ứng, và việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (36kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong 3 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung 20ml metanol và hỗn hợp này được cho vào 300ml nước được gia nhiệt đến 50°C, trong lúc đó bình phản ứng cũng được rửa. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau đó, tinh thể được lọc và rửa bằng 100ml nước và 150ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 16,8g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 53,3%).

Ví dụ điều chế 15: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamid

18,24g (0,16mol) axit trifloaxetic được bổ sung 8,76g (0,12mol) dimetylformamid. Trong lúc hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65°C, 12,26g (0,08mol) phospho oxycloclorua được thêm vào hỗn hợp này. Trifloaxetyl clorua được tạo ra từ đó được sục vào dung dịch thu được bằng cách hòa tan 9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin trong 80ml N-metylpiprolidon và được làm lạnh đến nhiệt độ -15°C và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Trong lúc được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C, chất lỏng phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung 14,9g (0,22mol) bột natri etoxit. Chất lỏng phản ứng này được bổ sung 13,8g (0,1mol) bột kali cacbonat và 16,2g (0,1mol) 2-clo-5-clometylpyridin và việc chưng cất được thực hiện dưới áp suất giảm (36kPa) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong 2 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung 20ml metanol và hỗn hợp này được cho vào 400ml nước được gia nhiệt đến 50°C, trong lúc đó bình phản ứng

cũng được rửa. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, tinh thể được lọc và rửa bằng 100ml nước và 50ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, 22,5g hợp chất mong muốn thu được (hiệu suất tính theo phần trăm: 71,4%).

Ví dụ điều chế 16: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

3,00g (18,6mmol) 2-clo-5-clometylpyridin được hòa tan trong 20ml dimetylformamit và 1,75g (18,6mmol) 2-aminopyridin được thêm vào đó, tiếp đó khuấy trộn ở 80°C trong 8 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dimetylformamit được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm và axetonitril được thêm vào. Kết quả là, chất rắn kết tủa. Chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc, rửa kỹ bằng axetonitril và sau đó làm khô. Bằng cách đó, thu được 2,07g 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl] pyridin-2(1H)-imin hydroclorua (hiệu suất tính theo phần trăm: 44%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ,ppm): 5,65 (2H, s), 6,96 (1H, t), 7,23 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,91 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,49 (1H, d)

50mg (0,20mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl] pyridin-2(1H)-imin hydroclorua thu được bằng phương pháp nêu trên được tạo huyền phù trong 5ml diclometan khan. Sau đó, 122mg (1,00mmol) dimetylaminopyridin và 50mg (0,24mmol) anhydrit trifloaxetic được thêm vào huyền phù theo thứ tự này trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được làm loãng bằng diclometan, rửa bằng dung dịch axit clohydric 1% và sau đó làm khô bằng magie sulfat khan. Diclometan được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn. Thu được: 42mg (hiệu suất tính theo phần trăm: 67%).

Ví dụ điều chế 17: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

4,6g (0,02mol) 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-imin được điều chế theo phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế 16 và sau đó được trung hòa được hòa tan trong 15ml N,N-dimetylformamit và 5,7g (0,04mol) etyl trifloaxetat được thêm vào đó. Sau khi khuấy trộn ở 56°C qua đêm, 60ml nước được cho vào hỗn hợp này. Tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 5,85g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 92,8%).

Ví dụ điều chế 18: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

2,2g (0,01mol) 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-imin được điều chế theo phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế 16 và sau đó được trung hòa được hòa tan trong 6ml N,N-dimetylformamit. Sau đó, 828mg (0,006mol) kali cacbonat và 2,52g (0,012mol) anhydrit trifloaxetic được cho vào dung dịch trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, 30ml nước được cho vào hỗn hợp này. Tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc. Tinh thể thu được được rửa bằng 20ml nước và làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 2,38g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 75,6%).

Ví dụ điều chế 19: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

3ml N,N-dimetylformamit được thêm vào 4,56g (0,04mol) axit trifloaxetic. Sau đó, 3,12g (0,02mol) phospho oxyclorea được cho vào hỗn hợp này, gia nhiệt đến 60°C. Trifloaxetyl clorua được tạo ra từ đó được

sục vào dung dịch thu được bằng cách hòa tan, trong 25ml N-metyl-2-pyrrolidinon, 4,38g (0,02mol) 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-imin, thu được bằng cách tổng hợp theo phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế 16 và sau đó được trung hòa và phản ứng được để xảy ra ở -10°C trong 45 phút. Tinh thể kết tủa bằng cách bổ sung 125ml nước được thu hồi bằng cách lọc. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C . Bằng cách đó, thu được 2,58g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 40,9%).

Ví dụ điều chế 20: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

4,38g (0,02mol) 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-imin, thu được bằng cách tổng hợp theo phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế 16 và sau đó trung hòa, được hòa tan trong 3ml N,N-dimetylformamit. 2,7g (0,024mol) axit trifloaxetic và 2,8g (0,02mol) phospho pentoxit được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 3 giờ và sau đó cho trở lại nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa bằng cách bổ sung 50ml nước được thu hồi bằng cách lọc. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C . Bằng cách đó, thu được 2,12g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 33,7%).

Ví dụ điều chế 21: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 50ml dimetylformamit. 28,8g (0,2mol) etyl trifloaxetat, 16,2g (0,1mol) 2-clo-5-clometylpyridin và 13,8g (0,1mol) kali cacbonat được thêm vào dung dịch này, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C trong 20 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung 1,38g (0,1mol) bột kali cacbonat, 3,24(0,02mol) 2-clo-5-clometylpyridin và 5,68g (0,04mol) etyl trifloaxetat cũng được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm

trong khoảng từ 55 đến 60°C trong 6 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung 40ml metanol được cho vào và sau đó chất lỏng phản ứng được cho vào 300ml nước nóng ở 50°C. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Tinh thể được lọc và rửa bằng 100ml nước và 75ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 24,0g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 76%).

Ví dụ điều chế 22: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 30ml dimetylformamit và 20ml toluen. Dung dịch này được bổ sung 28,8g (0,2mol) etyl trifloaxetat, 16,2g (0,1mol) 2-clo-5-clometylpyridin và 16,6g (0,12mol) kali cacbonat, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 18 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung 15ml metanol và sau đó chất lỏng phản ứng được cho vào 120ml nước nóng ở 50°C. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Tinh thể được lọc và rửa bằng 50ml nước và 100ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 23,9g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 75,9%).

Ví dụ điều chế 23: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

4,7g (0,05mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong dung môi hỗn hợp bao gồm 25ml N,N-dimetylformamit và 10ml toluen. Dung dịch này được bổ sung 35,5g (0,25mol) etyl trifloaxetat, 9,72g (0,06mol) 2-clo-5-clometylpyridin và 8,28g (0,06mol) bột kali cacbonat được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở 65°C trong 18 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung 10ml metanol và sau đó chất lỏng phản ứng được cho vào 150ml

nước nóng ở 50°C. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Tinh thể được lọc và rửa bằng 50ml nước và 50ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 45°C. Bằng cách đó, thu được 13,78g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 87,5%).

Ví dụ điều chế 24: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 30ml dimetylformamit và 20ml toluen. Dung dịch này được bổ sung 14,2g (0,1mol) etyl trifloaxetat, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 7 giờ. Sau đó, 16,2g (0,1mol) 2-clo-5-clometylpyridin và 16,6g (0,12mol) kali cacbonat được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 18 giờ. Chất lỏng phản ứng được bổ sung 15ml metanol. Sau đó chất lỏng phản ứng được cho vào 150ml nước nóng ở 50°C và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Tinh thể được lọc và rửa bằng 50ml nước và 75ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 20,6g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 65,4%).

