(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) **1-0036009**

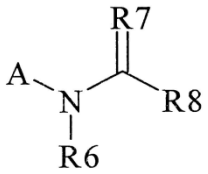
(51)[7] **C07D 401/04**; A01N 43/653; A01N 43/76; A01N 43/78; A01N 43/80; A01N 47/18; C07D 417/14; A61K 31/444; C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/14; A01N 43/56; A61K 31/4439

(13) **B**

(21) 1-2014-01652
(22) 24/10/2012
(86) PCT/US2012/061508 24/10/2012
(87) WO2013/062981 02/05/2013
(30) 61/551,585 26/10/2011 US
(45) 26/06/2023 423
(43) 25/09/2014 318A
(73) CORTEVA AGRISCIENCE LLC (US)
9330 Zionsville Road, IN 46268, USA
(72) NIYAZ Noormohamed M. (LK); GARIZI Negar (US); ZHANG Yu (CN); TRULLINGER Tony K. (US); HUNTER Ricky (US); BUYSSE Ann M. (US); KUBOTA Asako (JP); LEPLAE Paul Renee (US); KNUEPPEL Daniel (US); LOWE Christian T. (US); PERNICH Dan (US); DEMETER David A. (US); JOHNSON Timothy C. (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT PHÒNG TRỪ LOÀI GÂY HẠI

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức sau:



(1)

và quy trình điều chế chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất này, quy trình phòng trừ loài gây hại, quy trình phòng trừ các loài nội ký sinh, các loài ngoại ký sinh hoặc cả hai loài này và quy trình làm tăng sức khỏe, năng suất, sức sống, chất lượng, sức chống chịu của thực vật bằng cách dùng chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có thể dùng làm thuốc trừ dịch hại (ví dụ, thuốc diệt ve bét, thuốc trừ sâu, thuốc diệt nhuyễn thể, và thuốc diệt giun tròn), các hợp chất thu được, và quy trình trừ dịch hại bằng cách sử dụng các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các loài gây hại gây ra hàng triệu cái chết của con người trên thế giới mỗi năm. Ngoài ra, có trên mười ngàn loài gây hại gây tổn hại trong nông nghiệp. Giá trị tổn thất trong nông nghiệp trên toàn thế giới ước tính lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm.

Mối làm hư hỏng toàn bộ các kết cấu trúc tư gia và công cộng. Giá trị tổn thất do mối gây ra trên toàn thế giới cũng ước tính lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm.

Nhiều loài gây hại ăn và làm biến chất thực phẩm cất trữ. Giá trị tổn thất thực phẩm cất trữ này trên toàn thế giới cũng ước tính lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm, nhưng điều quan trọng hơn là chúng lấy đi của con người những thực phẩm thiết yếu.

Do đó, rất cần có các loại thuốc trừ dịch hại mới. Loài gây hại ngày càng có khả năng kháng lại các loại thuốc trừ sâu hiện đang được sử dụng. Đã có hàng trăm loài gây hại có khả năng kháng lại một hoặc nhiều loại thuốc trừ dịch hại. Chúng đã phát triển tính kháng đối với một số loại thuốc trừ dịch hại cũ, như DDT, carbamat và phosphat hữu cơ, và ngay cả đối với một số loại thuốc trừ dịch hại mới hơn, tính kháng cũng đã và đang được phát triển.

Do đó, vì nhiều lý do, kể cả các lý do nêu trên, cần phải tìm ra được thuốc trừ dịch hại mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, các ví dụ được đưa ra trong phần định nghĩa này là chưa đầy đủ và cần được hiểu là chúng không giới hạn phạm vi của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng mỗi phần tử thế cần phải phù hợp với các quy tắc liên kết hóa học và hạn chế không gian đối với từng hợp chất cụ thể mà nó gắn vào.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng để chỉ phần tử thế không vòng, không bão hòa (có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon), mạch nhánh hoặc mạch thẳng, được cấu thành từ cacbon và hyđro, ví dụ, vinyl, alyl, butenyl, pentenyl, và hexenyl.

Thuật ngữ "alkenyloxy" được dùng để chỉ alkenyl có thêm liên kết đơn cacbon-oxy, ví dụ, alyloxy, butenyloxy, pentenyloxy, hexenyloxy.

Thuật ngữ "alkoxy" được dùng để chỉ alkyl có thêm liên kết đơn cacbon-oxy, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, và tert-butoxy.

Thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ phần tử thế không vòng, bão hòa, mạch nhánh hoặc mạch thẳng, được cấu thành từ cacbon và hyđro, ví dụ, metyl, etyl, (C_3)alkyl là *n*-propyl và isopropyl), (C_4)alkyl là *n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl, và *tert*-butyl.

Thuật ngữ "alkynyl" được dùng để chỉ phần tử thế không vòng, không bão hòa (ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon), mạch nhánh hoặc mạch thẳng, được cấu thành từ cacbon và hyđro, ví dụ, etynyl, propargyl, butynyl, và pentynyl.

Thuật ngữ "alkynyloxy" được dùng để chỉ alkynyl có thêm liên kết đơn cacbon-oxy, ví dụ, pentynyloxy, hexynyloxy, heptynyloxy, và octynyloxy.

Thuật ngữ "aryl" được dùng để chỉ phần tử thế vòng, thơm bao gồm hyđro và cacbon, ví dụ, phenyl, naphtyl, và biphenyl.

"**(C_x-C_y)**" trong đó mỗi chỉ số dưới riêng rẽ "x" và "y" là các số nguyên như 1, 2, hoặc 3, nghĩa là khoảng nguyên tử cacbon cho phần tử thể – ví dụ, (C_1-C_4)alkyl nghĩa là metyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl, và *tert*-butyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" được dùng để chỉ phần tử thế đơn vòng hoặc đa vòng, không bão hòa (ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon) được cấu thành từ cacbon và hyđro, ví dụ, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, norbornenyl, bixyclo[2.2.2]octenyl, tetrahyđronaphtyl, hexahyđronaphtyl, và octahyđronaphtyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyloxy" được dùng để chỉ xycloalkenyl có thêm liên kết đơn cacbon-oxy, ví dụ, xyclobutenyloxy, xyclopentenyloxy, norbornenyloxy, và bixyclo[2.2.2]octenyloxy.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ phần tử thế đơn vòng hoặc đa vòng, bão hòa được cấu thành từ cacbon và hyđro, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, norbornyl, bixyclo[2.2.2]octyl, và đexahyđronaphtyl.

Thuật ngữ “xycloalkoxy" được dùng để chỉ xycloalkyl có thêm liên kết đơn cacbon-oxy, ví dụ, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, norbornyloxy, và bixyclo[2.2.2]octyloxy.

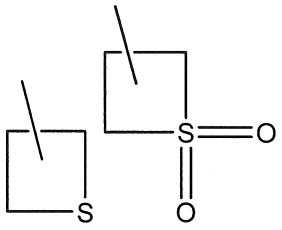
Thuật ngữ “halo" được dùng để chỉ flo, clo, brom, và iot.

Thuật ngữ “haloalkoxy" được dùng để chỉ alkoxy có thêm từ một tới số tối đa có thể có của các halo giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ, flometoxy, triflometoxy, 2,2-điflopropoxy, clometoxy, triclometoxy, 1,1,2,2-tetrafloetoxy, và pentafloetoxy.

Thuật ngữ “haloalkyl" được dùng để chỉ alkyl có thêm từ một tới số tối đa có thể có của các halo giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ, flometyl, triflometyl, 2,2-điflopropyl, clometyl, triclometyl, và 1,1,2,2-tetrafloetyl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl" được dùng để chỉ phần tử thế mạch vòng có thể là bão hòa hoàn toàn, không bão hòa một phần, hoặc không bão hòa hoàn toàn, trong đó các cấu trúc vòng chứa ít nhất một cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại, trong đó nguyên tử khác loại này là nitơ, lưu huỳnh, hoặc oxy. Trong trường hợp lưu huỳnh, nguyên tử đó có thể ở các trạng thái oxy hóa khác như sulfoxit và sulfon. Ví dụ về các heteroxyclyl thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzofuranyl, benzoisothiazolyl, benzoisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzothiazolyl xinolinyl, furanyl, inđazolyl, inđolyl, imiđazolyl, isoinđolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxađiazolyl, oxazolinyl, oxazolyl, phtalazinyl, pyrazinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyriđazinyl, pyriđyl, pyrimiđinyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiazolinyl, thiazolyl, thienyl, triazinyl, và triazolyl. Ví dụ về các heteroxyclyl bão hòa hoàn toàn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperazinyl, piperiđinyl, morpholinyl, pyroliđinyl, tetrahyđrofuranyl, và tetrahyđropyranyl. Ví dụ về các heteroxyclyl không bão hòa một phần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,2,3,4-tetrahyđro-quinolinyl, 4,5-đihyđro-oxazolyl, 4,5-đihyđro-1H-pyrazolyl, 4,5-đihyđro-isoxazolyl, và 2,3-đihyđro-[1,3,4]-oxađiazolyl.

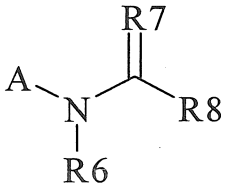
Ví dụ khác nữa bao gồm các hợp chất sau:



thietanyl thietanyl-đioxit.

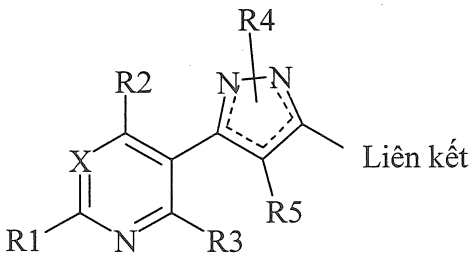
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức sau ("**Công thức Một**"):

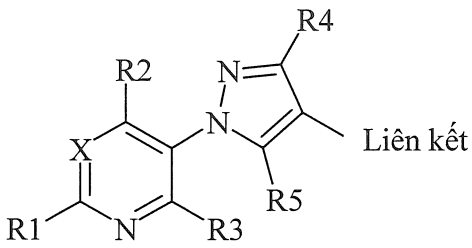


trong đó:

(a) A là



A1 hoặc



A2 ;

(b) R1 là H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N$(R9)_2$, N$(R9)_2$, N(R9)C(=X1)R9, S$(O)_n$R9, S$(O)_n$OR9, S$(O)_n$N$(R9)_2$, hoặc R9S$(O)_n$R9,

trong đó mỗi R1 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, S$(O)_n$OR9, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi

nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9);

(c) R2 là H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)$_2$, N(R9)$_2$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)$_n$OR9, hoặc R9S(O)$_n$R9,

trong đó mỗi R2 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, S(O)$_n$OR9, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9);

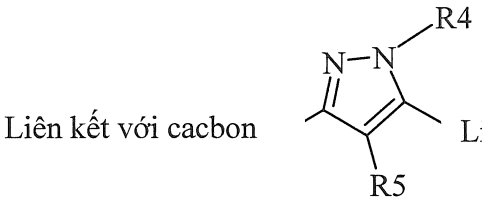
(d) R3 là H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)$_2$, N(R9)$_2$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)$_n$OR9, hoặc R9S(O)$_n$R9,

trong đó mỗi R3 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, S(O)$_n$OR9, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9);

(e) khi A là:

(1) A1 thì A1 là

(a) A11

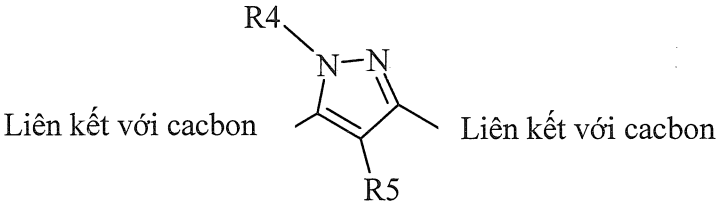


A11

trong đó R4 là H, NO_2, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, $C(=X1)N(R9)_2$, $N(R9)_2$, N(R9)C(=X1)R9, $S(O)_nOR9$, hoặc $R9S(O)_nR9$,

trong đó mỗi R4 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, $S(O)_nOR9$, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9), hoặc

(b) A12



A12

trong đó R4 là C_1-C_6 alkyl,

(2) A2 thì R4 là H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-

C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)$_2$, N(R9)$_2$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)$_n$OR9, hoặc R9S(O)$_n$R9,

trong đó mỗi R4 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, S(O)$_n$OR9, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9);

(f) R5 là H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)$_2$, N(R9)$_2$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)$_n$OR9, hoặc R9S(O)$_n$R9,

trong đó mỗi R5 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, S(O)$_n$OR9, hoặc C_6-C_{20} aryl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9);

(g)

(1) khi A là A1 thì R6 là R11, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)$_2$, N(R9)$_2$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)$_n$OR9, R9S(O)$_n$R9, C_1-C_6 alkyl C_6-C_{20} aryl (trong đó alkyl và aryl có thể độc lập được thế hoặc không được thế), C(=X2)R9, C(=X1)X2R9, R9X2C(=X1)R9, R9X2R9, C(=O)(C_1-C_6 alkyl)S(O)$_n$(C_1-C_6 alkyl), C(=O)(C_1-C_6 alkyl)C(=O)O(C_1-C_6 alkyl), (C_1-C_6 alkyl)OC(=O)(C_6-C_{20} aryl), (C_1-C_6 alkyl)OC(=O)(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkyl-(C_3-C_{10} xyclohaloalkyl), hoặc (C_1-C_6 alkenyl)C(=O)O(C_1-C_6 alkyl), hoặc R9X2C(=X1)X2R9,

trong đó mỗi R6 này (ngoại trừ R11), được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, $S(O)_nOR9$, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, R9aryl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9),

tùy ý R6 (ngoại trừ R11) và R8 có thể được nối thành vòng, trong đó vòng này có thể có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc, N, trong cấu trúc vòng nối R6 và R8, và

(2) khi A là A2 thì R6 là R11, H, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, $C(=X1)N(R9)_2$, $N(R9)_2$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, $S(O)_nOR9$, $R9S(O)_nR9$, C_1-C_6 alkyl C_6-C_{20} aryl (trong đó alkyl và aryl có thể độc lập được thế hoặc không được thế), C(=X2)R9, C(=X1)X2R9, R9X2C(=X1)R9, R9X2R9, $C(=O)(C_1$-C_6 alkyl$)S(O)_n(C_1$-C_6 alkyl), $C(=O)(C_1$-C_6 alkyl$)C(=O)O(C_1$-C_6 alkyl), $(C_1$-C_6 alkyl$)OC(=O)(C_6$-C_{20} aryl), $(C_1$-C_6 alkyl$)OC(=O)(C_1$-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkyl-(C_3-C_{10} xyclohaloalkyl), hoặc $(C_1$-C_6 alkenyl$)C(=O)O(C_1$-C_6 alkyl), hoặc R9X2C(=X1)X2R9,

trong đó mỗi R6 này (ngoại trừ R11), được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, $S(O)_nOR9$, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, R9aryl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9),

tùy ý R6 (ngoại trừ R11) và R8 có thể được nối thành vòng, trong đó vòng này có thể có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N, trong cấu trúc vòng nối R6 và R8;

(h) R7 là O, S, NR9, hoặc NOR9;

(i) R8 là C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl

được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế OR9, $OR9S(O)_nR9$, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, R9C(=X1)OR9, R9X2C(=X1)R9X2R9, $C(=X1)N(R9)_2$, $N(R9)_2$, $N(R9)(R9S(O)_nR9)$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, $S(O)_nOR9$, $R9S(O)_nR9$, hoặc $R9S(O)_n(NZ)R9$,

trong đó mỗi R8 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, $N(R9)S(O)_nR9$, oxo, OR9, $S(O)_nOR9$, $R9S(O)_nR9$, $S(O)_nR9$, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9);

(j) R9 (mỗi gốc độc lập) là H, CN, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, S(O)nC_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, N(C_1-C_6alkyl)2 được thế hoặc không được thế,

trong đó mỗi R9 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OC_1-C_6 alkyl, OC_1-C_6 haloalkyl, $S(O)_nC_1$-C_6alkyl, $S(O)_nOC_1$-C_6 alkyl, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl;

(k) n bằng 0, 1, hoặc 2;

(l) X là N hoặc CR_{n1} trong đó R_{n1} là H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không

được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)$_2$, N(R9)$_2$, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)$_n$R9, S(O)$_n$OR9, hoặc R9S(O)$_n$R9,

trong đó mỗi R_{n1} này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, S(O)$_n$OR9, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9);

(m) X1 (mỗi gốc độc lập) là O hoặc S;

(n) X2 (mỗi gốc độc lập) là O, S, =NR9, hoặc =NOR9;

(o) Z là CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl(R9), C(=X1)N(R9)$_2$;

(p) R11 là Q_1(C≡C)R12, trong đó Q_1 là liên kết, C1 – C6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{10} xycloalkoxy được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkylOR9 được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkylS(O)$_n$R9 được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkylS(O)n(=NR9) được thế hoặc không được thế, C1-C6 alkylN(R9) được thế hoặc không được thế (trong đó (C≡C) được gắn trực tiếp với N bằng liên kết), C_1-C_6 alkylN(R9)$_2$ được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyloxy được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, C_0-C_6 alkylC(=R7)C_0-C_6 alkylR9 được thế hoặc không được thế, C_0-C_6 alkylC(=R7)OR9 được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkylOC_0-C_6 alkylC(=R7)R9 được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkylN(R9)(C(=R7)R9) được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkylN(R9)(C(=R7)OR9) được thế hoặc không được thế, C_0-C_6 alkyl C(=R7)C_0-C_6 alkylN(R9) được thế hoặc không được thế (trong đó (C≡C) được gắn trực tiếp với N bằng liên kết), C_0-C_6alkylC(=R7)C_0-C_6 alkylN(R9)$_2$ được thế hoặc không được thế, OR9, S(O)$_n$R9, N(R9)R9, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế,

trong đó mỗi Q_1 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl,

C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_1-C_6 haloalkyloxy, C_2-C_6 haloalkenyloxy, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkenyl, C_3-C_{10} haloxycloalkyl, C_3-C_{10} haloxycloalkenyl, OR9, SR9, $S(O)_nR9$, $S(O)_nOR9$, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, R9aryl, C_1-C_6alkylOR9, C_1-C_6alkyl$S(O)_nR9$, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9)

tùy ý Q_1 và R8 có thể được nối thành vòng, trong đó vòng này có thể có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N, trong cấu trúc vòng nối Q_1 và R8;

(q) R12 là Q_1 (trừ khi Q_1 là liên kết), F, Cl, Br, I, $Si(R9)_3$ (trong đó mỗi R9 được chọn độc lập), hoặc R9; và

(r) với các điều kiện sau:

(1) R6 và R8 không thể cùng là $C(=O)CH_3$,

(2) khi A1 là A11 thì R6 và R8 cùng nhau không tạo thành hệ vòng dung hợp,

(3) R6 và R8 không được liên kết trong sắp xếp vòng chỉ với $-CH_2-$,

(4) khi A là A2 thì R5 không phải là C(=O)OH,

(5) khi A là A2 và R6 là H thì R8 không phải là -(C_1-C_6 alkyl)-O-(được thế aryl), và

(6) khi A là A2 thì R6 không phải là -(C_1alkyl)(được thế aryl).

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, A là A1.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, A là A2.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R1 là H.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R2 là H.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R3 được chọn từ H, hoặc C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R3 được chọn từ H hoặc CH_3.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A1 thì A1 là A11.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A1, và A1 là A11, thì R4 được chọn từ H, hoặc C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A1, và A1 là A11 thì R4 được chọn từ CH_3, $CH(CH_3)_2$, hoặc phenyl.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A1, và A1 là A12, thì R4 là CH_3.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A2 thì R4 được chọn từ H, hoặc C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, trong đó mỗi R4 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, hoặc I.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A2 thì R4 là H hoặc C_1-C_6 alkyl.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A2 thì R4 là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH{=}CH_2$, xyclopropyl, CH_2Cl, CF_3, hoặc phenyl.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A2 thì R4 là Cl.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R5 là H, F, Cl, Br, I, hoặc C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế . Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R5 là H, OCH_2CH_3, F, Cl, Br, hoặc CH_3.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế,, khi A là A1 thì R6 là C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A2 thì R6 là được chọn từ C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C(=X1)R9, C(=X1)X2R9, R9X2R9, C(=O)(C_1-C_6 alkyl)S(O)$_n$(C_1-C_6 alkyl), (C_1-C_6 alkyl)OC(=O)(C_6-C_{20} aryl), (C_1-C_6 alkyl)OC(=O)(C_1-C_6 alkyl), hoặc R9X2C(=X1)X2R9.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, khi A là A2 thì R6 và R8 được nối theo kiểu vòng, trong đó vòng này có thể có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc, N, trong cấu trúc vòng nối R6 và R8.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R6 là C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 alkyl-phenyl.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R6 là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2phenyl, $CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2xyclopropyl, $C(=O)CH_2CH_2SCH_3$, $C(=O)OC(CH_3)_3$, $CH_2CH{=}CH_2$, $C(=O)OCH_2CH_3$, $C(=O)CH(CH_3)CH_2SCH_3$, xyclopropyl, CD_3, $CH_2OC(=O)$phenyl, $C(=O)CH_3$,

$C(=O)CH(CH_3)_2$, $CH_2OC(=O)CH(CH_3)_2$, $CH_2OC(=O)CH_3$, C(=O)phenyl, CH_2OCH_3, $CH_2OC(=O)CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OC(=O)OCH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OC(=O)CH_3$, CH_2CN.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R6 là metyl hoặc etyl.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R7 là O hoặc S.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R8 được chọn từ C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_6-C_{20} aryl được thế hoặc không được thế, C_1-C_{20} heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, $R9C(=X1)OR9$, $SR9$, $S(O)_nOR9$, $R9S(O)_nR9$, hoặc $R9S(O)_n(NZ)R9$.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R8 là $CH(CH_3)CH_2SCH_3$, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CF_3, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $N(H)(CH_2CH_2SCH_3)$, $OCH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2SCH_3)(CH_2phenyl)$, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, furanyl được thế, CH_3, $C(CH_3)_3$, phenyl, $CH_2CH_2OCH_3$, pyridyl, $CH_2CH(CH_3)SCH_3$, $OC(CH_3)_3$, $C(CH_3)_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)SCH_3$, $CH(CH_3)CF_3$, CH_2CH_2-thienyl, $CH(CH_3)SCF_3$,CH_2CH_2Cl, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2S(=O)CH_3$, $CH(CH_3)CH_2S(=O)CH_3$, $CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2S(=O)_2CH_3$, NCH_2CH_3, $N(H)(CH_2CH_2CH_3)$, $C(CH_3)=C(H)(CH_3)$, $N(H)(CH_2CH=CH_2)$, $CH_2CH(CF_3)SCH_3$, $CH(CF_3)CH_2SCH_3$, thietanyl, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH_2CF(OCF_3)CF_3$, $CH_2CH_2CF(CF_3)CF_3$, $CF(CH_3)_2$, $CH(CH_3)$phenyl-Cl, $CH(CH_3)$phenyl-F, $CH(CH_3)$phenyl-OCF_3, $CH_2N(CH_3)(S(=O)_2N(CH_3)_2$, $CH(CH_3)OCH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_3)OCH_2CH_2OCH_3$, OCH_3, $CH(CH_3)SCH_3$, CH_2SCH_3, $N(H)CH_3$, $CH(Br)CH_2Br$, $CH_2CH_2SCH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_2SH, $CH_2CH_2SC(phenyl)_3$, $CH_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$, $CH(SCH_3)(C(=O)CH_2SCH_3)$, $CH_2S(O)CH_3$, $CH_2CH(xyclopropyl)SCH_3$, hoặc $CH(CH_3)CH_2SCD_3$.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R8 được chọn từ (C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế)-$S(O)_n$-(C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế) trong đó các phần tử thế trên alkyl được thế này được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $N(R9)S(O)_nR9$, OR9, $S(O)_nOR9$, $R9S(O)_nR9$, $S(O)_nR9$, C_6-C_{20} aryl, hoặc C_1-C_{20} heteroxyclyl, (mỗi nhóm có thể được thế này, có thể tùy ý được thế bằng R9).

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, X là CR_{n1} trong đó R_{n1} là H hoặc halo.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, X là CR_{n1} trong đó R_{n1}

là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, X1 là O.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, X2 là O.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R11 là C_1-C_6 alkylC≡CR12 được thế hoặc không được thế.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, R11 là $CH_2C{\equiv}CH$.

Theo phương án thực hiện khác, tốt hơn nếu R11 là $CH_2C{\equiv}CH$ và tốt hơn nếu R8 là (C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế)-$S(O)_n$-(C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế) trong đó các phần tử thế trên alkyl được thế này được chọn từ F, Cl, Br, I.

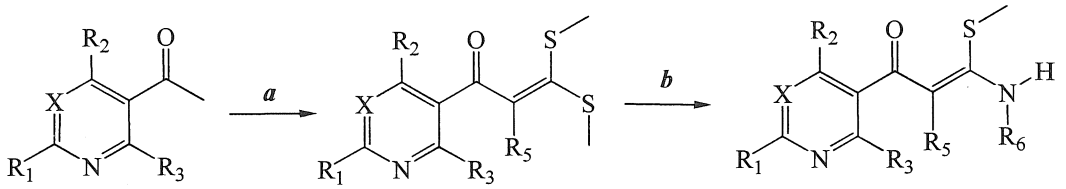
Theo phương án thực hiện khác, tốt hơn nếu R11 là $CH_2C{\equiv}CH$ và tốt hơn nếu R8 là (C1-C6 alkyl không được thế)-$S(O)_n$-(C1-C6 alkyl không được thế) trong đó các phần tử thế trên alkyl được thế này được chọn từ F, Cl, Br, I.

Theo phương án thực hiện khác, tốt hơn nếu R11 là $CH_2C{\equiv}CH$ và tốt hơn nếu R8 là (C_1-C_2 alkyl không được thế)-$S(O)_n$-(C_1-C_3 alkyl được thế) trong đó các phần tử thế trên alkyl được thế này là F.

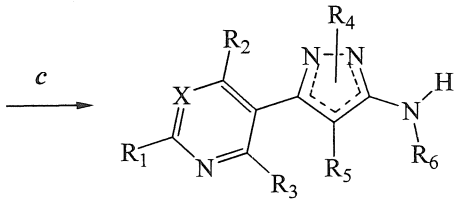
Hợp chất có Công thức Một thường sẽ có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 100 Đalton đến 1200 Đalton. Tuy nhiên, nói chung tốt hơn là nếu khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 120 Đalton đến 900 Đalton, và nói chung còn tốt hơn nữa là nếu khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 140 Đalton đến 600 Đalton.

Sơ đồ sau minh họa phương pháp điều chế aminopyrazol. Trong bước ***a*** của Sơ đồ I, xử lý 3-axetopyriđin or a 5-axetopyrimiđin có công thức II, trong đó R1, R2, R3 và X là như được xác định trên đây, với cacbon đisulfua và iođometan với sự có mặt của bazơ như natri hyđrua và trong dung môi như đimetyl sulfoxit tạo ra hợp chất có công thức III. Trong bước ***b*** của Sơ đồ I, hợp chất có công thức III có thể được xử lý bằng amin hoặc amin hyđroclorua, với sự có mặt của bazơ, như trietylamin, trong dung môi như rượu etylic để tạo ra hợp chất có công thức IV, trong đó R1, R2, R3, R6 và X là như được xác định trên đây. Hợp chất có công thức IV có thể được chuyển hóa thành aminopyrazol có công thức Va trong đó R5 = H như trong bước ***c*** của Sơ đồ I và như trong Peruncheralathan, S. et al. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9644-9647, bằng cách cho phản ứng với hyđrazin, như metylhyđrazin, trong dung môi proton phân cực như rượu etylic.

Sơ đồ I



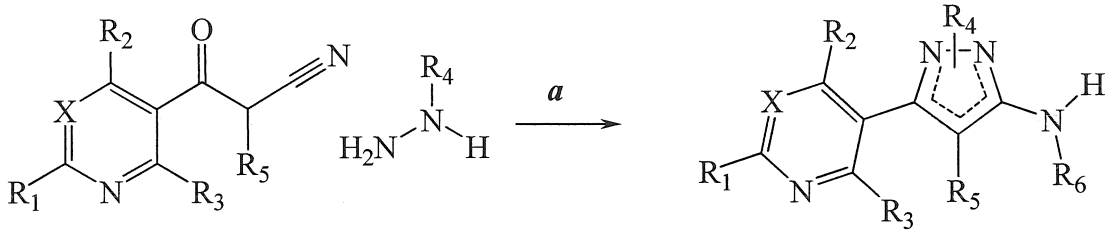
II III IV



Va

Phương pháp khác để điều chế aminopyrazol được minh họa trong Sơ đồ II. Trong bước ***a***, nitril có công thức VI trong đó X, R1, R2 và R3 là như được xác định trên đây và R5 là hyđro, được ngưng tụ như trong Dhananjay, B. Kendre et al. *J. Het Chem* **2008**, 45, (5), 1281-86 với hyđrazin có công thức VII, như metylhyđrazin để tạo ra hỗn hợp của aminopyrazol có công thức Vb, trong đó R5 và R6 = H, cả hải thành phần của chúng được tách.

Sơ đồ II

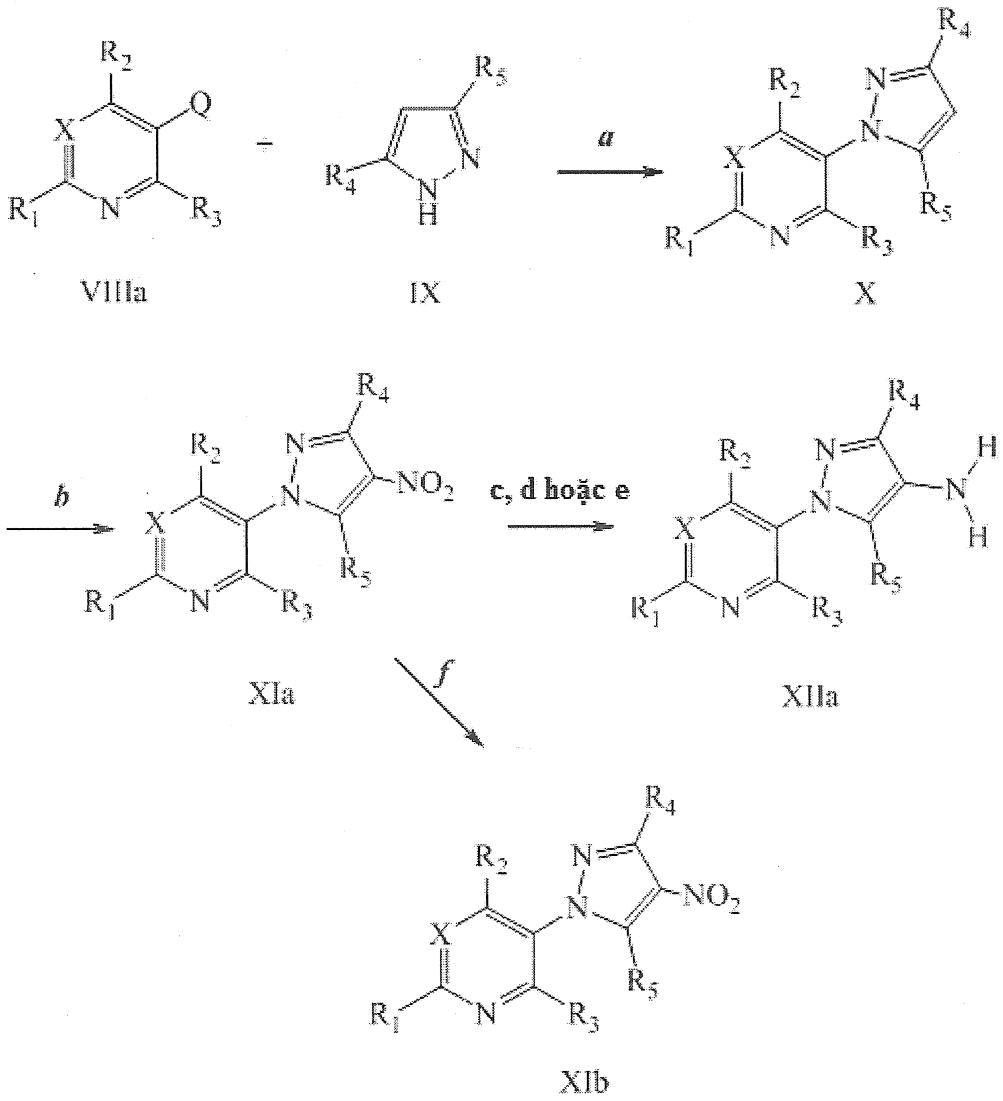


VI VII Vb

Điều chế aminopyrazol như các hợp chất có công thức XIIa được thể hiện trong Sơ đồ III. Hợp chất có công thức X Trong bước ***a*** và như trong Cristau, Henri-Jean et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695-709 có thể được điều chế nhờ N-aryl hóa pyrazol có công thức IX bằng aryl halogenua thíc hợp có công thức VIIIa trong đó Q là bromo với sự có mặt của bazơ như xeri cacbonat, chất xúc tác đồng như đồng (II) oxit và phối tử như salixylalđoxim trong dung môi proton phân cực như axetonitril. Hợp chất có công thức IX, như được thể hiện trong Sơ

đồ III, trong đó R4 = Cl và R5 = H, có thể được điều chế như trong Pelcman, B. *et al* WO 2007/045868 A1. Nitrat hóa pyriđylpyrazol có công thức X như trong bước ***b*** của Sơ đồ III và như trong Khan, Misbanul Ain et al. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 9-14 bằng cách cho phản ứng với axit nitric và axit sulfuric tạo ra hợp chất có công thức XIa. Khử chức nitro của hợp chất có công thức XIa với sự có mặt của hyđro với chất xúc tác như 5% Pd/C trong dung môi proton phân cực như tetrahyđrofuran thu được amin có công thức XIIa, như được thể hiện trong bước ***c*** trong Sơ đồ III. Khử chức nitro của hợp chất có công thức XIa, trong đó R1, R2, R3, R4 và X là như được xác định trên đây và R5 = H, với sự có mặt của hyđro với chất xúc tác như 10% Pd/C trong dung môi proton phân cực như etanol thu được amin có công thức XIIa, trong đó R5 = H, cũng như amin có công thức XIIa, trong đó R5 = OEt, như được thể hiện trong bước *d của Sơ đồ* III. hợp chất có công thức XIa, trong đó R1, R2, R3, R5 và X là như được xác định trên đây và R4 = Cl, có thể được khử với sự có mặt của chất khử như sắt trong hỗn hợp của các dung môi proton phân cực như axit axetic, nước, và etanol để tạo ra amin có công thức XIIa, trong đó R1, R2, R3, R5 và X là như được xác định trên đây R4 = Cl, như được thể hiện trong bước *e* của Sơ đồ III. hợp chất có công thức XIa, trong đó R1, R2, R3, R5 và X là như được xác định trên đây và R4 = Cl, có thể được cho phản ứng trong điều kiện ngẫu hợp Suzuki bằng axit boronic như axit phenylboronic với sự có mặt của chất xúc tác như paladi tetrakis, bazơ như dung dịch nước kili cacbonat 2M, và trong hệ hỗn hợp dung môi như etanol và toluen để tạo ra pyrazol ngẫu hợp chéo có công thức XIb, như được thể hiện trong bước *f* của Sơ đồ III.

Sơ đồ III



Trong bước ***a*** của Sơ đồ IV, hợp chất có công thức XIIb có thể được xử lý bằng trietylorthoformat và axit như axit trifloaxetic. Bổ sung sau đó chất khử như natri bohyđrua trong dung môi proton phân cực như etanol tạo ra hợp chất có công thức XIIIa, trong đó R6 = metyl.