Ví dụ điều chế 25: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 30ml dimetylformamit và 20ml toluen. Dung dịch này được bổ sung 7,1g (0,05mol) etyl trifloaxetat, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 7,5 giờ. Sau khi cô dưới áp suất giảm (90kPa, 40°C), bã được làm lạnh trên nước đá và 20ml toluen và 10,5g (0,05mol) anhydrit trifloaxetic được thêm vào bã, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, 16,2g (0,1mol) 2-clo-5-clometylpyridin, 20ml

dimethylformamit và 16,6g (0,12mol) kali cacbonat được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn trong điều kiện áp suất giảm 110kPa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 4 giờ. Sau khi cô dưới áp suất giảm (90kPa, 50°C), 25ml metanol được cho vào chất lỏng phản ứng và hỗn hợp này được cho vào 250ml nước nóng ở 50°C. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng kết hợp khuấy trộn. Tinh thể được lọc và rửa bằng 90ml nước và 90ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 19,8g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 62,9%).

Ví dụ điều chế 26: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

9,4g (0,1mol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 30ml dimethylformamit và 20ml toluen. Dung dịch này được bổ sung 21,3g (0,15mol) etyl trifloaxetat, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 7,5 giờ. Sau khi cô dưới áp suất giảm (90kPa, 40°C), bã được làm lạnh trên nước đá và 20ml toluen và 10,5g (0,05mol) anhydrit trifloaxetic được thêm vào bã, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, 16,2g (0,1mol) 2-clo-5-clometylpyridin, 20ml dimethylformamit và 16,6g (0,12mol) kali cacbonat được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn trong điều kiện áp suất giảm 110kPa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 4 giờ. Sau khi cô dưới áp suất giảm (90kPa, 50°C), 25ml metanol được cho vào chất lỏng phản ứng và hỗn hợp này được cho vào 250ml nước nóng ở 50°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, kết hợp khuấy trộn. Tinh thể được lọc và rửa bằng 90ml nước và 90ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 22,68g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 72,0%).

Ví dụ điều chế 27: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-

2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

2,35g (0,025mol) 2-aminopyridin được tạo huyền phù trong xylen. 2,85g (0,025mmol) axit trifloaxetic và 135mg sắt (III) clorua hexahydrat được thêm vào hỗn hợp này, và lắp bẫy Dean-Stark vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 150°C trong 16 giờ, loại nước tạo ra bằng bẫy Dean-Stark. Sau khi dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 60°C, 4,05g (0,025mol) 2-clo-5-clometylpyridin, 16ml dimetylformamit và 2,42g (0,0175mol) kali cacbonat được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn trong điều kiện áp suất giảm 60-110kPa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 3 giờ. Sau đó, 10ml metanol được cho vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được cho vào 80ml nước nóng ở 50°C. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng kết hợp khuấy trộn. Tinh thể được lọc và rửa bằng 20ml nước và 20ml toluen. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C. Bằng cách đó, thu được 6,32g hợp chất mong muốn (hiệu suất tính theo phần trăm: 80,3%).

Ví dụ điều chế 28: điều chế N-[1-((6-clo-5-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 2)

4,00g (27,6mmol) 2-clo-3-flo-5-metylpyridin được hòa tan trong 80ml cacbon tetrachlorua. Dung dịch này được bổ sung 7,37g (41,4mmol) N-bromosuccinimit và 20mg benzoyl peroxit được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat=19:1). Bằng cách đó, thu được 3,06g 5-(bromometyl)-2-clo-3-flopyridin (hiệu suất tính theo phần trăm: 51%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 4,45 (2H, s), 7,54 (1H, dd), 8,23 (1H, s)

50mg (0,22mmol) 5-(bromometyl)-2-clo-3-flopyridin thu được

bằng phương pháp nêu trên được hòa tan trong 5ml axetonitril khan. Dung dịch này được bổ sung 42mg (0,22mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được bằng phương pháp nêu trên và 36mg (0,26mmol) kali cacbonat được thêm vào theo thứ tự này, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 7 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng. Chất không tan được lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Diethyl ete được thêm vào bã. Kết quả là, chất rắn kết tủa. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng diethyl ete và làm khô trong máy hút ẩm dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn (29mg, hiệu suất tính theo phần trăm: 40%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 5,54 (2H, s), 6,89 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,80 (1H, td), 7,85 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,57 (1H, d). MS: m/z = 334 (M+H).

Ví dụ điều chế 29: điều chế N-[1-((6-bromopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 3)

500mg (2,92mmol) 2-bromo-5-metylpyridin được hòa tan trong 15ml cacbon tetraclorea. Dung dịch này được bổ sung 623mg (3,50mmol) N-bromosuccinimit và 10mg benzoyl peroxit được thêm vào, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 19 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat=19:1). Bằng cách đó, thu được 143mg 2-bromo-5-bromometylpyridin (hiệu suất tính theo phần trăm: 20%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 4,42 (2H, s), 7,47 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 8,38 (1H, d).

70mg (0,28mmol) 2-bromo-5-bromometylpyridin thu được bằng phương pháp nêu trên được hòa tan trong 10ml axetonitril khan. Dung

dịch này được bổ sung 54mg (0,28mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit mà được điều chế bằng phương pháp nêu trên và 46mg (0,34mmol) kali cacbonat được thêm vào theo thứ tự này, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng. Sau đó, chất không tan được lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Diethyl ete được thêm vào bể. Kết quả là, chất rắn kết tủa. Chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng diethyl ete và sau đó làm khô trong máy hút ẩm dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn (81mg, hiệu suất tính theo phần trăm: 82%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 5,52 (2H, s), 6,88 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,78 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,53 (1H, d). MS: m/z = 360 (M+H).

Ví dụ điều chế 30: điều chế 2-clo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit (hợp chất 4)

200mg (2,13mmol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 5ml diclometan. Dung dịch này được bổ sung 491mg (2,55mmol) EDC-HCl, 311mg (2,55mmol) dimetylaminopyridin và 187μl (2,23mmol, 290mg) cloaxit difloaxetic được thêm vào theo thứ tự này, tiếp đó khuấy trộn qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được làm loãng bằng diclometan, rửa bằng nước và bằng dung dịch axit clohydric 1% và sau đó làm khô bằng magie sulfat khan. Bằng cách đó, thu được 105mg 2-clo-2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (hiệu suất tính theo phần trăm: 24%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 7,19 (1H, dd), 7,82 (1H, m), 8,18 (1H, d), 8,36 (1H, d), 9,35 (1H, br s).

53mg (0,33mmol) 2-clo-5-clometylpyridin hòa tan trong 6ml axetonitril khan được thêm vào 68mg (0,33mmol) 2-clo-2,

2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit mà được điều chế bằng phương pháp nêu trên. Sau đó, 50mg (0,36mmol) kali cacbonat được cho vào hỗn hợp này, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng và sau đó cô dưới áp suất giảm. Diethyl ete được cho vào bể. Kết quả là, chất rắn kết tủa. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và làm khô. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn (49mg, hiệu suất tính theo phần trăm: 45%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 5,56 (2H, s), 6,92 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 8,02 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,48 (1H, d). ¹³C-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 53,8, 115,2, 120,1 (t), 122,1, 124,8, 139,0, 140,0, 142,3, 150,0, 151,9, 159,1, 159,1, 165,8 (t). MS: m/z = 332 (M+H).

Ví dụ điều chế 31: điều chế 2,2,2-triclo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]axetamit (hợp chất 5)

70mg (0,27mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl] pyridin-2(1H)-imin hydroclorua, thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ điều chế 16, được tạo huyền phù trong 4ml diclometan khan. Huyền phù này được bổ sung 94μl (0,68mmol, 68mg) trietylamin và 33 μg (0,27mmol, 49mg) tricloaxetyl clorua theo thứ tự này, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước và thực hiện bước tách pha bằng cách sử dụng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1%, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Diethyl ete được cho vào bể. Kết quả là, chất rắn kết tủa. Chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc và làm khô. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn (61mg, hiệu suất tính theo phần trăm: 62%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 5,59 (2H, s), 6,86 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,78 (1H, td), 7,91 (2H, m), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, d). MS: m/z = 364 (M+H).

Ví dụ điều chế 32: điều chế N-[1-((2-clopyrimidin-5-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 6)

1,04g (8,13mmol) 2-clo-5-metylpyrimidin được hòa tan trong 30ml cacbon tetraclorea. Dung dịch này được bổ sung 1,73g (9,75mmol) N-bromosucxinimit và 20mg benzoyl peroxit được thêm vào, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat=3:1). Bằng cách đó, thu được 641mg 5-bromometyl-2-clopyrimidin (hiệu suất tính theo phần trăm: 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 4,42 (2H, s), 8,66 (2H, s).

104mg (0,50mmol) 5-bromometyl-2-clopyrimidin thu được bằng phương pháp nêu trên được hòa tan trong 6ml axetonitril khan. Dung dịch này được bổ sung 96mg (0,50mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden) axetamit thu được bằng phương pháp nêu trên và 76mg (0,55mmol) kali cacbonat được thêm vào, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Dietyl ete được cho vào bã. Kết quả là, chất rắn kết tủa. Chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và sau đó làm khô trong máy hút ẩm dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn (92mg, hiệu suất tính theo phần trăm: 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,54 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,83 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 60,0, 115,6, 117,1 (q), 122,1, 127,5, 139,2, 142,9, 158,8, 160,3 (2C), 161,4, 163,8 (q). MS: $m/z = 317$ (M+H).

Ví dụ điều chế 33: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)]

pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamit (hợp chất 7)

300mg (3,19mmol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 15ml diclometan khan. Dung dịch này được bổ sung 919mg (4,78mmol) EDC-HCl, 583mg (4,78mmol) DMAP và 397 μ l (628mg, 3,83mmol) axit pentafluoropropionic được thêm vào theo thứ tự này, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được làm loãng bằng diclometan, rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1%, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được 85mg 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(pyridin-2(1H)-yliden)propanamit (hiệu suất tính theo phần trăm: 11%).

77mg (0,32mmol) 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(pyridin-2(1H)-yliden)propanamit thu được bằng phương pháp nêu trên được bổ sung 52mg (0,32mmol) 2-clo-5-clometylpyridin hòa tan trong 8ml axetonitril khan và 49mg (0,35mmol) kali cacbonat, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 11 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng và chất không tan được lọc. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat=1:3). Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn. Thu được: 12mg (hiệu suất tính theo phần trăm: 10%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm): 5,56 (2H, s), 6,90 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,56 (1H, d). MS: m/z = 366 (M+H).

Ví dụ điều chế 34: điều chế N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difluoaxetamit (hợp chất 8)

400mg (4,26mmol) 2-aminopyridin được hòa tan trong 10ml diclometan khan. Dung dịch này được bổ sung 322 μ l (490mg, 5,11mmol) axit difluoaxetic, 982mg (5,10mmol) EDC-HCl và 622mg (5,11mmol) DMAP được thêm vào, tiếp đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 61 giờ.

Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được làm loãng bằng diclometan và rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch HCl 1% trong nước, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, thu được 102mg 2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (hiệu suất tính theo phần trăm: 14%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 6,03 (1H, t), 7,15 (1H, m), 7,78 (1H, td), 8,20 (1H, d), 8,34 (1H, dd), 8,72 (1H, br s).

100mg (0,58mmol) 2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được bằng phương pháp nêu trên được hòa tan trong 10ml axetonitril khan. Dung dịch này được bổ sung 94mg (0,58mmol) 2-clo-5-clometylpyridin hòa tan trong 5ml axetonitril khan được cho vào và sau đó 84mg (0,63mmol) kali cacbonat được thêm vào đó, tiếp đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 140 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất lỏng phản ứng được cho trở lại nhiệt độ phòng và chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Ete được cho vào bã. Kết quả là, chất rắn kết tủa. Chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc và làm khô kỹ. Bằng cách đó, thu được hợp chất mong muốn (63mg; hiệu suất tính theo phần trăm: 37%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 5,52 (2H, s), 5,90 (1H, t), 6,79 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,50 (1H, d). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ,ppm): 53,0, 111,0 (t), 115,2, 120,7, 124,7, 131,7, 140,6, 141,6, 143,2, 150,4, 150,9, 158,3, 169,4 (t). MS: m/z = 298 (M+H).

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm diệt sâu tơ (*Plutella xylostella*)

Một đĩa lá có đường kính 5,0cm được cắt ra từ cải bắp được trồng trong bình. Sau đó, chất lỏng đã được điều chế, là 50% axeton-nước (trong

đó Tween20 0,05% được thêm vào) và chứa 500ppm hợp chất có công thức (I), được phun lên đĩa lá. Sau khi đĩa lá được làm khô trong không khí, ấu trùng tuổi 2 được thả lên đĩa lá. Sau đó, đĩa lá được để yên trong buồng ổn nhiệt ở 25°C (chu kỳ 16 giờ sáng và 8 giờ tối). Ba ngày sau khi thả, sự chết của côn trùng được quan sát và tỷ lệ chết được tính theo công thức sau. Thử nghiệm được thực hiện hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{Số côn trùng chết} / (\text{Số côn trùng sống sót} + \text{Số côn trùng chết})] \times 100$$

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm diệt rầy mềm (*Aphis gossypii*)

Đĩa lá có đường kính 2,0cm được cắt ra từ cây dưa chuột (*Cucumis sativus* L.) được trồng trong bình. Sau đó, chất lỏng đã được điều chế, là 50% axeton-nước (0,05% Tween20 được thêm vào) và chứa 500ppm hợp chất có công thức (I), được phun lên đĩa lá. Sau khi đĩa lá được làm khô trong không khí, ấu trùng tuổi 1 được thả lên đĩa lá. Sau đó, đĩa lá được để yên trong buồng ổn nhiệt ở 25°C (chu kỳ sáng 16 giờ và chu kỳ tối 8 giờ). Ba ngày sau khi thả, sự chết của côn trùng được quan sát và tỷ lệ chết được tính theo công thức sau. Thử nghiệm được thực hiện hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{Số côn trùng chết} / (\text{Số côn trùng sống sót} + \text{Số côn trùng chết})] \times 100$$

Ví dụ thử nghiệm 3

Thử nghiệm diệt rầy nâu nhỏ (*Laodelphax atriatellus*)

Rễ của mỗi cây lúa mì nhỏ 48 giờ sau khi gieo hạt được xử lý bằng 200µl chất lỏng đã được điều chế, là 10% axeton-nước và chứa 100ppm hợp chất có công thức (I). Chất phản ứng được hấp thụ qua rễ trong 72 giờ và sau đó 10 ấu trùng tuổi 2 của *Laodelphax atriatellus* được thả lên mỗi cây lúa mì nhỏ. Sau đó, cây lúa mì nhỏ được để yên trong buồng ổn nhiệt

ở 25°C (chu kỳ sáng 16 giờ và chu kỳ tối 8 giờ). Bốn ngày sau khi thả, sự chết của côn trùng được quan sát và tỷ lệ chết được tính theo công thức sau. Thử nghiệm được thực hiện hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{Số côn trùng chết} / (\text{Số côn trùng sống sót} + \text{Số côn trùng chết})] \times 100$$

Bảng 2 thể hiện kết quả của các Ví dụ thử nghiệm từ 1 đến 3, nghĩa là, hoạt tính sinh học đặc hiệu (tỷ lệ chết (%)) của thuốc trừ dịch hại có công thức (I).