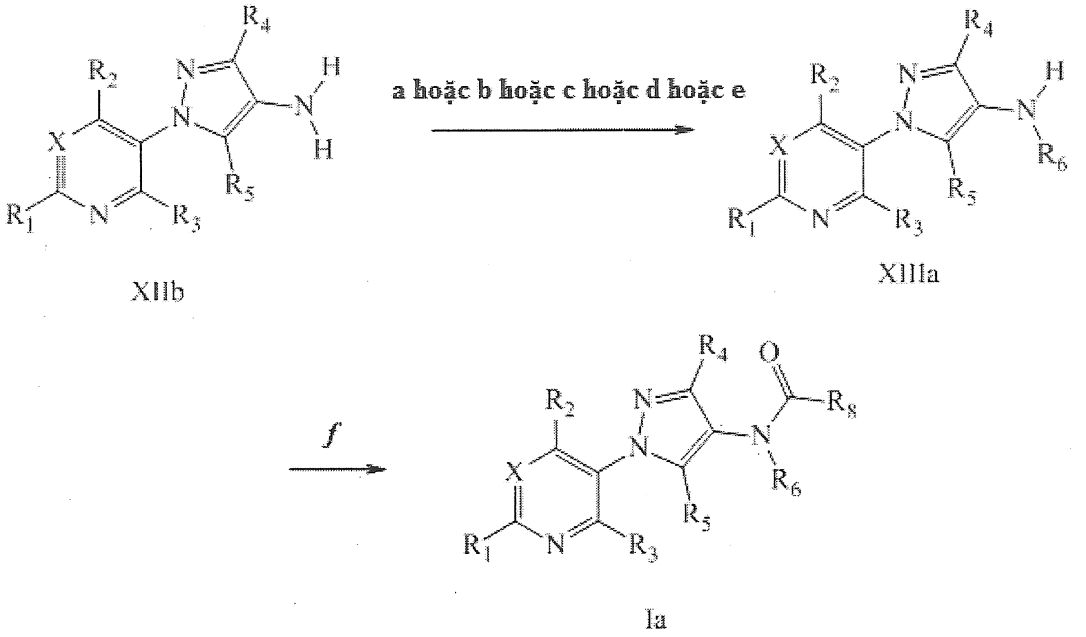
Trong bước ***b*** của Sơ đồ IV, hợp chất có công thức XIIb có thể được xử lý bằng axeton trong dung môi như isopropyl axetat, axit như axit trifloaxetic và natri triaxetoxybohyđrua để tạo ra hợp chất có công thức XIIIa, trong đó R6 = isopropyl.

Trong bước ***c*** của Sơ đồ IV, hợp chất có công thức XIIb có thể được axyl hóa bằng clorua axit như axetyl clorua trong dung môi proton phân cực như điclometan bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ V. Khử

amit bằng chất khử như lithi nhôm hyđrua trong dung môi proton phân cực như tetrahyđrofuran tạo ra hợp chất có công thức XIIIa, trong đó R6 = etyl.

Theo cách khác, trong bước ***d*** của Sơ đồ IV, hợp chất có công thức XIIb có thể được xử lý bằng benzotriazol và alđehyt trong etanol tiếp theo là khử bằng cách sử dụng, ví dụ, natri bohyđrua, để tạo ra hợp chất có công thức XIIIa. Trong bước ***e*** của Sơ đồ IV, hợp chất có công thức XIIb có thể được xử lý bằng alđehyt như propionalđehyt và natri triaxetoxybohyđrua trong dung môi proton phân cực như điclometan để tạo ra hợp chất có công thức XIIIa, trong đó R6 = propyl. Như trong bước ***f***, axyl hóa hợp chất có công thức XIIIa trong Sơ đồ IV **bằng cách sử dụng** các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ IX tạo ra hợp chất có công thức Ia, trong đó R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8 và X là như được xác định trên đây.

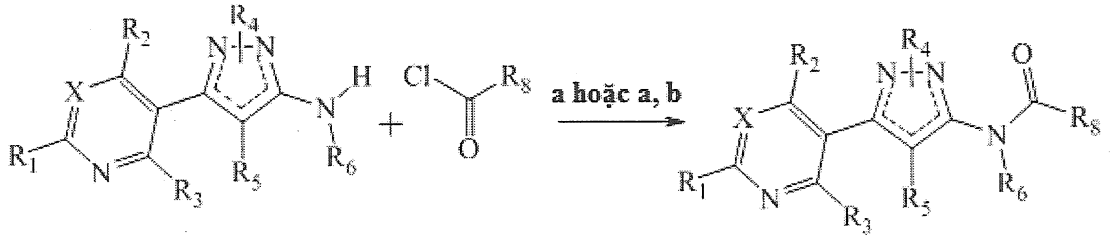
Sơ đồ IV



Trong bước ***a*** của Sơ đồ V, hợp chất có công thức Vc, trong đó R1, R2, R3, R4, R5 và R6 và X là như được xác định trên đây, có thể được xử lý bằng clorua axit có công thức XIV, với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc *N,N*-đimetylaminopyriđin trong dung môi proton phân cực như đicloetan (DCE) để tạo ra hợp chất có công thức Ib, trong đó R8 là như được xác định trên đây. Ngoài ra, khi R6 = H 2° amit có thể được alkyl hóa sau đó trong bước ***b*** của Sơ đồ V bằng alkyl halogenua như iođoetan, với sự có mặt của bazơ như natri hyđrua và dung môi proton phân cực như *N,N*-đimetylformamit (DMF) để tạo ra

hợp chất mong muốn có công thức Ib. Axit clorua được sử dụng trong phản ứng axyl hóa trong bản mô tả này là có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

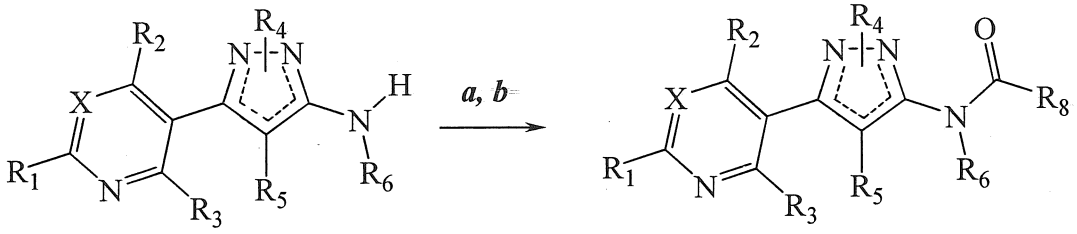
Sơ đồ V



Vc XIV Ib

Trong bước ***a*** của Sơ đồ VI và như trong Sammelson et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3345-3355, aminopyrazol có công thức Vd, trong đó R1, R2, R3, R4, R6 và X là như được xác định trên đây và R5 = H, có thể được halogen hóa bằng nguồn halogen như *N*-closucxinimit or *N*-bromosucxinimit trong dung môi proton phân cực như axetonitril để tạo ra pyrazol được thế R5. Trong bước ***b***, axyl hóa hợp chất này bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ V tạo ra hợp chất có công thức Ic, trong đó R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8 và X là như được xác định trên đây.

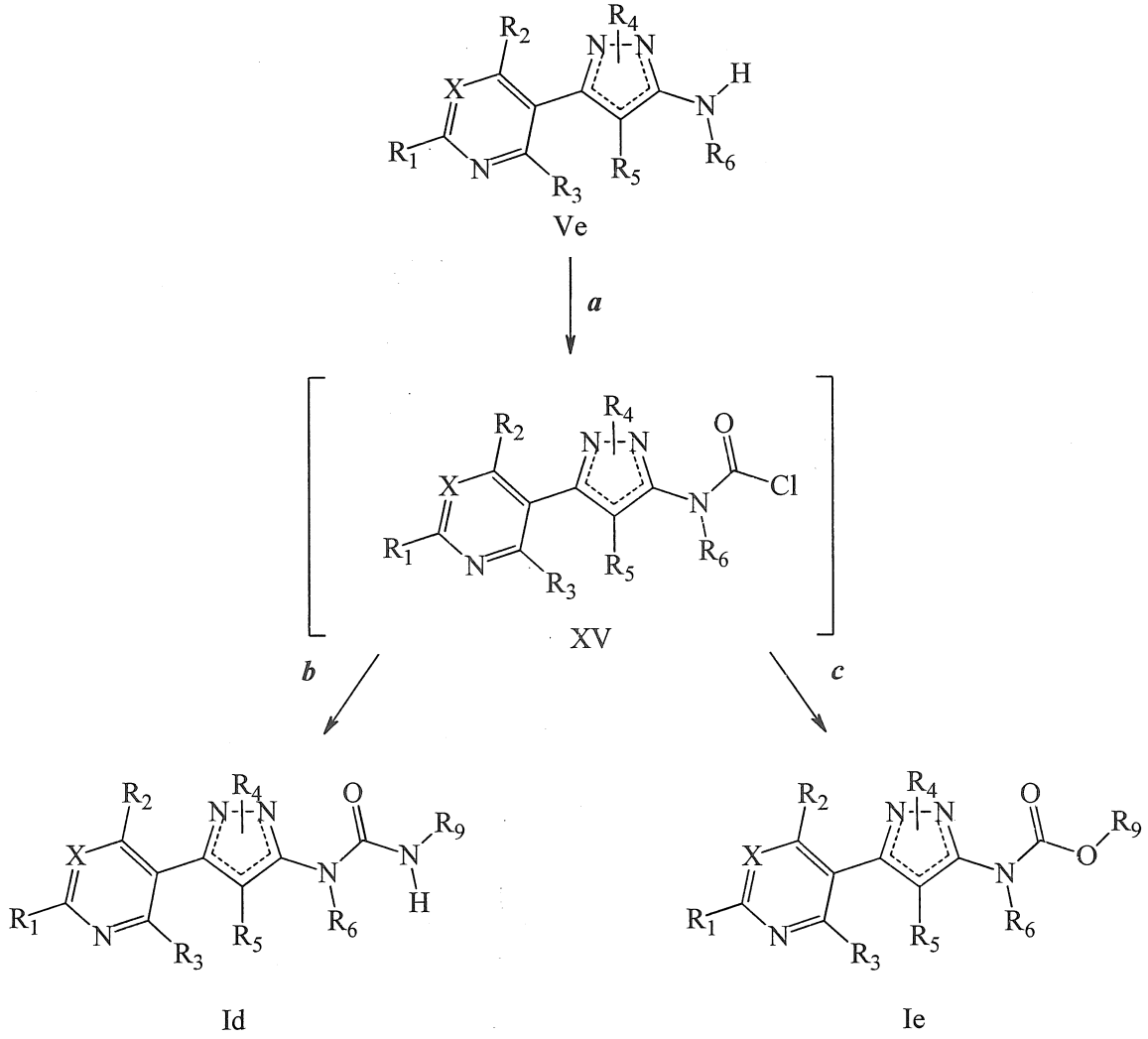
Sơ đồ VI



Vd Ic

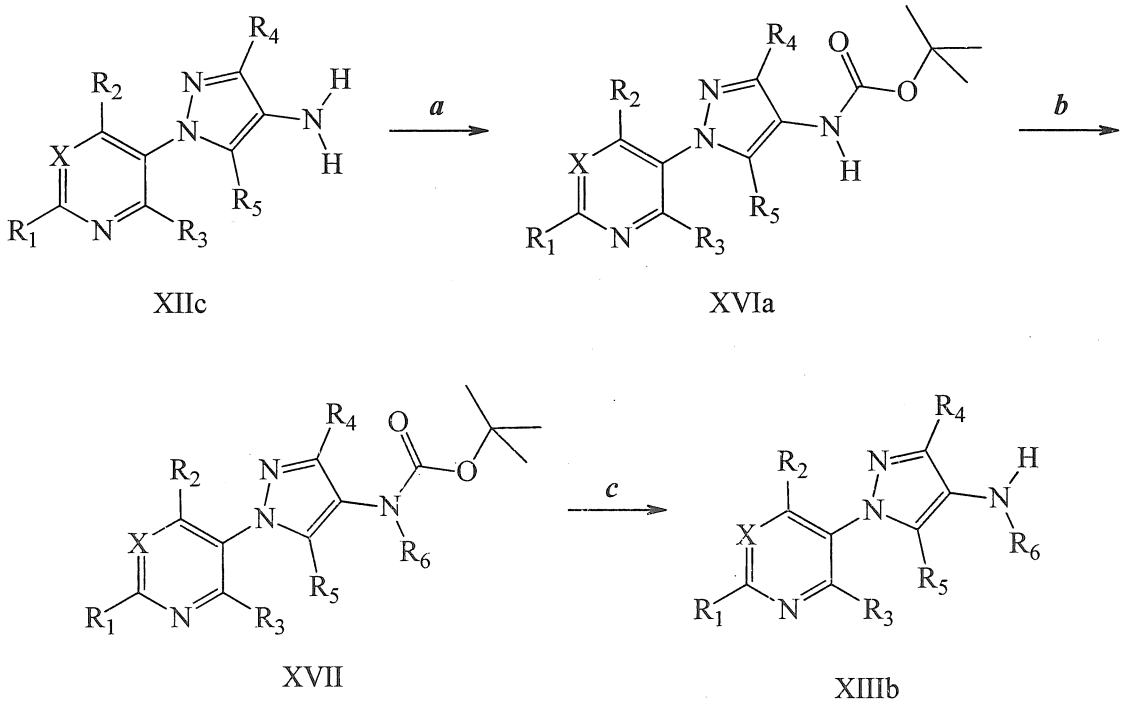
Trong bước ***a*** của Sơ đồ VII, ure và carbamat được điều chế từ aminopyrazol có công thức Ve. hợp chất có công thức Ve, trong đó X, R1, R2, R3, R4, R5 và R6 là như được xác định trên đây được cho phản ứng với phosgen để tạo ra chất trung gian carbamoyl clorua được xử lý sau đó lần lượt bằng amin, như được thể hiện trong bước ***b,*** hoặc rượu, như được thể hiện trong bước ***c***, để tạo ra lần lượt ure có công thức Id hoặc carbamat có công thức Ie, trong đó R9 là như được xác định trên đây.

Sơ đồ VII



Trong bước ***a*** của Sơ đồ VIII, hợp chất có công thức XIIc, trong đó X, R1, R2, R3, R4 và R5 là như được xác định trên đây, có thể được xử lý bằng đi-tert-butyl đicarbonat (Boc_2O) và bazơ như trietylamin trong dung môi proton phân cực như điclometan (DCM) để tạo ra hợp chất có công thức XVIa. Xử lý chức carbamat bằng alkyl halogenua như iođometan hoặc Boc-anhyđrua với sự có mặt của bazơ như natri hyđrua và trong dung môi proton phân cực như DMF tạo ra carbamat có công thức XVII, như được thể hiện trong bước ***b*** của Sơ đồ VIII, trong đó R6 là như được xác định trên đây, chỉ khác là trong đó R6 là hyđro. Nhóm Boc có thể được loại bỏ trong các điều kiện là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như trong điều kiện axit như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi proton phân cực như điclometan để tạo ra hợp chất có công thức XIIIb như trong bước ***c***.

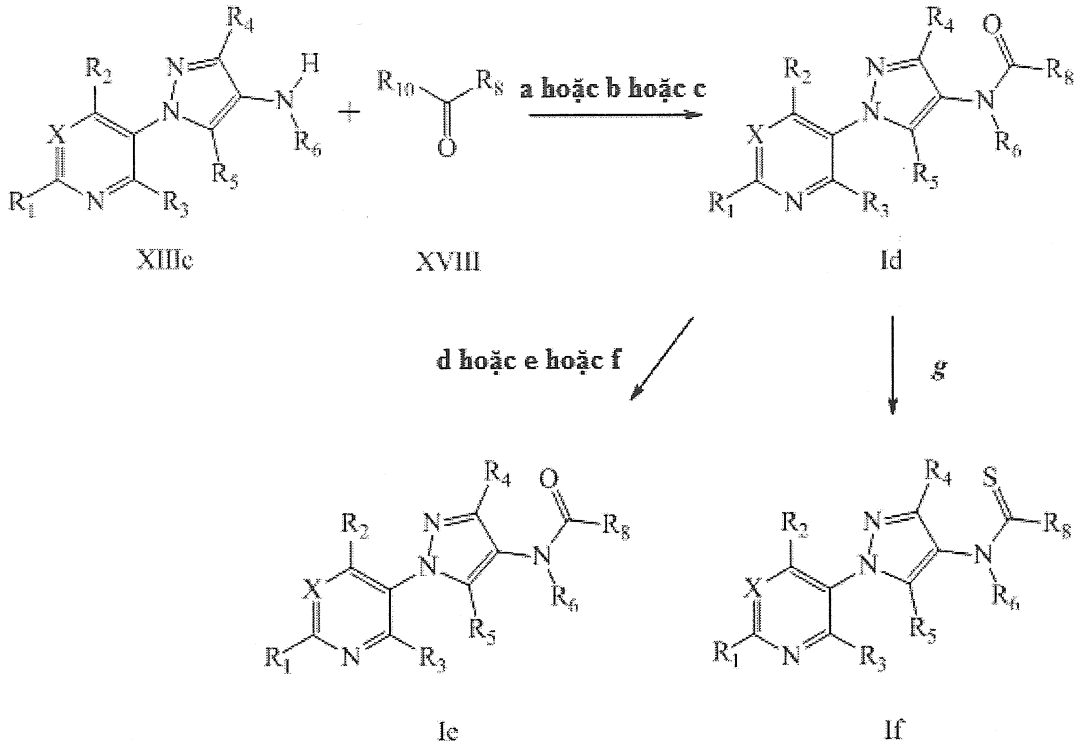
Sơ đồ VIII



Trong bướcs ***a, b và c*** của Sơ đồ IX, hợp chất có công thức XIIIc, trong đó X, R1, R2, R3, R4, R5 và R6 là như được xác định trên đây, có thể được xử lý bằng hợp chất có công thức XVIII, trong đó R8 là như được xác định trên đây và R10 là OH, OR9 hoặc O(C=O)OR9, để tạo ra hợp chất có công thức Id. Khi R10 = OH, hợp chất có công thức XIIIc có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức Id với sự có mặt của chất phản ứng ngẫu hợp như 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua (EDC·HCl) và bazơ như *N,N*-đimetylaminopyriđin (DMAP) trong dung môi proton phân cực như đicloetan (DCE), như được thể hiện trong bước ***a***. Khi R10 = OR9, hợp chất có công thức XIIIc có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức Id với sự có mặt của 2,3,4,6,7,8-hexahyđro-1*H*-pyrimiđo[1,2-a]pyrimiđin trong dung môi proton phân cực như 1,4-đioxan trong điều kiện nhiệt độ tăng, như được thể hiện trong bước ***b***. Khi R10 = O(C=O)OR9, hợp chất có công thức XIIIc có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức Id trong dung môi proton phân cực như điclometan (DCM), như được thể hiện trong bước ***c***. Axyl hóa amit có công thức Id, khi R6 = H, bằng clorua axit với sự có mặt của bazơ như điisopropyl etylamin trong dung môi proton phân cực như đicloetan (DCE) tạo ra imit có công thức Ie, như được thể hiện trong bước ***d***. Hơn nữa, alkyl hóa amit có công thức Id, khi R6 = H, bằng alkyl halogenua với sự có mặt của bazơ như natri

hyđrua trong dung môi proton phân cực như *N,N*-đimetylformamit (DMF) tạo ra amit được alkyl hóa có công thức Ie, như được thể hiện trong bước *e*. Halogen hóa hợp chất có công thức Id, trong đó R1, R2, R3, R4, R6, R8 và X là như được xác định trên đây và R5 = H, bằng nguồn halogen như *N*-bromosucxinimit trong dung môi proton phân cực như DCE hoặc nguồn halogen như *N*-closucxinimit trong dung môi proton phân cực như DCE hoặc axetonitril hoặc nguồn halogen như Selectfluor® trong hỗn hợp của dung môi proton phân cựcs như axetonitril và DMF tạo ra pyrazol được halogen hóa có công thức Ie, trong đó R5 = halogen, như được thể hiện trong bước ***f*** của Sơ đồ IX. amit có công thức Id có thể được chuyển hóa thành thioamit có công thức If với sự có mặt của chất thionat hóa như chất phản ứng Lawesson trong dung môi proton phân cực như đicloetan (DCE), như được thể hiện trong bước ***g***.

Sơ đồ IX

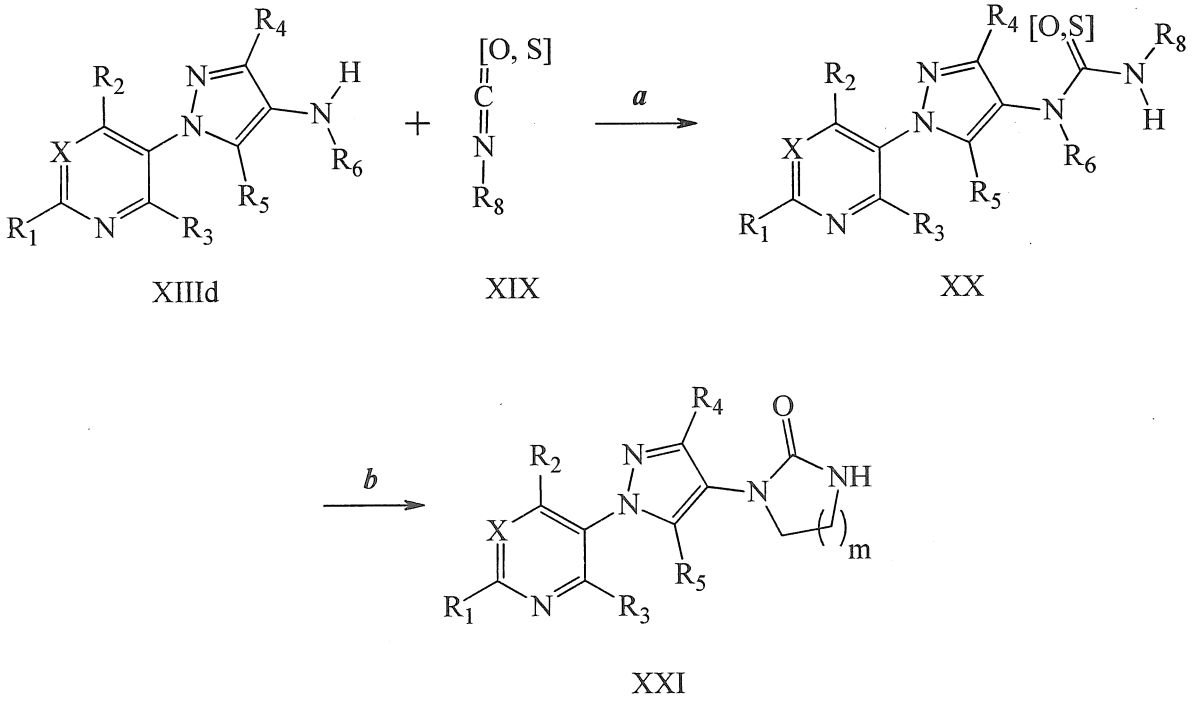


XIIIc XVIII Id Ie If

Trong bước *a* của Sơ đồ X, hợp chất có công thức XIIId, trong đó X, R1, R2, R3, R4, R5 và R6 là như được xác định trên đây, có thể được xử lý bằng hợp chất có công thức XIX, trong đó R8 là như được xác định trên đây, trong dung môi proton phân cực như đicloetan (DCE) để tạo ra hợp chất có công thức XX. Ngoài ra, khi R6 = H và R8 chứa halogen, hợp chất có công thức XX có thể

được xử lý bằng bazơ, như natri hyđrua, trong dung môi proton phân cực, như THF, để tạo ra hợp chất có công thức XXI, trong đó m là số nguyên được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, or 6, như được thể hiện trong bước ***b*** của Sơ đồ X.

Sơ đồ X

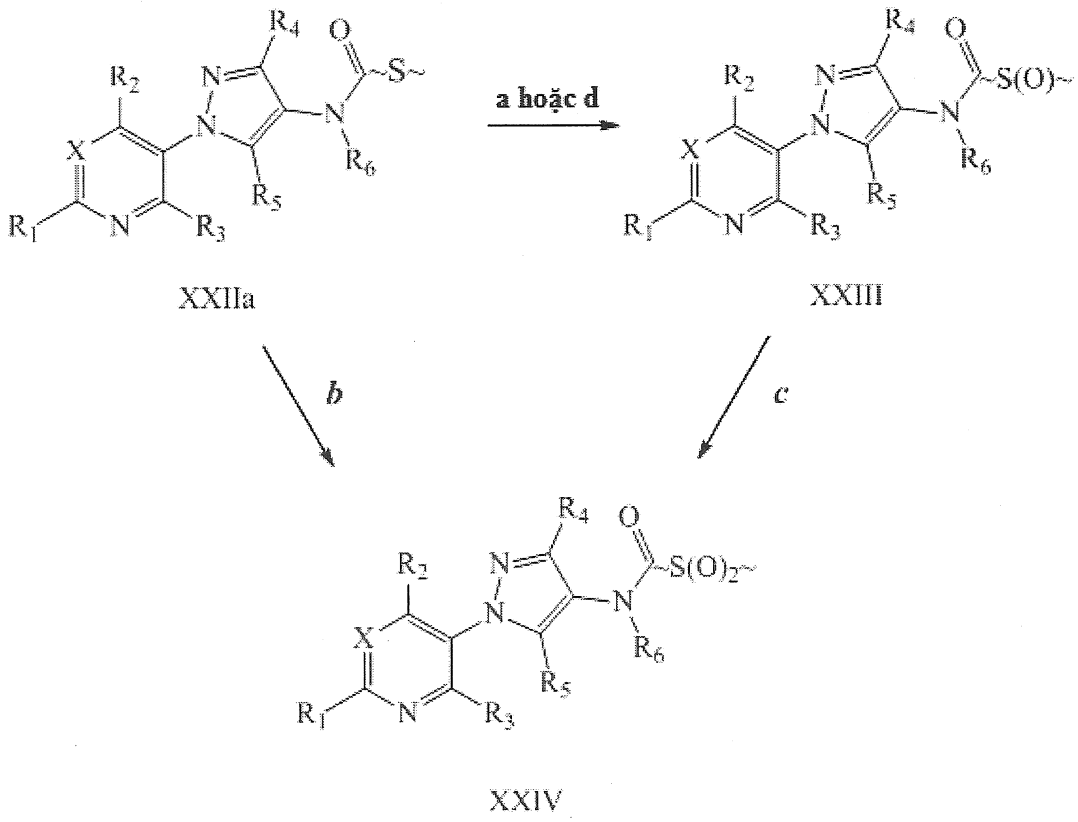


XIIId XIX XX

XXI

Oxy hóa sulfua thành sulfoxit hoặc sulfon được thực hiện như trong Sơ đồ XI trong đó (~S~) có thể là sulfua bất kỳ đã được mô tả trên đây trong phạm vi của R8 theo sáng chế. Sulfua có công thức XXIIa, trong đó X, R1, R2, R3, R4, R5 và R6 là như được xác định trên đây, được xử lý bằng chất oxy hóa như natri perborat tetrahyđrat trong dung môi proton phân cực như axit axetic băng để tạo ra sulfoxit có công thức XXIII như trong bước ***a*** của Sơ đồ XI. Theo cách khác, sulfua có công thức XXIIa có thể được oxy hóa bằng chất oxy hóa như hyđro peroxit trong dung môi proton phân cực như hexafloisopropanol để tạo ra sulfoxit có công thức XXIII như trong bước ***d*** của Sơ đồ XI. Sulfoxit có công thức XXIII có thể được oxy hóa tiếp thành sulfon có công thức XXIV bằng natri perborat tetrahyđrat trong dung môi proton phân cực như axit axetic băng như trong bước ***c*** của Sơ đồ XI. Theo cách khác, sulfon có công thức XXIV có thể được tạo ra trong quy trình một bước từ sulfua có công thức XXIIa bằng cách sử dụng các điều kiện nêu trên với >2 đương lượng natri perborat tetrahyđrat, như trong bước ***b*** của Sơ đồ XI.

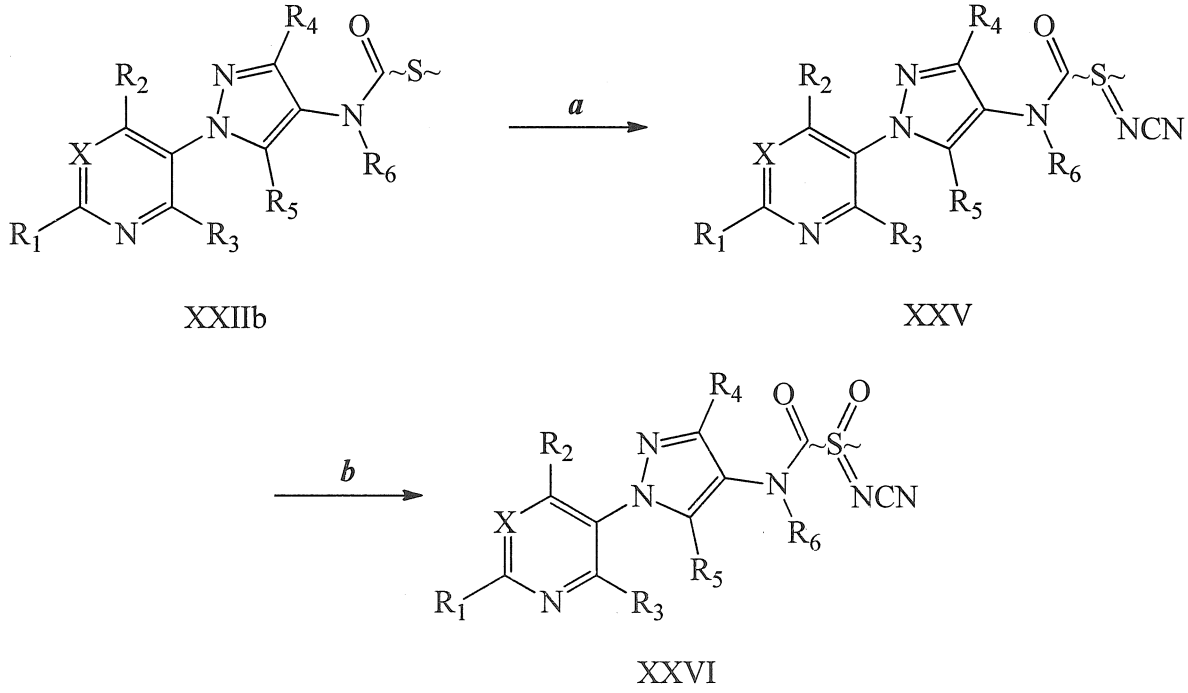
Sơ đồ XI



XXIIa XXIII XXIV

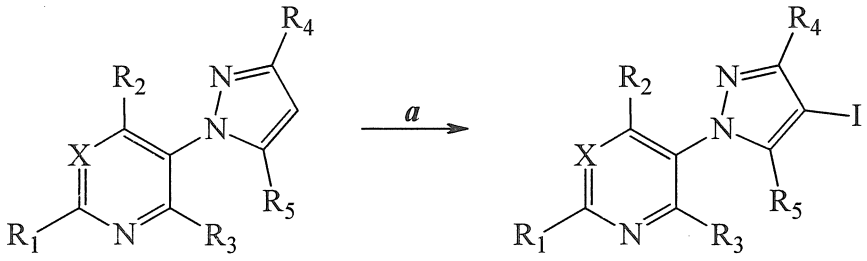
Oxy hóa sulfua thành sulfoximin được thực hiện như trong Sơ đồ XII trong đó (~S~) có thể là sulfua bất kỳ đã được mô tả trên đây trong phạm vi của R8 theo sáng chế. Sulfua có công thức XXIIb, trong đó X, R1, R2, R3, R4, R5 và R6 là như được xác định trên đây, được oxy hóa như trong bước ***a*** bằng iođobenzen điaxetat với sự có mặt của xyanamit trong dung môi proton phân cực như metylen clorua (DCM) để tạo ra sulfilimin có công thức XXV. Sulfilimin có công thức XXV có thể được oxy hóa tiếp thành sulfoximin có công thức XXVI bằng chất oxy hóa như axit meta-cloperoxybenzoic ("mCPBA") với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat trong hệ dung môi proton phân cực như etanol và nước như trong bước ***b*** của Sơ đồ XII.

Sơ đồ XII

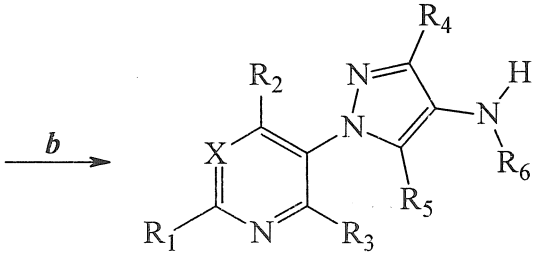


Iođua hóa pyrazol có công thức Xb như trong bước ***a*** của Sơ đồ XIII và như trong Potapov, A. et al. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1368-1373 được thực hiện bằng cách cho phản ứng với chất iot hóa như iot với sự có mặt của axit như axit iođic và axit sulfuric trong dung môi proton phân cực như axit axetic tạo ra hợp chất có công thức XXVII. Trong bước ***b*** của Sơ đồ XIII và như trong Wang, D. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1722-1726, aminopyrazol có công thức XIIIe có thể được điều chế từ iođopyrazol có công thức XXVII nhờ phản ứng ngẫu hợp chéo với amin thíc hợp với sự có mặt của bazơ như xeri cacbonat, chất xúc tác đồng như đồng (I) bromua, và phối tử như 1-(5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-yl)etanon trong dung môi proton phân cực như DMSO.

Sơ đồ XIII



Xb XXVII



XIIIe

Trong bước ***a*** của Sơ đồ XIV, hợp chất có công thức XXIX, trong đó R4 là Cl, R5 là H và X^- là Cl^-, có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong *Acta. Pharm. Suec. 22*, 147-156 (**1985**) của Tolf, Bo-Ragnar và Dahlbom, R. Theo cách tương tự, hợp chất có công thức XXIX, trong đó R4 là Br, X^- là Br^- và R5 là như được xác định trên đây, có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức XXVIII bằng khí hyđro với sự có mặt của chất xúc tác kim loại như 5% Pd trên alumin và dung dịch chứa dung dịch nước HBr 50% trong dung môi như etanol. Theo cách khác, trong bước ***a*** của Sơ đồ XIV, hợp chất có công thức XXIX, trong đó R4 là Cl hoặc Br, X^- là Cl- hoặc Br- và R5 là như được xác định trên đây, có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức XXVIII, trong đó R5 là như được xác định trên đây, bằng hyđrosilan như trietyl silan với sự có mặt của chất xúc tác kim loại như 5% Pd trên lần lượt alumin và axit như HCl hoặc HBr, trong dung môi như etanol.

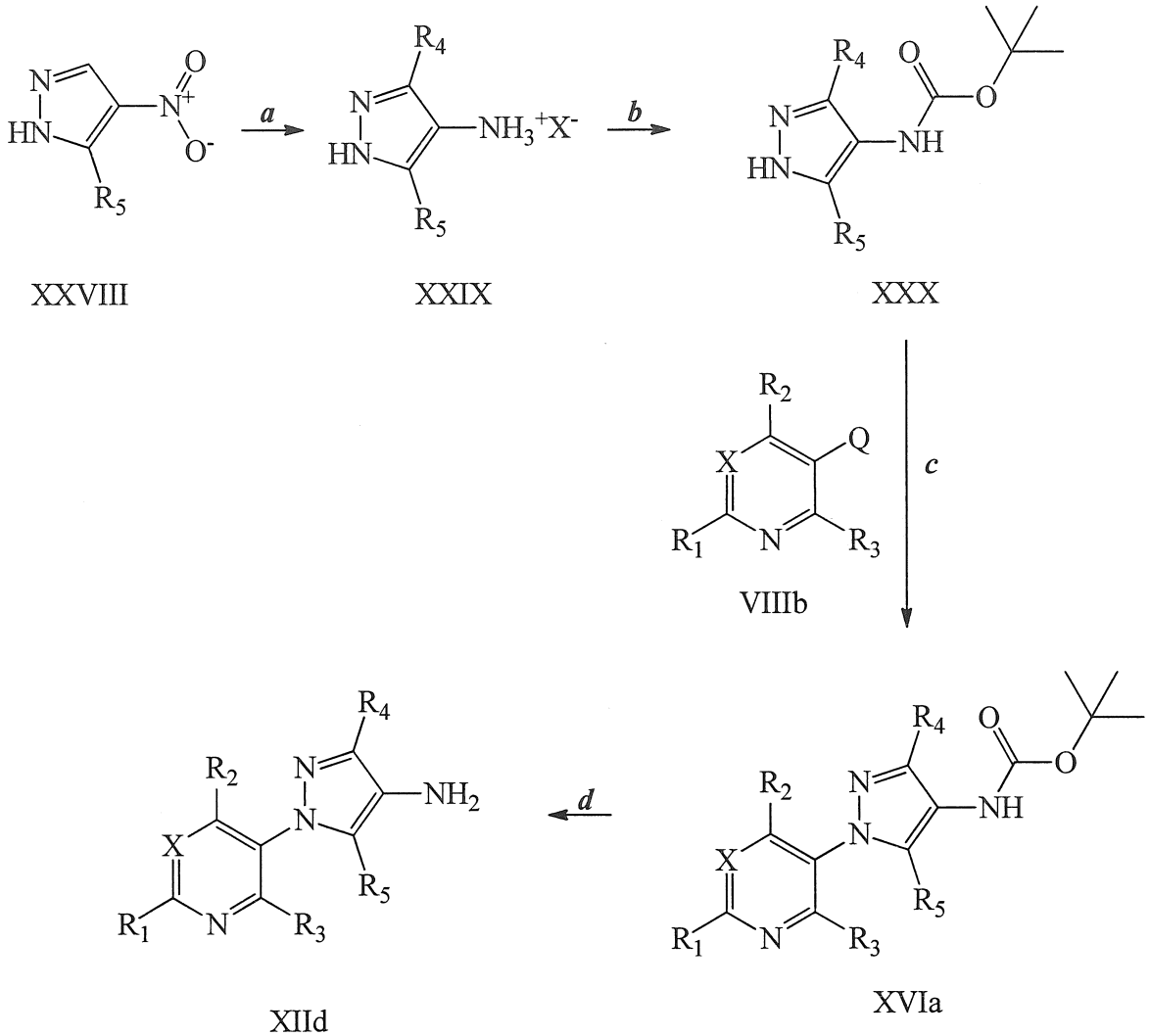
Trong bước ***b*** của *Sơ đồ* XIV, hợp chất có công thức XXX, trong đó R4 là Cl hoặc Br và R5 là như được xác định trên đây, có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức XXIX, trong đó R4 là Cl hoặc Br, X^- là Cl- hoặc Br- và R5 là như được xác định trên đây, bằng đi-tert-butyl đicarbonat (Boc_2O) với sự có mặt của hỗn hợp dung môi như THF và nước và bazơ như natri bicacbonat.