Bảng 2

Ví dụ tham khảo hợp chất số	Ar	Y	R ¹	sâu tơ (<i>Plutella xylostella</i>)	rầy mềm (<i>Aphis gossypii</i>)	rầy nâu nhỏ (<i>Laodelphax atriatellus</i>)
1	6-clo-3-pyridyl	H	CF ₃	100	100	100
9	2-clo-5-thiazolyl	H	CF ₃	100	100	100
P-215	6-clo-3-pyridyl	5-Cl	CF ₃	100	80	75
P-216	6-clo-3-pyridyl	5-F	CF ₃	100	95	100
P-218	2-clo-5-thiazolyl	5-Cl	CF ₃	100	60	
P-219	2-clo-5-thiazolyl	5-F	CF ₃	80	85	
12	6-clo-3-pyridyl	4-Me	CF ₃		100	100
13	6-clo-3-pyridyl	5-Me	CF ₃		75	75
14	4-clo-phenyl	H	CF ₃		90	
15	3-pyridyl	H	CF ₃	60	100	
2	6-clo-5-flo-3-pyridyl	H	CF ₃	100	100	100
16	6-triflometyl-3-pyridyl	H	CF ₃	30	95	100
19	6-flo-3-pyridyl	H	CF ₃	100	100	100
17	5,6-diclo-3-pyridyl	H	CF ₃	100	100	
3	6-bromo-3-pyridyl	H	CF ₃	100	100	100
18	6-clo-3-pyridyl	4-F	CF ₃		80	
P-233	6-clo-3-pyridyl	3-F	CF ₃		100	75
P-234	6-clo-3-pyridyl	H	CH ₂ Cl	100	100	100
5	6-clo-3-pyridyl	H	CCl ₃	100	95	75
P-236	6-clo-3-pyridyl	H	CHCl ₂		100	
8	6-clo-3-pyridyl	H	CHF ₂	100	100	100
4	6-clo-3-pyridyl	H	CF ₂ Cl ₂	100	100	100
P-240	6-clo-3-pyridyl	H	CHClBr		100	100
P-241	6-clo-3-pyridyl	H	CHBr ₂		100	100
7	6-clo-3-pyridyl	H	CF ₂ CF ₃	100	100	100
6	2-clo-5-pyrimidinyl	H	CF ₃	100	100	100
P-244	6-clo-3-pyridyl	H	CH ₂ Br		100	100

Tác dụng diệt côn trùng kháng thuốc trừ sâu

Ví dụ tham chiếu: Thử nghiệm diệt rầy nâu (*Nilaparvata lugens*)

Mạ trồng trong bình được xử lý bằng đất ẩm với chất lỏng được điều chế là 10% axeton-nước và chứa nồng độ định trước của hợp chất theo sáng chế. Ba ngày sau khi xử lý, 10 chủng nhảy hoặc kháng của ấu trùng tuổi 2 của *Nilaparvata lugens* được thả lên mỗi cây mạ. Sau đó, cây mạ được để yên trong buồng ôn nhiệt ở 25°C (chu kỳ sáng 16 giờ và chu kỳ tối 8 giờ). Ba ngày sau khi thả, sự chết của côn trùng được quan sát và tỷ lệ chết được tính theo công thức sau. Thử nghiệm được thực hiện hai lần.

Tỷ lệ chết (%) = $\left[\frac{\text{Số côn trùng chết}}{\text{Số côn trùng sống sót} + \text{Số côn trùng chết}} \right] \times 100$

Lưu ý rằng dịch hại được thử nghiệm là như sau: côn trùng sinh sản nhiều thế hệ trong phòng trong một khoảng thời gian dài (chủng nhảy), (I) côn trùng được thu hồi ở quận Kumamoto vào năm 2007 và sinh sản nhiều thế hệ trong phòng (chủng thu hồi trên cánh đồng: chủng kháng), hoặc (II) côn trùng được thu hồi ở quận Fukuoka vào năm 2005 và sinh sản nhiều thế hệ trong phòng (chủng thu hồi trên cánh đồng).

Kết quả là, khi xử lý bằng hợp chất 1 ở hàm lượng 0,05mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 100% đối với tất cả các chủng và khi xử lý bằng hợp chất 1 ở hàm lượng 0,005mg/cây mạ thì tỷ lệ chết cao hơn hoặc bằng 90% đối với tất cả các chủng. Ngoài ra, khi xử lý bằng hợp chất 2 ở hàm lượng 0,01mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 72% đối với chủng nhảy và 70% đối với chủng (II). Khi xử lý bằng hợp chất 19 ở hàm lượng 0,01mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 100% đối với chủng nhảy và 93% đối với chủng (II). Mặt khác, khi xử lý bằng imidacloprid ở hàm lượng 0,05mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 100% đối với chủng nhảy, 40% đối với chủng (I) và 60% đối với

chủng (II).

Các kết quả này cho thấy rằng hợp chất 1 có hoạt tính trừ sâu cao chống lại rầy nâu kháng imidacloprid.

Ví dụ tham chiếu

Thử nghiệm diệt rầy nâu nhỏ (*Laodelphax striatellus*)

Mạ trồng trong bình được xử lý bằng đất ẩm với chất lỏng được điều chế là 10% axeton-nước và chứa nồng độ định trước của hợp chất theo sáng chế. Ba ngày sau khi xử lý, 10 chủng nhảy hoặc kháng của ấu trùng tuổi 2 của *Laodelphax striatellus* được cho lên mỗi cây mạ. Sau đó, cây mạ được để yên trong buồng ổn nhiệt ở 25°C (chu kỳ sáng 16 giờ và chu kỳ tối 8 giờ). Ba ngày sau khi thả, sự chết của côn trùng được quan sát và tỷ lệ chết được tính theo công thức sau. Thử nghiệm được thực hiện hai lần.

Tỷ lệ chết (%) = $\left[\frac{\text{Số côn trùng chết}}{\text{Số côn trùng sống sót} + \text{Số côn trùng chết}} \right] \times 100$

Lưu ý rằng dịch hại được thử nghiệm là côn trùng sinh sản nhiều thế hệ trong phòng trong một khoảng thời gian dài (chủng nhảy) và côn trùng thu hồi từ quận Kumamoto vào năm 2006 và sinh sản nhiều thế hệ trong phòng (chủng thu hồi trên cánh đồng: chủng kháng).