Trong bước ***c*** **của Sơ đồ** XIV, hợp chất có công thức XVIa, trong đó X,

R1, R2, R3 và R5 là như được xác định trên đây và R4 là Cl hoặc Br có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức XXX, trong đó R4 là Cl hoặc Br và R5 là như được xác định trên đây, bằng hợp chất có công thức VIIIb, trong đó X, R1, R2 và R3 là như được xác định trên đây và Q là là brom or iot, với sự có mặt của lượng có tác dụng xúc tác của muối đồng như $CuCl_2$, dẫn xuất etan-1,2-điamin như N^1,N^2-đimetyletan-1,2-điamin và bazơ như K_3PO_4 trong dung môi proton phân cực như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp.

Nhóm Boc của hợp chất có công thức XVIa có thể được loại bỏ trong các điều kiện là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như trong điều kiện axit như TFA trong dung môi proton phân cực như điclometan để tạo ra hợp chất có công thức XIId, như được thể hiện trong bước ***d*** của Sơ đồ XIV.

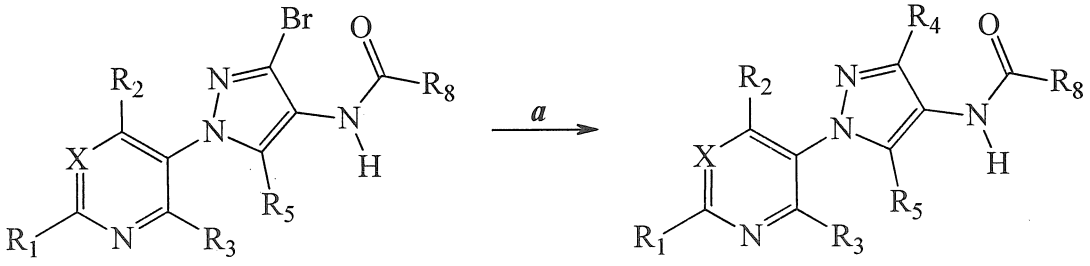
Sơ đồ XIV



Bromopyrazol có công thức XXXI, trong đó R1, R2, R3, R5, R8 và X là

như được xác định trên đây, có thể được cho phản ứng trong điều kiện ngẫu hợp Suzuki với este boronic như pinacol este của axit vinylboronic hoặc pinacol este của axit xyclopropylboronic với sự có mặt của chất xúc tác như paladi tetrakis, bazơ như dung dịch nước kili cacbonat 2M, và trong hệ hỗn hợp dung môi như etanol và toluen để tạo ra hợp chất có công thức XXXII, như được thể hiện trong bước ***a*** của Sơ đồ XV.

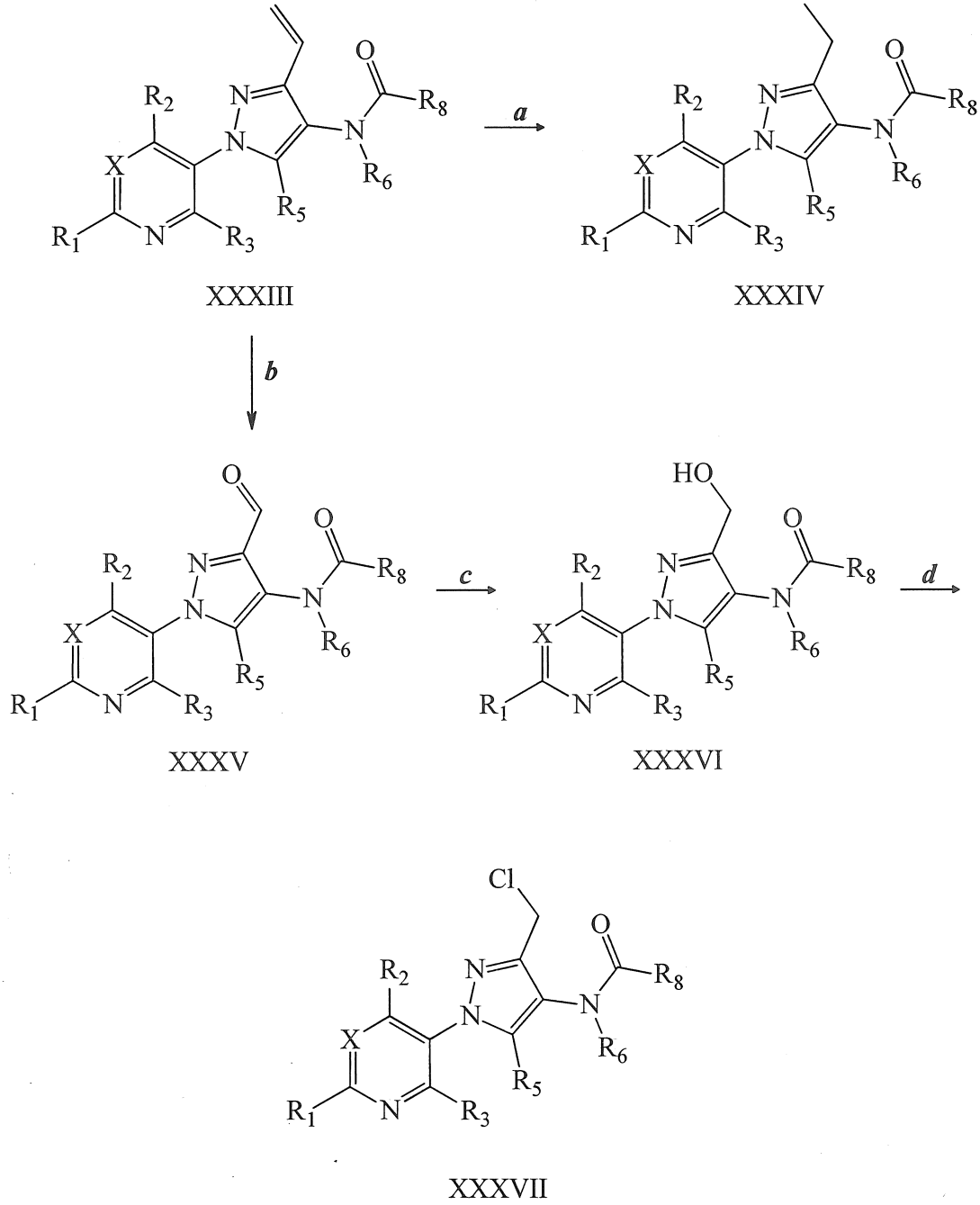
Sơ đồ XV



XXXI XXXII

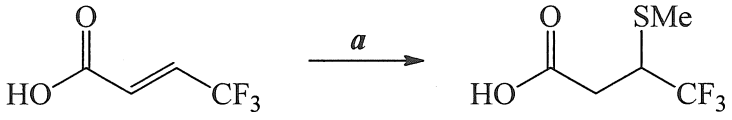
Nhóm vinyl của hợp chất có công thức XXXIII, trong đó R1, R2, R3, R5, R6, R8 và X là như được xác định trên đây, có thể được khử với sự có mặt của hyđro với chất xúc tác như 10% Pd/C trong dung môi proton phân cực như metanol để tạo ra hợp chất có công thức XXXIV, như được thể hiện trong bước ***a*** của Sơ đồ XVI. Oxy hóa nhóm vinyl của hợp chất có công thức XXXIII bằng cách sử dụng chất oxy hóa như osimi tetroxit với sự có mặt của natri periođat trong hỗn hợp của dung môi proton phân cực như nước và dung môi proton phân cực như THF tạo ra hợp chất có công thức XXXV, như được thể hiện trong bước ***b của Sơ đồ*** XVI. Khử alđehyt của hợp chất có công thức XXXV, như được thể hiện trong bước ***c*** của Sơ đồ XVI, bằng chất khử như natri bohyđrua trong dung môi proton phân cực như metanol tạo ra rượu tương ứng có công thức XXXVI. Xử lý hợp chất có công thức XXXVI bằng chất clo hóa như thionyl clorua trong dung môi proton phân cực như điclometan tạo ra hợp chất có công thức XXXVII, như được thể hiện trong bước ***d*** của Sơ đồ XVI.

Sơ đồ XVI



Trong bước ***a*** của Sơ đồ XVII, axit chưa bão hòa α,β XXXVIII có thể được xử lý bằng ái nhân như natri thiometoxit trong dung môi proton phân cực như metanol để tạo ra axit XXXIX.

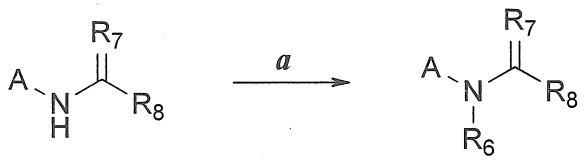
Sơ đồ XVII



XXXVIII XXXIX

Trong bước ***a*** của Sơ đồ XVIII, xử lý hợp chất có công thức Ig, khi A là A2, R7 là O và R8 là *tert*-butoxy bằng chất phản ứng như propargyl bromua với sự có mặt của bazơ như natri hyđrua và trong dung môi proton phân cực như DMF tạo ra hợp chất có công thức Ih, trong đó R6 = R11.

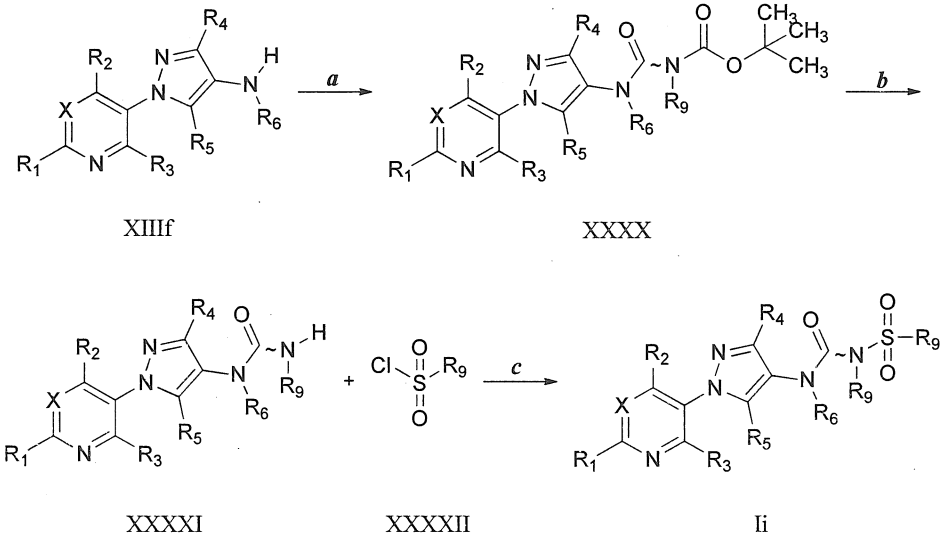
Sơ đồ XVIII



Ig Ih

Hợp chất sulfonamit có công thức Ii, trong đó (~N) có thể là amin bất kỳ được xác định trong phạm vi của R8 theo sáng chế, có thể được điều chế nhờ các bước ***a, b, và c*** được minh họa trong Sơ đồ XIX. Trong bước ***a***, axyl hóa hợp chất có công thức XIIIf theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ IX tạo ra hợp chất có công thức XXXX, trong đó R1, R2, R3, R4, R5, R9, X, và trong đó R6 = R11 là như được xác định trên đây. Loại bỏ nhóm Boc của hợp chất có công thức XXXX, được thể hiện trong bước ***b,*** có thể đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ XIV để tạo ra hợp chất có công thức XXXXI, trong đó R1, R2, R3, R4, R5, R9, X, và trong đó R6 = R11 là như được xác định trên đây. hợp chất có công thức XXXXI có thể được xử lý bằng sulfonyl clorua có công thức XXXXII như metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như điisopropyletylamin trong dung môi proton phân cực như điclometan để tạo ra hợp chất có công thức Ii, như được thể hiện trong bước ***c*** của Sơ đồ XIX

Sơ đồ XIX



XIIIf XXXX

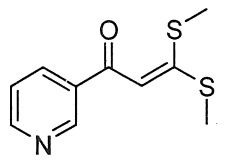
XXXXI XXXXII Ii

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần ví dụ này chỉ để minh họa và không dự định giới hạn sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả chỉ ở các phương án được bộc lộ trong các ví dụ này.

Các nguyên liệu, chất phản ứng, và dung môi ban đầu được thu nhận từ nguồn thương mại được dùng mà không cần tinh chế thêm. Các dung môi khan được mua là Sure/Seal™ từ Aldrich và được dùng như khi thu nhận. Nhiệt độ nóng chảy được đo trên hệ thống đo nhiệt độ nóng chảy mao dẫn Thomas Hoover Unimelt hoặc trên hệ thống đo nhiệt độ nóng chảy tự động OptiMelt từ Stanford Research Systems và không được hiệu chỉnh. Các hợp chất được nêu trên bằng các tên đã biết, đặt tên bằng cách dùng chương trình đặt tên trong ISIS Draw, ChemDraw hoặc ACD Name Pro. Nếu như các chương trình này không thể đặt tên hợp chất, hợp chất được đặt tên bằng cách sử dụng quy tắc đặt tên thông thường. Tất cả các dịch chuyển NMR là theo ppm (δ) và được ghi lại ở 300, 400 hoặc 600 MHz, trừ khi có quy định khác.

Ví dụ 1. Bước 1: Điều chế 3,3-bis-metylsulfanyl-1-pyriđin-3-yl-propenon

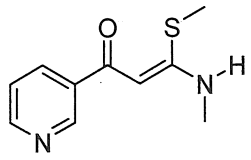


Huyền phù chứa natri hyđrua (NaH, 60% huyền phù trong dầu khoáng; 4,13 g,

86 mmol) trong đimetyl sulfoxit khô (DMSO, 60 mL) trong điều kiện khí quyển nitơ (N_2) được bổ sung 3-axetylpyriđin (5,00 g, 41,3 mmol) từng giọt qua 30 phút (min) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này đước khuấy thêm trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Cacbon đisulfua (CS_2; 3,27 g, 43 mmol) được bổ sung từng giọt kết hợp khuấy mạnh tiếp theo là iođometan (12,21 g, 86 mmol) từng giọt qua khoảng thời gian 45 min. Tiếp tục khuấy thêm trong 18 hours (h) trong điều kiện N2. Phản ứng được dừng bằng nước lạnh (H_2O, 50 mL). Chất rắn tối màu được lọc và rửa bằng rượu etylic được làm lạnh trong đá (EtOH) cho đến khi dung dịch rửa mất màu. Sản phẩm rắn màu trắng nhờ được làm khô trong điều kiện chân không ở 60°C để tạo ra 3,3-bis-metylsulfanyl-1-pyriđin-3-yl-propenon dưới dạng chất rắn màu nâu (4,8 g, hiệu suất 51%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 7,9, 2, 2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 2,58 (d, J = 9,4 Hz, 6H); MS *m/z* 226,2 (M+1).

1-(5-flopyriđin-3-yl)-3,3-bis(metylthio)prop-2-en-1-on được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 1: mp 150-152°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,58(d, J = 2,8 Hz, 1H),7,94 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,7 Hz, 1H),, 6,69 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Ví dụ 1. Bước 2: Điều chế (*Z*)-3-metylamino-3-metylsulfanyl-1-pyriđin-3-yl-propenon



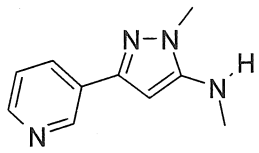
Dung dịch chứa 3,3-bis-metylsulfanyl-1-pyriđin-3-yl-propenon (18,6 g, 82,5 mmol) trong rượu nguyên chất (400 mL) trong điều kiện N2 được xử lý bằng metylamin hyđroclorua (27,86 g, 412 mmol) tiếp theo là trietylamin (Et_3N; 58,5 mL, 412 mmol). Hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 3 h, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn rắn được hòa tan trong etyl axetat (EtOAc; 150 mL). Dung dịch được rửa bằng H_2O (2 x 50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4,, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo

ra (*Z*)-3-metylamino-3-metylsulfanyl-1-pyriđin-3-yl-propenon dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (8,6 g, 50%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,8 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H); 8,67 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz 1H), 5,62 (s, 1H), 3,10 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H); MS (*m/z*) 209,2 [M+1].

(Z)-3-(etylamino)-3(metylthio)-1-(pyriđin-3-yl)prop-2-en-1-on được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,81 (bs, 1H), 9,04 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,29 – 7,98 (m, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (q, *J* = 7,2, 5,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

(Z)-3-(xyclopropylmetyl)amino-3(metylthio)-1-(pyriđin-3-yl)prop-2-en-1-on được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,16 (dt, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,27 (dd, *J* = 7,0, 5,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,20 – 1,07 (m, 1H), 0,73 – 0,49 (m, 2H), 0,41 – 0,17 (m, 2H).

Ví dụ 1. Bước 3: Điều chế metyl-(2-metyl-5-pyriđin-3-pyrazol-3-yl)-amin



Dung dịch chứa (*Z*)-3-metylamino-3-metylsulfanyl-1-pyriđin-3-yl-propenon (3,00 g, 14 mmol) và metylhyđrazin (729 mg, 15,4 mmol) trong EtOH nguyên chất (64 mL) được khuấy hồi lưu trong 18 h trong điều kiện N2, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (50 mL), và lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O (2 x 30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel rửa giải bằng građien 0-1% EtOH trong EtOAc để tạo ra hai chất đồng phân vùng với tỷ lệ 1:2, với chất đồng phân vùng chính dưới dạng chất rắn màu nâu (1,0 g, hiệu suất 27%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 3,6, 1,0 Hz,

1H), 8,07 (ddd, *J* = 5,9, 1,4, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 5,9, 3,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,93 (s, 3H); MS (*m/z*) 188,6 [M+1].

1-etyl-*N*-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 3: ESIMS *m/z* 204 ([M+2H]).

N-etyl-1-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 3: ESIMS *m/z* 203 ([M+H]).

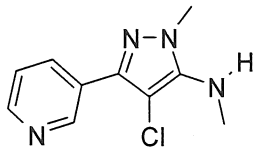
N-metyl-1-phenyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 3: ESIMS *m/z* 252 ([M+2H]).

N-(xyclopropylmetyl)-1-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 3: ESIMS *m/z* 230 ([M+2H]).

1-isopropyl-*N*-metyl-3-pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 3: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,06 – 7,90 (m, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,13 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,70 (bs, 1H), 3,65 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 217 ([M+H]).

3-(5-flopyriđin-3-yl)-*N*, 1-đimetyl-1*H*-pyrazol-5-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Bước 3: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,87 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,28 (bs, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); ESIMS *m/z* 206 ([M+H])

Ví dụ 2: Điều chế (4-clo-2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-metyl-amin

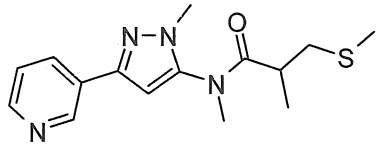


Hỗn hợp chứa metyl-(2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amin (0,35 g, 1,8 mmol) và *N*-closucxinimit (0,273 g, 2 mmol) được kết hợp trong axetonitril (3

mL), được khuấy ở nhiệt đô trong phòng trong 30 phút, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel rửa giải bằng građien EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (0,096 g, hiệu suất 23%): IR (màng mỏng) 1581,6 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (ddd, *J* = 7,8, 2,0, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H); ESIMS (*m/z*) 225,6 [M+2].

Phản ứng này cũng tạo ra 4-clo-2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-ylamine dưới dạng gôm màu xanh lá cây (0,046 g, 13%): IR (màng mỏng) 1720,5 cm^{-1}.; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,13 (br s, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,16 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H); ESIMS (*m/z*) 207,0 [M-1].

Ví dụ 3: Điều chế 2,*N*-đimetyl-*N*-(2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-metylsulfanyl-propionamit (Hợp chất 1)

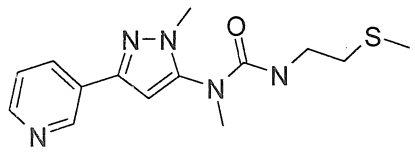


Dung dịch chứa metyl-(2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amin (150 mg, 0,8 mmol) trong điều kiện N2 trong đicloetan được làm lạnh bằng đá (DCE; 2 mL) được bổ sung từng giọt qua pipet dung dịch chứa 2-metyl-3-metylsulfanyl-propionylclorua (146 mg, 0,9 mmol) trong DCE (1,5 mL). Sau khi khuấy trong 10 phút (min), dung dịch chứa 4-*N,N*-đimetylaminopyriđin (DMAP; 107 mg, 0,9 mmol) trong DCE (2 mL) được bổ sung từng giọt. Bể nước đá được loại bỏ sau 30 min, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 min và sau đó ở nhiệt độ hồi lưu trong 14 h. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng građien EtOAc trong hexan. Sản phẩm, 2,*N*-đimetyl-*N*-(2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-metylsulfanyl-propionamit, được tách dưới dạng chất bán rắn màu vàng (44 mg, hiệu suất 24%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (br dd, *J* = 7,3, 4,8 Hz, 1H), 6,58 (br s, 0,5 H), 6,49 (br s, 0,5 H), 3,89-3,79 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,42-2,40 (m,

1H), 2,02-1,99 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H); MS (*m/z*) 305,0 [M+1].

Các hợp chất 2 – 6, 9-10, 12, 18 – 21, 24 – 33, 477, 487, 509, 520, 556-557, 562-568 được điều chế từ amin thíc hợp theo các bước được mô tả trong Ví dụ 3.

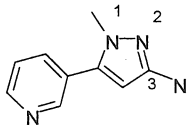
Ví dụ 4: Điều chế 1-metyl-1-(2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(2-metylsulfanyl-etyl)-ure (Hợp chất 7)

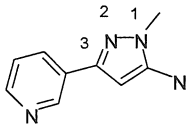


Dung dịch chứa metyl-(2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amin (150 mg, 0,8 mmol) trong DCE được làm lạnh bằng đá (2 mL) trong điều kiện N2 được bổ sung dung dịch chứa phosgen trong toluen (20%, 0,43 mL, 0,88 mmol). Bể nước đá được loại bỏ sau 30 min, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h và ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó more phosgen (0,86 mL, 1,76 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy hồi lưu trong 90 min và sau đó được làm lạnh trong bể nước đá. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa 2-metylthioetylamin (80 mg, 0,88 mmol) trong DCE (2 mL). Bể nước đá được loại bỏ sau 10 min, và hỗn hợp phản ứng được khuấy hồi lưu trong 14 h, làm nguội, và pha loãng bằng DCE (30 mL). Hỗn hợp phản ứng đã pha loãng được rửa bằng dung dịch NaHCO3 bão hòa (20 mL), làm khô trên $MgSO_4$, hấp phụ vào silica gel và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel rửa giải bằng građien metanol trong điclometan để tạo ra 1-metyl-1-(2-metyl-5-pyriđin-3-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(2-metylsulfanyl-etyl)-ure dưới dạng gôm màu vàng (14 mg, hiệu suất 6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,1, 2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,88 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,61 (t, J = 6,3, 2H), 2,06 (s, 3H); ESIMS (*m/z*) 292,2 [M+2].

Hợp chất 8 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 4 bằng cách sử dụng 2-(metylthio)etanol thay vì 2-metylthioetylamin.

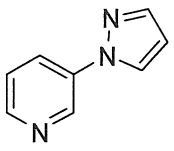
Ví dụ 5: Điều chế 1-metyl-5-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-3-amin và 1-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin





Etanol (8,53 ml) được bổ sung 3-oxo-3-(pyriđin-3-yl)propannitril (0,82 g, 5,61 mmol) và metylhyđrazin (0,25 g, 5,61 mmol) và được khuấy hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng cách rửa giải bằng 0-20% MeOH/điclometan để tạo ra hai sản phẩm – 1-metyl-5-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-3-amin (0,060 g; hiệu suất 6,14%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,76-3,57 (m, 5H) và 1-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin (0,150 g, hiệu suất 15,35%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,38-7,07 (m, 1H), 585 (s, 1H), 3,80-3,59 (m, 5H).

Ví dụ 6. Bước 1: Điều chế 3-pyrazol-1-yl-pyriđin



Dung dịch chứa 3-bromopyriđin (5 g, 0,031 mol) trong 50 ml axetonitril được bổ sung pyrazol (2,6 g, 0,038 mol), Cs_2CO_3 (16,5 g, 0,050 mol), Cu_2O (0,226 g, 0,0016 mol), và salixylalđoxim (0,867 g, 0,006 mol) trong điều kiện khí quyển N2. Lượng phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ ở 80°C. Lượng phản ứng được cô và phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat và hexan (1:1) để tạo ra pyrazolyl pyriđin dưới dạng chất lỏng màu nâu đậm (2 g, hiệu suất 43%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d,

J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 6,53 (t, J = 1,2 Hz, 1H); MS (*m/z*) 146 [M+1].

3-(3-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 1: mp 98-106°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6) 148, 142, 140, 136, 131, 126, 125, 108.

2-metyl-3-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,27 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

3-(3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu thíc hợp như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 1.: mp 59,0-61,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 1H), 8,11 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H); EIMS *m/z* 213.

3-flo-5-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu thíc hợp như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 1: mp 70,0-72,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 - 8,73 (m, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 6,34 - 6,29 (m, 1H), 2,37 (s, 3H); EIMS *m/z* 177.

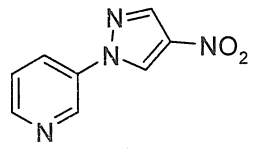
3-(3-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-flopyriđin được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu thíc hợp như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 1: mp 77,0-82,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H); EIMS *m/z* 198.

3-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 1:
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (bs, 1H), 8,51 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,3, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 5,1 Hz, 1H),

6,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

3-(5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,2, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 6,225 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 6. Bước 2: Điều chế 3-(4-nitro-pyrazol-1-yl)-pyriđin



3-Pyrazol-1-yl-pyriđin (2 g, 0,032 mol) được hòa tan trong dung dịch H2SO4 đặc (32 mL 0,598 mmol.) và làm lạnh đến –5°C bằng cách sử dụng bể nước đá. Lượng phản ứng, hỗn hợp chứa HNO3 đặc với tỷ lệ 1:1 (30 mL, 0,673 mmol) và dung dịch H2SO4 đặc (30ml, 15 Vol.) được bổ sung từng giọt qua khoảng thời gian 30 min. Ngừng làm lạnh và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được rót lên đá vụn và được trung hòa bằng dung dịch NaHCO3 bão hòa, lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra nitro pyrazol dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ (1,8 g, hiệu suất 68%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,70 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H); MS (*m/z*) 191 [M+1].

3-(3-clo-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 2: mp 139-142°C, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,08 (ddd, J = 8,3, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), EIMS *m/z* 224.

3-(5-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 2: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 – 8,71 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 2,72(s, 3H).

2-metyl-3-(3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như trong Ví

dụ 6. Bước 2: ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 14,01 (s, 1H), 9,37 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,69 (t, *J* = 17,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); .^{13}C 154, 150, 146, 135, 134,9, 134,8, 134,3, 122, 21, 14; EIMS *m/z* 218.

3-(3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 2: mp 122 – 124°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,77 – 8,56 (m, 2H), 8,07 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 1H), 2,66 (s, 3H); EIMS *m/z* 208.

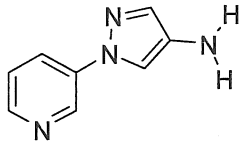
3-flo-5-(3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế từ nguyên liệu ban đầu thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 2: mp 90,0-92,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); EIMS *m/z* 222.

3-(4-nitro-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế từ nguyên liệu ban đầu thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 2: mp 121,0-123,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,13 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 10,8, 5,4 Hz, 1H); EIMS *m/z* 258.

3-(3-clo-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-flopyriđin được điều chế từ nguyên liệu ban đầu thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 2: mp 109,5-111,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H); EIMS *m/z* 242.

3-(3-bromo-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế từ nguyên liệu ban đầu thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 6. Bước 2: mp 139,0-141,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,73 (dd, *J* = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,15 - 8,00 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 271 ($[M+2]^+$).

Ví dụ 6. Bước 3: Điều chế 1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-ylamin



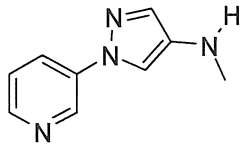
Dung dịch chứa 3-(4-nitro-pyrazol-1-yl)-pyriđin (1,8 g, 0,009 mol) trong THF khô (18 ml) được bổ sung 5% Pd/C (180 mg) trong điều kiện khí quyển nitơ. Hỗn hợp này sau đó được khuấy trong điều kiện khí quyển hyđro cho đến khi hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua lớp lót xelit, và cô đến khô để tạo ra chất rắn tạp màu nâu đậm (1,76 g): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (dd, J = 2,8. 0,4 Hz, 1H); 8,48 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 4,81 (bs 1H); ESIMS (*m/z*) 161 [M+1].

5-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 3: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,63 – 8,50 (m, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 2H), 2,64 (bs, 1H), , 2,29 (s, 3H); ^{13}C (DMSO-d_6) 147, 144, 137, 133, 130, 129, 124, 123, 10; EIMS *m/z* 174

3-metyl-1-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 3: mp 211-215°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 – 8,87 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 3,24 (bs, 2H), 2,29 (s, 3H); ESIMS *m/z* 176 ([M+H]).

3-clo-1-(pyrimiđin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 6. Bước 3: mp 146-148°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 3,45 (s, 2H); ESIMS *m/z* 196 ([M+H]).

Ví dụ 7: Điều chế metyl-(1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-amin



Phương pháp A:

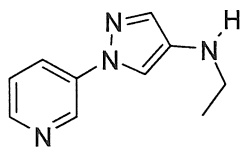
Bình cầu đáy tròn dung tích 25 ml chứa 1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-ylamin (1,76 g, 0,011 mol) trong etanol (26,4 ml) được bổ sung benzotriazol (1,31 g,

0,011 mol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C - 10°C và formalđehyt (0,36 mL, 0,0121 mol) được bổ sung từ từ và giữ trong 30 min ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đến khô. Nguyên liệu thô (2,56 g, 0,009 mol) được hòa tan trong tetrahyđrofuran khô (25,6 mL), làm lạnh đến 0oC và natri bohyđrua (0,326 g, 0,00882 mol.) được bổ sung trong hơn 15 min. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng cách sử dụng điclometan, lớp hữu cơ được làm khô trên Na2SO4 khan và cô đến khô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 20% metanol/clorofom để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,610 g, hiệu suất 32%): ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,01 – 7,98 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H); ESIMS *m/z* 175 ([M+1]).

Phương pháp B:

1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-ylamin (1,0 g, 6,2 mmol) được hòa tan trong trietyl orthoformat (5 ml, 30 mmol) và hỗn hợp này được bổ sung axit trifloaxetic (3-4 giọt). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 120°C trong 3 giờ và sau đó được cô. Phần thô được hòa tan trong etanol (5 ml), làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng natri bohyđrua (0,6 g, 15,7 mmol). Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tạo huyền phù giữa nước và đietyl ete. Lớp đietyl ete này được tách và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng 5% metanol/clorofom để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,3 g, hiệu suất 27%): mp 65 – 67°C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (bs, 1H), 8,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 175 ([M+1]).

Ví dụ 8: Điều chế etyl-(1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-amin



Phương pháp A:
1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-ylamin (0,5 g, 3,12 mmol) trong điclometan (5 ml) được bổ sung axetyl clorua (0,28 g, 3,75 mmol) tiếp theo là DMAP (0,57 g, 4,68 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel. Nguyên liệu đã thu hồi được hòa tan trong tetrahyđrofuran (5ml) và lithi nhôm hyđrua (0,23 g, 6,25 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch Na2SO4 bão hòa và lọc qua xelit. Phần lọc được gom lại và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-5% metanol/clorofom và đưa vào sắc ký silica gel lại, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,080 g, hiệu suất 14%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,3, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 2H), 7,36 (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 3,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (t, 3H).

Phương pháp B:
Dung dịch chứa *tert*-butyl ethyl(1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (3,4 g, 11,79 mmol) trong điclometan (4,54 ml) được bổ sung axit trifloaxetic (9 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Toluen được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô đến gần khô. Hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách và dừng cẩn thận bằng dung dịch nước NaHCO3 bão hòa và chiết bằng đicloetan. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-10% MeOH/điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ (2,10 g, 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,51 - 8,39 (m, 1H), 7,97 (ddt, *J* = 8,3, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 3,21 - 2,93 (m, 2H), 1,34 - 1,19 (m, 3H).

3-clo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 8,4, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 3,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (bs, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

3-clo-*N*-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 108-118 C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, *J* =

2,4 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 2,87 (s, 3H); EIMS *m/z* 208.

N,3-đimetyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 - 8,73 (m, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,25 (s, 3H); EIMS *m/z* 189

3-clo-*N*-(cylopropylmetyl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,91 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,18 - 1,02 (m, 1H), 0,65 - 0,45 (m, 2H), 0,41 - 0,12 (m, 2H).

3-clo-*N*-propyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 3,23 - 2,84 (m, 3H), 1,77 - 1,59 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

1-(5-flopyriđin-3-yl)-*N*,3-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thíc hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 142,0-143,5°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 4H), 2,24 (s, 3H); ESIMS *m/z* 207 ($[M+H]^+$).

N-etyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thíc hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 85,0-86,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dt, *J* = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 221 ($[M+H]^+$).

3-metyl-*N*-propyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thíc hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 65,0-67,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,94 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ESIMS *m/z*

217 ($[M+H]^+$).

N-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 73,0-75,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 (ddd, *J* = 8,3, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 2,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,22 - 1,05 (m, 1H), 0,63 - 0,56 (m, 2H), 0,26 (q, *J* = 4,7 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 229 ($[M+H]^+$).

N-isopropyl-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: IR (màng mỏng) 3303 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,94 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 3,30 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H); EIMS *m/z* 216.

5-etoxy-1-(5-flopyriđin-3-yl)-*N*,3-đimetyl-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: IR (màng mỏng) 3340 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); EIMS *m/z* 250.

5-bromo-*N-metyl*-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 77,0-79,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,91 (s, 3H); ESIMS *m/z* 255 ($[M+2]^+$).

5-flo-*N*,3-đimetyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (ddt, *J* = 8,3, 2,8, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); EIMS *m/z* 206.

5-bromo-*N*,3-đimetyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (dd, *J* = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,2, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 8,2, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,35 (s, 3H); ESIMS *m/z* 268 ($[M+H]^+$).

5-clo-*N*,3-đimetyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,2, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 8,2, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,45 - 2,19 (m, 4H); EIMS *m/z* 223.

3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-*N-metyl*-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 117,5-119,0°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,87 (s, 3H); ESIMS *m/z* 227 ($[M]^+$).

3-clo-*N-etyl*-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 – 8,63 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

1-(5-flopyriđin-3-yl)-*N-metyl*-3-vinyl-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: 105,0-107,0°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 9,8, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,75 (dd, *J* = 18,0, 11,6 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 18,0, 1,1 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 11,6, 1,1 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H); ESIMS *m/z* 219 ($[M+H]^+$).

3-Xyclopropyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-*N-metyl*-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 118,0-119,5°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 - 8,58 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 4H); ESIMS *m/z* 233 ($[M+H]^+$).

3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ Boc-amin thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 137,9-139,9 C; ^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 8,4, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H); ESIMS *m/z* 196 ($[M+H]^+$).

2-((3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)axetonitril được điều chế từ *tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(xyanometyl)carbamat như trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 141-143°C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 12,0, 7,5 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H); EIMS *m/z* 235 ($[M+1]^+$).

N-3-đimetyl-1-(pyrimiđin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 139-143°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 11,5 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H); ESIMS *m/z* 190 ([M+H]).

3-clo-*N*-metyl-1-(pyrimiđin-5-yl)1-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 111-114°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 - 9,04 (m, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,14 (bs, 1H), 2,88 (s, 3H); ESIMS *m/z* 196 ([M+H]).

1-(5-flo-3-pyridyl)-3-metyl-*N*-(trideuteriometyl)pyrazol-4-amin được điều chế từ hợp chất 380 bằng cách sử dụng bước như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 146-148°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,24 (s, 3H); ESIMS *m/z* 210 ($[M+H]^+$); IR (Màng mỏng) 1599 cm^{-1}.

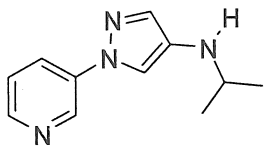
3-clo-1-(3-pyridyl)-*N*-(trideuteriometyl)pyrazol-4-amin được điều chế từ hợp chất 381 bằng cách sử dụng bước như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 104-106°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 3,10 (s, 1H); ESIMS *m/z* 212 ($[M+H]^+$); IR (Màng mỏng) 1579 cm^{-1}.

3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ hợp chất 361 bằng cách sử dụng bước như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 82-83°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H),

8,47 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,4, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 3,22 (s, 1H), 2,90 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,23 – 1,06 (m, 1H), 0,65 – 0,53 (m, 2H), 0,31 – 0,19 (m, 2H).; ESIMS *m/z* 249 ($[M+H]^+$);

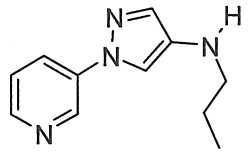
3-clo-*N*-propyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ hợp chất 360 bằng cách sử dụng bước như được mô tả trong Ví dụ 8, Phương pháp B: mp 92-94°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,4, 4,7, 0,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,22 - 2,94 (m, 3H), 1,75 - 1,52 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 237 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 9: Điều chế isopropyl-(1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-amin



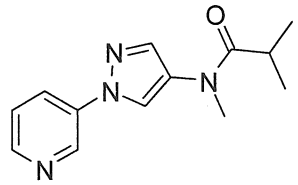
1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-ylamin (0,6 g, 3,7 mmol) được hòa tan trong isopropyl axetat (8,5 ml). Hỗn hợp này được bổ sung axeton (0,261 g, 4,5 mmol), axit trifloaxetic (0,855 g, 7,5 mmol) và natri triaxetoxybohyđrua (0,945 g, 4,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ và sau đó dừng bằng dung dịch natri hyđroxit 10% cho đến khi pH đạt ~ 9. Các lớp này được tách, và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ được gom lại, làm khô trên natri sulfat và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải građien 5% metanol/điclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,35 g, hiệu suất 46%): mp 105 – 107°C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 1H), 7,38 (dt, J = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 6,99 (t, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,30 (t, J = 10,0 Hz,6H). ESIMS 214 *m/z* (M+1).

Ví dụ 10: Điều chế propyl-(1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl-amin



1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-ylamin (0,5 g, 3,12 mmol) trong điclometan (5 ml) được bổ sung propionalđehyt (0,18 g, 3,12 mmol) và natri triaxetoxy bohyđrua (0,99 g, 4,68 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được thực hiện trong điclometan và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 0-5% MeOH/điclometan và đưa lại vào 0-100% etylaxetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn tối màu (0,05 g, hiệu suất 7%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,92 – 1,46 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 11: Điều chế *N-metyl-N*-(1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-isobutyramit (Hợp chất 42)

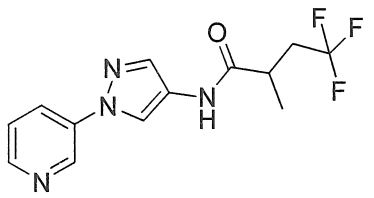


Dung dịch chứa isobutyryl clorua (0,138 g, 1,3 mmol) trong đicloetan (1 mL) được hút bằng pipet ở tốc độ từng giọt vào huyền phù chứa metyl-(1-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-amin được làm lạnh bằng đá (0,15 g, 0,86 mmol) trong đicloetan (5 mL), khuấy trong 10 phút và sau đó được xử lý ở tốc độ từng giọt bằng dung dịch chứa 4-*N,N*-đimetylaminopyriđin (0,11 g, 0,9 mmol) trong đicloetan (1,5 mL). Bể làm lạnh được loại bỏ sau 30 phút, khuấy trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, pha loãng bằng đicloetan (40 mL), rửa bằng nước (30 mL), nước muối (10 mL), làm khô trên $MgSO_4$ và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để tạo ra gôm màu hơi vàng (0,114 g, hiệu suất 54%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01-8,93(m, 1H), 8,67 (s, 0,4H), 8,61 (d, J = 4,2 Hz, 0,6H), 8,54 (d, 0,4H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,96 (s, 0,6H), 7,80 (s, 0,4H), 7,70 (s,

0,6H), 7,47-7,37 (m, 1H), 3,49 (s, 1,2H), 3,26 (s, 2,8H), 3,06-2,98 (m, 0,4H), 2,86 – 2,70 (m, 0,6H), 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 2,4H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3,6H). ESIMS *m/z* 245 ([M+1]).

Các hợp chất 32 – 41, 43 – 52, 54 – 56, 59-61, 66, 73 – 75, 77 – 79, 82 – 85, 93 – 100, 113, 117 – 129, 131 – 134, 139-140, 142 – 144, 148, 160, 163, 173 – 175, 184 – 186, 197-198, 202, 208, 215-217, 252-253, 277, 282 – 285, 287 – 290, 314 – 316, 347, 350-351, 353 – 355, 365 – 367, 370, 388, 395, 399 – 403, 407, 409, 415 – 418, 444-449, 452 – 454, 462 - 463, 465, 467 – 469, 496 – 498, 506 - 507, 512, 525 – 527, 569, 577, 581, 591 và 592 được điều chế từ amin thích hợp theo các bước được mô tả trong Ví dụ 11.

Ví dụ 12: Điều chế 4,4,4-triflo-2-metyl-*N*-(1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)butanamit (Hợp chất 65)

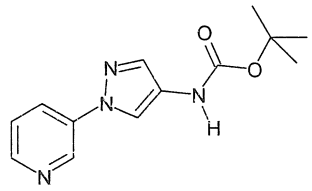


Dung dịch chứa 1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (0,150 g, 0,93 mmol) trong đicloetan (1,8 ml) được bổ sung axit 4,4,4-triflo-2-metylbutanoic (0,14 g, 0,93 mmol) và 4-*N,N*-đimetylaminopyriđin (0,23 g, 1,87 mmol) tiếp theo là 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua (0,36 g, 1,87 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 0-5% MeOH/điclometan để tạo ra chất rắn màu trắng (0,15 g, hiệu suất 55%); mp 140-145°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 - 8,47 (m, 2H), 8,01 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (bs, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,3, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 2,92 - 2,61 (m, 2H), 2,32 - 2,05 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 300 ([M+2]).

Các hợp chất 53, 58, 62-63, 72, 76, 80 - 81, 107 - 108, 136 – 138, 147, 151 – 159, 164 – 168, 176 – 179, 187 –196, 201, 203 – 207, 209 – 214, 220, 224 – 249, 251, 259 – 275, 286, 292 – 296, 303 – 313, 323 – 326, 341 – 344, 356 - 359, 371, 378 - 379, 382, 384, 419 – 426, 439 –443, 455, 458 - 461, 464,

466, 476, 486, 490 – 493, 505, 508, 517, 528 - 529, 536 - 537, 539- 541, 544 - 545, 549 – 554, 572 – 577, 578, 579 và 580 được điều chế từ amin thích hợp theo các bước được mô tả trong Ví dụ 12.

Ví dụ 13: Điều chế *tert*-butyl 1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (Hợp chất 57)



Phương pháp A:

Dung dịch chứa 1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (3 g, 18,73 mmol) trong điclometan (33,4 ml) được bổ sung trietylamin (3,13 ml, 7,68 mmol) và BOC-anhyđrua (4,5 g, 20,60 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chia giữa etyl axetat và nước. Phần hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 0-100% etyl axetat/hexan để tạo ra chất rắn màu trắng (2,0 g, hiệu suất 41%); mp 108 – 112°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (ddd, J = 8,3, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H); ESIMS *m/z* 261 ([M+1]).

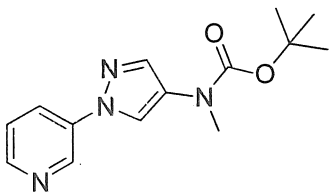
Các hợp chất 64 và **130** được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 13, Phương pháp A.

Phương pháp B:

Dung dịch chứa 1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (0,1 g, 0,624 mmol) và đi-tert-butyl đicarbonat (0,161 ml, 0,693 mmol) trong tetrahyđrofuran (1,890 ml) và nước (0,568 ml) được bổ sung từng giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (0,572 ml, 0,687 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được cô để tạo ra *tert*-butyl 1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (135 mg, 0,519 mmol, 83%), mà có dữ liệu phân tích phù hợp với dữ liệu được báo cáo trong Ví dụ 13, Phương pháp A.

Các hợp chất 150, 172, 223, và 317 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 13, Phương pháp B. **hợp chất 172 và 317** cũng được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 17. Các hợp chất này, cũng như, các hợp chất nhất định khác, được điều chế bằng các phương pháp thay thế khác minh họa rõ hơn các phương án thực hiện nhất định.

Ví dụ 14: Điều chế *tert*-butyl metyl(1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 67)



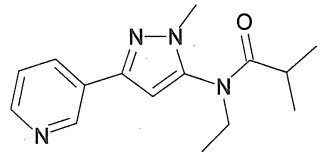
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (1,6 g, 6,15 mmol) trong DMF (30,7 ml) ở 0°C được bổ sung natri hyđrua (0,34 g, 8,61 mmol, 60% phân tán trong dầu khoáng) trong một phần và huyền phù được khuấy trong 30 phút. Bể nước đá được loại bỏ và khuấy thêm trong 30 phút. Iođometan (0,46 ml, 7,38 mmol) được bổ sung trong một phần và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước và etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp hai pha thu được được tách. Lớp nước được chiết một lần bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 0-35% etyl axetat/hexan để tạo ra chất bán rắn màu vàng nhạt (0,85 g, hiệu suất 50%): IR (KBr) 1703 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,52 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 0,5H), 8,13 - 7,97 (m, 1H), 7,84 (s, 0,5H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,56 (s, 9H); ESIMS *m/z* 275 ([M+H]).

Các hợp chất 68, 86 – 92, 105 - 106, 114 – 116, 141, 149, 161 - 162, 199 - 200, 254, 258, 291, 332, 352, 360 - 361, 380 - 381, 414, 430 - 431, 450, 457, 474 - 475, 485, 488, 510 - 511, 515, 523, và 590 được điều chế từ thích hợp amit theo các bước được mô tả trong Ví dụ 14.

Tert-butyl metyl(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat được điều chế như trong Ví dụ 14: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H),

8,51 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,3, 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,60 - 1,30 (m, 9H).

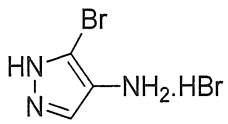
Ví dụ 15: Điều chế *N*-etyl-*N*-(1-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)isobutyramit (Hợp chất 23)



Dung dịch chứa *N*-(1-metyl-3-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)isobutyramit (0,08 g, 0,33 mmol) trong DMF (0,66 ml) ở 0°C được bổ sung natri hyđrua (0,016 g, 0,39 mmol, 60% phân tán trong dầu khoáng) trong một phần và huyền phù được khuấy trong 30 phút. Bể nước đá được loại bỏ và khuấy thêm trong 30 phút. Iođoetan (0,06 g, 0,39 mmol) được bổ sung trong một phần và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước và etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp hai pha thu được được tách. Lớp nước được chiết một lần bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong (27,5 mg, hiệu suất 30%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 6,7 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 273 (M+H).

Hợp chất 22 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 15.

Ví dụ 16: Điều chế 5-bromo-1*H*-pyrazol-4-amin, HBr

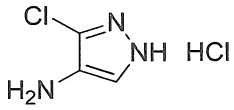


Hỗn hợp chứa 4-nitro-1*H*-pyrazol (10 g, 88 mmol) và 5% paladi trên Al_2O_3 (1 g) trong hỗn hợp của etanol (150 mL) và dung dịch nước HBr 50% (50 mL) được lắc trong thiết bị Par trong điều kiện hyđro (10 psi) trong 36 h. Hỗn hợp này

được lọc và chất xúc tác được rửa bằng etanol. Phần lọc được cô *trong chân không* để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tạo huyền phù trong 10 mL etanol. Sau khi xoay tít bình trong 5 phút, ete được bổ sung để hoàn thành quá trình kết tinh. Phần rắn được lọc, được rửa bằng ete và làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra 5-bromo-1*H*-pyrazol-4-amin, HBr (18,1 g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp 248°C dec; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

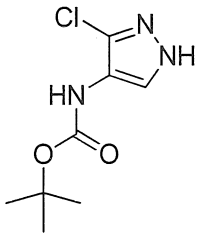
Ví dụ 17: Điều chế *tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 172)

Ví dụ 17. Bước 1: Điều chế 3-clo-1*H*-pyrazol-4-amin hyđroclorua



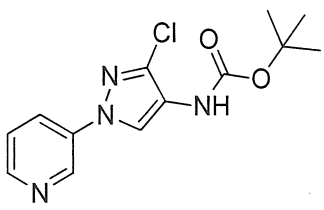
Bình cầu đáy tròn ba cổ dung tích 2L được gắn máy khuấy treo, đầu dò nhiệt độ, phễu bổ sung, và đầu nạp khí nitơ được bổ sung etanol (600 mL) và 4-nitro-1*H*-pyrazol (50,6 g, 447 mmol). Dung dịch này được bổ sung, trong một phần, dung dịch HCl đặc (368 mL) (lưu ý: mức tỏa nhiệt nhanh từ 15oC đến 39oC) và hỗn hợp thu được được thổi khí nitơ trong 5 phút. Paladi trên alumin (5%w/w) (2,6 g, Alfa, black solid) được bổ sung vào hỗn hợp này và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khi trietylsilan (208 g, 1789 mmol) được bổ sung từng giọt trong hơn 4 h. Phản ứng, bắt đầu tỏa nhiệt chậm từ 35oC đến 55oC trong hơn 2,0 h, được khuấy trong tổng 16 h và được lọc chân không nhờ lớp xelit® để tạo ra hỗn hợp hai pha. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách, lớp nước ở đáy được gom lại và làm cô quay (60oC, 50 mmHg) đến khô với sự trợ giúp của axetonitril (3 x 350 mL). Chất rắn màu vàng thu được được tạo huyền phù trong axetonitril (150 mL) và để yên trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là 1 h ở 0oC trong tủ lạnh. Phần rắn được lọc và rửa bằng axetonitril (100 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 3-clo-1*H*-pyrazol-4-amin hyđroclorua (84 g, hiệu suất 97%, độ tinh khiết 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp 190-193°C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 -10,24 (bs, 2H), 8,03 (s, 0,54H), 7,75 (s, 0,46H), 5,95 (bs, 1H)); ^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 128,24, 125,97, 116,71.

Ví dụ 17. Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (3-clo-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat



Bình cầu đáy tròn dung tích 2L được bổ sung 3-clo-1*H*-pyrazol-4-amin hyđroclorua (100 g, 649 mmol) và THF (500 mL). Hỗn hợp này được bổ sung đi-tert-butylđicarbonat (156 g, 714 mmol) tiếp theo là natri bicacbonat (120 g, 1429 mmol) và nước (50,0 ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 h, pha loãng bằng nước (500 mL) và etyl axetat (500 mL) và được chuyển vào phễu tách. Phản ứng này tạo ra ba lớp; lớp ở đáy - phần kết tủa dạng gelatin màu trắng, lớp ở giữa - nước màu vàng nhạt, lớp ở trên cùng - phần hữu cơ màu nâu vàng. Các pha này được tách thu gom được phần kết tủa dạng gelatin màu trắng và lớp nước cùng nhau. Phần nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 200 mL) và phần chiết etyl axetat được gom lại, rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và làm cô quay để tạo ra dầu đặc màu nâu vàng (160 g.). Dầu đặc này được tạo huyền phù trong hexan (1000 mL) và được khuấy ở 55oC trong 2 h. Phản ứng này tạo ra huyền phù màu nâu nhạt. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0oC và phần rắn được thu gom bằng cách lọc chân không và xúc bằng hexan (2 x 10 mL). Mẫu này được làm khô trong không khí đến khối lượng không đổi để tạo ra (3-clo-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (102,97 g, hiệu suất 72%, độ tinh khiết 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt: mp 137-138°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,69 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ví dụ 17. Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 172)

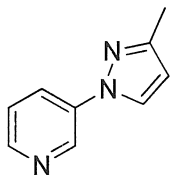


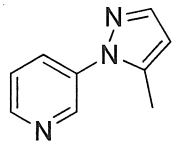
Bình cầu đáy tròn khô dung tích 2L được trang bị thiệt bị khuấy cơ học, đầu nạp khí nitơ, nhiệt kế, và bình ngưng hồi lưu được nạp 3-iođopyriđin (113,0 g, 551

mmol), (3-clo-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (100 g, 459 mmol), kali phosphat (nghiền thành bột bằng cối và chày) (195g, 919 mmol), và đồng clorua (3,09, 22,97 mmol). Axetonitril (1 L) tiếp theo là N^1,N^2-đimetyletan-1,2-điamin được bổ sung và hỗn hợp này được làm nóng đến 81°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua tầng xelit®. Phần lọc được chuyển vào bình Erlenmeyer dung tích 4L được trang bị thiệt bị khuấy cơ học và pha loãng bằng nước cho đến khi tổng thể tích là khoảng 4 L. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và phần rắn thu được được gom lại bằng cách lọc chân không. Phần rắn được rửa bằng nước và rửa bằng nước và làm khô bằng tủ sấy trong vài ngày *trong chân không* ở 40°C đến khối lượng không đổi để tạo ra *tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (117,8 g, hiệu suất 87%, độ tinh khiết 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt: mp 140-143oC; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 1,54 (s, 9H); ESIMS (*m/z*) 338 ([M-*t*-Bu]$^+$), 220 ([M-O-*t*-Bu]$^-$).

Hợp chất 172 cũng được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 13. **Hợp chất 317** được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 17 từ tert-butyl (3-bromo-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat và cũng theo các bước được mô tả trong Ví dụ 13.

Ví dụ 18: Điều chế 3-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin và 3-(5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin



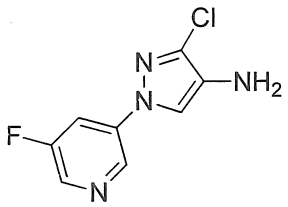


Dung dịch chứa 3-metyl-1*H*-pyrazol (10,99 g, 134 mmol) trong N,N-đimetylformamit (100 ml) ở 0°C được bổ sung natri hyđrua (3,71 g, 154 mmol, 60% phân tán). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. 3-flopyriđin (10,0 g, 103 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung từ từ. Hỗn hợp này được chiết bằng điclometan và pha hữu cơ gom lại được rửa bằng

nước muối, cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra 3-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (8,4g, 52,77 mmol, hiệu suất 51,2%) và 3-(5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (1,0 g, hiệu suất 6%). Dữ liệu phân tích của cả hai sản phẩm phù hợp với dữ liệu đã được thông báo trong Ví dụ 6. Bước 1.

3-(3-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin được điều chế từ 3-flopyriđin và 3-bromopyrazol, được điều chế như trong WO2008130021, như được mô tả trong Ví dụ 18: mp 89,5-92,5°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,62 - 8,49 (m, 1H), 8,03 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 224 ($[M]^+$).

Ví dụ 19. Điều chế 3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin

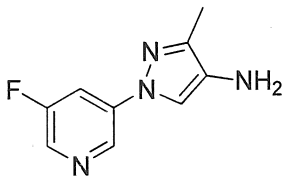


Dung dịch đang khuấy chứa 5-clo-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl (2 g, 12,99 mmol) và xeri cacbonat (8,89 g, 27,3 mmol) trong DMF (13 mL) được bổ sung 3,5-diflopyriđin (1,794 g, 15,58 mmol) và hỗn hợp này được làm nóng ở 70°C trong 12 h. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần rắn được rửa bằng lượng lớn etyl axetat. Phần lọc được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong *chân không* để tạo ra chất rắn màu nâu. Chất rắn này được hòa tan trong etyl axetat và dung dịch thu được được bão hòa bằng hexan để kết tủa 3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (2,31g, 10,32 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 - 8,82 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,51 (s, 2H); EIMS (*m/z*) 213 ([M+1]+).

3-bromo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ pyrazol tương ứng như được mô tả trong Ví dụ 19: mp 164-165°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 5,9, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,22 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 160,87,

158,30, 135,36, 135,13, 134,39, 134,35, 131,16, 123,31, 114,02, 112,77, 112,54; EIMS (*m/z*) 258 ([M+1]+).

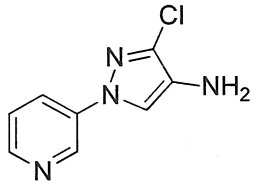
Ví dụ 20: Điều chế 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin



Dung dịch chứa 3-flo-5-(3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (3,133 g, 14,10 mmol) trong etanol (28,2 ml) được bổ sung etyl axetat cho đến khi toàn bộ nguyên liệu đang để yên tan vào dung dịch. Dung dịch được loại khí và paladi 10% trên cacbon (0,750 g, 0,705 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong a parr hyđro ator ở 40 psi trong 3 giờ. Dung dịch được lọc qua xelit bằng etyl axetat và cô để tạo ra 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin (2,000 g, 10,41 mmol, hiệu suất 73,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu: mp 136,0-138,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 - 8,59 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); EIMS *m/z* 192.

1-(Pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ nitropyrazol thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 20: mp 112,5-115,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 3,47 - 3,31 (m, 2H); EIMS *m/z* 228.

Ví dụ 21: Điều chế 3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin



3-(3-clo-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (0,95 g, 4,23 mmol) trong axit axetic (8,46 mL), etanol (8,46 mL) và nước (4,23 mL) được bổ sung bột sắt (1,18 g,

21,15 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch này được bổ sung một cách cẩn thận KOH 2M và chiết bằng etyl axetat. Lớp etyl axetat được gom lại, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-10% metanol/điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,66 g, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,4, 4,7, 0,6 Hz, 1H), 3,17 (bs, 2H).

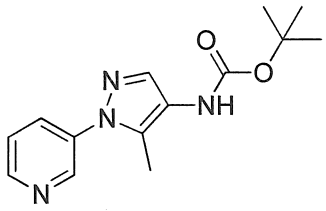
3-metyl-1-(2-metylpyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 21: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 2,91 (bs, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); EIMS *m/z* 188.

3-Phenyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ nitropyrazol thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 21: IR (màng mỏng) 3324 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 3,86 (s, 2H); EIMS *m/z* 236.

3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ nitropyrazol thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 21: mp 149,0-151,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,21 (s, 2H); ESIMS *m/z* 213 ([M]$^+$).

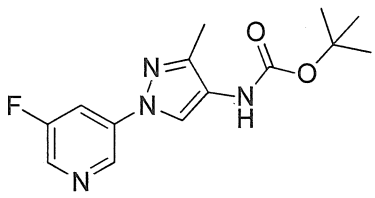
3-bromo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế từ nitropyrazol thích hợp như được mô tả trong Ví dụ 21: mp 143,0-146,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,4, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 3,21 (s, 2H); ESIMS *m/z* 241 ([M+2]$^+$).

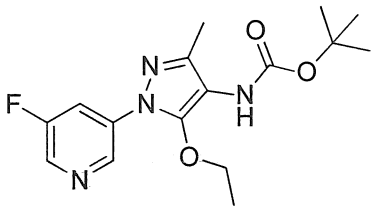
Ví dụ 22: Điều chế *tert*-butyl (5-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 281)



Dung dịch chứa (E)-*tert*-butyl 1-(đimetylamino)-3-oxobut-1-en-2-ylcarbamat (0,59 g, 2,58 mmol) trong etanol (2,5 mL) được bổ sung 3-hydrazinylpyriđin, 2HCl (0,470 g, 2,58 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu cam (0,235 g, hiệu suất 30%): IR (màng mỏng) 3268, 2978 và 1698 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); ESIMS *m/z* 275 ($[M+H]^+$), 273 ($[M-H]^-$).

Ví dụ 23: Điều chế *tert*-butyl 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (Hợp chất 111) và *tert*-butyl 5-etoxy-1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (Hợp chất 112)





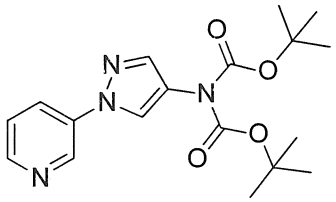
Dung dịch chứa 3-flo-5-(3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (3,133 g, 14,10 mmol) trong etanol (28,2 ml) được bổ sung etyl axetat cho đến khi toàn bộ nguyên liệu đang để yên tan vào dung dịch. Dung dịch được loại khí và paladi 10% trên cacbon (0,750 g, 0,705 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong a parr hyđro ator ở 40 psi trong 3 giờ. Dung dịch được lọc qua xelit bằng etyl axetat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (32,0 ml) và nước (9,61 ml). Đi-tert-butyl đicarbonat (2,52 g, 11,55 mmol) được bổ sung tiếp theo là dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (9,54 ml, 11,45 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat.

Pha hữu cơ gom lại được cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra *tert*-butyl 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (1,673 g, 5,72 mmol, hiệu suất 41,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng và the *tert*-butyl 5-etoxy-1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (0,250 g, 0,74 mmol, 5,2%) dưới dạng dầu màu nâu:

tert-Butyl 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (Hợp chất 111): mp 131,5-133,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (dt, *J* = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); ESIMS *m/z* 293 ($[M+H]^+$).

tert-Butyl 5-etoxy-1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (Hợp chất 112): IR (màng mỏng) 1698 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 337 ($[M+H]^+$).

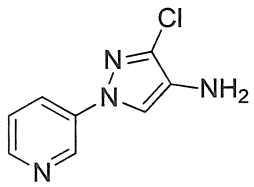
Ví dụ 24: Điều chế Bis *tert*-t-butyl (1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 595)



Dung dịch chứa *tert*-butyl (1-(pyriđin-3-yl)-*1H*-pyrazol-4-yl)carbamat (2,00 g, 7,68 mmol) trong THF khô (21,95 mL) ở 0°C được bổ sung 60% natri hyđrua (0,33 g, 8,45 mmol) trong một phần và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút. Sau đó, dung dịch này được bổ sung Boc-Anhyđrua (1,84 g, 8,45 mmol) trong một phần và khuấy trong 5 phút ở 0°C. Bể nước được loại bỏ và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy thêm trong 30 phút. Phản ứng được dừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp etyl axetat được gom lại, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0 g, hiệu suất 72%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 - 8,86 (m, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H),

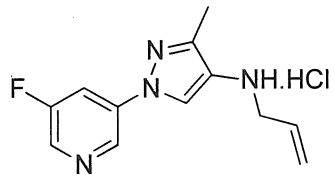
8,01 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,65 (m, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 1,51 (s, 18H).

Ví dụ 25: Điều chế 3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (Hợp chất 516)



To *tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (2 g, 6,79 mmol) trong điclometan (6,79 ml) được bổ sung axit trifloaxetic (6,79 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Toluen (12 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô đến gần khô. Hỗn hợp này được rót vào phễu tách chứa dung dịch nước natri bicacbonat được bão hòa và được chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ gom lại được cô để tạo ra 3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (0,954g, 4,90 mmol, hiệu suất 72,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp 137,9-139,9°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,4, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H); ESIMS *m/z* 196 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 26: Điều chế *N*-alyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin hyđroclorua



Dung dịch chứa *tert*-butyl alyl(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (908 mg, 2,73 mmol) trong đioxan (5 mL) được bổ sung HCl (1M trong ete) (13,65 mL, 13,65 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 h. Chất rắn màu trắng thu được được lọc, rửa bằng ete và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra *N*-alyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl (688 mg, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

mp 189-190°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 – 8,68 (m, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 – 7,86 (m, 1H), 5,86 – 5,68 (m, 1H), 5,28 – 5,17 (m, 1H), 5,17 – 5,03 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H); EIMS (*m/z*) 233 ([M+1]+).

N-alyl-3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26 từ tert-butyl alyl(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat: mp 172-174°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 5,3, 1,1 Hz, 1H), 8,61 (ddd, *J* = 8,6, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,66 (dt, *J* = 5,5, 1,3 Hz, 2H); EIMS (*m/z*) 235 ([M+1]+).

N-alyl-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26 từ tert-butyl alyl(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl): mp 195-197°C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 6,04 - 5,92 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H); EIMS (*m/z*) 249 ([M-1]+).

3-bromo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-*N-metyl*-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26 từ tert-butyl 3-bromo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl(metyl)carbamat: mp 167-168°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (dt, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H).

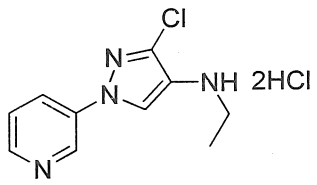
3-bromo-*N*-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26 từ tert-butyl (3-bromo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(metyl)carbamat (160 mg, 0,45 mmol) trong đioxan (1 mL) được bổ sung HCl 4M: mp. 226-228°C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 - 9,06 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,69 - 8,54 (m, 1H), 8,54 - 8,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,33 - 8,14 (s, 1H), 7,90 - 7,72 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (s, 3H); EIMS (*m/z*) 253 ([M+1]+), 255 ([M+2H]+).

3-bromo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl được điều chế như

được mô tả trong Ví dụ 26 from 3-bromo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl: mp 216-217°C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 - 10,05 (s, 3H), 9,28 - 9,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,74 - 8,67 (m, 1H), 8,67 - 8,56 (m, 3H), 7,96 - 7,84 (m, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 3H); EIMS (*m/z*) 267 ([M+1]+).

3-clo-*N*-(2-metoxyetyl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 26 từ tert-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(2-metoxyetyl)carbamat, HCl: mp 157-158°C;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,22 - 9,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,70 - 8,65 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 3,59 - 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,32 - 3,27 (s, 3H), 3,22 - 3,14 (m, 2H); EIMS (*m/z*) 253 ([M+1]+).

Ví dụ 27: Điều chế 3-clo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin hyđroclorua

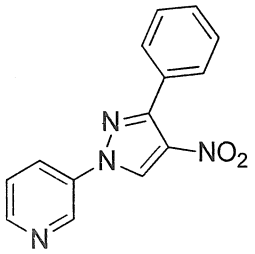


Bình cầu đáy tròn ba cổ dung tích 500 mL được trang bị thanh khuấy từ được bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(etyl)carbamat (21 g, 65,1 mmol) trong 1,4-đioxan (35 mL). Dung dịch màu vàng nhợt này được đặt vào bể nước đá và làm lạnh đến 1°C. Dung dịch chứa HCl 4M trong đioxan (65 mL, 260 mmol) được bổ sung trong một phần. Sau khi khuấy trong 20 phút, bể nước đá được loại bỏ và huyền phù được khuấy tiếp ở nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 200mL etyl ete và phần rắn được lọc và rửa bằng ete và đặt trong tủ sấy chân không ở 40oC trong 18 giờ. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (18,2 g, hiệu suất 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,14 (ddd, J = 8,7, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 8,93 (ddd, J = 5,7, 1,1, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (ddd, J = 8,7, 5,7, 0,5 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 223 ($[M+H]^+$).

3-clo-*N*-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, 2HCl được điều chế như

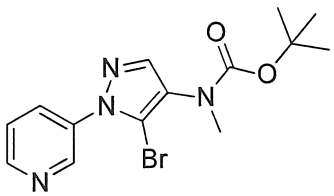
được mô tả trong Ví dụ 27: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,86 (ddd, *J* = 8,7, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 8,79 – 8,75 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,19 (ddd, *J* = 8,7, 5,6, 0,5 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 141,42, 139,58, 137,76, 134,58, 134,11, 129,33, 127,55, 122,14, 35,62); ESIMS *m/z* 209 ([M+H]$^+$).

Ví dụ 28: Điều chế 3-(4-nitro-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin



Huyền phù chứa axit phenylboronic (0,546 g, 4,47 mmol) trong toluen (6,63 ml) được bổ sung 3-(3-clo-4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (0,335 g, 1,492 mmol) tiếp theo là etanol (3,31 ml) và dung dịch nước kili cacbonat 2M (1,492 ml, 2,98 mmol). Dung dịch được loại khí bằng cách dùng chân không và sau đó thổi khí nitơ (3 times). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung paladi tetrakis (0,086 g, 0,075 mmol) và bình này được làm nóng ở 110°C trong điều kiện khí nitơ trong 16 giờ. Lớp nước được loại bỏ và lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra 3-(4-nitro-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (499 mg, 1,874 mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng: mp 144,0-146,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,71 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 4H); EIMS *m/z* 266.

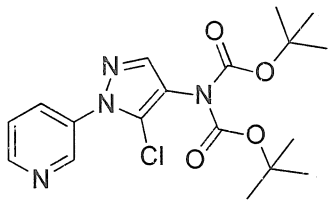
Ví dụ 29: Điều chế 5-bromo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl(metyl)carbamat (Hợp chất 110)



T*ert*-butyl metyl(1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (0,200 g, 0,729

mmol) trong đicloetan (3,65 ml) được bổ sung 1-bromopyrroliđin-2,5-đion (0,260 g, 1,458 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C. Phản ứng được cô, pha loãng bằng điclometan, và rửa bằng nước và dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa. Pha hữu cơ được cô để tạo ra *tert*-butyl 5-bromo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl(metyl)carbamat (256 mg, 0,725 mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu màu nâu: IR (màng mỏng) 1697 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); ESIMS *m/z* 352 ($[M-H]^-$).

Ví dụ 30: Điều chế Bis *tert*-t-butyl (5-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 109)



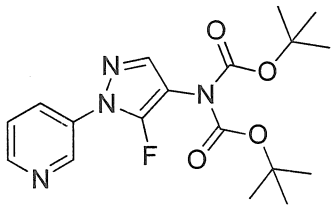
Bis *t*-butyl (1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (1,30 g, 3,61 mmol) trong axetonitril (21,22 mL) được bổ sung *N-clo*sucxinimit (0,96 g, 7,21 mmol) và phản ứng được khuấy ở 45°C trong 48 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước và chiết bằng điclometan. Lớp điclometan được gom lại, rót bằng thiết bị tách pha để loại bỏ nước và cô đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-60% etyl axetat/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,90 g, hiệu suất 63%): mp 109-115°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (dtd, J = 11,0, 5,6, 5,5, 4,8 Hz, 1H), 1,49 (s, 18H); ESIMS *m/z* 395 ($[M+H]^+$).

tert-Butyl (5-clo-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-*1H*-pyrazol-4-yl)(metyl)carbamat được điều chế từ thích hợp pyrazol trong đicloetan dưới dạng dung môi như được mô tả trong Ví dụ 30: ESIMS *m/z* 324 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 110 (xem quy trình trong Ví dụ 29) và 146 được điều chế từ thích hợp pyrazol bằng cách sử dụng *N*-bromosucxinimit theo các bước được mô tả trong Ví dụ 30.

tert-Butyl 5-bromo-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl(metyl)carbamat được điều chế từ thích hợp pyrazol trong đicloetan như được mô tả trong Ví dụ 30: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 - 8,60 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,60 - 1,36 (m, 9H); ESIMS *m/z* 368 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 31: Điều chế bis *tert*-butyl (5-flo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 135)



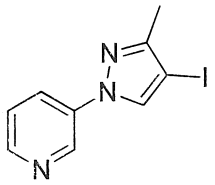
Dung dịch chứa bis *tert*-t-butyl (1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (0,075 g, 0,208 mmol) trong DMF (0,416 ml) và axetonitril (0,416 ml) được bổ sung Selecfluor® (0,184 g, 0,520 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một tuần. Phản ứng được cô, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra bis *tert*-butyl (5-flo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (16 mg, 0,042 mmol, hiệu suất 20,32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (ddt, J = 8,3, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,3, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 1,50 (s, 18H); ESIMS *m/z* 379 ($[M+H]^+$).

tert-Butyl (5-flo-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(metyl)carbamat được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 31: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,58 – 1,40 (m, 9H); ESIMS *m/z* 307

($[M+H]^+$).