Kết quả là, khi xử lý bằng hợp chất 1 ở hàm lượng 0,01mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 100% đối với tất cả các chủng, khi xử lý bằng hợp chất 1 ở hàm lượng 0,005mg/cây mạ thì tỷ lệ chết cao hơn hoặc bằng 0% đối với tất cả các chủng. Trong lúc đó, khi xử lý bằng hợp chất 3 ở hàm lượng 0,01mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 100% đối với chủng nhảy và 90% đối với chủng thu hồi trên cánh đồng. Mặt khác, khi xử lý bằng imidacloprid ở hàm lượng 0,01mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 100% đối với chủng nhảy và 50% đối với chủng thu hồi trên cánh đồng. Ngoài ra, khi xử lý bằng

fipronil ở hàm lượng 0,01mg/cây mạ thì tỷ lệ chết bằng 100% đối với chủng nhạy và 70% đối với chủng thu hồi trên cánh đồng.

Các kết quả này cho thấy rằng các hợp chất 1 và 3 có hoạt tính diệt côn trùng chống lại rầy nâu nhỏ kháng imidacloprid và fipronil.

Ví dụ tham chiếu

Thử nghiệm chuyển hóa in vitro của hợp chất 1 và imidacloprid bằng cách sử dụng chất lỏng chiết enzym thô của ruồi (*Musca domestica*)

Như được mô tả trong *Pest Management Science* (2003), 59(3), 347-352 và *Journal of Pesticide Science* (2004), 29(2), 110-116, imidacloprid được biết là bị bất hoạt bởi chuyển hóa oxy hóa, được cho là một trong số các cơ chế kháng. Để nghiên cứu tác động lên côn trùng có sức kháng như vậy, thí nghiệm sau đây được thực hiện.

Ruồi (*Musca domestica*) trưởng thành (0,645g), 10ml dung dịch đệm kali phosphat (pH=7,4, chứa EDTA 1mM) được cho vào và ruồi trưởng thành được nghiền với Physcotron (Nichion Irika Kikai Seisakusho). Sau đó, chất đã nghiền được ly tâm trong điều kiện 10000g và 15 phút. Dịch nổi lên trên thu được được ly tâm tiếp trong điều kiện 100000g và 60 phút. Bằng cách đó, thu được chất kết tủa. Chất kết tủa được hòa tan trong 1ml dung dịch đệm kali phosphat và dung dịch này được sử dụng dưới dạng dung dịch enzym thô. Toàn bộ các thao tác chiết enzym được thực hiện trên nước đá hoặc ở điều kiện 4°C.

Các chất phản ứng được trộn với nhau ở tỷ lệ sau đây trong ống nghiệm có dung tích 1,5ml và để phản ứng với nhau ở 25°C trong 40 giờ. Sau khi phản ứng, 1ml axeton được cho vào hỗn hợp này, tiếp đó khuấy trộn. Sau đó, chất kết tủa tạo ra được loại bỏ bằng cách ly tâm ở 12000 vòng/phút trong 5 phút. Axeton trong phần nổi lên trên được chưng cất loại bỏ và phần còn lại được bơm lên hệ LC/MS để phân tích.

Phần lỏng chiết enzym thô nêu trên: 300 μ l

Dung dịch chứa hợp chất 1 trong DMSO: 5 μ l

Dung dịch glucoza 6-phosphat: 5 μ l

Dung dịch NADP⁺: 5 μ l

Dung dịch glucoza 6-phosphat dehydroaza: 5 μ l

Dung dịch đệm kali phosphat (pH=7,4, chứa EDTA 1mM): 180 μ l

Điều kiện phân tích

Cột: CAPCELL PAK C18 MG

Thành phần pha động:

0 đến 3 phút: 85% nước, 5% axetonitril, dung dịch axit formic 10% trong nước (0,1% thể tích)

3 đến 30 phút: 85 $\rightarrow$ 25% nước, 5 $\rightarrow$ 65% axetonitril, dung dịch axit formic 10% trong nước (0,1% thể tích)

30,1 đến 36 phút: 90% axetonitril, dung dịch axit formic 10% trong nước (0,1% thể tích)

Nhiệt độ cột: 40°C, Tốc độ dòng: 0,35ml/phút, lượng bơm lên cột: 100 μ l

Bước sóng UV: 325nm đối với hợp chất 1, 300nm đối với imidacloprid.

Kết quả là, tổng phần trăm diện tích của chất chuyển hóa là 0,08 đối với hợp chất 1. Ngược lại, tổng phần trăm diện tích của chất chuyển hóa là 2,55 đối với imidacloprid. Lượng chất chuyển hóa của hợp chất 1 nhỏ hơn lượng chất chuyển hóa của imidacloprid. Các kết quả này chỉ ra rằng hợp chất 1 có thể được sử dụng hiệu quả để diệt trừ dịch hại kháng với imidacloprid bất hoạt bằng cơ chế chuyển hóa.

Tác dụng diệt dịch hại ký sinh trên động vật

Ví dụ tham chiếu

Thử nghiệm diệt ve (*Haemaphysalis longicornis*)

30µl dung dịch axeton chứa 200ppm hoặc 10ppm hợp chất theo sáng chế được cho vào lọ thủy tinh có dung tích 4ml. Lọ này được cho lên máy lắc và làm khô trong không khí trong lúc được quay. Bằng cách đó, màng khô của hợp chất được tạo ra trên thành phía trong của lọ. Sau khi lọ được làm khô trong 24 giờ hoặc lâu hơn, 10 ấu trùng *Haemaphysalis longicornis* được thả vào lọ và sau đó lọ được đóng nắp lại. Lọ được để yên trong buồng ổn nhiệt trong điều kiện 25°C, độ ẩm 85% và hoàn toàn tối. Một ngày sau khi thả, quan sát sự chết của ấu trùng và tỷ lệ chết được tính theo công thức sau. Thử nghiệm được thực hiện hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{Số côn trùng chết} / (\text{Số côn trùng sống sót} + \text{Số côn trùng chết})] \times 100$$

Kết quả là, hợp chất 1 và hợp chất 9 khi được sử dụng với lượng 200ppm cho thấy tác dụng diệt ve với tỷ lệ chết lớn hơn hoặc bằng 80%.

Hợp chất 1 và hợp chất 9 khi được sử dụng với lượng 10ppm cho thấy tác dụng diệt bộ mát với tỷ lệ chết lớn hơn hoặc bằng 80%.

Trong thử nghiệm tương tự, khi sử dụng imidacloprid với lượng 10ppm đạt được tỷ lệ chết 4%.

Ví dụ tham chiếu

Tác dụng diệt ve (*Haemaphysalis longicornis*) trên bề mặt cơ thể chuột nhắt

Lông trên lưng của chuột nhắt (ICR, con đực, 5 tuần tuổi) ở vùng có đường kính khoảng 2cm được cạo sạch và ống nón polystyren dung tích 15ml được cắt để có chiều cao khoảng 1,5cm được dính lên vùng này bằng chất bám dính tức thời.

Sau đó, 20µl chất lỏng là thuốc trừ dịch hại được điều chế theo

công thức sau đã được làm loãng 1000 lần được thêm nhỏ giọt vào bề mặt cơ thể của chuột nhắt ở phần bên trong ống đã được gắn lên lưng chuột nêu trên. Sau khi làm khô vừa đủ, 10 ấu trùng *Haemaphysalis longicornis* hoặc nhiều hơn được thả vào trong ống và ống được đậy nắp lại. Ba ngày sau khi thả, sự chết của ấu trùng *Haemaphysalis longicornis* được quan sát và mức độ hút máu được tính theo công thức sau.

Công thức (chế phẩm nhỏ giọt)

Hợp chất 1 48% trọng lượng

Etanol 52% trọng lượng

Các thành phần được trộn đều với nhau và thu được chế phẩm nhỏ giọt.

mức độ ức chế hút máu (%) = $100 - [\text{số lượng allodermanyssus} / (\text{số lượng ve sống sót} + \text{số lượng ve chết})] \times 100$

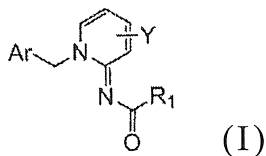
Kết quả là, hợp chất 1 thể hiện tác dụng diệt *Haemaphysalis longicornis* với mức độ ức chế hút máu 91%.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Như được mô tả nêu trên, theo sáng chế, có thể điều chế dẫn xuất 2-axyliminopyridin có công thức (I), để làm thuốc trừ dịch hại, với hiệu suất tốt và, nếu cần, hữu hiệu theo phương pháp một bình và sau đó tạo ra dẫn xuất 2-axyliminopyridin với lượng cần thiết dưới dạng chất diệt ve ổn định và có chi phí thấp. Do đó, sáng chế góp phần rất lớn vào lĩnh vực diệt trừ dịch hại.

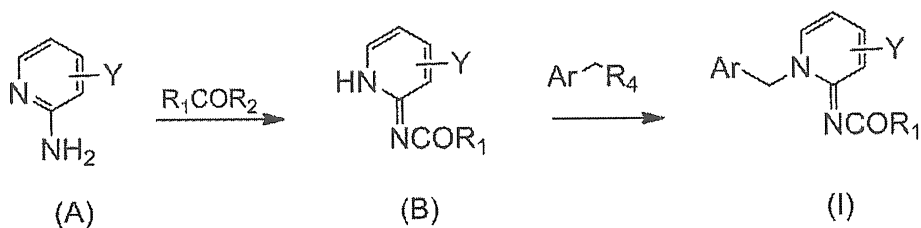
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) dưới đây:



trong đó Ar là nhóm 6-clo-3-pyridyl, R₁ là nhóm C₁₋₆ alkyl có thể được thay thế, và Y là nguyên tử hydro;

phương pháp này, như được thể hiện trên sơ đồ phản ứng sau:



bao gồm các bước:

axyl hóa nhóm amino ở vị trí 2 của hợp chất có công thức (A), trong đó Y có cùng nghĩa như được mô tả nêu trên, bằng cách sử dụng chất axyl hóa được biểu diễn bằng R₁COR₂, trong đó R₁ có cùng nghĩa như được mô tả nêu trên, và R₂ là (1) nhóm trifloaxetoxy, (2) nhóm C₁₋₆ alkyloxy có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm benzyloxy có nhóm phenyl có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (3) nhóm C₁₋₆ alkylcacbonyloxy có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen, với điều kiện loại trừ nhóm trifloaxetoxy, hoặc nhóm phenylcacbonyloxy có nhóm phenyl có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm xyano, nhóm nitro, hoặc nhóm metoxy, (4) nhóm hydroxyl, hoặc (5) nguyên tử halogen, với sự có mặt hoặc không có mặt chất ngưng tụ, phospho pentoxit, axit sulfuric, axit

polyphosphoric, thionyl clorua, phospho oxyclorua, hoặc oxalyl diclorua, bằng cách đó tạo ra hợp chất có công thức (B);

và tiếp đó alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí 1 của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng $\text{Ar-CH}_2\text{-R}_4$, trong đó Ar có cùng nghĩa như được mô tả nêu trên, và R_4 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylsulfoxy có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm phenylsulfoxy có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm metyl, trong đó việc acyl hóa được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R_1 là nhóm triflometyl.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R_1 là nhóm triflometyl, và R_2 là nhóm trifloaxetoxyl, nhóm etoxyl, nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử clo.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R_1COR_2 ít nhất là một chất axyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm anhydrit trifloaxetic, axit trifloaxetic, etyl trifloaxetat, trifloaxetyl clorua, và axit anhydrit hỗn tạp, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng đối với hợp chất có công thức (A).

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R_1COR_2 là anhydrit trifloaxetic, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng đối với hợp chất có công thức (A).

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R_1COR_2 là etyl trifloaxetat, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng đối với hợp chất có công thức (A).

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R_1COR_2 là trifloaxetyl clorua, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng đối với hợp chất có công thức (A).

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó

R_1COR_2 là axit trifloaxetic, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng đối với hợp chất có công thức (A), và

hợp chất ít nhất là một trong số các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

thionyl clorua,

phospho oxyclorua,

axit p-toluensulfonic,

boron triflorua, và

halogenua, sulfat, nitrat, hoặc oxit của sắt, coban, đồng, niken, kẽm, nhôm, liti, hoặc magie, và còn được sử dụng đồng thời với axit trifloaxetic.