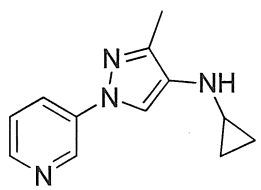
Ví dụ 32: Điều chế *N*-xyclopropyl-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin

Ví dụ 32. Bước 1: Điều chế 3-(4-iođo-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin



Hỗn hợp chứa 3-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (6,7 g, 42,1 mmol), axit iođic (2,96 g, 16,84 mmol), và điiođin (8,55 g, 33,7 mmol) trong axit axetic (60,1 ml) được bổ sung axit lưu huỳnh đặc (3,74 ml, 21,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 70°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá bằng natri thiosulfat và được chiết bằng đietyl ete. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ sau đó được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn rắn được hòa tan trong điclometan , đưa vào cột 80g silica gel, và rửa giải bằng 0-80% axeton trong hexan để tạo ra 3-(4-iođo-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (11,3 g, 35,7 mmol, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp 131°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 – 8,85 (m, 1H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,00 – 7,94 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H); EIMS *m/z* 285.

Ví dụ 32. Bước 2: Điều chế *N*-xyclopropyl-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin



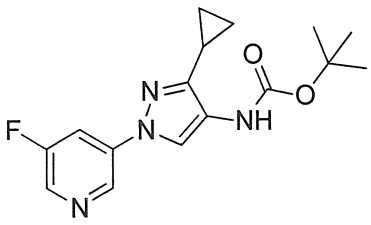
Dung dịch chứa 3-(4-iođo-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pyriđin (2,0 g, 7,02 mmol) trong đimetylsulfoxit (7,02 ml) được bổ sung 1-(5,6,7,8-tetrahyđroquinolin-8-

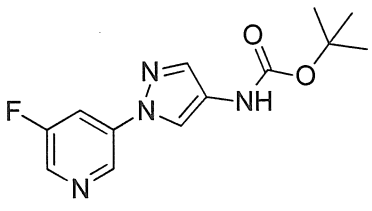
yl)etanon (0,246 g, 1,403 mmol), xyclopropanamin (0,486 ml, 7,02 mmol), xeri cacbonat (6,86 g, 21,05 mmol) và đồng (I) bromua (0,101 g, 0,702 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 35°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng điclometan. Phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra *N*-xyclopropyl-3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (269 mg, 1,255 mmol, hiệu suất 17,90%) dưới dạng chất rắn màu vàng: mp 104,0-107,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (dd, *J* = 2,7, 0,5 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 0,7 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,53 - 2,42 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H); ESIMS *m/z* 215 ($[M+H]^+$).

3-metyl-*N*-(3-(metylthio)propyl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 32: IR (màng mỏng) 3298 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 3,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,95 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 263 ($[M+H]^+$).

3-metyl-*N*-(2-metyl-3-(metylthio)propyl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 32: IR (màng mỏng) 3325 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 0,5 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* = 11,5, 6,1 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 11,9, 6,6 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 12,9, 6,9 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J* = 12,9, 6,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); EIMS *m/z* 276.

Ví dụ 33: Điều chế *tert*-butyl (3-xyclopropyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 434) và tert-butyl (1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (Hợp chất 489)





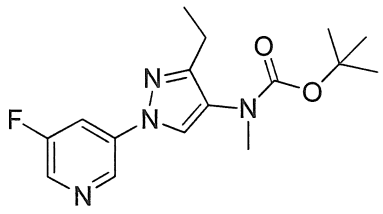
Huyền phù chứa 2-xyclopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,087 g, 6,47 mmol) trong toluen (13,69 ml) được bổ sung tert-butyl (3-bromo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamat (1,1 g, 3,08 mmol) tiếp theo là etanol (6,84 ml) và dung dịch nước kili cacbonat 2M (3,08 mL, 6,16 mmol). Dung dịch được loại khí bằng cách dùng chân không và sau đó thổi khí nitơ (3 times). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung paladi tetrakis (0,178 g, 0,154 mmol) và bình này được làm nóng ở 100°C trong điều kiện khí nitơ trong 36 giờ. Nước (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ gom lại được cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra *tert*-butyl (3-xyclopropyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamat (705 mg, 2,215 mmol, hiệu suất 71,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng và *tert*-butyl (1-(5-flopyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamat (242 mg, 0,870 mmol, hiệu suất 28,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

tert-Butyl (3-xyclopropyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamat: mp 156,5-158,0; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,73 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (dt, J = 9,8, 2,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,01 - 0,91 (m, 4H); ESIMS *m/z* 319 ([M+H]$^+$).

(1-(5-flopyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamat: mp 121,0–123,0°C; ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 1,53 (s, 9H). ESIMS *m/z* 278 ([M]$^+$).

Các hợp chất 340 và 404 được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 33.

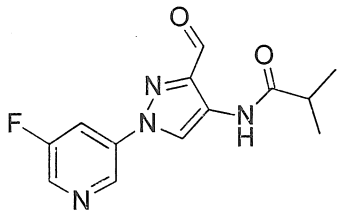
Ví dụ 34: Điều chế *tert*-butyl (3-etyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(metyl)carbamat (Hợp chất 408)



Dung dịch được xục khí N2 chứa *tert*-butyl (1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-vinyl-1*H*-pyrazol-4-yl)(metyl)carbamat (0,730 g, 2,293 mmol) trong metanol (15,29 ml) được bổ sung paladi 10% trên cacbon (0,036 g, 0,339 mmol). Phản ứng được

thổi hyđro và chạy trong điều kiện 80 psi hyđro ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Phản ứng tạo ra mức chuyển hóa nhỏ hơn 20%. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, cô, và hòa tan lại trong etyl axetat (4 mL) và được chuyển vào bom. Phản ứng được làm nóng ở 50°C ở 600 psi hyđro trong 20 giờ. Phản ứng chỉ hoàn thành 50%. Metanol (1 mL) và paladi 10% trên cacbon (36 mg) được bổ sung, và phản ứng được làm nóng ở 80°C ở 650 psi hyđro trong 20 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit và cô để tạo ra *tert*-butyl (3-etyl-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(metyl)carbamat (616 mg, 1,923 mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu màu vàng: IR (màng mỏng) 1692 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 9,5, 2,3 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H); EIMS *m/z* 320.

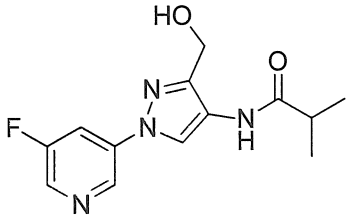
Ví dụ 35: Điều chế *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-formyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (Hợp chất 560)

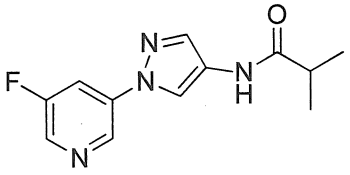


Dung dịch chứa *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-vinyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (0,706 g, 2,57 mmol) trong tetrahyđrofuran (12,87 ml) và nước (12,87 ml) được bổ sung osimi tetroxit (0,164 ml, 0,026 mmol). Sau 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, natri periođat (1,101 g, 5,15 mmol) được bổ sung thành các phần trong hơn 3 phút và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, dung dịch được rót vào 10 mL nước và được chiết bằng 3 x 10 mL điclometan. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô, cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-formyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (626 mg, 2,266 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng: mp 140,0-142,0°C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,12 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 2,65 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 277 ($[M+H]^+$).

Hợp chất 369 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 35.

Ví dụ 36: Điều chế *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-(hyđroxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (Hợp chất 435) và *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (Hợp chất 436)



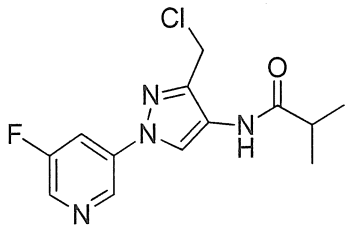


Dung dịch chứa *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-formyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (0,315 g, 1,140 mmol) trong metanol (5,70 ml) ở 0°C được bổ sung natri bohyđrua (0,086 g, 2,280 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. HCl 0,5 M được bổ sung, phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng điclometan. Pha hữu cơ được cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-(hyđroxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (180 mg, 0,647 mmol, hiệu suất 56,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng và *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (9 mg, 0,036 mmol, 3,18%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

N-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-(hyđroxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit: mp 144,0-146,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 7,74 (dt, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,21 - 3,06 (m, 1H), 2,63 - 2,48 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 279 ($[M+H]^+$).

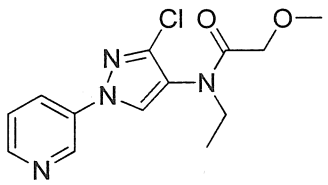
N-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit: IR (màng mỏng) 1659 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 249 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 37: Điều chế *N*-(3-(clometyl)-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (Hợp chất 561)



Dung dịch chứa *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-(hyđroxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (0,100 g, 0,359 mmol) trong điclometan (3,59 ml) được bổ sung thionyl clorua (0,157 ml, 2,151 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng điclometan. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và cô để tạo ra *N*-(3-(clometyl)-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isobutyramit (100 mg, 0,337 mmol, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp 172,0-177,0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (dt, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,63 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 298 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 38: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-etyl-2-metoxyaxetamit (Hợp chất 512) (xem Ví dụ 11)

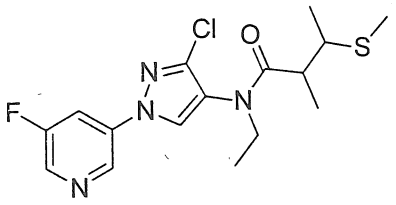


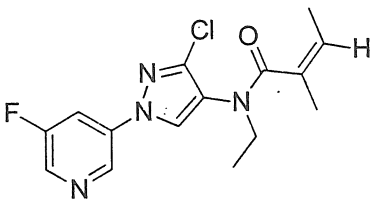
Dung dịch chứa 3-clo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, 2HCl (0,130 g, 0,502 mmol) và trong DCM (2,508 ml) được bổ sung *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,257 ml, 1,505 mmol) tiếp theo là 2-metoxyaxetyl clorua (0,109 g, 1,003 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ (0,12 g, hiệu suất 77%): IR (màng mỏng) 3514, 3091, 2978, 1676 cm^{-1}; ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 295 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 71, 478, 481, 483 - 484, và 543 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 38.

Ví dụ 39: Điều chế *N*-(3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metyl-3-(metylthio)butanamit (Hợp chất 182) và (Z)-*N*-(3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metylbut-2-enamit (Hợp chất 183)





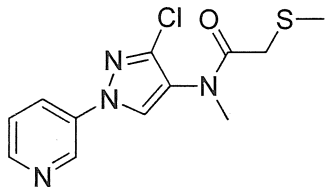
Dung dịch axit 2-metyl-3-(metylthio)butanoic (0,154 g, 1,039 mmol) trong điclometan (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 1 giọt đimetylformamit. Oxalyl điclorua (0,178 ml, 2,078 mmol) được bổ sung từng giọt và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan lại trong điclometan (1 mL) và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan lại trong điclometan (0,5 mL) và dung dịch được bổ sung vào dung dịch chứa 3-clo-*N*-*etyl*-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (0,100 g, 0,416 mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (0,254 g, 2,078 mmol) trong điclometan (1,5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra *N*-(3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metyl-3-(metylthio)butanamit (34 mg, 0,092 mmol, hiệu suất 22,06%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt và (Z)-*N*-(3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metylbut-2-enamit (38 mg, 0,118 mmol, hiệu suất 28,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

N-(3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metyl-3-(metylthio)butanamit: IR (màng mỏng) 1633 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 0,66H), 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 0,33H), 8,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,33H), 8,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,66H), 8,08 (s, 0,66H), 7,95 (s, 0,33H), 7,92 - 7,81 (m, 1H), 4,03 - 3,46 (m, 2H), 3,03 - 2,78 (m, 1H), 2,59 - 2,33 (m, 1H), 2,04 (s, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,18 - 1,12 (m, 5H); ESIMS *m/z* 371 ($[M]^+$).

(Z)-*N*-(3-clo-1-(5-flopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metylbut-2-enamit: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 5,93 - 5,76 (m, 1H), 3,73 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,58 (dd, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 323 ($[M]^+$).

Các hợp chất 70, 180 - 181, 389 - 392, 397 - 398, 405 - 406, 427 - 429, 432, 456, 482, 521 -522, 532 – 534, 555, và 589 được điều chế từ các chất trung gian và nguyên liệu ban đầu tương ứng theo các bước được mô tả trong Ví dụ 39.

Ví dụ 40: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-metyl-2-(metylthio)axetamit (Hợp chất 337)

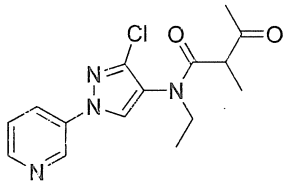


Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá 2-(metylthio)axit axetic (0,092 g, 0,863 mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,111 g, 0,863 mmol) tiếp theo là isobutyl clorofomat (0,099 ml, 0,767 mmol). Tiếp tục khuấy trong 10 phút. Tiếp theo, hỗn hợp anhyđrua được bổ sung vào dung dịch chứa 3-clo-*N*-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (0,08 g, 0,383 mmol) trong DCM (0,66 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột C-18 pha đảo (0-100% CH_3CN/H_2O) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ (0,075 g, 66%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,13 (s,

1H), 8,04 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,00, 148,61, 140,15, 140,03, 135,68, 126,56, 126,42, 125,33, 124,15, 37,16, 34,94, 16,22; ESIMS *m/z* 297 ($[M+H]^+$).

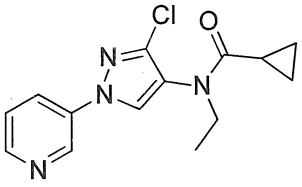
Các hợp chất 335, 336, và 542 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 40.

Ví dụ 41. Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metyl-3-oxobutanamit (Hợp chất 499)



Dung dịch chứa 3-clo-*N*-*etyl*-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl (259 mg, 1 mmol) và etyl 2-metyl-3-oxobutanoat (144 mg, 1,000 mmol) trong đioxan (1 mL) được bổ sung 2,3,4,6,7,8-hexahyđro-1*H*-pyrimiđo[1,2-a]pyrimiđin (181 mg, 1,30 mmol) và hỗn hợp này được làm nóng trong lò vi sóng (CEM Discover) ở 150°C trong 1,5 h, với thiết bị theo dõi nhiệt độ cảm biến IR bên ngoài ở đáy của bình. LCMS (ELSD) cho biết mức chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn là 40%. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (50 ML) và dung dịch nước NH4Cl bão hòa (15 mL) , và pha hữu cơ được tách. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (20 mL) và pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong *chân không* để tạo ra cặn dạng dầu. Phần cặn này được tinh chế trên silica gel rửa giải bằng hỗn hợp chứa etyl axetat và hexan để tạo ra *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-*etyl*-2-metyl-3-oxobutanamit (37 mg, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 96%) dưới dạng dầu không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 - 8,92 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,68 - 8,60 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 - 7,98 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (s, 1H), 3,87 - 3,58 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (s, 3H), 1,39 - 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 - 1,13 (m, 3H); EIMS (*m/z*) 321 ($[M+1]^+$), 319 ($[M-1]^-$).

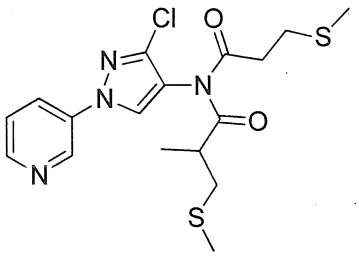
Ví dụ 42: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-etylxyclopropancarboxamit (Hợp chất 538)



Dung dịch chứa 3-clo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin monohyđroclorua (0,10 g, 0,0,38 mmol) trong đicloetan (0,75 ml) được bổ sung axit xyclopropancarboxylic (0,03 g, 0,38 mmol) và 4-*N,N*-đimetylaminopyriđin (0,14 g, 1,15 mmol) tiếp theo là 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua (0,14 g, 0,77 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và sản phẩm thô được tinh chế bằng pha đảo sắc ký silica gel rửa giải bằng 0-50% axetonitril/nước để tạo ra chất rắn màu trắng (0,03 g, hiệu suất 25%); mp 111-119°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,63 – 8,59 (m, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 8,3, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,73 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (ddd, *J* = 12,6, 8,1, 4,7 Hz, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,71 (dd, *J* = 7,7, 3,0 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 291 ([M+H]).

Các hợp chất 69, 516, 524, 546, 558 - 559, 582–588, 593, và 594 được điều chế từ các axit thích hợp theo các bước được mô tả trong Ví dụ 42.

Ví dụ 43: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)-*N*-(3-(metylthio)propanoyl)propanamit (Hợp chất 407)

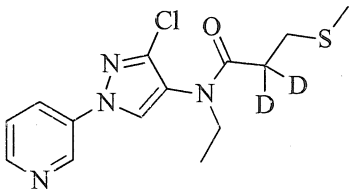


Dung dịch chứa *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(metylthio)propanamit (0,216 g, 0,728 mmol) trong DCE (2,91 ml) trong lọ nhỏ dung tích 10mL được bổ sung 2-metyl-3-(metylthio)propanoyl clorua (0,244 g, 1,601 mmol). Lọ nhỏ này được đậy kín nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 3 giờ ở 100°C, với thiết bị theo dõi nhiệt độ cảm biến IR

bên ngoài ở mạt bên của bình. Hỗn hợp thô được cô và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột C-18 pha đảo (0-100% axetonitril/nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ (67 mg, hiệu suất 22%): IR (màng mỏng) 2916 và 1714 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 - 8,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,64 - 8,59 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 3,10 - 2,99 (td, J = 7,2, 3,9 Hz, 2H), 2,96 - 2,86 (dd, J = 13,2, 8,7 Hz, 1H), 2,86 - 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,48 (dd, J = 13,1, 5,8 Hz, 1H), 2,14 - 2,12 (s, 3H), 2,09 - 2,06 (s, 3H), 1,30 - 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 413 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 383, 410, 433, 437, 451, 470, 530 và 531 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 43.

Ví dụ 44: Điều chế *N*-[3-clo-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-yl]-2,2-điđeuterio-*N*-etyl-3-metylsulfanyl-propanamit (Hợp chất 393)

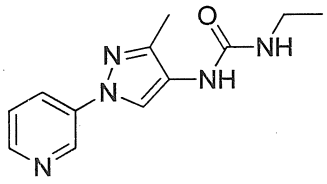


Lọ nhỏ dung tích 7 mL được bổ sung 3-clo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (111 mg, 0,5 mmol), axit 2,2-điđeuterio-3-metylsulfanyl-propanoic (58,0 mg, 0,475 mmol) và tiếp theo là DCM (Thể tích: 2 mL) . Dung dịch được khuấy ở 0°C. Sau đó, dung dịch chứa DCC (0,500 mL, 0,500 mmol, 1,0M trong DCM) được bổ sung. Dung dịch được để ấm đến 25oC từ từ và được khuấy ở 25oC qua đêm. Trong khi đó chất kết tủa được tạo ra trong quá trình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua lớp bông và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra*N*-[3-clo-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-yl]-2,2-điđeuterio-*N*-etyl-3-metylsulfanyl-propanamit (97 mg, 0,297 mmol, hiệu suất 59,4%) dưới dạng dầu không màu: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,6, 0,9 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 3,72 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 327 ($[M+H]^+$); IR (Màng mỏng) 1652 cm^{-1}.

Các hợp chất 394, 396, và 471 - 473 được điều chế từ các chất trung

gian và nguyên liệu ban đầu tương ứng theo các bước được mô tả trong Ví dụ 44.

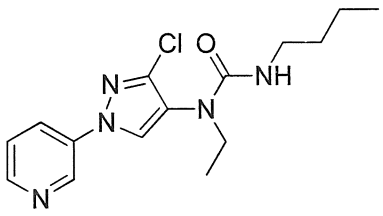
Ví dụ 45: Điều chế 1-etyl-3-(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)ure (Hợp chất 145)



Dung dịch chứa 3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (0,1 g, 0,574 mmol) trong DCM (5,74 ml) được bổ sung etyl isoxyanat (0,041 g, 0,574 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại từ dung dịch trong vào huyền phù bằng nguyên liệu chất rắn màu trắng. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-20% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,135 g, hiệu suất 95%): mp 197-200°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,48 - 8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 1H), 5,79 (br s, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 2,29 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,16 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 246 ($[M+H]^+$), 244 ($[M-H]^-$).

Các hợp chất 169 - 171, 221 - 222, 255 - 257, 278 - 280, 297 - 302, 318 - 322, 334, 345, 348, 375 - 377, 385 - 387, và 411 - 413 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 45.

Ví dụ 46: Điều chế 3-butyl-1-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-etylure (Hợp chất 500)

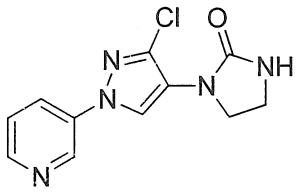


Dung dịch chứa 3-clo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, 2HCl (0,130

g, 0,502 mmol) trong DCE (1,25 ml) được bổ sung *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,21 mL, 1,255 mmol) tiếp theo là 1-isoxyanatobutan (0,109 g, 1,104 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-20% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (0,131 g, hiệu suất 77%): IR (màng mỏng) 3326, 2959, 2931, 1648 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 3H), 0,94 - 0,84 (m, 3H); ESIMS *m/z* 322 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 479 - 480, 501 - 504, 513, 518 và 519 được điều chế theo Ví dụ 46.

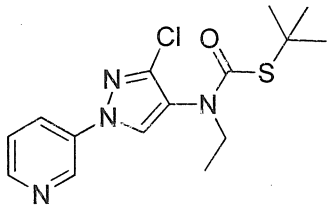
Ví dụ 47: Điều chế 1-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazoliđin-2-on (Hợp chất 374)



Dung dịch chứa 1-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(2-cloethyl)ure (0,1 g, 0,333 mmol) trong THF (6,66 ml) được bổ sung natri hyđrua (8,00 mg, 0,333 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 30 phút. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch chứa amoni clorua bão hòa và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (2x). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm là dạng chất rắn màu be là tinh khiết và không cần phải tinh chế thêm (63 mg, hiệu suất 72%): mp 167-170 °C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 2H); ESIMS *m/z* 264 ($[M+H]^+$).

Hợp chất 349 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 47.

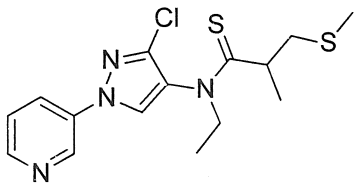
Ví dụ 48: Điều chế *S-tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(etyl)carbamothioat (Hợp chất 514)



Dung dịch chứa 3-clo-*N*-etyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, 2HCl (0,13 g, 0,502 mmol) trong DCM (2,508 ml) được bổ sung *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,257 ml, 1,505 mmol) tiếp theo là *S-tert*-butyl carbonocloriđothioat (0,153 g, 1,003 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (132 mg, hiệu suất 78%): mp 91-93 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 3,69 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,21 - 1,13 (m, 3H); ESIMS *m/z* 339 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 333, 338, 339, 346, 368 và 373 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 48.

Ví dụ 49: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-etyl-2-metyl-3-(methio)propanthioamit (Hợp chất 364)

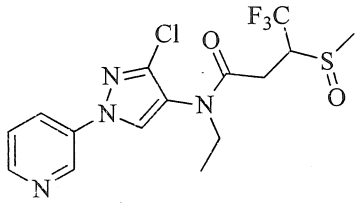


Bình phản ứng vi sóng được bổ sung *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N-etyl*-2-metyl-3-(methio)propanamit (0,07 g, 0,22 mmol) trong đicloetan (1,87 mL) và chất phản ứng Lawesson (0,05 g, 0,12 mmol). Bình này được đậy kín nắp và làm nóng trong bình phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 15 phút

ở 130°C, với thiết bị theo dõi nhiệt độ cảm biến IR bên ngoài ở mạt bên của bình. Phản ứng được cô đến khô và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-80% axetonitril/nước) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (0,33 g, hiệu suất 44%): IR (màng mỏng) 1436 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,77 - 8,52 (m, 1H), 8,11 - 7,89 (m, 2H), 7,60 - 7,38 (m, 1H), 4,62 (bs, 1H), 4,02 (bs, 1H), 3,21 - 2,46 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,35 - 1,15 (m, 6H); ESIMS *m/z* 355 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 372, 438 và 548 được điều chế theo các bước được mô tả trong Ví dụ 49.

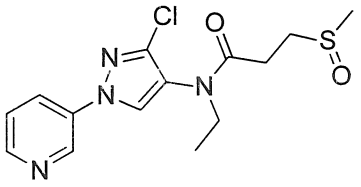
Ví dụ 50: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-*N*-etyl-4,4,4-triflo-3-(metylsulfinyl)butanamit (Hợp chất 570)



Lọ nhỏ dung tích 20 mL được bổ sung *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-*N*-etyl-4,4,4-triflo-3-(metylthio)butanamit (82 mg, 0,209 mmol) và hexafloisopropanol (1,5 mL). hyđro peroxit (0,054 mL, 0,626 mmol, dung dịch 35% trong nước) được bổ sung trong một phần và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ phản ứng được dừng bằng dung dịch natri sulfua bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, cô và tinh chế bằng sắc ký (0-10% MeOH/DCM) để tạo ra *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-*N*-etyl-4,4,4-triflo-3-(metylsulfinyl) butanamit (76 mg, 0,186 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất bán rắn màu trắng: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,63 (td, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 2H), 7,46 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,2, 8,4 Hz, 1H), 3,89 - 3,61 (m, 2H), 3,01 (dd, *J* = 17,6, 8,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,48 (dd, *J* = 17,7, 3,3 Hz, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) (only one isomer shown); ESIMS *m/z* 409 ($[M+H]^+$); IR (Màng mỏng) 1652 cm^{-1}.

Hợp chất 571 được điều chế từ các chất trung gian và nguyên liệu ban đầu tương ứng theo các bước được mô tả trong Ví dụ 50.

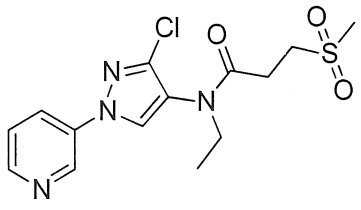
Ví dụ 51: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-N-etyl-3-(metylsulfinyl)propanamit (Hợp chất 362)



N-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-N-etyl-3-(metylthio)propanamit (0,08 g, 0,24 mmol) trong axit axetic băng (0,82 mL) được bổ sung natri perborat tetrahyđrat (0,05 g, , 0,25 mmol), và hỗn hợp này được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót một cách cẩn thận vào phễu tách chứa dung dịch nước NaHCO3 bão hòa dẫn đến việc giải phóng khí. Khi ngừng giải phóng khí, etyl axetat được bổ sung và các lớp này được tách. Lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat, và tất cả các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-10% metanol/điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu trong (0,03 g, hiệu suất 40%): IR (màng mỏng) 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, CDC_{13}) δ 8,95 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,20 - 7,86 (m, 2H), 7,59 - 7,33 (m, 1H), 3,73 (ddt, J = 20,5, 13,4, 6,8 Hz, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,25 - 1,07 (m, 3H); ESIMS *m/z* 341 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 101 - 102, 218, 328, 330, và 494 được điều chế từ sulfua thích hợp theo các bước được mô tả trong Ví dụ 51.

Ví dụ 52: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-N-etyl-3-(metylsulfonyl)propanamit (Hợp chất 363)

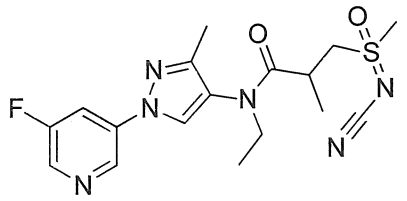


N-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-N-etyl-3-(metylthio)propanamit

(0,08 g, 0,25 mmol) trong axit axetic băng (0,85 mL) được bổ sung natri perborat tetrahyđrat (0,11 g, 0,52 mmol), và hỗn hợp này được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót một cách cẩn thận vào phễu tách chứa dung dịch nước NaHCO3 bão hòa dẫn đến việc giải phóng khí. Khi ngừng giải phóng khí, etyl axetat được bổ sung và các lớp này được tách. Lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat, và tất cả các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 10% metanol/điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu trong (0,04, hiệu suất 47%): (màng mỏng) 1661 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,17 - 7,96 (m, 2H), 7,59 - 7,39 (m, 1H), 3,73 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 22,5, 15,7 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,18 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 357 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất 103, 104, 219, 329, 331 và 495 được điều chế từ sulfua thích hợp theo các bước được mô tả trong Ví dụ 52.

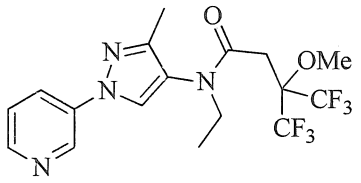
Ví dụ 53: Điều chế *N*-(3-metyl-1-(3-flopyriđin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)*N*-etyl-2-metyl-(3-oxiđo-λ⁴-sulfanyliđenxyanamit)(metyl)propanamit (Hợp chất 250)



Dung dịch chứa *N*-etyl-*N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit (0,30 g, 0,89 mmol) trong điclometan (3,57 mL) ở 0°C được bổ sung xyanamit (0,07 g, 1,78 mmol) và iođobenzenđiaxetat (0,31 g, 0,98 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10% metanol / etyl axetat) để tạo ra sulfilamin mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,28 g, 85%). Dung dịch chứa 70% mCPBA (0,25 g, 1,13 mmol) trong etanol (4,19 mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch chứa kali cacbonat (0,31 g, 2,26 mmol) trong nước (4,19 mL) và khuấy trong 20 phút sau đó dung dịch

chứa sulfilamin (0,28 g, 0,75 mmol) trong etanol (4,19 mL) được bổ sung trong một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. MCPBA dư được dừng bằng natri thiosulfit 10% và hỗn hợp phản ứng được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-10% metanol/điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu trong (0,16 g, hiệu suất 56%): IR (màng mỏng) 1649 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (dd, J = 43,8, 10,1 Hz, 1H), 8,51 - 8,36 (m, 1H), 8,11 (d, J = 38,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,77 (m, 1H), 4,32 - 3,92 (m, 2H), 3,49 - 3,11 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,27 - 1,05 (m, 6H); ESIMS *m/z* 393 ($[M+H]^+$).

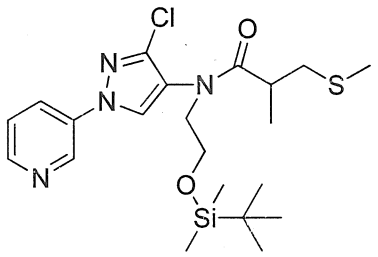
Ví dụ 54: Điều chế *N*-etyl-4,4,4-triflo-3-metoxy-*N*-(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(triflometyl)butanamit (Hợp chất 276)



Dung dịch chứa *N*-etyl-4,4,4-triflo-3-hyđroxy-*N*-(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(triflometyl)butanamit (184 mg, 0,448 mmol) trong DMF (3 mL) khuấy ở 0°C được bổ sung natri hyđrua (26,9 mg, 0,673 mmol). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó, iođometan (0,034 mL, 0,538 mmol) được bổ sung và bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C qua đêm. Phản ứng được tiến triển bằng cách bổ sung từ từ nước và pha loãng tiếp bằng 20 mL nước, thì chiết bằng 4x20 mL EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/hexan) thu được N-etyl-4,4,4-triflo-3-metoxy-*N*-(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(triflometyl)butanamit (52 mg, 0,123 mmol, hiệu suất 27,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp = 83-86oC; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,3, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 4,00 (brs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (brs, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 425 ($[M+H]^+$); IR (Màng mỏng) 1664 cm^{-1}.

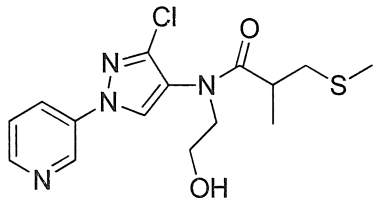
Hợp chất 327 được điều chế từ các chất trung gian và nguyên liệu ban đầu tương ứng theo các bước được mô tả trong Ví dụ 54.

Ví dụ 55. Bước 1: Điều chế *N*-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-*N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit



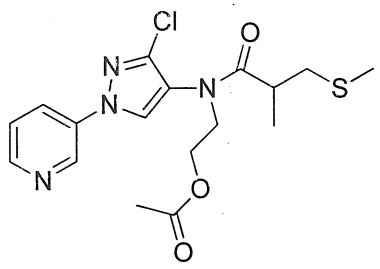
Dung dịch chứa *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit (0,150 g, 0,483 mmol) trong N,N-đimetylformamit (2,413 ml) được làm lạnh đến 0°C. Natri hyđrua (0,039 g, 0,965 mmol, 60% phân tán) được bổ sung ở và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. (2-Bromoetoxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (0,231 g, 0,965 mmol) được bổ sung, bể nước đá được loại bỏ, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm nóng ở 65°C trong 1,5 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng điclometan. Pha hữu cơ gom lại được cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra *N*-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-*N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit (0,120g, 0,243 mmol, hiệu suất 50,4%) dưới dạng dầu màu cam: IR (màng mỏng) 1669 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,3, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,4, 4,8, 0,5 Hz, 1H), 4,35 – 3,06 (m, 4H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 1H), 2,41 (dd, *J* = 12,8, 5,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H); ESIMS *m/z* 470 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 55. Bước 2: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(2-hyđroxyetyl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit (Hợp chất 535)



Dung dịch chứa *N*-(2-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)etyl)-*N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit (0,180 g, 0,384 mmol) trong tetrahyđrofuran (1,54 ml) được bổ sung tetrabutylamoni florua (0,201 g, 0,767 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được cô và sắc ký (0-100% nước/axetonitril) để tạo ra *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(2-hyđroxyetyl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit dưới dạng dầu màu trắng (0,081g, 0,217 mmol, hiệu suất 56,5%): IR (màng mỏng) 3423, 1654 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,3, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,47 – 3,70 (m, 3H), 3,65 – 3,09 (m, 2H), 2,91 – 2,68 (m, 2H), 2,48 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 356 ($[M+H]^+$).

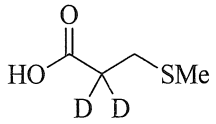
Ví dụ 56: Điều chế 2-(*N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamiđo)etyl axetat (Hợp chất 547)



Dung dịch chứa *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(2-hyđroxyetyl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamit (0,045 g, 0,127 mmol) trong điclometan (1,27 ml) được bổ sung *N,N*-đimetylpyriđin-4-amin (0,023 g, 0,190 mmol) và trietylamin (0,019 g, 0,190 mmol) tiếp theo là axetyl clorua (0,015 g, 0,190 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng điclometan. Pha hữu cơ gom lại được cô và sắc ký (0-100% etyl axetat/hexan) để tạo ra 2-(*N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-metyl-3-(metylthio)propanamiđo)etyl axetat dưới dạng dầu màu vàng (0,015 g, 0,034 mmol, hiệu suất 26,8%): IR (màng mỏng) 1739, 1669 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* =

8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 4,50 – 3,40 (m, 4H), 2,84 (dd, *J* = 12,7, 8,9 Hz, 1H), 2,78 – 2,63 (m, 1H), 2,46 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 398 ($[M+H]^+$).

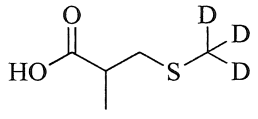
Ví dụ 57: Điều chế axit 2,2-điđeuterio-3-metylsulfanyl-propanoic



Bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL được bổ sung axit 3-(metylthio)propanoic (3 g, 24,96 mmol), tiếp theo là D_2O (23 mL) và KOD (8,53 mL, 100 mmol) (40% khối lượng dung dịch trong D2O) , dung dịch được đun hồi lưu qua đêm. NMR đã cho thấy 95% D đặc ở vị trí alpha. Phản ứng được làm nguội và dừng bằng HCl đặc cho đến khi pH<2. Khi kết tủa xuất hiện trong lớp nước khi axit hóa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 3 x 50 mL EtOAc, lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, cô trong chân không đến gần khô. 100 mL hexan được bổ sung và dung dịch được cô lại để tạo ra axit 2,2-điđeuterio-3-metylsulfanyl-propanoic dưới dạng dầu không màu (2,539 g, 20,78 mmol, hiệu suất 83%): IR (Màng mỏng) 3430, 1704 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,76 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178,28, 38,14-28,55(m), 28,55, 15,51; EIMS *m/z* 122..

axit 2-đeuterio-2-metyl-3-metylsulfanyl-propanoic được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 57 để tạo ra dầu không màu (3,62 g, 26,8 mmol, hiệu suất 60,9%): IR (Màng mỏng) 2975, 1701 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,39 - 10,41 (brs, 1H), 2,88 - 2,79 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,09 (s, 3H), 1,32 - 1,25 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 181,74, 39,74 - 39,02 (m), 37,16, 16,50, 16,03; EIMS *m/z* 135.

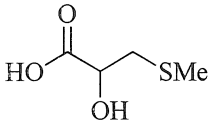
Ví dụ 58: Điều chế axit 2-metyl-3-(trideuteriometylsulfanyl)propanoic



Bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL được bổ sung axit 3-mercapto-2-

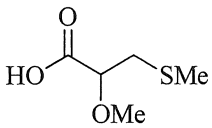
metylpropanoic (5 g, 41,6 mmol), tiếp theo là MeOH (15 mL), dung dịch được khuấy ở 25°C. Kali hyđroxit (5,14 g, 92 mmol) được bổ sung từ từ khi phản ứng tỏa nhiệt. Iođometan-d_3 (6,63 g, 45,8 mmol) được bổ sung từ từ và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 65°C qua đêm. Phản ứng được tiến triển bằng cách bổ sung HCl 2 N cho đến khi hỗn hợp này là axit. Sau đó, nó được chiết bằng EtOAc (4x50 mL) và lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-80% EtOAc/hexan để tạo ra axit 2-metyl-3-(trideuteriometylsulfanyl)propanoic (4,534 g, 33,0 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu không màu: IR (Màng mỏng) 3446, 1704 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,84 (dd, J = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 1H), 2,57 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H); EIMS m/z 137.

Ví dụ 59: Điều chế axit 2-hyđroxy-3-(metylthio)propanoic



Natri metanthiolat (4,50 g, 64,2 mmol) được bổ sung ở 25°C vào dung dịch chứa axit 3-clo-2-hyđroxypropanoic (2 g, 16,06 mmol) trong MeOH (120 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 8 giờ, thì làm lạnh đến 25oC. Phần kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được làm bay hơi. Phần cặn được axit hóa đến pH 2 bằng HCl 2 N, chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL), lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4, cô để tạo ra axit 2-hyđroxy-3-(metylthio)propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng, (1,898 g, 13,94 mmol, hiệu suất 87%): mp 55-59oC; IR (Màng mỏng) 2927, 1698 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,33 (s, 3H), 4,48 (dd, J = 6,3, 4,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,2, 4,2 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 14,2, 6,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H); EIMS m/z 136.

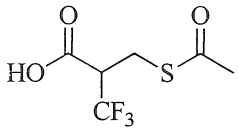
Ví dụ 60: Điều chế axit 2-metoxy-3-(metylthio)propanoic



Dung dịch đang khuấy chứa natri hyđrua (0,176 g, 4,41 mmol) trong DMF (5

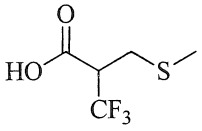
mL) được bổ sung dung dịch chứa axit 2-hyđroxy-3-(metylthio)propanoic (0,25 g, 1,836 mmol) trong 1 mL DMF ở 25oC và khuấy trong 10 phút. Quan sát được hiện tượng nổi bọt mạnh khi bổ sung NaH. Sau đó, iođometan (0,126 mL, 2,020 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở 25oC qua đêm. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung HCl 2 N, chiết bằng 3 x 10 mL EtOAc, lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (2 x 20 mL), cô và tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng 0-100% EtOAc/hexan, tạo ra axit 2-metoxy-3-(metylthio)propanoic (126 mg, 0,839 mmol, hiệu suất 45,7%) dưới dạng dầu không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 4,03 (dd, J = 6,9, 4,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,98 - 2,93 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H); EIMS *m/z* 150.

Ví dụ 61: Điều chế axit 2-(axetylthiometyl)-3,3,3-triflopropanoic



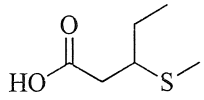
Bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL được bổ sung axit 2-(triflometyl)acrylic (6 g, 42,8 mmol), tiếp theo là axit thioaxetic (4,59 ml, 64,3 mmol). Phản ứng tỏa nhiệt nhẹ. Hỗn hợp này sau đó được khuấy ở 25oC qua đêm. NMR đã cho thấy một số nguyên liệu ban đầu (~30%). Hơn một đương lượng axit thioaxetic được bổ sung và hỗn hợp này được làm nóng ở 95oC trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được tinh chế bằng chưng cất chân không ở 2,1-2,5 mm Hg, phân đoạn đã chưng cất ở 80-85oC phần lớn là axit thioaxetic, phân đoạn đã chưng cất ở 100-110oC phần lớn là sản phẩm tinh khiết, bị nhiễm tạp bởi tạp chất không phân cực (bằng TLC). Nó được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (0-20% MeOH/DCM), để tạo ra axit 2-(axetylthiometyl)-3,3,3-triflopropanoic (7,78 g, 36,0 mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu không màu, được hóa rắn trong điều kiện chân không cao để tạo ra chất rắn màu trắng: mp 28-30oC; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (brs, 1H), 3,44 (dt, J = 7,5, 3,5 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 14,9, 11,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 194,79, 171,14, 123,44 (q, J = 281,6 Hz), 50,47 (q, J = 27,9 Hz), 30,44, 24,69 (q, J = 2,6 Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,82.

Ví dụ 62: Điều chế axit 3,3,3-triflo-2-(metylthiometyl)propanoic



Dung dịch chứa axit 2-(axetylthiometyl)-3,3,3-triflopropanoic (649 mg, 3 mmol) trong MeOH (5 mL) khuấy ở 25oC được bổ sung giọt kali hyđroxit (421 mg, 7,50 mmol) trong 4 phần trong hơn 5 phút. Phản ứng là tỏa nhiệt. Sau đó, MeI được bổ sung trong một lần, hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nóng ở 65oC trong 18 giờ. Phản ứng sau đó được làm nguội và dừng bằng 2N HCl cho đến khi là axit, và lớp nước chiết bằng clorofom (4 x 20 mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-20% MeOH/DCM), để tạo ra axit 3,3,3-triflo-2-(metylthiometyl)propanoic (410 mg, 2,179 mmol, hiệu suất 72,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,95 (s, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 1H), 3,02 (dd, *J* = 13,8, 10,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172,04 (q, *J* = 2,8 Hz), 123,55 (q, *J* = 281,2 Hz), 50,89 (q, *J* = 27,5 Hz), 29,62 (q, *J* = 2,3 Hz), 15,85; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,98.

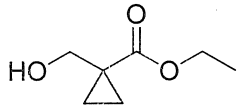
Ví dụ 63: Điều chế axit 3-(metylthio)pentanoic



S,S-đimetyl carbonođithioat (1,467 g, 12,00 mmol) được bổ sung kết hợp khuấy mạnh dung dịch chứa axit (E)-pent-2-enoic (2,002 g, 20 mmol) trong dung dịch KOH 30% (điều chế được từ kali hyđroxit (3,87 g, 69 mmol) và nước (10 mL)). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng từ từ đến 90°C trong khoảng thời gian hơn 20-30 min. Tiếp tục làm nóng trong 3 giờ trước khi phản ứng được làm nguội đến 25oC và dừng từ từ bằng HCl. Hỗn hợp này sau đó được chiết bằng DCM (3 x 30 mL), lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra axit 3-(metylthio)pentanoic (2,7g, 18,22 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng dầu màu da cam nhạt: IR (Màng mỏng) 2975, 1701 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,92 (qd, *J* = 7,3, 5,6 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,75 - 1,51 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178,14, 43,95, 39,78, 27,04, 12,95, 11,29; EIMS *m/z* 148.

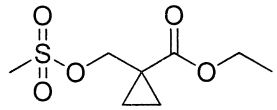
4-metyl-axit 3-(metylthio)pentanoic được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 63 và được tách dưới dạng dầu không màu: IR (Màng mỏng) 2960, 1704 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,88 (ddd, J = 9,1, 5,4, 4,7 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 16,0, 9,1 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H); EIMS *m/z* 162.

Ví dụ 64: Điều chế etyl 1-(hyđroxymetyl)xyclopropancarboxylat



Dung dịch 1M chứa lithi aluminum tri-*tert*-butoxyhyđrua trong tetrahyđrofuran (70,90 mL, 70,90 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa đietyl xyclopropan-1,1'-đicarboxylat (6 g, 32,20 mmol) trong tetrahyđrofuran (129 mL) ở 23°C. Dung dịch thu được được làm nóng đến 65°C và khuấy trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng dung dịch 10% chứa natri bisulfat (275 mL) và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô đến khô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ (4,60, hiệu suất 91%): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,16 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,60 (br s, 1H), 1,22-1,30 (m, 5H), 0,87 (dd, J = 7, 4 Hz, 2H).

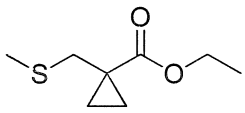
Ví dụ 65: Điều chế etyl 1-((metylsulfonyloxy)metyl)xyclopropancarboxylat



Trietylamin (5,57 mL, 40,00 mmol) và metansulfonyl clorua (2,85 mL, 36,60 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 1-(hyđroxymetyl)xyclopropancarboxylat (4,80 g, 33,30 mmol) trong điclometan (83 mL) ở 23°C. Dung dịch màu vàng tươi thu được được khuấy ở 23°C trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô đến khô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu nâu (6,92 g, hiệu suất 94%): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,33 (s, 2H), 4,16 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,43 (dd,

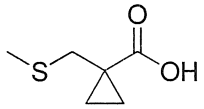
J = 7, 4 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,04 (dd, J = 7, 4 Hz, 2H).

Ví dụ 66: Điều chế etyl 1-(metylthiometyl)xyclopropancarboxylat



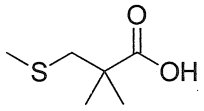
Natri metanthiolat (4,36 g, 62,30 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 1-((metylsulfonyloxy)metyl) xyclopropancarboxylat (6,92 g, 31,10 mmol) trong N,N-đimetylformamit (62,30 mL) ở 23°C. Huyền phù màu nâu thu được được khuấy ở 23°C trong 18 h . Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng đietyl ete. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô bằng cách cô quay để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (5,43 g, hiệu suất 100%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (dd, J = 7, 4 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,89 (dd, J = 7, 4 Hz, 2H).

Ví dụ 67: Điều chế axit 1-(metylthiometyl)xyclopropancarboxylic



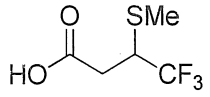
Dung dịch 50% chứa natri hyđroxit (12,63 mL, 243 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 1-(metylthiometyl)xyclopropancarboxylat (5,43 g, 31,20 mmol) trong etanol nguyên chất (62,30 mL) ở 23°C. Dung dịch thu được được khuấy ở 23°C trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch 0,5 M của natri hyđroxit và rửa bằng điclometan. Lớp nước được axit hóa đến pH≈1 bằng axit clohyđric đặc và chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô và cô đến khô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu nâu nhạt (2,10 g, hiệu suất 46%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,82 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,41 (dd, J = 7, 4 Hz, 2H), 0,99 (dd, J = 7, 4 Hz, 2H).

Ví dụ 68: Điều chế axit 2,2-đimetyl-3-(metylthio)propanoic



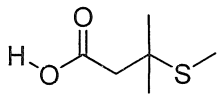
Axit 2,2-đimetyl-3-(metylthio)propanoic có thể được điều chế như được mô tả trong tài liệu (reference Musker, W. K.; et al. *J. Org. Chem.* **1996**, *51*, 1026-1029). Natri metanthiolat (1,0 g, 14 mmol, 2,0 equiv) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa axit 3-clo-2,2-đimetylpropanoic (1,0 g, 7,2 mmol, 1,0 equiv) trong N,N-đimetylformamit (3,7 mL) ở 0°C. Huyền phù màu nâu thu được được để ấm đến 23°C và khuấy trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch bão hòa chứa natri bicacbonat (300 mL) và rửa bằng đietyl ete (3 x 75 mL). Lớp nước được axit hóa đến pH≈1 bằng axit clohyđric đặc và chiết bằng đietyl ete (3 x 75 mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô (natri sulfat), lọc theo trọng lực, và cô để tạo ra dầu không màu (1,2 g, hiệu suất thô 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,76 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ví dụ 69: Điều chế axit 4,4,4-triflo-3-(metylthio)butanoic



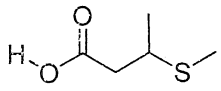
Bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL được bổ sung axit (E)-4,4,4-triflobut-2-enoic (8 g, 57,1 mmol) và Metanol (24 mL), dung dịch được khuấy trong bể nước, thì natri metanthiolat (10,01 g, 143 mmol) được bổ sung làm ba phần. Quan sát được hiện tượng nổi bọt mạnh, hỗn hợp này được khuấy ở 25oC qua đêm, NMR đã cho thấy no more starting material. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HCl 2 N cho đến khi thành axit. Hỗn hợp này được chiết bằng clorofom (5 x 50 mL), lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, cô trong chân không và làm khô tiếp trong điều kiện chân không cao cho đến khi không còn giảm trọng lượng để tạo ra axit 4,4,4-triflo-3-(metylthio)butanoic (10,68 g, 56,8 mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,88 (s, 1H), 3,53 (dqd, J = 10,5, 8,3, 4,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 16,9, 4,0 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 16,9, 10,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175,78 (s), 126,61 (q, J_{C-F} = 278,8 Hz), 44,99 (q, J_{C-F} = 30,3Hz), 34,12 (d, J_{C-F} = 1,7 Hz), 15,95 (s); EIMS *m/z* 162.

Ví dụ 70: Điều chế axit 3-metyl-3-metylsulfanyl-butyric



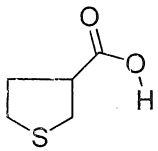
Axit 3-metyl-3-metylsulfanyl-butyric được điều chế bằng cách sử dụng các bước được mô tả trong *J.Chem Soc Perkin 1,* **1992**, *10*, 1215-21.

Ví dụ 71: Điều chế axit 3-metylsulfanyl-butyric



Axit 3-metylsulfanyl-butyric được điều chế bằng cách sử dụng các bước được mô tả trong *Synthetic Comm.,***1985**, 15 (7), 623-32.

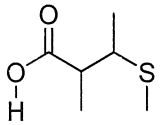
Ví dụ 72: Điều chế axit tetrahyđro-thiophen-3-carboxylic



Axit tetrahyđro-thiophen-3-carboxylic được điều chế bằng cách sử dụng các bước được mô tả trong *Heterocycles,* **2007**, *74*, 397-409.

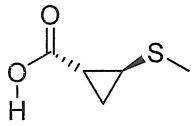
.

Ví dụ 73: Điều chế 2-metyl-axit 3-metylsulfanyl-butyric



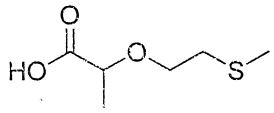
2-metyl-axit 3-metylsulfanyl-butyric được điều chế như được mô tả trong *J.Chem Soc Perkin 1,* **1992**, *10*, 1215-21.

Ví dụ 74: Điều chế axit (1S,2S)-2-(metylthio)xyclopropancarboxylic



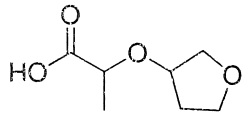
Axit (1S,2S)-2-(metylthio)xyclopropancarboxylic được điều chế bằng cách sử dụng các bước được mô tả trong *Synthetic Comm.*, **2003**, *33 (5)*; 801-807.

Ví dụ 75: Điều chế axit 2-(2-(metylthio)etoxy)propanoic



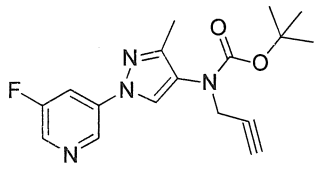
Axit 2-(2-(metylthio)etoxy)propanoic được điều chế như được mô tả trong WO 2007/064316 A1.

Ví dụ 76: Điều chế axit 2-((tetrahyđrofuran-3-yl)oxy)propanoic



Axit 2-((tetrahyđrofuran-3-yl)oxy)propanoic được điều chế như được mô tả trong WO 2007/064316 A1.

Ví dụ 77: Điều chế *tert*-butyl 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl(prop-2-ynyl)carbamat (Hợp chất 601)

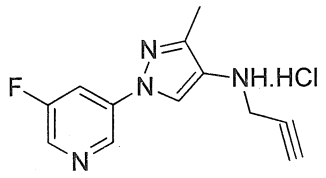


Dung dịch được làm lạnh bằng nước đá *tert*-butyl 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamat (1200 mg, 4,11 mmol) trong N,N-đimetylformamit khô (DMF; 4 mL) trong điều kiện khí nitơ được bổ sung natri hyđrua 60% khối lượng (197 mg, 4,93 mmol) và hỗn hợp này khuấy trong 10 phút (min). 3-Bromoprop-1-yn (733 mg, 6,16 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp này

được khuấy thêm trong 0,5 giờ (h) ở 0 – 5°C. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ xung quanh và sau đó được khuấy thêm trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng màu nâu được rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa (NH_4Cl; 20 mL), và pha loãng bằng etyl axetat (EtOAc; 50 mL). Pha hữu cơ được tách và pha nước chiết bằng EtOAc (20 mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan ($MgSO_4$), lọc, và cô trong *chân không* để tạo ra dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế trên silica gel rửa giải bằng hỗn hợp chứa hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1103 mg, hiệu suất 81%): mp 81–82°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,29 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); ESIMS *m/z* 229,84 ($[M]^+$).

Các hợp chất 596 và 606 được điều chế theo bước được mô tả trong Ví dụ 77 từ amin tương ứng.

Ví dụ 78: Điều chế 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-*N*-(prop-2-ynyl)-1*H*-pyrazol-4-amin, hyđroclorua



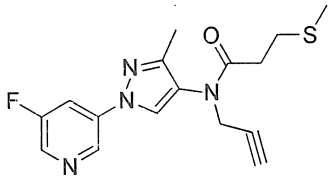
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl(prop-2-ynyl)carbamat (1,03 g, 3,11 mmol) trong đioxan (5 mL) được bổ sung 4 phân tử gam (M) hyđro clorua (HCl; 3,9 mL, 15,5 mmol) trong đietyl ete (Et_2O). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 h và chất rắn màu trắng thu được được lọc, rửa bằng Et_2O và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (741 mg, hiệu suất 89%): mp 167–168°C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8,92 – 8,85 (m, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 – 8,02 (m, 1H), 3,85 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 2,22 (s, 3H); ESIMS *m/z* 230,4 ($[M]^+$).

3-clo-*N*-(prop-2-ynyl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, hyđroclorua được điều chế theo bước được mô tả trong Ví dụ 78 từ Hợp chất 606: mp 180–182°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 5,3, 1,0

Hz, 1H), 8,64 (ddd, J = 8,6, 2,6, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 2,4 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 234 ($[M+2]^+$).

3-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, hyđroclorua được điều chế theo bước được mô tả trong Ví dụ 78 từ Hợp chất 596: mp 161–163oC; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 1,2Hz, 1H), 1,52 (s, 3H); EIMS *m/z* 213,1 ([M]+).

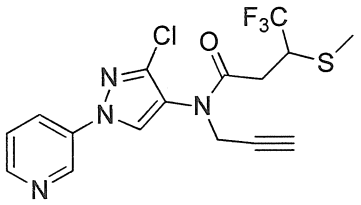
Ví dụ 79: Điều chế *N*-(1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(metylthio)-*N*-(prop-2-ynyl)propanamit (Hợp chất 605)



Dung dịch đang khuấy chứa 1-(5-flopyriđin-3-yl)-3-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin, HCl (100 mg, 0,38 mmol) và *N*,*N*-đimetylpyriđin-4-amin (DMAP; 115 mg, 0,94 mmol) trong CH_2Cl_2 (DCM; 2 mL) được bổ sung 2-metyl-3-(metylthio)propanoyl clorua (69 mg, 0,45 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h. Hỗn hợp này được cô *trong chân không* để tạo ra dầu màu nâu mà được tinh chế trên silica gel rửa giải bằng hỗn hợp chứa EtOAc và hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (80 mg, hiệu suất 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz,1H), 4,45 (s, 2H), 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H); ESIMS *m/z* 333,6 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất **598, 599, 600, 602, 603, 607, 608** và **610** được điều chế theo bước được mô tả trong Ví dụ 79 từ các amin tương ứng.

Ví dụ 80: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-4,4,4-triflo-3-(metylthio)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)butanamit (Hợp chất 613)

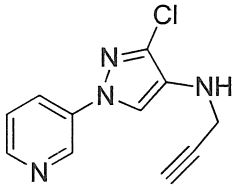


Lọ nhỏ dung tích 7 mL được bổ sung 3-clo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (140 mg, 0,6 mmol), *N*,*N*-đimetylpyriđin-4-amin (249 mg, 2,040 mmol), *N*1-((ethylimino)metylen)-*N*3,*N*3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (276 mg, 1,440 mmol) tiếp theo là axit 4,4,4-triflo-3-(metylthio)butanoic (158 mg, 0,840 mmol) và DCE (1,2 mL). Dung dịch được khuấy ở 25oC trong 18 giờ, Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (237 mg, 0,588 mmol, hiệu suất 98%): (IR màng mỏng) 1674 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,76 (dqd, *J* = 17,2, 8,6, 3,6 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 16,6, 3,6 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 16,5, 9,9 Hz, 1H), 2,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 4H); ESIMS *m/z* 403 ($[M+H]^+$).

tert-Butyl (2-((3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(prop-2-yn-1-yl)amino)-2-oxoetyl)(metyl)carbamat được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 80: IR (màng mỏng) 1696 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (bs, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,21 - 7,86 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,30 (m, 2H).4,02 - 3,70 (bs, 2H), 3,06 - 2,79 (m, 3H), 2,25(bs, 1H), 1,44(s, 9H); ESIMS *m/z* 404 ($[M+H]^+$).

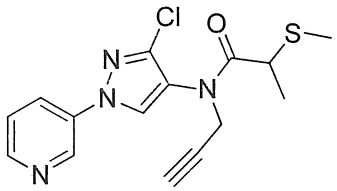
Các hợp chất 597, 604, 609, 614-616, 619, 624, 626, và 627 được điều chế theo bước được mô tả trong Ví dụ 80. **Hợp chất 625** được điều chế từ **Hợp chất 624** bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong US 20120053146 A1.

Ví dụ 81: Điều chế 3-clo-*N*-(prop-2-ynyl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin



Dung dịch chứa *tert*-butyl (3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)(prop-2-yn-1-yl)carbamat (2,2 g, 6,61 mmol) trong điclometan (DCM; 8,3 ml) được bổ sung 2,2,2-axit trifloaxetic (12,06 g, 106 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 1 h. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa ($NaHCO_3$). Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được gom lại và làm khô trên natri sulfat (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (1,5 g, 6,12 mmol, hiệu suất 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,44 - 2,09 (m, 1H); ESIMS *m/z* 233 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 82: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(metylthio)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamit (Hợp chất 611)

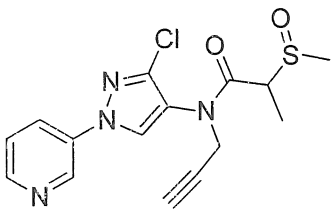


Dung dịch chứa axit 2-(metylthio)propanoic (0,36 g, 3,00 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung oxalyl điclorua (0,29 ml, 3,31 mmol) tiếp theo là một giọt DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 min trước khi tất cả các dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được hòa tan trong DCM (2 mL) và dung dịch được bổ sung vào dung dịch khuấy trước chứa 3-clo-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (0,35 g, 1,50 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,57 ml, 3,31 mmol) trong DCM (5,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (432 mg, 1,23 mmol, hiệu suất 85%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* =

2,5 Hz, 1H), 8,66 - 8,60 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,29 - 3,97 (m, 1H), 3,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171,30, 148,66, 140,71, 140,18, 135,71, 127,87, 126,35, 124,11, 122,12, 78,53, 72,92, 53,39, 37,97, 16,42, 11,07; ESIMS *m/z* 335 ($[M+H]^+$).

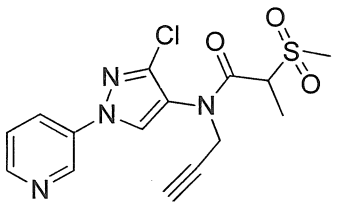
Các hợp chất **612 và 622** được điều chế theo bước được mô tả trong Ví dụ 82.

Ví dụ 83: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(metylsulfinyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamit (Hợp chất 617)



Dung dịch chứa *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(metylthio)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamit (0,1 g, 0,30 mmol) trong hexafloisoproanol (2,0 ml) được bổ sung hyđro peroxit (35% khối lượng, 0,08 ml, 0,90 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ xung quanh. Phản ứng được hoàn thành sau 1 h. Phản ứng được dừng bằng dung dịch natri sulfua bão hòa và lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-20% metanol (MeOH) / DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (82 mg, 0,21 mmol, hiệu suất 78%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 - 7,97 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 2,64 (s, 1,2H), 2,55 (s, 1,8H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (br s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168,11, 148,95, 148,78, 140,45, 140,33, 140,20, 135,56, 126,54, 124,10, 121,68, 121,58, 121,48, 77,69, 73,49, 38,60; ESIMS *m/z* 351 ($[M+H]^+$).

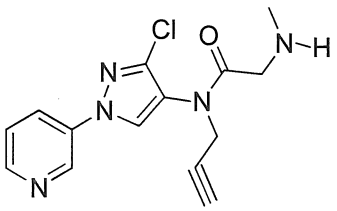
Ví dụ 84: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamit (Hợp chất 618)



Dung dịch chứa *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(metylthio)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamit (0,10 g, 0,30 mmol) và axit axetic (2,0 ml) được bổ sung natri perborat tetrahyđrat (0,11 g, 0,74 mmol) và lọ nhỏ này được làm nóng đến 65°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ xung quanh và được trung hòa bằng dung dịch NaHCO3 bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-20% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu vàng (84 mg, 0,21 mmol, hiệu suất 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 1,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166,97, 166,90, 148,77, 140,43, 140,24, 135,58, 129,36, 126,64, 124,14, 121,34, 73,80, 60,91, 38,78, 36,29, 13,97; ESIMS *m/z* 367 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất **620 và 621** được điều chế theo bước được mô tả trong Ví dụ 84.

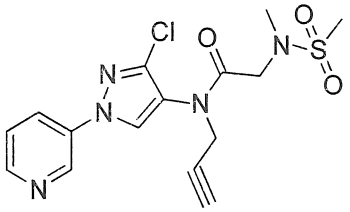
Ví dụ 85: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(metylamino)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)axetamit



Dung dịch chứa *tert*-butyl (2-((3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)(prop-2-yn-1-yl)amino)-2-oxoetyl)(metyl)carbamat (0,47 g, 1,16 mmol) trong DCM (1,16 ml) được bổ sung 2,2,2-axit trifloaxetic (1,16 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 1 h. Hỗn hợp này được bổ sung vào toluen và sau đó phản ứng được cô đến khô. Dầu này được hòa tan lại trong

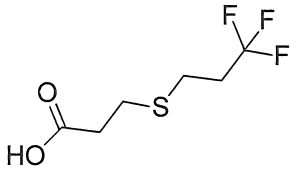
DCM và dung dịch NaHCO3 bão hòa được bổ sung. Các pha này được tách và pha nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được gom lại, dung môi làm bay hơi, và phần cặn tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (0-15% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (0,258 g, 0,849 mmol, hiệu suất 73%): IR (màng mỏng) 1696 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 8,3, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 304 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 86: Điều chế *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(*N*-metylmetylsulfonamido)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)axetamit (Hợp chất 623)



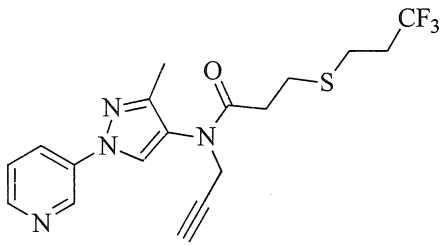
Dung dịch chứa *N*-(3-clo-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(metylamino)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)axetamit (0,100 g, 0,329 mmol) trong DCM (0,65 ml) được bổ sung metansulfonyl clorua (0,057 g, 0,494 mmol) tiếp theo là điisopropyletylamin (0,11 ml, 0,658 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch chứa dung dịch NaHCO3 bão hòa và sau đó chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được gom lại và cô, và phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica gel (50-100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,091 g, 0,238 mmol, hiệu suất 72%): (IR màng mỏng) 1678 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 3,77 (hept, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,31 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 382 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 87: Điều chế axit3-((3,3,3-triflopropyl)thio)propanoic



axit 3-mercaptopropanoic (3,2 g, 30,1 mmol) được hòa tan trong MeOH (20 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bột kali hyđroxit (3,72 g, 66,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp theo là 3-bromo-1,1,1-triflopropan (6,14 g, 34,7 mmol). Dung dịch sau đó được khuấy ở 65°C trong 3 h và sau đó nó được dừng bằng 1N HCl cho đến khi pH của dung dịch là axit. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 30 mL), Pha hữu cơ gom lại được làm khô, cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-50% EtOAc/hexan) để tạo ra axit 3-((3,3,3-triflopropyl)thio)propanoic (5,5 g, 27,2 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu không màu trộn với một số huyền phù màu trắng: IR (Màng mỏng) 2936, 1708 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,78 - 2,58 (m, 4H), 2,52 - 2,25 (m, 2H); EIMS *m/z* 202.

Ví dụ 88: Điều chế *N*-(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-3-((3,3,3-triflopropyl)thio)propanamit (Hợp chất 627)



Lọ nhỏ dung tích 4mL được bổ sung 3-metyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin hyđroclorua (120 mg, 0,482 mmol) và DMAP (59 mg, 0,482 mmol) với Et2O khô (1,6 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Sau khi một lượng DMAP khác (200 mg, 1,639 mmol) được bổ sung. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C trong điều kiện N2 và đixyclohexylcarbodiimit (DCC; 239 mg, 1,158 mmol) được bổ sung. Dung dịch được để ấm đến nhiệt độ trong phòng từ từ và khuấy qua đêm. Trong khi đó chất kết tủa được tạo ra trong quá trình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc và tinh chế bằng sắc ký silica gel (0-90% EtOAc/hexan) để tạo ra *N*-(3-metyl-1-(pyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-3-((3,3,3-

trifloropropyl)thio)propanamit (113 mg, 0,269 mmol, hiệu suất 55,7%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng: IR (Màng mỏng) 3293, 1663 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (t, J = 2,4 Hz, 1H); ESIMS m/z 397 ($[M+H]^+$).

Ví dụ A: Thử nghiệm sinh học trên rệp vừng đào xanh ("GPA") (*Myzus persicae*) (MYZUPE).

GPA là loại rệp phá hoại đáng kể nhất đối với cây đào, nó làm giảm sự phát triển, gây teo quắt lá, và gây chết nhiều mô khác nhau. Nó cũng nguy hiểm do nó có tác động như một vật truyền để vận chuyển các virut thực vật, như virut khoai tây Y và virut cuốn lá khoai tây đối với các chi thuộc họ cây cà dược/khoai tây *Solanaceae*, và các virut thể khảm khác nhau đối với nhiều cây trồng thực phẩm khác. GPA phá hoại các cây trồng như bông cải xanh, cây ngưu bàng, cải bắp, cà rốt, súp lơ, củ cải, cà tím, đậu xanh, rau diếp, mắc-ca, đu đủ, ớt, khoai lang, cà chua, cải xong, và bí ngòi, nằm trong số nhiều loại khác nhau. GPA cũng phá hoại nhiều loại cây trồng trang trí như hoa cẩm chướng, hoa cúc, hoa cải bắp trắng, cây trạng nguyên, và hoa hồng. GPA đã phát triển tính kháng với nhiều thuốc trừ dịch hại.

Các hợp chất nhất định được đề cập trong Phần mô tả được thử nghiệm đối với GPA bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ thử nghiệm dưới đây. Trong phần báo cáo kết quả, "**Bảng 3: Bảng đánh giá GPA (MYZUPE) và ruồi trắng khoai lang (BEMITA)**" được sử dụng (Xem Phần bảng dưới đây).

Cây cải bắp con được trồng trong chậu 3-inso (7,62cm), ở giai đoạn 2-3 lá nhỏ (3-5cm), được sử dụng làm mẫu thử nghiệm. Các cây này được cho nhiễm 20-50 rệp vừng đào xanh (loại trưởng thành chưa có cánh và nhộng) 1 ngày trước khi phun hóa chất. Bốn chậu trồng các cây con riêng rẽ được sử dụng đối với mỗi lần xử lý. Các hợp chất (2mg) được hoà tan vào 2mL dung môi axeton/metanol (1:1), để tạo ra các dung dịch gốc có nồng độ 1000 phần triệu. Các dung dịch gốc này được pha loãng 5 lần bằng 0,025% Tween 20 trong H_2O để tạo ra dung dịch thử nghiệm ở nồng độ 200 phần triệu. Máy phun cầm tay Devilbiss được dùng để phun dung dịch lên cả 2 mặt lá cải bắp cho đến khi hết dung dịch. Các cây đối chứng (để kiểm tra tác dụng của dung môi) chỉ được phun chất pha loãng. Các cây đã qua xử lý được để trong phòng bảo quản trong

3 ngày ở khoảng 25°C và độ ẩm tương đối 40% (RH) trước khi phân loại. Việc đánh giá được thực hiện bằng cách đếm số lượng rệp vừng còn sống trên mỗi cây dưới kính hiển vi. Hoạt tính trừ sâu được xác định bằng cách sử dụng công thức chuẩn của Abbott (*W.S. Abbott, "A A method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" J. Econ. Entomol. 18 (1925)*, trang 265-267) dưới đây.

% kiểm soát chuẩn = 100*(X-Y)/X

trong đó X = số lượng rệp còn sống trên cây được phun dung môi

Y = số lượng rệp còn sống trên các cây đã được phun thuốc

Các kết quả được thể hiện trong "**Bảng 4. Dữ liệu sinh học về GPA (MYZUPE) và ruồi trắng khoai lang (BEMITA)**" (Xem Phần bảng dưới đây).

Ví dụ B: Thử nghiệm trừ sâu với ruồi trắng khoai lang (*Bemisia tabaci*) (BEMITA) trong thử nghiệm phun lên lá

Cây bông được trồng trong chậu 3-inso, ở giai đoạn 1 lá nhỏ (3-5cm), được sử dụng làm mẫu thử nghiệm. Các cây này được đặt trong buồng có ruồi trắng trưởng thành. Các con trưởng thành được để đẻ trứng trong 2-3 ngày. Sau giai đoạn đẻ trứng 2-3 ngày, các cây được lấy ra khỏi buồng có ruồi trắng trưởng thành. Các con trưởng thành được thổi vào lá bằng cách sử dụng máy phun cầm tay Devilbiss (23 psi). Các cây đã nhiễm trứng (100-300 trứng cho mỗi cây) được đặt trong phòng bảo quản trong 5-6 ngày ở 82°F và độ ẩm tương đối 50% để phát triển giai đoạn ấp trứng và bò sát. Bốn cây bông được sử dụng cho mỗi xử lý. Hợp chất (2 mg) được hòa tan trong 1 mL dung môi axeton, tạo ra dung dịch gốc có nồng độ 2000 ppm. Các dung dịch gốc này được pha loãng 10X bằng 0,025% Tween 20 trong H_2O để tạo ra dung dịch thử nghiệm ở nồng độ 200 ppm. Máy phun cầm tay Devilbiss được dùng để phun dung dịch lên cả 2 mặt lá cải bắp cho đến khi hết dung dịch. Các cây đối chứng (để kiểm tra tác dụng của dung môi) chỉ được phun chất pha loãng. Các cây đã qua xử lý được để trong phòng bảo quản trong 8-9 ngày ở khoảng 82°F và độ ẩm tương đối 50% (RH) trước khi phân loại. Việc đánh giá được thực hiện bằng cách đếm số lượng nhộng còn sống trên mỗi cây dưới kính hiển vi. Hoạt tính trừ sâu được xác định bằng cách sử dụng công thức chuẩn của Abbott và được thể hiện trong "**Bảng 4. Dữ liệu sinh học về GPA (MYZUPE) và ruồi trắng khoai lang (BEMITA)**" (xem cột "BEMITA"):

% kiểm soát chuẩn = 100*(X-Y)/X

trong đó X = số lượng nhộng còn sống trên cây được phun dung môi

Y = số lượng nhộng còn sống trên các cây đã được phun thuốc

Muối cộng axit thích hợp dùng để trừ sâu, các chất dẫn xuất của muối này, dạng solvat hóa, chất dẫn xuất este, chất đa hình, chất đồng vị và nuclit phóng xạ

Các hợp chất có công thức Một có thể được điều chế ở dạng các muối cộng axit thích hợp dùng để trừ sâu. Bằng cách ví dụ không nhằm giới hạn, nhóm chức amin, có thể tạo thành muối với các axit clohyđric, hyđrobromic, sulfuric, phosphoric, axetic, benzoic, citric, malonic, salicylic, malic, fumaric, oxalic, succinic, tartaric, lactic, gluconic, ascorbic, maleic, aspartic, benzensulfonic, metansulfonic, etansulfonic, hyđroxymetansulfonic, và hyđroxyetansulfonic. Ngoài ra, bằng cách ví dụ không nhằm giới hạn, nhóm chức axit có thể tạo thành muối bao gồm các nhóm có nguồn gốc từ kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ và có nguồn gốc amoniac và amin. Ví dụ về các cation được ưu tiên bao gồm các cation natri, kali, magie, và amoni.