Fig.1

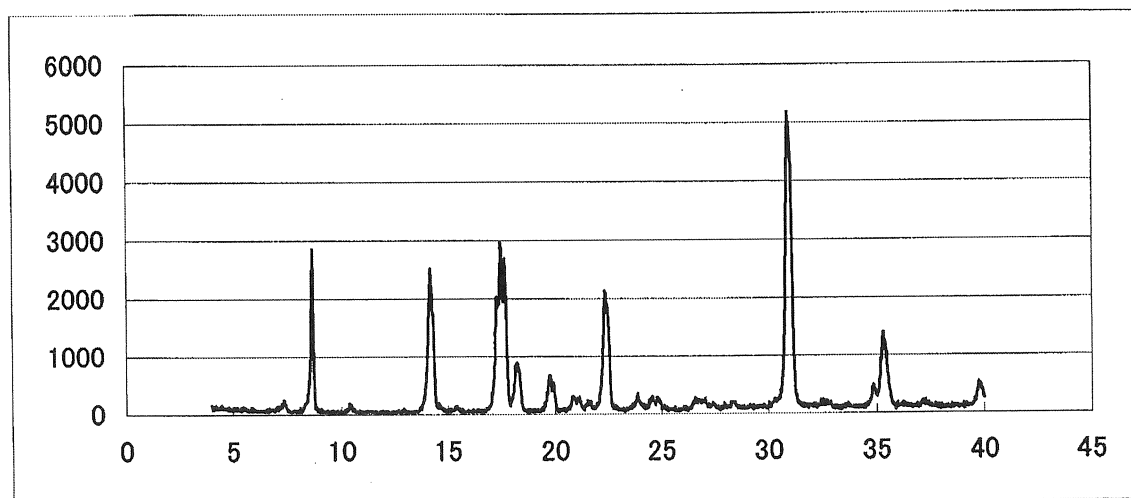


Fig.2

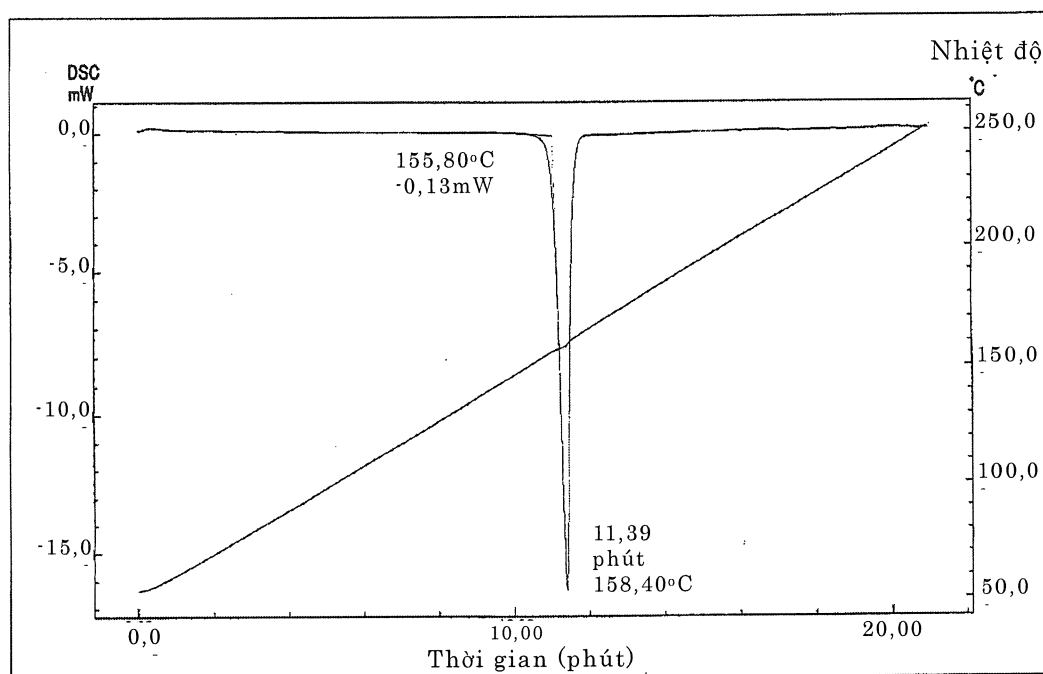


Fig.3

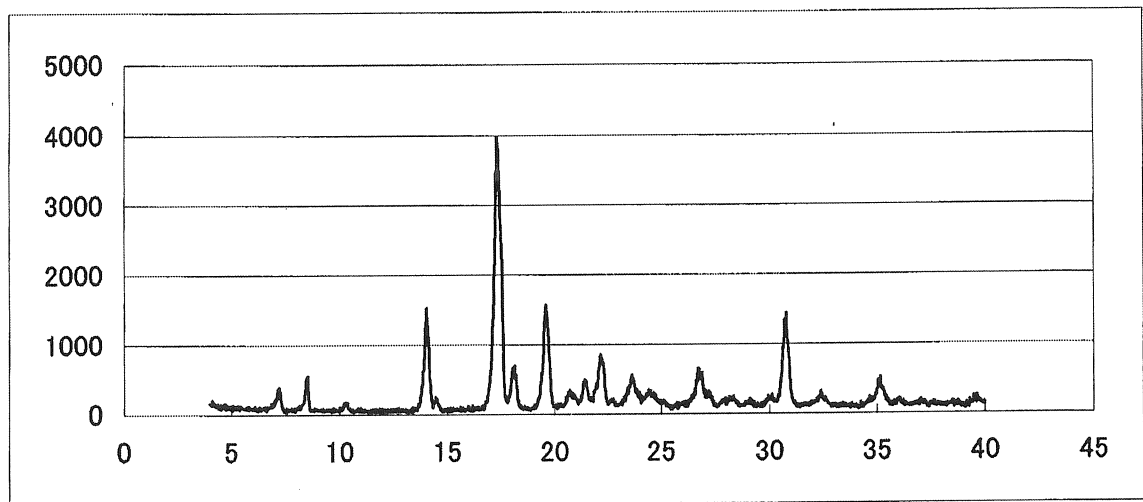


Fig.4

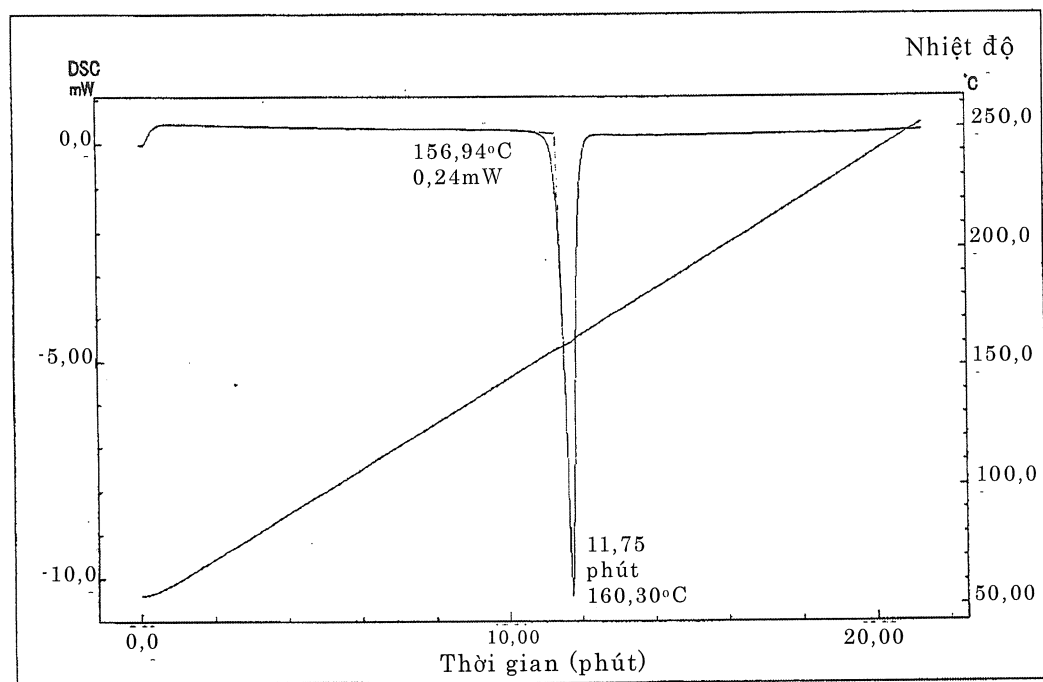


Fig.5

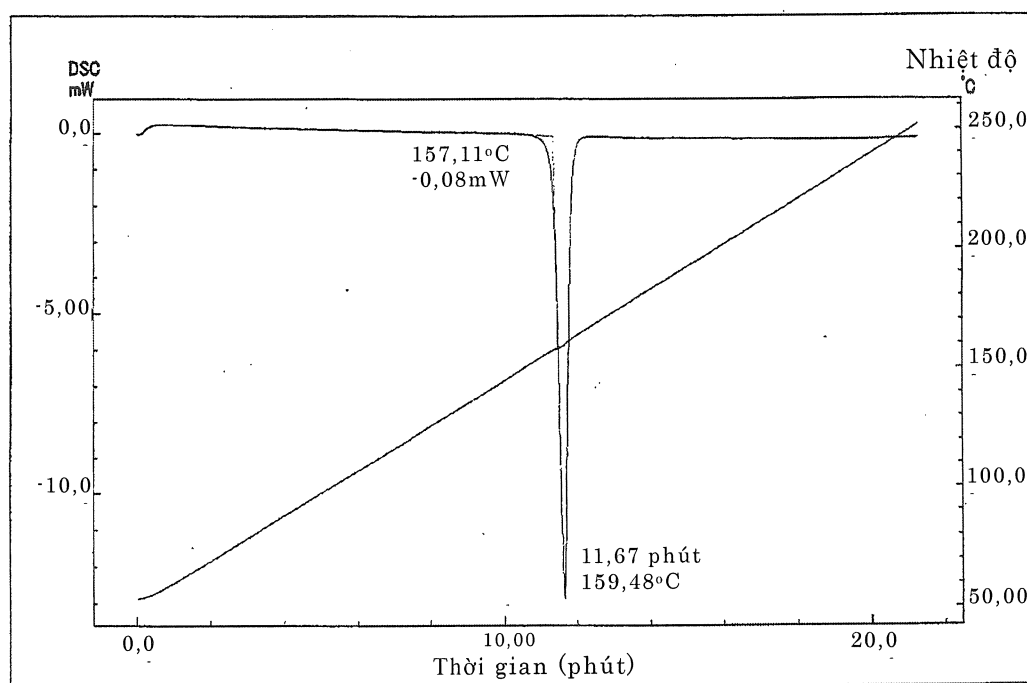


Fig.6

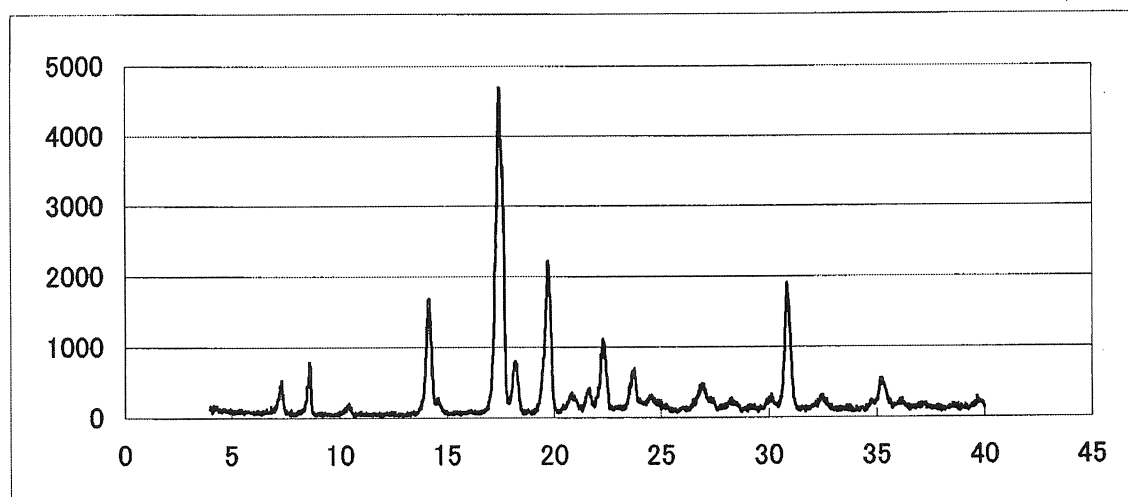


Fig.7

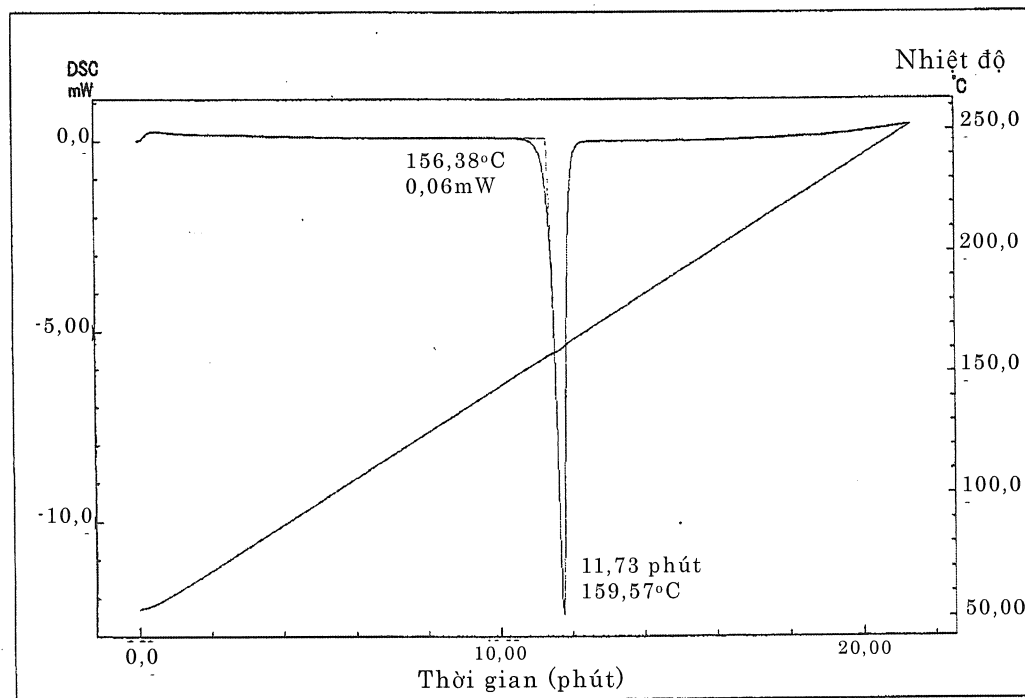


Fig.8

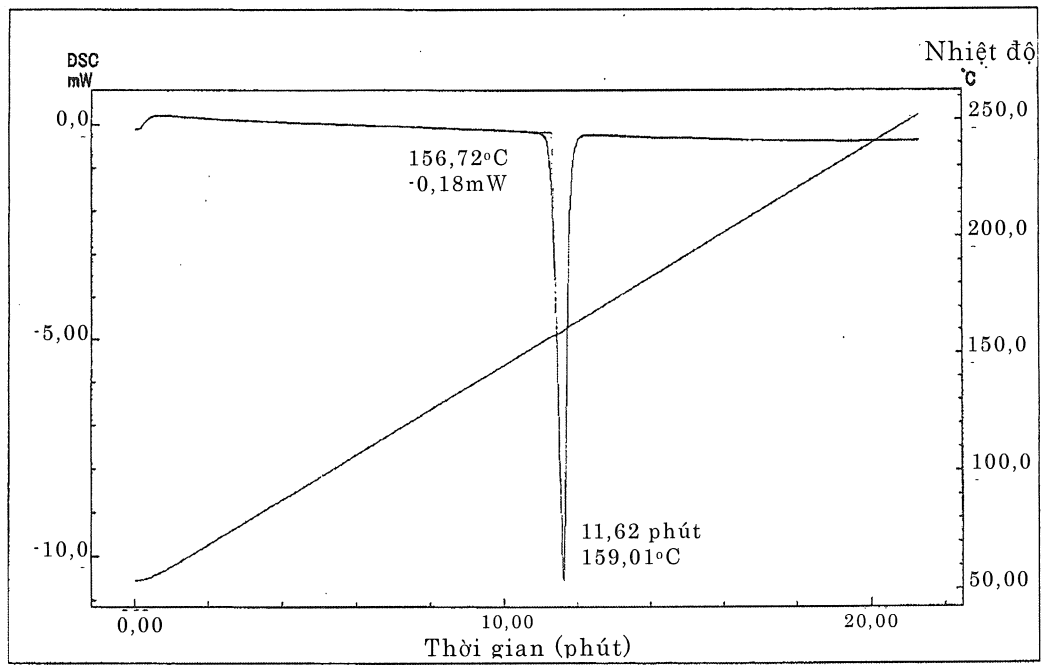


Fig.9