Các hợp chất có công thức Một có thể được tạo thành các chất dẫn xuất của muối. Bằng cách ví dụ không nhằm giới hạn, chất dẫn xuất của muối có thể được điều chế bằng cách, cho bazơ tự do tiếp xúc với lượng hữu hiệu của axit mong muốn để tạo ra muối. Bazơ tự do này có thể được tạo thành lại bằng cách cho muối phản ứng với dung dịch nước bazơ pha loãng thích hợp như dung dịch nước pha loãng natri hyđroxit (NaOH), kali carbonat, amoniac, và natri bicacbonat. Ví dụ, trong nhiều trường hợp, thuốc trừ sâu, như 2,4-D, còn được điều chế thành dạng tan được trong trong nước bằng cách chuyển hoá thành muối đimetylamin của nó.

Các hợp chất có công thức Một có thể tạo thành phức chất ổn định với dung môi, sao cho phức chất này vẫn còn nguyên vẹn sau khi hợp chất dung môi không tạo phức được loại bỏ ra khỏi các hợp chất này. Các phức chất này thường được gọi là "solvat". Tuy nhiên, đặc biệt mong muốn tạo ra dạng hyđrat ổn định với nước là dung môi.

Các hợp chất có công thức Một có thể tạo thành các chất dẫn xuất este. Các chất dẫn xuất este này sau đó có thể được áp dụng theo cách giống như được mô tả trong Phần mô tả của sáng chế.

Các hợp chất có công thức Một có thể được tạo thành dưới dạng tinh thể đa hình khác nhau. Hiện tượng đa hình là hiện tượng quan trọng trong việc phát

triển các chất nông hóa do các tinh thể đa hình hoặc các cấu trúc khác nhau của cùng một hợp chất có thể có vô số các đặc tính sinh lý và biểu hiện sinh học khác nhau.

Các hợp chất có công thức Một có thể được tạo thành ở các chất đồng vị khác nhau. Đặc biệt quan trọng là các hợp chất có đồng vị ^{2}H (còn được gọi là đơtơri) thay cho đồng vị ^{1}H.

Các hợp chất có công thức Một có thể được tạo thành với các nuclit phóng xạ khác nhau. Đặc biệt quan trọng là các hợp chất có đồng vị ^{14}C.

Chất đồng phân lập thể

Các hợp chất có công thức Một có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Do đó, một số hợp chất có thể được tạo ra dưới dạng hỗn hợp raxemic. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng một chất đồng phân lập thể có thể có hoạt tính hơn so với chất đồng phân lập thể khác. Các chất đồng phân lập thể riêng lẻ có thể thu được bằng các quy trình tổng hợp chọn lọc đã biết, bằng các quy trình tổng hợp thông thường nhờ sử dụng nguyên liệu ban đầu đã được phân giải, hoặc bằng các quy trình phân giải thông thường. Các hợp chất nhất định trong tài liệu này có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân. Các chất đồng phân khác nhau bao gồm chất đồng phân hình học, chất đồng phân đối quang, và chất đồng phân đối hình. Do đó, các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này bao gồm chất đồng phân hình học, hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân lập thể riêng rẽ, và các hỗn hợp quang hoạt. Chuyên gia trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng một chất đồng phân có thể có hoạt tính cao hơn so với các chất đồng phân khác. Để rõ ràng, các cấu trúc được bộc lộ trong phần mô tả của sáng chế được vẽ chỉ ở một dạng hình học, nhưng được dự định đại diện cho tất cả các dạng hình học của hợp chất.

Dạng kết hợp

Các hợp chất có công thức Một cũng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp (như, ở dạng hỗn hợp nhiều thành phần, hoặc chế phẩm dùng đồng thời hoặc liên tiếp) cùng với một hoặc nhiều hợp chất có đặc tính diệt ve bét, diệt tảo, diệt trứng, diệt khuẩn, diệt nấm, diệt cỏ, trừ sâu, diệt nhuyễn thể, diệt giun tròn, diệt động vật gặm nhấm, diệt vi rút. Ngoài ra, các hợp chất có công thức Một cũng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp (như, ở dạng hỗn hợp nhiều thành phần, hoặc chế phẩm dùng đồng thời hoặc liên tiếp) với các hợp chất là chất gây chán ăn, chất xua đuổi chim, thuốc diệt dục, chất tạo tương hợp diệt cỏ, chất dẫn dụ côn trùng, thuốc diệt côn trùng, chất xua đuổi động vật có vú, chất gây rối giao phối,

chất hoạt hóa thực vật, chất điều hòa sinh trưởng thực vật, hoặc chất cộng hợp. Ví dụ về các hợp chất như vậy trong các nhóm nêu trên có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức Một là -(3-etoxypropyl) thủy ngân bromua, 1,2-điclopropan, 1,3-điclopropen, 1-metylxyclopropen, 1-naphtol, 2-(octylthio)etanol, axit 2,3,5-tri-iođobenzoic, 2,3,6-TBA, 2,3,6-TBA-đimetylamoni, 2,3,6-TBA-lithi, 2,3,6-TBA-kali, 2,3,6-TBA-natri, 2,4,5-T, 2,4,5-T-2-butoxypropyl, 2,4,5-T-2-etylhexyl, 2,4,5-T-3-butoxypropyl, 2,4,5-TB, 2,4,5-T-butometyl, 2,4,5-T-butotyl, 2,4,5-T-butyl, 2,4,5-T-isobutyl, 2,4,5-T-isoctyl, 2,4,5-T-isopropyl, 2,4,5-T-metyl, 2,4,5-T-pentyl, 2,4,5-T-natri, 2,4,5-T-trietylamoni, 2,4,5-T-trolamin, 2,4-D, 2,4-D-2-butoxypropyl, 2,4-D-2-etylhexyl, 2,4-D-3-butoxypropyl, 2,4-D-amoni, 2,4-DB, 2,4-DB-butyl, 2,4-DB-đimetylamoni, 2,4-DB-isoctyl, 2,4-DB-kali, 2,4-DB-natri, 2,4-D-butotyl, 2,4-D-butyl, 2,4-D-đietylamoni, 2,4-D-đimetylamoni, 2,4-D-điolamin, 2,4-D-đođexylamoni, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 2,4-D-etyl, 2,4-D-heptylamoni, 2,4-D-isobutyl, 2,4-D-isoctyl, 2,4-D-isopropyl, 2,4-D-isopropylamoni, 2,4-D-lithi, 2,4-D-meptyl, 2,4-D-metyl, 2,4-D-octyl, 2,4-D-pentyl, 2,4-D-kali, 2,4-D-propyl, 2,4-D-natri, 2,4-D-tefuryl, 2,4-D-tetrađexylamoni, 2,4-D-trietylamoni, 2,4-D-tris(2-hyđroxypropyl)amoni, 2,4-D-trolamin, 2iP, 2-metoxyetyl thủy ngân clorua, 2-phenylphenol, 3,4-DA, 3,4-DB, 3,4-DP, 4-aminopyriđin, 4-CPA, 4-CPA-kali, 4-CPA-natri, 4-CPB, 4-CPP, rượu 4-hyđroxyphenetylic, 8-hyđroxyquinolin sulfat, 8-phenylmercurioxyquinolin, abamectin, axit abscisic, ACC, acephate, acequinocyl, acetamiprid, acethion, acetochlor, acetophos, acetoprole, acibenzolar, acibenzolar-S-metyl, acifluorfen, acifluorfen-metyl, acifluorfen-natri, aclonifen, acrep, acrinathrin, acrolein, acrylonitrile, acypetacs, acypetacs-đồng, acypetacs-kẽm, alachlor, alanycarb, albendazole, aldicarb, aldimorph, aldoxycarb, aldrin, allethrin, allicin, allidochlor, allosamidin, alloxydim, alloxydim-natri, allyl alcohol, allyxycarb, alorac, *alpha*-cypermethrin, *alpha*-endosulfan, ametoctradin, ametridione, ametryn, amibuzin, amicarbazone, amicarthiazol, amidithion, amidoflumet, amidosulfuron, aminocarb, aminocyclopyrachlor, aminocyclopyrachlor-metyl, aminocyclopyrachlor-kali, aminopyralid, aminopyralid-kali, aminopyralid-tris(2-hyđroxypropyl)amoni, amiprofos-metyl, amiprophos, amisulbrom, amiton, amiton oxalate, amitraz, amitrole, amoni sulfamat, amoni α-naphtalenaxetat, amobam, ampropylfos, anabasine, ancymidol, anilazine, anilofos, anisuron, anthraquinone, antu, apholat, aramite, asen oxit, asomate, aspirin, asulam, asulam-kali, asulam-natri, athidathion, atraton, atrazine, aureofungin, aviglyxin, aviglyxin hyđroclorua,

azaconazole, azadirachtin, azafenidin, azamethiphos, azimsulfuron, azinphos-etyl, azinphos-metyl, aziprotryne, azithiram, azobenzen, azocyclotin, azothoat, azoxystrobin, bachmedesh, barban, barium hexafluorosilicat, barium polysulfua, barthrin, BCPC, beflubutamid, benalaxyl, benalaxyl-M, benazolin, benazolin-đimetylamoni, benazolin-etyl, benazolin-kali, bencarbazone, benclothiaz, bendiocarb, benfluralin, benfuracarb, benfuresate, benodanil, benomyl, benoxacor, benoxafos, benquinox, bensulfuron, bensulfuron-metyl, bensulide, bensultap, bentaluron, bentazone, bentazone-natri, benthiavalicarb, benthiavalicarb-isopropyl, benthiazol, bentranil, benzadox, benzadox-amoni, benzalkoni clorua, benzamacril, benzamacril-isobutyl, benzamorf, benzfendizone, benzipram, benzobicyclon, benzofenap, benzofluor, axit benzohyđroxamic, benzoximate, benzoylprop, benzoylprop-etyl, benzthiazuron, benzyl benzoat, benzyladenine, berberine, berberine clorua, *beta*-cyfluthrin, *beta*-cypermethrin, bethoxazin, bicyclopyrone, bifenazate, bifenox, bifenthrin, bifujunzhi, bilanafos, bilanafos-natri, binapacryl, bingqingxiao, bioallethrin, bioethanomethrin, biopermethrin, bioresmethrin, biphenyl, bisazir, bismerthiazol, bispyribac, bispyribac-natri, bistrifluron, bitertanol, bithionol, bixafen, blasticidin-S, borax, hỗn hợp Bordeaux, axit boric, boscalid, brassinolide, brassinolide-etyl, brevicomin, brodifacoum, brofenvalerat, brofluthrinate, bromacil, bromacil-lithi, bromacil-natri, bromadiolone, bromethalin, bromethrin, bromfenvinfos, bromoaxetamit, bromobonil, bromobutide, bromocyclen, bromo-DDT, bromofenoxim, bromophos, bromophos-etyl, bromopropylat, bromothalonil, bromoxynil, bromoxynil butyrat, bromoxynil heptanoat, bromoxyniloctanoat, bromoxynil-kali, brompyrazon, bromuconazol, bronopol, bucarpolate, bufencarb, buminafos, bupirimate, buprofezin, hỗn hợp Burgundy, busulfan, butacarb, butachlor, butafenacil, butamifos, butathiofos, butenachlor, butethrin, buthiđazol, buthiobat, buthiuron, butocarboxim, butonat, butopyronoxyl, butoxycarboxim, butralin, butroxydim, buturon, butylamin, butylat, axit cacođylic, cadusafos, cafenstrole, canxi asenat, canxi clorat, canxi xyanamit, canxi polysulfua, calvinphos, cambendichlor, camphechlor, camphor, captafol, captan, carbamorph, carbanolat, carbaryl, carbasulam, carbendazim, carbendazim benzensulfonat, carbendazim sulfua, carbetamide, carbofuran, cacbon đisulfua, cacbon tetraclorua, carbophenothion, carbosulfan, carboxazol, carboxit, carboxin, carfentrazone, carfentrazone-etyl, carpropamid, cartap, cartap hyđroclorua, carvacrol, carvone, CDEA, cellocidin, CEPC, ceralure, hỗn hợp

Cheshunt, chinomethionat, chitosan, chlobenthiazone, chlometoxyfen, chloralose, chloramben, chloramben-amoni, chloramben-điolamin, chloramben-metyl, chloramben-metylamoni, chloramben-natri, chloramine phospho, chloramphenicol, chloraniformethan, chloranil, chloranocryl, chlorantraniliprole, chlorazifop, chlorazifop-propargyl, chlorazine, chlorbenside, chlorbenzuron, chlorbicyclen, chlorbromuron, chlorbufam, chlordane, chlordecone, chlordimeform, chlordimeform hyđroclorua, chlorempenthrin, chloretoxyfos, chloreturon, chlorfenac, chlorfenac-amoni, chlorfenac-natri, chlorfenapyr, chlorfenazole, chlorfenethol, chlorfenprop, chlorfenson, chlorfensulphide, chlorfenvinphos, chlorfluazuron, chlorflurazole, chlorfluren, chlorfluren-metyl, chlorflurenol, chlorflurenol-metyl, chloridazon, chlorimuron, chlorimuron-etyl, chlormephos, chlormequat, chlormequat clorua, chlornidine, chlornitrofen, chlorobenzilate, chlorodinitronaphtalen, clorofom, chloromebuform, chloromethiuron, chloroneb, chlorophacinone, chlorophacinone-natri, chloropicrin, chloropon, chloropropylate, chlorothalonil, chlorotoluron, chloroxuron, chloroxynil, chlorphonium, chlorphonium clorua, chlorphoxim, chlorprazophos, chlorprocarb, chlorpropham, chlorpyrifos, chlorpyrifos-metyl, chlorquinox, chlorsulfuron, chlorthal, chlorthal-đimetyl, chlorthal-monometyl, chlorthiamid, chlorthiophos, chlozolinate, choline clorua, cromafenozit, cinerin I, cinerin II, cinerins, cinidon-etyl, cinmetylin, cinosulfuron, ciobutide, cisanilit, cismethrin, clethodim, climbazole, cliodinate, clodinafop, clodinafop-propargyl, cloethocarb, clofencet, clofencet-kali, clofentezine, axit clofibric, clofop, clofop-isobutyl, clomazone, clomeprop, cloprop, cloproxydim, clopyralid, clopyralid-metyl, clopyralid-olamin, clopyralid-kali, clopyralid-tris(2-hyđroxypropyl)amoni, cloquintocet, cloquintocet-mexyl, cloransulam, cloransulam-metyl, closantel, clothianidin, clotrimazol, cloxyfonac, cloxyfonac-natri, CMA, codlelure, colophonate, đồng axetat, đồng axetoarsenit, đồng asenat, đồng cacbonat, basic, đồng hyđroxit, đồng naphtenat, đồng oleat, đồng oxyclorua, đồng silicat, đồng sulfat, đồng kẽm cromat, coumachlor, coumafuryl, coumaphos, coumatetralyl, coumithoat, coumoxystrobin, CPMC, CPMF, CPPC, credazine, cresol, crimidine, crotamiton, crotoxyphos, crufomate, cryolite, cue-lure, cufraneb, cumyluron, cuprobam, đồng oxit, curcumenol, xyanamit, cyanatryn, cyanazine, cyanofenphos, cyanophos, cyanthoate, cyantraniliprole, cyazofamid, cybutryne, cyclafuramid, cyclanilit, cyclethrin, xycloat, xycloheximit, xycloprat, xycloprothrin, xyclosulfamuron, xycloxydim, cycluron, cyenopyrafen, cyflufenamid, cyflumetofen, cyfluthrin, cyhalofop, cyhalofop-

butyl, cyhalothrin, cyhexatin, xymiazol, xymiazol hyđroclorua, cymoxanil, cyometrinil, cypendazole, cypermethrin, cyperquat, cyperquat clorua, cyphenothrin, cyprazin, cyprazole, cyproconazole, cyprodinil, cyprofuram, cypromid, cyprosulfamide, cyromazine, cythioate, daimuron, dalapon, dalapon-canxi, dalapon-magie, dalapon-natri, đaminozit, dayoutong, dazomet, dazomet-natri, DBCP, *d*-camphor, DCIP, DCPTA, DDT, debacarb, decafentin, decarbofuran, axit đehyđroaxetic, delachlor, deltamethrin, demephion, demephion-O, demephion-S, demeton, demeton-metyl, demeton-O, demeton-O-metyl, demeton-S, demeton-S-metyl, demeton-S-metylsulphon, desmedipham, desmetryn, *d*-fanshiluquebingjuzhi, diafenthiuron, dialifos, di-allate, diamidafos, diatomaceous earth, diazinon, đibutyl phtalat, đibutyl sucxinat, dicamba, dicamba-điglycolamin, dicamba-đimetylamoni, dicamba-điolamin, dicamba-isopropylamoni, dicamba-metyl, dicamba-olamin, dicamba-kali, dicamba-natri, dicamba-trolamin, dicapthon, dichlobenil, dichlofenthion, dichlofluanid, dichlone, dicloralure, dichlorbenzuron, dichlorflurenol, dichlorflurenol-metyl, dichlormate, dichlormid, điclophen, dichlorprop, dichlorprop-2-etylhexyl, dichlorprop-butotyl, dichlorprop-đimetylamoni, dichlorprop-etylamoni, dichlorprop-isoctyl, dichlorprop-metyl, dichlorprop-P, dichlorprop-P-2-etylhexyl, dichlorprop-P-đimetylamoni, dichlorprop-kali, dichlorprop-natri, dichlorvos, dichlozoline, điclobutrazol, điclocymet, điclofop, điclofop-metyl, điclomezin, điclomezin-natri, đicloran, điclosulam, dicofol, dicoumarol, dicresyl, dicrotophos, dicyclanil, dicyclonon, dieldrin, dienochlor, diethamquat, diethamquat điclorua, đietatyl, đietatyl-etyl, diethofencarb, đietolat, đietyl pyrocacbonat, đietyltoluamit, difenacoum, difenoconazole, difenopenten, difenopenten-etyl, difenoxuron, difenzoquat, difenzoquat metilsulfat, difethialone, diflovidazin, diflubenzuron, diflufenican, diflufenzopyr, diflufenzopyr-natri, diflumetorim, dikegulac, dikegulac-natri, dilor, dimatif, dimefluthrin, dimefox, dimefuron, dimepiperate, dimetachlone, dimetan, dimethacarb, dimethachlor, dimethametryn, dimethenamid, dimethenamid-P, dimethipin, dimethirimol, dimethoate, dimethomorph, dimethrin, đimetyl carbat, đimetyl phtalat, đimetylvinphos, dimetilan, dimexano, dimidazon, dimoxystrobin, dinex, dinex-diclexine, dingjunezuo, diniconazole, diniconazole-M, đinitramin, dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinocton, dinofenate, dinopenton, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoseb axetat, dinoseb-amoni, dinoseb-điolamin, dinoseb-natri, dinoseb-trolamin, dinosulfon, dinotefuran, dinoterb, dinoterb axetat, dinoterbon, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb,

dioxathion, diphacinone, diphacinone-natri, diphenamid, điphenyl sulfon, điphenylamine, dipropalin, dipropetryn, dipyrithione, diquat, diquat đibromua, disparlure, disul, disulfiram, disulfoton, disul-natri, ditalimfos, dithianon, dithicrofos, dithioether, dithiopyr, diuron, d-limonene, DMPA, DNOC, DNOC-amoni, DNOC-kali, DNOC-natri, dodemorph, dodemorph axetat, dodemorph benzoat, đođixin, đođixin hyđroclorua, đođixin-natri, dodine, dofenapyn, dominicalure, doramectin, drazoxolon, DSMA, dufulin, EBEP, EBP, ecdysterone, edifenphos, eglinazine, eglinazine-etyl, emamectin, emamectin benzoat, EMPC, empenthrin, endosulfan, endothal, endothal-diamoni, endothal-đikali, endothal-dinatri, endothion, endrin, enestroburin, EPN, epocholeone, epofenonane, epoxiconazol, eprinomectin, epronaz, EPTC, erbon, ergocalciferol, erlujixiancaoan, esdépalléthrine, esfenvalerat, esprocarb, etacelasil, etaconazol, etaphos, etem, ethaboxam, ethachlor, ethalfluralin, ethametsulfuron, ethametsulfuron-metyl, ethaprochlor, ethephon, ethidimuron, ethiofencarb, ethiolate, ethion, ethiozin, ethiprole, ethirimol, etoat-metyl, etofumesat, ethohexadiol, ethoprophos, etoxyfen, etoxyfen-etyl, etoxyquin, etoxysulfuron, etyclozat, etyl format, etyl α-naphtalenaxetat, etyl-DDD, etylen, etylen đibromua, etylen điclorua, etylen oxit, etylixin, etyl thủy ngân 2,3-đihyđroxypropyl mercaptide, etyl thủy ngân axetat, etyl thủy ngân bromua, etyl thủy ngân clorua, etyl thủy ngân phosphat, etinofen, etnipromid, etobenzanid, etofenprox, etoxazole, etridiazole, etrimfos, eugenol, EXD, famoxadone, famphur, fenamidone, fenaminosulf, fenamiphos, fenapanil, fenarimol, fenasulam, fenazaflor, fenazaquin, fenbuconazole, fenbutatin oxit, fenchlorazol, fenchlorazol-etyl, fenchlorphos, fenclorim, fenethacarb, fenfluthrin, fenfuram, fenhexamid, fenitropan, fenitrothion, fenjuntong, fenobucarb, fenoprop, fenoprop-3-butoxypropyl, fenoprop-butometyl, fenoprop-butotyl, fenoprop-butyl, fenoprop-isoctyl, fenoprop-metyl, fenoprop-kali, fenothiocarb, fenoxacrim, fenoxanil, fenoxaprop, fenoxaprop-etyl, fenoxaprop-P, fenoxaprop-P-etyl, fenoxasulfon, fenoxycarb, fenpiclonil, fenpirithrin, fenpropathrin, fenpropidin, fenpropimorph, fenpyrazamine, fenpyroximate, fenridazon, fenridazon-kali, fenridazon-propyl, fenson, fensulfothion, fenteracol, fenthiaprop, fenthiaprop-etyl, fenthion, fenthion-etyl, fentin, fentin axetat, fentin clorua, fentin hyđroxit, fentrazamit, fentrifanil, fenuron, fenuron TCA, fenvalerat, ferbam, ferimzone, ferrous sulfat, fipronil, flamprop, flamprop-isopropyl, flamprop-M, flamprop-metyl, flamprop-M-isopropyl, flamprop-M-metyl, flazasulfuron, flocoumafen, flonicamid, florasulam, fluacrypyrim,

fluazifop, fluazifop-butyl, fluazifop-metyl, fluazifop-P, fluazifop-P-butyl, fluazinam, fluazolat, fluazuron, flubendiamit, flubenzimin, flucarbazon, flucarbazon-natri, flucetosulfuron, fluchloralin, flucofuron, flucycloxuron, flucythrinate, fludioxonil, fluenetil, fluensulfon, flufenacet, flufenerim, flufenican, flufenoxuron, flufenprox, flufenpyr, flufenpyr-etyl, flufiprole, flumethrin, flumetover, flumetralin, flumetsulam, flumezin, flumiclorac, flumiclorac-pentyl, flumioxazin, flumipropyn, flumorph, fluometuron, fluopicolide, fluopyram, fluorbenside, fluoridamid, floaxetamit, flodifen, floglycofen, floglycofen-etyl, floimit, flomiđin, flonitrofen, fluothiuron, fluotrimazole, fluoxastrobin, flupoxam, flupropacil, flupropadine, flupropanate, flupropanate-natri, flupyrsulfuron, flupyrsulfuron-metyl, flupyrsulfuron-metyl-natri, fluquinconazole, flurazole, flurenol, flurenol-butyl, flurenol-metyl, fluridone, flurochloridone, fluroxypyr, fluroxypyr-butometyl, fluroxypyr-meptyl, flurprimidol, flursulamid, flurtamone, flusilazole, flusulfamide, fluthiacet, fluthiacet-metyl, flutianil, flutolanil, flutriafol, fluvalinate, fluxapyroxad, fluxofenim, folpet, fomesafen, fomesafen-natri, fonofos, foramsulfuron, forchlorfenuron, formalđehyt, formetanate, formetanate hyđroclorua, formothion, formparanate, formparanate hyđroclorua, fosamine, fosamine-amoni, fosetyl, fosetyl-aluminium, fosmethilan, fospirate, fosthiazate, fosthietan, frontalin, fuberidazole, fucaojing, fucaomi, funaihecaoling, fuphenthioure, furalane, furalaxyl, furamethrin, furametpyr, furathiocarb, furcarbanil, furconazole, furconazole-cis, furethrin, furfural, furilazole, furmecyclox, furophanate, furyloxyfen, *gamma*-cyhalothrin, *gamma*-HCH, genit, axit gibberelic, gibberellins, gliftor, glufosinat, glufosinat-amoni, glufosinat-P, glufosinat-P-amoni, glufosinat-P-natri, glyodin, glyoxime, glyphosat, glyphosat-diamoni, glyphosat-đimetylamoni, glyphosat-isopropylamoni, glyphosat-monoamoni, glyphosat-kali, glyphosat-sesquinatri, glyphosat-trimesium, glyphosin, gossyplure, grandlure, griseofulvin, guazatin, guazatin axetat, halacrinate, halfenprox, halofenozit, halosafen, halosulfuron, halosulfuron-metyl, haloxydine, haloxyfop, haloxyfop-etotyl, haloxyfop-metyl, haloxyfop-P, haloxyfop-P-etotyl, haloxyfop-P-metyl, haloxyfop-natri, HCH, hemel, hempa, HEOD, heptachlor, heptenophos, heptopargil, heterophos, hexacloaxeton, hexachlorobenzen, hexachlorobutadiene, hexachlorophene, hexaconazole, hexaflumuron, hexaflurate, hexalure, hexamit, hexazinone, hexylthiofos, hexythiazox, HHDN, holosulf, huancaiwo, huangcaoling, huanjunzuo, hydrametylnon, hydrargaphen, nhựa được hyđrat hóa, hyđro xyanua,

hydroprene, hymexazol, hyquincarb, IAA, IBA, icaridin, imazalil, imazalil nitrat, imazalil sulfat, imazamethabenz, imazamethabenz-metyl, imazamox, imazamox-amoni, imazapic, imazapic-amoni, imazapyr, imazapyr-isopropylamoni, imazaquin, imazaquin-amoni, imazaquin-metyl, imazaquin-natri, imazethapyr, imazethapyr-amoni, imazosulfuron, imibenconazole, imicyafos, imidacloprid, imidaclothiz, iminoctađin, iminoctađin triaxetat, iminoctađin trialbesilate, imiprothrin, inabenfide, indanofan, indaziflam, indoxacarb, inezin, iodobonil, iodocarb, iođometan, iodosulfuron, iodosulfuron-metyl, iodosulfuron-metyl-natri, ioxynil, ioxyniloctanoat, ioxynil-lithi, ioxynil-natri, ipazine, ipconazole, ipfencarbazone, iprobenfos, iprodione, iprovalicarb, iprymidam, ipsdienol, ipsenol, IPSP, isamidofos, isazofos, isobenzan, isocarbamid, isocarbophos, isocil, isodrin, isofenphos, isofenphos-metyl, isolan, isomethiozin, isonoruron, isopolinate, isoprocarb, isopropalin, isoprothiolan, isoproturon, isopyrazam, isopyrimol, isothioat, isotianil, isouron, isovaledione, isoxaben, isoxachlortole, isoxadifen, isoxadifen-etyl, isoxaflutole, isoxapyrifop, isoxathion, ivermectin, izopamfos, japonilure, japothrins, jasmolin I, jasmolin II, axit jasmonic, jiahuangchongzong, jiajizengxiaolin, jiaxiangjunzhi, jiecaowan, jiecaoxi, jodfenphos, hormon ấu thể I, hormon ấu thể II, hormon ấu thể III, kadethrin, karbutilate, karetazan, karetazan-kali, kasugamycin, kasugamycin hyđroclorua, kejunlin, kelevan, ketospiradox, ketospiradox-kali, kinetin, kinoprene, kresoxim-metyl, kuicaoxi, lactofen, lambda-cyhalothrin, latilure, chì asenat, lenacil, lepimectin, leptophos, lindane, lineatin, linuron, lirimfos, litlure, looplure, lufenuron, lvdingjunzhi, lvxiancaolin, lythidathion, MAA, malathion, maleic hyđrazit, malonoben, maltodextrin, MAMA, mancopper, mancozeb, mandipropamid, maneb, matrine, mazidox, MCPA, MCPA-2-etylhexyl, MCPA-butotyl, MCPA-butyl, MCPA-đimetylamoni, MCPA-điolamin, MCPA-etyl, MCPA-isobutyl, MCPA-isoctyl, MCPA-isopropyl, MCPA-metyl, MCPA-olamin, MCPA-kali, MCPA-natri, MCPA-thioetyl, MCPA-trolamin, MCPB, MCPB-etyl, MCPB-metyl, MCPB-natri, mebenil, mecarbam, mecarbinzid, mecarphon, mecoprop, mecoprop-2-etylhexyl, mecoprop-đimetylamoni, mecoprop-điolamin, mecoprop-ethadyl, mecoprop-isoctyl, mecoprop-metyl, mecoprop-P, mecoprop-P-2-etylhexyl, mecoprop-P-đimetylamoni, mecoprop-P-isobutyl, mecoprop-kali, mecoprop-P-kali, mecoprop-natri, mecoprop-trolamin, medimeform, medinoterb, medinoterb axetat, medlure, mefenacet, mefenpyr, mefenpyr-đietyl , mefluidide, mefluidide-điolamin, mefluidide-kali, axit megatomoic, menazon, mepanipyrim, meperfluthrin, mephenate, mephosfolan,

mepiquat, mepiquat clorua, mepiquat pentaborate, mepronil, meptyldinocap, thủy ngân clorua, thủy ngân oxit, mercurous clorua, merphos, mesoprazine, mesosulfuron, mesosulfuron-metyl, mesotrione, mesulfen, mesulfenfos, metaflumizon, metalaxyl, metalaxyl-M, metalđehyt, metam, metam-amoni, metamifop, metamitron, metam-kali, metam-natri, metazachlor, metazosulfuron, metazoxolon, metconazol, metepa, metflurazon, methabenzthiazuron, methacrifos, methalpropalin, methamidophos, methasulfocarb, methazole, methfuroxam, methidathion, methiobencarb, methiocarb, methiopyrisulfuron, methiotepa, methiozolin, methiuron, methocrotophos, methometon, methomyl, metopren, metoprotryn, methoquin-butyl, methothrin, metoxychlor, metoxyfenozit, metoxyphenon, metyl apholat, metyl bromua, metyl eugenol, metyl iođua, metyl isothioxyanat, metylacetophos, metylcloform, metyldymron, metylen clorua, metyl thủy ngân benzoat, metyl thủy ngân đixyanđiamit, metyl thủy ngân pentaclophenoxit, metylneođecanamit, metiram, metobenzuron, metobromuron, metofluthrin, metolachlor, metolcarb, metominostrobin, metosulam, metoxadiazone, metoxuron, metrafenone, metribuzin, metsulfovax, metsulfuron, metsulfuron-metyl, mevinphos, mexacarbate, mieshuan, milbemectin, milbemycin oxim, milneb, mipafox, mirex, MNAF, moguchun, molinate, molosultap, monalide, monisouron, axit monocloaxetic, monocrotophos, monolinuron, monosulfuron, monosulfuron-este, monuron, monuron TCA, morfamquat, morfamquat điclorua, moroxyđin, moroxyđin hyđroclorua, morphothion, morzid, moxidectin, MSMA, muscalure, myclobutanil, myclozolin, N-(etyl thủy ngân)-p-toluensulphonanilit, nabam, naftalofos, naled, naphtalen, naphtalenaxetamit, naphtalic anhyđrua, axit naphtoxyaxetics, naproanilit, napropamit, naptalam, naptalam-natri, natamycin, neburon, niclosamide, niclosamide-olamin, nicosulfuron, nicotin, nifluridide, nipyraclofen, nitenpyram, nithiazine, nitralin, nitrapyrin, nitrilacarb, nitrofen, nitrofluorfen, nitrostyrene, nitrothal-isopropyl, norbormide, norflurazon, nornicotine, noruron, novaluron, noviflumuron, nuarimol, OCH,oCtaclođipropyl ete,oCthilinon, ofurace, omethoate, orbencarb, orfralure, ortho-điclobenzen, orthosulfamuron, oryctalure, orysastrobin, oryzalin, osthol, ostramone, oxabetrinil, oxadiargyl, oxadiazon, oxadixyl, oxamate, oxamyl, oxapyrazon, oxapyrazon-dimolamine, oxapyrazon-natri, oxasulfuron, oxaziclomefone, oxine-đồng, oxolinic acid, oxpoconazole, oxpoconazole fumarate, oxycarboxin, oxydemeton-metyl, oxydeprofos, oxydisulfoton, oxyfluorfen, oxymatrine, oxytetracycline, oxytetracycline hyđroclorua, paclobutrazol, paichongding, para-

điclobenzen, parafluron, paraquat, paraquat điclorua, paraquat dimetilsulfat, parathion, parathion-metyl, parinol, pebulate, pefurazoat, axit pelargonic, penconazol, pencycuron, pendimethalin, penflufen, penfluron, penoxsulam, pentaclophenol, pentanochlor, penthiopyrad, pentmethrin, pentoxazon, perfluidone, permethrin, pethoxamid, phenamacril, phenazin oxit, phenisopham, phenkapton, phenmedipham, phenmedipham-etyl, phenobenzuron, phenothrin, phenproxit, phenthoat, phenyl thủy ngân ure, phenyl thủy ngân axetat, phenyl thủy ngân clorua, dẫn xuất phenyl thủy ngân của pyrocatechol, phenyl thủy ngân nitrat, phenyl thủy ngân salixylat, phorat, phosacetim, phosalone, phosdiphen, phosfolan, phosfolan-metyl, phosglycin, phosmet, phosnichlor, phosphamidon, phosphin, phosphocarb, phospho, phostin, phoxim, phoxim-metyl, phtalit, picloram, picloram-2-etylhexyl, picloram-isoctyl, picloram-metyl, picloram-olamin, picloram-kali, picloram-trietylamoni, picloram-tris(2-hyđroxypropyl)amoni, picolinafen, picoxystrobin, pindone, pindone-natri, pinoxaden, piperalin, piperonyl butoxit, piperonyl xyclonene, piperophos, piproctanyl, piproctanyl bromua, piprotal, pirimetaphos, pirimicarb, pirimioxyphos, pirimiphos-etyl, pirimiphos-metyl, plifenat, polycarbamat, polyoxins, polyoxorim, polyoxorim-kẽm, polythialan, kali asenit, kali azit, kali xyanat, kali gibberelat, kali naphtenat, kali polysulfua, kali thioxyanat, kali α-naphtalenaxetat, *pp'*-DDT, prallethrin, precocene I, precocene II, precocene III, pretilachlor, primidophos, primisulfuron, primisulfuron-metyl, probenazol, prochloraz, prochloraz-manganese, proclonol, procyazine, procymidone, prođiamin, profenofos, profluazol, profluralin, profluthrin, profoxydim, proglinazin, proglinazin-etyl, prohexadione, prohexadione-canxi, prohydrojasmon, promacyl, promecarb, prometon, prometryn, promurit, propachlor, propamiđin, propamiđin đihyđroclorua, propamocarb, propamocarb hyđroclorua, propanil, propaphos, propaquizafop, propargit, proparthrin, propazin, propetamphos, propham, propiconazol, propineb, propisochlor, propoxur, propoxycarbazon, propoxycarbazon-natri, propyl isom, propyrisulfuron, propyzamit, proquinazid, prosuler, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron, prothidathion, prothiocarb, prothiocarb hyđroclorua, prothioconazol, prothiofos, prothoate, protrifenbute, proxan, proxan-natri, prynachlor, pydanon, pymetrozine, pyracarbolid, pyraclofos, pyraclonil, pyraclostrobin, pyraflufen, pyraflufen-etyl, pyrafluprole, pyramat, pyrametostrobin, pyraoxystrobin, pyrasulfotole, pyrazolynate, pyrazophos, pyrazosulfuron, pyrazosulfuron-etyl, pyrazothion, pyrazoxyfen, pyresmethrin,

pyrethrin I, pyrethrin II, pyrethrins, pyribambenz-isopropyl, pyribambenz-propyl, pyribencarb, pyribenzoxim, pyributicarb, pyriclor, pyridaben, pyridafol, pyridalyl, pyridaphenthion, pyridate, pyridinitril, pyrifenox, pyrifluquinazon, pyriftalid, pyrimethanil, pyrimidifen, pyriminobac, pyriminobac-metyl, pyrimisulfan, pyrimitate, pyrinuron, pyriofenone, pyriprole, pyripropanol, pyriproxyfen, pyrithiobac, pyrithiobac-natri, pyrolan, pyroquilon, pyroxasulfon, pyroxsulam, pyroxychlor, pyroxyfur, quassia, quinacetol, quinacetol sulfat, quinalphos, quinalphos-metyl, quinazamid, quinclorac, quinconazole, quinmerac, quinoclamine, quinonamid, quinothion, quinoxyfen, quintiofos, quintozene, quizalofop, quizalofop-etyl, quizalofop-P, quizalofop-P-etyl, quizalofop-P-tefuryl, quwenzhi, quyingding, rabenzazole, rafoxanide, rebemide, resmethrin, rhodethanil, rhodojaponin-III, ribavirin, rimsulfuron, rotenone, ryania, saflufenacil, saijunmao, saisentong, salicylanilit, sanguinarine, santonin, schradan, scilliroside, sebuthylazine, secbumeton, sedaxane, selamectin, semiamitraz, semiamitraz clorua, sesamex, sesamolin, setoxydim, shuangjiaancaolin, siduron, siglure, silafluofen, silatrane, silica gel, silthiofam, simazine, simeconazole, simeton, simetryn, sintofen, SMA, S-metolachlor, natri asenit, natri azit, natri chlorate, natri florua, natri fluoroaxetat, natri hexafluorosilicat, natri naphtenat, natri orthophenylphenoxit, natri pentaclophenoxit, natri polysulfua, natri thioxyanat, natri α-naphtalenaxetat, sophamide, spinetoram, spinosad, spirođiclofen, spiromesifen, spirotetramat, spiroxamine, streptomycin, streptomycin sesquisulfat, strychnine, sulcatol, sulcofuron, sulcofuron-natri, sulcotrione, sulfalat, sulfentrazone, sulfiram, sulfluramid, sulfometuron, sulfometuron-metyl, sulfosulfuron, sulfotep, sulfoxaflor, sulfoxit, sulfoxim, sulfur, axit sulfuric, sulfuryl florua, sulglycapin, sulprofos, sultropen, swep, *tau*-fluvalinate, tavron, tazimcarb, TCA, TCA-amoni, TCA-canxi, TCA-ethadyl, TCA-magie, TCA-natri, TDE, tebuconazol, tebufenozit, tebufenpyrad, tebufloquin, tebupirimfos, tebutam, tebuthiuron, tecloftalam, tecnazene, tecoram, teflubenzuron, tefluthrin, tefuryltrione, tembotrione, temephos, tepa, TEPP, tepraloxydim, terallethrin, terbacil, terbucarb, terbuchlor, terbufos, terbumeton, terbuthylazine, terbutryn, tetcyclacis, tetracloetan, tetrachlorvinphos, tetraconazole, tetradifon, tetrafluron, tetramethrin, tetrametylfluthrin, tetramine, tetranactin, tetrasul, thali sulfat, thìylchlor, theta-cypermethrin, thiabendazole, thiacloprid, thiadifluor, thiamethoxam, thiapronil, thiazafluron, thiazopyr, thicrofos, thicyofen, thidiazimin, thidiazuron, thiencarbazone, thiencarbazone-metyl, thifensulfuron,

thifensulfuron-metyl, thifluzamide, thiobencarb, thiocarboxime, thiochlorfenphim, thiocyclam, thiocyclam hyđroclorua, thiocyclam oxalate, thiođiazol-đồng, thiodicarb, thiofanox, thiofluoximate, thiohempa, thiomersal, thiometon, thionazin, thiophanate, thiophanate-metyl, thioquinox, thiosemicarbazit, thiosultap, thiosultap-diamoni, thiosultap-dinatri, thiosultap-mononatri, thiotepa, thiram, thuringiensin, tiadinil, tiaojiean, tiocarbazil, tioclorim, tioxymid, tirpate, tolclofos-metyl, tolfenpyrad, tolylfluanid, tolylmercury axetat, topramezone, tralkoxydim, tralocythrin, tralomethrin, tralopyril, transfluthrin, transpermethrin, tretamine, triacontanol, triadimefon, triadimenol, triafamone, tri-allate, triamiphos, triapenthenol, triarathene, triarimol, triasulfuron, triazamate, triazbutil, triaziflam, triazophos, triazoxide, tribenuron, tribenuron-metyl, tribufos, tributyltin oxit, tricamba, trichlamide, trichlorfon, trichlormetaphos-3, trichloronat, triclopyr, triclopyr-butotyl, triclopyr-etyl, triclopyr-trietylamoni, trixyclazol, tridemorph, tridiphane, trietazin, trifenmorph, trifenofos, trifloxystrobin, trifloxysulfuron, trifloxysulfuron-natri, triflumizol, triflumuron, trifluralin, triflusulfuron, triflusulfuron-metyl, trifop, trifop-metyl, trifopsime, triforine, trihydroxytriazine, trimedlure, trimethacarb, trimeturon, trinexapac, trinexapac-etyl, triprene, tripropindan, triptolide, tritac, triticonazol, tritosulfuron, trunc-call, uniconazole, uniconazole-P, urbacide, uredepa, valerate, validamycin, valifenalate, valone, vamidothion, vangard, vaniliprole, vernolate, vinclozolin, warfarin, warfarin-kali, warfarin-natri, xiaochongliulin, xinjunan, xiwojunan, XMC, xylachlor, xylenols, xylylcarb, yishijing, zarilamid, zeatin, zengxiaoan, zeta-cypermethrin, kẽm naphtenat, kẽm phosphide, kẽm thiazol, zineb, ziram, zolaprofos, zoxamide, zuomihuanglong, α-clohydrin, α-ecdysone, α-multistriatin, và axit α-naphtalenaxetic. Để chi tiết hơn, xem "**COMPENDIUM OF PESTICIDE COMMON NAMES**" ở trang web http://www.alanwood.net/pescides/index.html. Cũng xem "**THE PESTICIDE MANUAL**" xuất bản lần thứ 14, bổ sung bởi C D S Tomlin, bản quyền 2006 bởi British Crop Production Council, hoặc các ấn phẩm trước hoặc mới hơn của nó.

Thuốc diệt sinh vật sinh học

Các hợp chất có công thức Một cũng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp (như, ở dạng hỗn hợp nhiều thành phần, hoặc chế phẩm dùng đồng thời hoặc liên tiếp) với một hoặc nhiều thuốc trừ sâu sinh học. Thuật ngữ "thuốc diệt sinh vật sinh học" được dùng để chỉ các chất phòng trừ loài gây hại sinh học mà được dùng theo cách tương tự như thuốc diệt sinh vật hóa học. Thông thường, chúng

là các vi khuẩn, nhưng cũng có các ví dụ về các chất kiểm soát nấm, bao gồm *Trichoderma* spp. và *Ampelomyces quisqualis* (chất kiểm soát nấm mốc dạng bột trên cây nho). *Bacillus subtilis* thường được dùng để kiểm soát mầm bệnh gây hại thực vật. Cỏ dại và loài gặm nhấm cũng được kiểm soát bằng các chất có nguồn gốc từ vi khuẩn. Một thuốc trừ sâu đã biết, ví dụ, là *Bacillus thuringiensis*, bệnh liên quan đến vi khuẩn doCánh vảy (Bộ cánh vảy), Cánh cứng (Bộ cánh cứng), và Diptera (Bộ hai cánh) gây ra. Do nó có hiệu lực rất nhỏ trên các sinh vật khác nên nó được coi là thân thiết với môi trường hơn so với thuốc diệt sinh vật tổng hợp. Thuốc trừ sâu sinh học bao gồm các sản phẩm có nguồn gốc từ:

1. nấm ký sinh và gây bệnh (ví dụ, như *Metarhizium anisopliae*);
2. giun tròn ký sinh và gây bệnh (ví dụ, như *Steinernema feltiae*); và
3. virut ký sinh và gây bệnh (ví dụ, như virut dạng hạt *Cydia pomonella*).

Các ví dụ khác về các sinh vật ký sinh và gây bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, baculovirut, vi khuẩn và các sinh vật chưa có nhân điển hình khác, nấm, động vật nguyên sinh và Microsproridia. Thuốc trừ sâu có nguồn gốc sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rotenone, veratridine, cũng như các độc tố vi khuẩn; các cây dung nạp hoặc kháng côn trùng khác nhau; và sinh vật được cải biến bằng kỹ thuật tái tổ hợp và để tạo ra thuốc trừ sâu hoặc để truyền đặc tính kháng côn trùng cho sinh vật đã được cải biến gen. Theo một phương án, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng với một hoặc nhiều thuốc trừ sâu sinh học trong khu vực xử lý hạt và làm đất. *The Manual of Biocontrol Agents* đã nêu khái quát về các sản phẩm thuốc trừ sâu có nguồn gốc sinh học sẵn có (và sản phẩm kiểm soát có nguồn gốc sinh học khác). Copping L.G. (ed.) (2004). *The Manual of Biocontrol Agents* (trước đây là *Thuốc trừ sâu sinh học Manual*) 3rd Edition. British Crop Producion Council (BCPC), Farnham, Surrey UK.

Các hoạt chất khác

Các hợp chất có công thức Một cũng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp (như ở dạng hỗn hợp nhiều thành phần, hoặc chế phẩm dùng đồng thời hoặc liên tiếp) cùng với một hoặc nhiều hợp chất dưới đây:

1. 3-(4-clo-2,6-đimetylphenyl)-4-hyđroxy-8-oxa-1-azaspiro[4,5]đec-3-en-2-on;

2. 3-(4'-clo-2,4-đimetyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-hyđroxy-8-oxa-1-azaspiro[4,5]đec-3-en-2-on;
3. 4-[[(6-clo-3-pyriđinyl)metyl]metylamino]-2(5*H*)-furanon;
4. 4-[[(6-clo-3-pyriđinyl)metyl]xyclopropylamino]-2(5*H*)-furanon;
5. 3-clo-*N*2-[(1*S*)-1-metyl-2-(metylsulfonyl)etyl]-*N*1-[2-metyl-4-[1,2,2,2-tetraflo-1-(triflometyl)etyl]phenyl]-1,2-benzenđicarboxamit;
6. 2-xyano-*N*-etyl-4-flo-3-metoxy-benensulfonamit;
7. 2-xyano-*N*-etyl-3-metoxy-benzensulfonamit;
8. 2-xyano-3-điflometoxy-*N*-etyl-4-flo-benzensulfonamit;
9. 2-xyano-3-flometoxy-*N*-etyl-benzensulfonamit;
10. 2-xyano-6-flo-3-metoxy-*N,N*-đimetyl-benzensulfonamit;
11. 2-xyano-*N*-etyl-6-flo-3-metoxy-*N*-metyl-benzensulfonamit;
12. 2-xyano-3-điflometoxy-*N,N*-đimetylbenzensulfon-amit;
13. 3-(điflometyl)-*N*-[2-(3,3-đimetylbutyl)phenyl]-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxamit;
14. *N*-etyl-2,2-đimetylpropionamit-2-(2,6-điclo-α,α,α-triflo-*p*-tolyl) hyđrazon;
15. *N*-etyl-2,2-điclo-1-metylxyclopropan-carboxamit-2-(2,6-điclo-α,α,α-triflo-*p*-tolyl) hyđrazon nicotin;
16. O-{(E-)-[2-(4-clo-phenyl)-2-xyano-1-(2-triflometylphenyl)-vinyl]} S-metyl thiocacbonat;
17. (E)-N1-[(2-clo-1,3-thiazol-5-ylmetyl)]-N2-xyano-N1-metylaxetamiđin;
18. 1-(6-clopyriđin-3-ylmetyl)-7-metyl-8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahyđro-imiđazo[1,2-a]pyriđin-5-ol;
19. 4-[4-clophenyl-(2-butyliđine-hyđrazono)metyl)]phenyl mesylat; và
20. N-etyl-2,2-điclo-1-metylxyclopropancarboxamit-2-(2,6-điclo-*alpha,alpha,alpha*-triflo-p-tolyl)hyđrazon.

Hỗn hợp có tác dụng hiệp đồng

Các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất thuộc nhóm thuốc trừ sâu để tạo ra hỗn hợp có tác dụng hiệp đồng trong đó cơ chế hoạt động của các hợp chất này so với cách thức hoạt động của các hợp chất có công thức Một là như nhau, tương tự, hoặc khác nhau. Ví dụ về các cơ chế hoạt động bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế axetylcholinesteraza; chất điều biến kênh natri; chất ức chế sinh tổng hợp kitin; chất đối kháng kênh clorua thuộc cổng GABA; chất đối kháng kênh clorua thuộc

cổng GABA và glutamat; chất chủ vận thụ thể axetylcholin; chất ức chế MET I; chất ức chế ATPaza kích thích Mg; thụ thể axetylcholin nicotinic; chất phá vỡ màng ruột giữa; chất phá vỡ phosphoryl hóa oxy hóa, và thụ thể ryanođin (RyRs). Nhìn chung, tỷ lệ khối lượng của các hợp chất có công thức Một trong hỗn hợp có tác dụng hiệp đồng với các hợp chất khác là nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, tốt hơn là từ 5:1 đến 1:5, và tốt hơn nữa là bằng khoảng 3:1, và tốt hơn nữa là bằng khoảng 1:1.

Chế phẩm

Thuốc trừ dịch hại hiếm khi thích hợp để dùng ở dạng tinh khiết của nó. Thường cần thiết phải bổ sung các chất khác sao cho thuốc trừ dịch hại có thể được sử dụng ở nồng độ yêu cầu và ở dạng thích hợp, để dễ dùng, thao tác, vận chuyển, bảo quản, và hoạt tính trừ loài gây hại lớn nhất. Do đó, thuốc trừ dịch hại thường được điều chế thành dạng, ví dụ, bả, nhũ tương đặc, bụi, chế phẩm đặc dễ nhũ hóa, thuốc hun, gel, hạt, vi nang, chế phẩm xử lý hạt, hỗn dịch đặc, hỗn nhũ tương, viên nén, dạng lỏng dễ tan trong nước, dạng hạt dễ tan trong nước hoặc chế phẩm khô dễ chảy, và bột dễ hòa tan trong nước và dung dịch phun mù siêu nhỏ. Để biết thêm thông tin về các loại chế phẩm, xem "Catalogue of Pesticide Formulation types và international Coding System" Technical Monograph n°2, xuất bản lần thứ 5 bởi CropLife International (2002).

Thuốc trừ dịch hại được ứng dụng thường xuyên nhất dưới dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương nước được điều chế từ chế phẩm đặc của thuốc trừ dịch hại này. Các chế phẩm dễ tan trong nước, dễ phân tán, hoặc chế phẩm dễ nhũ hóa này là dạng rắn, thường được biết dưới dạng bột dễ chảy, hoặc hạt dễ phân tán trong nước, hoặc dạng lỏng thường được biết dưới dạng chế phẩm đặc dễ nhũ hóa, hoặc hỗn dịch nước. Bột dễ chảy, có thể được kết thành hạt phân tán trong nước, bao gồm hỗn hợp quen thuộc chứa thuốc trừ dịch hại, chất mang và chất hoạt động bề mặt. Nồng độ thuốc trừ dịch hại thường nằm trong khoảng từ 10% đến 90% khối lượng. Chất mang thường được chọn trong số đất sét attapulgit, đất sét montmorilonit, điatomit, hoặc silicat đã tinh chế. Các chất hoạt động bề mặt hiệu quả, bao gồm từ 0,5% đến 10% bột dễ chảy, được tìm thấy trong số các lignin sulfonat hóa, naphtalensulfonat ngưng tụ, naphtalensulfonat, alkylbenzensulfonat, alkyl sulfat và chất hoạt động bề mặt không ion hóa như sản phẩm cộng etylen oxit của các alkyl phenol.

Chế phẩm đặc dễ nhũ hóa của thuốc trừ dịch hại bao gồm nồng độ thích hợp của thuốc trừ dịch hại, như nằm trong khoảng từ 50 đến 500g/l chất lỏng đã

hòa tan trong chất mang, chất mang này là dung môi có thể trộn lẫn được với nước hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ không trộn lẫn được với nước và chất nhũ hóa. Dung môi hữu cơ hữu ích bao gồm các chất thơm, đặc biệt là xylen và các phân đoạn dầu mỏ, đặc biệt là các phần naphtalen và olefin có nhiệt độ sôi caoCủa dầu mỏ như naphta thơm nặng. Các dung môi khác cũng có thể được sử dụng, như dung môi terpen bao gồm dẫn xuất nhựa thông, keton béo như xyclohexanon và rượu phức hợp như 2-etoxyetanol. Các chất nhũ hóa thích hợp cho chế phẩm đặc dễ nhũ hóa được chọn từ các chất hoạt động bề mặt anion và không ion hóa thông thường.

Hỗn dịch nước bao gồm hỗn dịch chứa thuốc trừ dịch hại không tan trong nước được phân tán trong chất mang nước ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng. Hỗn dịch này được điều chế bằng cách nghiền mịn thuốc trừ dịch hại và trộn kỹ vào chất mang chứa nước và chất hoạt động bề mặt. Các thành phần, như muối vô cơ và gôm tự nhiên hoặc tổng hợp cũng có thể được bổ sung, để làm tăng tỷ trọng và độ nhớt của chất mang nước. Thường hiệu quả nhất là nghiền và trộn thuốc trừ dịch hại ở cùng thời điểm bằng cách điều chế hỗn hợp nước và làm đồng nhất nó trong thiết bị như máy trộn cát, máy nghiền bi, hoặc thiết bị đồng nhất kiểu piston.

Thuốc trừ dịch hại cũng có thể được ứng dụng dưới dạng chế phẩm dạng hạt đặc biệt hữu ích để dùng vào đất. Chế phẩm dạng hạt thường chứa thuốc trừ dịch hại với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% khối lượng, được phân tán trong chất mang bao gồm đất sét hoặc chất tương tự. Các chế phẩm này thường được điều chế bằng cách hòa tan thuốc trừ dịch hại trong dung môi thích hợp và đưa nó vào chất mang dạng hạt được tạo thành trước đến kích thước hạt thích hợp nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3mm. Các chế phẩm này cũng có thể được điều chế bằng cách tạo bột nhão hoặc hỗn hợp nhão của chất mang và hợp chất và ép và làm khô để tạo ra kích thương tiểu phân hạt mong muốn.

Bụi chứa thuốc trừ dịch hại được điều chế bằng cách trộn kỹ thuốc trừ dịch hại ở dạng bột với chất mang dạng bụi thích hợp dùng trong nông nghiệp, như đất sét kaolanh, đá núi lửa đã nghiền và các chất tương tự. Bụi có thể chứa thích hợp thuốc trừ dịch hại nằm trong khoảng từ 1% đến 10%. Chúng có thể được dùng dưới dạng phủ hạt hoặc dùng trên lá bằng máy phun bụi.

Cũng hữu ích khi sử dụng thuốc trừ dịch hại ở dạng dung dịch trong dung môi hữu cơ thích hợp, thường là dầu mỏ, như dầu phun được sử dụng rộng rãi trong ngành nông hóa.

Thuốc trừ dịch hại cũng có thể được dùng ở dạng chế phẩm sol khí. Trong các chế phẩm này, thuốc trừ dịch hại được hoà tan hoặc phân tán vào chất mang, là hỗn hợp chất đẩy được tạo áp. Chế phẩm sol khí này được đóng gói trong vật chứa từ đó hỗn hợp này được phân tán qua van phun mù.

Bả thuốc trừ dịch hại được điều chế khi thuốc trừ dịch hại được trộn với thức ăn hoặc chất hấp dẫn hoặc cả hai. Khi loài gây hại ăn bả này, chúng sẽ tiêu hóa thuốc trừ dịch hại. Bả có thể tạo thành ở dạng hạt, gel, bột dễ chảy, dạng lỏng, hoặc dạng rắn. Chúng có thể được sử dụng trong chỗ ẩn náu của loài gây hại.

Thuốc hun là thuốc trừ dịch hại có áp suất hơi tương đối cao và do đó có thể tồn tại ở dạng khí ở nồng độ đủ để tiêu diệt loài gây hại trong đất hoặc không gian xung quanh. Tính độc của thuốc hun tỷ lệ với nồng độ của nó và thời gian tiếp xúc. Chúng được đặc trưng bởi khả năng khuếch tán tốt và tác động bằng cách đưa vào hệ hô hấp của loài gây hại hoặc được hấp thu qua biểu bì của loài gây hại. Thuốc hun được dùng để phòng trừ loài gây hại sản phẩm bảo quản loài gây hại dưới lớp khăn không thấm khí, trong phòng hoặc tòa nhà được bịt kín bằng khí hoặc các buồng đặc biệt.

Thuốc trừ dịch hại có thể được tạo vi nang bằng cách tạo hỗn dịch phần tử hoặc các giọt nhỏ thuốc trừ dịch hại trong nhiều loại polyme dẻo. Bằng cách biến đổi hóa học của polyme hoặc bằng cách thay đổi các yếu tố trong quy trình, vi nang có thể được tạo thành với kích thước, độ tan, bề dày của thành và độ xuyên thấm khác nhau. Các yếu tố này ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng hoạt chất bên trong, từ đó lần lượt ảnh hưởng đến đặc tính kéo dài, tốc độ hoạt động và mùi của sản phẩm.

Dung dịch dầu đặc được điều chế bằng cách hòa tan thuốc trừ dịch hại vào dung môi mà dung môi này sẽ giữ thuốc trừ dịch hại trong dung dịch. Dung dịch dầu chứa thuốc trừ dịch hại thường tạo ra tác dụng hạ gục và tiêu diệt loài gây hại nhanh hơn so với các chế phẩm khác do bản thân dung môi có hoạt tính trừ loài gây hại và sự hòa tan sáp phủ da làm tăng tốc độ hấp thu thuốc trừ dịch hại. Các ưu điểm khác của dung dịch dầu bao gồm độ ổn định tốt hơn khi bảo quản, xuyên thấm vào các kẽ hở tốt hơn, và bám dính vào các bề mặt trơn nhờn tốt hơn.

Một phương án khác là nhũ tương dầu trong nước, trong đó nhũ tương này bao gồm các giọt dầu được tạo ra bởi lớp bao tinh thể lỏng và được phân tán trong pha nước, trong đó mỗi giọt dầu bao gồm ít nhất một hợp chất có hiệu lực trong nông nghiệp, và được bao riêng rẽ bằng một hoặc vài lớp mỏng bao gồm:

(1) ít nhất một chất hoạt động bề mặt thân dầu không ion hóa, (2) ít nhất một chất hoạt động bề mặt thân nước không ion hóa và (3) ít nhất một chất hoạt động bề mặt ion hóa, trong đó các giọt này có đường kính tiểu phân trung bình nhỏ hơn 800nm. Các thông tin khác về phương án này được bộc lộ trong Patent Mỹ số 20070027034 công bố ngày 1 tháng 2 năm 2007, có số đơn 11/495,228. Để dễ dàng trình bày, phương án này sẽ được đề cập dưới tên "OIWE".

Để biết thêm thông tin chi tiết, xem "Insect Pest Management" 2nd Edition by D. Dent, bản quyền CAB International (2000). Ngoài ra, để biết thêm thông tin chi tiết hơn nữa, xem "Handbook of Pest Control – The Behavior, Life History, và Control of Household Pest" bởi Arnold Mallis, xuất bản lần thứ 9, bản quyền 2004 bởi GIE Media Inc.

Các thành phần khác của chế phẩm

Nhìn chung, khi các hợp chất có công thức Một được sử dụng trong chế phẩm, thì chế phẩm này cũng có thể chứa các thành phần khác. Các thành phần này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (đây là danh mục chưa đầy đủ và không loại trừ lẫn nhau) chất làm ẩm, chất phân tán, chất kết dính, chất xuyên thấm, chất đệm, chất tạo chelat hóa, chất làm giảm sự lắng, chất tương hợp, chất chống tạo bọt, chất làm sạch, và chất nhũ hóa. Một số thành phần được mô tả dưới đây.

Chất làm ẩm là chất mà khi được bổ sung vào chất lỏng sẽ làm tăng khả năng phân tán hoặc xuyên thấm của chất lỏng này bằng cách làm giảm sức căng bề mặt giữa chất lỏng và bề mặt nó phân tán trên đó. Chất làm ẩm được sử dụng nhằm hai chức năng chính trong chế phẩm nông hóa: trong quá trình xử lý và sản xuất để làm tăng mức độ thấm ẩm của bột vào nước để tạo ra chế phẩm đặc cho các chất lỏng hòa tan hoặc hỗn dịch đặc; và trong quá trình trộn sản phẩm với nước trong thùng phun để làm giảm thời gian làm ẩm của bột dễ chảy và để cải thiện khả năng xuyên thấm của nước vào trong hạt có thể phân tán trong nước. Ví dụ về chất làm ẩm sử dụng trong bột ẩm, hỗn dịch đặc, và chế phẩm chứa hạt có thể phân tán được trong nước là: natri lauryl sulfat; natri đioctyl sulfosucxinat; alkyl phenol etoxylat; và rượu béo etoxylat.

Chất phân tán là chất hấp phụ trên bề mặt của tiểu phân và giúp giữ trạng thái phân tán của tiểu phân và ngăn ngừa chúng khỏi tái kết tụ. Các chất phân tán được bổ sung vào chế phẩm nông hóa để làm dễ dàng cho việc phân tán và tạo hỗn dịch trong quá trình sản xuất, và để đảm bảo tiểu phân tái phân tán vào trong nước trong thùng phun. Chúng được sử dụng rộng rãi trong bột dễ hòa nước, hỗn

dịch đặc và hạt phân tán được trong nước. Các chất hoạt động bề mặt được sử dụng làm chất phân tán có khả năng hấp phụ mạnh lên bề mặt tiểu phân và tạo ra hàng rào tích điện và không gian tránh tái kết tụ tiểu phân. Các chất hoạt động bề mặt được sử dụng thông dụng nhất là chất hoạt động bề mặt anion, không ion hóa, hoặc hỗn hợp của hai loại này. Đối với chế phẩm bột dễ hòa nước, các chất phân tán phổ biến nhất là natri lignosulfonat. Đối với hỗn dịch đặc, có thể thu được khả năng hấp phụ và ổn định rất tốt bằng cách sử dụng polyelectrolyt, như sản phẩm ngưng tụ natri naphtalen sulfonat formaldehyt. Tristyrylphenol etoxylat phosphat este cũng có thể được sử dụng. Các chất không ion hóa như sản phẩm ngưng tụ alkylaryletylen oxit và copolyme khối EO-PO đôi khi được kết hợp với các anion làm chất phân tán cho hỗn dịch đặc. Trong những năm gần đây, nhiều loại chất hoạt động bề mặt mới có trọng lượng hợp chất rất lớn đã được nghiên cứu làm chất phân tán. Các chất này có "khung" kỵ nước rất dài và nhiều chuỗi etylen oxit tạo "răng" của "lược" chất hoạt động bề mặt. Các polyme có trọng lượng hợp chất lớn này có thể có độ ổn định rất tốt trong thời gian dài cho hỗn dịch đặc vì khung kỵ nước có nhiều điểm bám lên bề mặt tiểu phân. Ví dụ về các chất phân tán sử dụng trong chế phẩm nông hóa là: natri lignosulfonat; sản phẩm ngưng tụ natri naphtalen sulfonat formaldehyt; tristyrylphenol etoxylat phosphat este; rượu béo etoxylat; alkyl etoxylat; copolyme khối EO-PO; và copolyme ghép.

Chất nhũ hóa là các chất làm ổn định hỗn dịch của các giọt nhỏ của một pha lỏng trong pha lỏng khác. Nếu không có chất nhũ hóa, hai chất lỏng sẽ tách thành hai pha lỏng không trộn lẫn được. Hỗn hợp chất nhũ hóa được sử dụng phổ biến nhất chứa alkylphenol hoặc rượu béo có 12 hoặc nhiều hơn 12 đơn vị etylen oxit và muối canxi tan trong dầu của axit đođexylbenzen sulfonic. Khoảng giá trị cân bằng thân nước-thân dầu (*hydrophile-lipophile balance* - "HLB") nằm trong khoảng từ 8 đến 18 thường sẽ tạo ra nhũ tương có độ ổn định tốt. Độ ổn định của nhũ tương đôi khi có thể được cải thiện bằng cách bổ sung một lượng nhỏ chất hoạt động bề mặt copolyme khối EO-PO.

Chất hòa tan là chất hoạt động bề mặt sẽ tạo thành mixen trong nước ở nồng độ trên nồng độ mixen tới hạn. Sau đó, các mixen này có thể hoà tan hoặc làm tan các chất không tan trong nước ở bên trong phần kỵ nước của mixen. Các loại các chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng để làm tan các chất hoạt động bề mặt không ion hóa, sorbitan monooleat, sorbitan monooleat etoxylat, và metyl oleat este.

Các chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng, một mình hoặc cùng với các phụ gia khác như dầu khoáng hoặc dầu thực vật làm chất bổ trợ cho hỗn hợp phun để cải thiện đặc tính sinh học của thuốc trừ dịch hại trên đích. Các loại chất hoạt động bề mặt sử dụng để tăng cường sinh học thường phụ thuộc vào bản chất và cơ chế hoạt động của thuốc trừ dịch hại. Tuy nhiên, chúng thường là chất hoạt động bề mặt không ion hóa như: alkyl etoxylat; rượu béo etoxylat mạch thẳng; amin béo etoxylat.

Chất mang hoặc chất pha loãng trong chế phẩm nông dụng là chất được bổ sung vào thuốc trừ dịch hại để tạo ra sản phẩm có độ bền mong muốn. Các chất mang thường là các chất có khả năng hấp phụ cao, trong chất pha loãng thường là các chất có khả năng hấp phụ thấp. Các chất mang và chất pha loãng được sử dụng trong chế phẩm bụi, bột dễ hòa nước, hạt và hạt phân tán được trong nước.

Các dung môi hữu cơ được sử dụng chủ yếu trong chế phẩm chất đặc dễ nhũ hoá, nhũ tương dầu trong nước, nhũ hỗn dịch, và chế phẩm có thể tích siêu nhỏ, và các chế phẩm dạng hạt ở quy mô lớn. Đôi khi hỗn hợp chứa các dung môi được sử dụng. Nhóm dung môi chính thứ nhất là các dầu parafin béo như kerosen hoặc parafin nguyên chất. Nhóm chính thứ hai (và là nhóm phổ biến nhất) bao gồm các dung môi thơm như xylen và các phân đoạn có trọng lượng hợp chất cao của dung môi thơm C_9 và C_{10}. Hyđrocacbon được clo hóa có thể được dùng là đồng dung môi để ngăn ngừa kết tinh thuốc trừ dịch hại khi chế phẩm được nhũ hóa vào trong nước. Các rượu đôi khi được sử dụng làm đồng dung môi để làm tăng hiệu lực của dung môi.

Chất làm đặc hoặc chất tạo gel được sử dụng chủ yếu trong chế phẩm hỗn dịch đặc, nhũ tương và nhũ hỗn dịch để làm thay đổi đặc tính lưu biến hoặc tính chảy của chất lỏng và để ngăn ngừa sự tách và lắng của tiểu phân hoặc giọt nhỏ phân tán. Chất làm đặc, chất tạo gel và chất chống lắng thường nằm trong 2 nhóm, đó là các tiểu phân không tan trong nước và polyme tan được trong nước. Có thể tạo ra chế phẩm hỗn dịch đặc bằng cách sử dụng đất sét và silic oxit. Ví dụ về các chất này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, montmorillonit, bentonit, magie nhôm silicat, và attapulgit. Các polysaccarit tan được trong nước được sử dụng làm chất làm đặc-tạo gel trong nhiều năm. Các loại polysaccarit sử dụng phổ biến nhất là dịch chiết tự nhiên của hạt và tảo biển hoặc dẫn xuất tổng hợp của xenluloza. Ví dụ về các loại chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gôm guar; gôm đậu cào cào; carrageenam; alginat; metyl xenluloza; natri carboxymetyl xenluloza (SCMC); hyđroxyetyl xenluloza (HEC). Các loại chất

chống lắng khác có nguồn gốc từ tinh bột biến tính, polyacrylat, rượu polyvinyl và polyetylen oxit. Chất chống lắng tốt khác là gôm xanthan.

Các vi sinh vật có thể gây hư hỏng các sản phẩm được tạo ra. Do đó, các chất bảo quản thường được dùng để làm mất hoặc làm giảm tác động của chúng. Ví dụ về các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit propionic và muối natri của nó; axit sorbic và muối natri hoặc kali của nó; axit benzoic và muối natri của nó; muối natri của axit *p*-hyđroxybenzoic; metyl *p*-hyđroxybenzoat; và 1,2-benzisothiazolin-3-on (BIT).

Sự có mặt của các chất hoạt động bề mặt thường làm cho các chế phẩm trên nền nước tạo ra bọt trong quá trình trộn trong khi sản xuất và dùng qua thùng phun. Để làm giảm xu hướng tạo bọt, chất chống tạo bọt thường được bổ sung trong giai đoạn sản xuất hoặc trước khi nạp vào chai. Nhìn chung, có hai loại chất chống tạo bọt, đó là silicon và không phải silicon. Silicon thường là nhũ tương nước của đimetyl polysiloxan, trong khi chất chống tạo bọt không phải là silicon là dầu không tan trong nước, nhưo ctanol và nonanol, hoặc silic oxit. Trong cả hai trường hợp, chức năng của chất chống tạo bọt là chiếm chỗ chất hoạt động bề mặt trên bề mặt phân cách không khí-nước.

Chất "xanh" (ví dụ, như chất bổ trợ, chất hoạt động bề mặt, dung môi) có thể làm giảm sự ô nhiễm môi trường của các chế phẩm bảo vệ thực vật. Các chất xanh này là các chất dễ phân huỷ sinh học và thường có nguồn gốc từ tự nhiên và/hoặc các nguồn xác minh được, ví dụ, như nguồn thực vật và động vật. Ví dụ cụ thể là: dầu thực vật, dầu từ hạt, và este của chúng, cũng có thể là alkyl polyglucosit được alkoxyl hóa.

Để biết thêm chi tiết, xem "Chemistry và Technology of Agrochemical Formulations" biên soạn bởi D.A. Knowles, bản quyền 1998 bởi Kluwer Academic Publishers. Cũng xem "Insecticides in Agriculture và Environment – Retrospects và Prospects" bởi A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, và R. Perry, bản quyền 1998 bởi Springer-Verlag.

Loài gây hại

Nói chung, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại, ví dụ, như bọ cánh cứng, con sâu tai, gián, ruồi, rệp vừng, rệp vảy, ruồi trắng, rầy, kiến, ong vò vẽ, mối, bướm đêm, bướm, chấy, châu chấu, càoCào, dế, bọ chét, bọ trĩ, bọ dài đuôi, ve, bét, giun tròn, và rết tơ.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc ngành **Giun tròn** và/hoặc **Chân khớp**.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc ngành **Chân đốt**, **Nhiều chân**, và/hoặc **Chân khớp sáu chân**.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc phân ngành **Động vật chân kim**, **Rết tơ**, và/hoặc **Sâu bọ**.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Chấy rận**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Haematopinus* spp., *Hoplopleura* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., và *Polyplax* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Haematopinus asini, Haematopinus suis*, *Linognathus setosus*, *Linognathus ovillus*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus humanus*, và *Pthirus pubis*.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Cánh cứng**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Acanthoscelides* spp., *Agriotes* spp., *Anthonomus* spp., *Apion* spp., *Apogonia* spp., *Aulacophora* spp., *Bruchus* spp., *Cerosterna* spp., *Cerotoma* spp., *Ceutorhynchus* spp., *Chaetocnema* spp., *Colaspis* spp., *Ctenicera* spp., *Curculio* spp., *cyclocephala* spp., *Diabrotica* spp., *Hypera* spp., *Ips* spp., *Lyctus* spp., *Megascelis* spp., *Meligethes* spp., *Otiorhynchus* spp., *Pantomorus* spp., *Phyllophaga* spp., *Phyllotreta* spp., *Rhizotrogus* spp., *Rhynchites* spp., *Rhynchophorus* spp., *Scolytus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sitophilus* spp., và *Tribolium* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Acanthoscelides obtectus, Agrilus planipennis, Anoplophora glabripennis, Anthonomus grandis, Ataenius spretulus, Atomaria linearis, Bothynoderes punctiventris, Bruchus pisorum, Callosobruchus maculatus, Carpophilus hemipterus, Cassida vittata, Cerotoma trifurcata, Ceutorhynchus assimilis, Ceutorhynchus napi, Conoderus scalaris, Conoderus stigmosus, Conotrachelus nenuphar, Cotinis nitida, Crioceris asparagi, Cryptolestes ferrugineus, Cryptolestes pusillus, Cryptolestes turcicus, Cylindrocopturus adspersus, Deporaus marginatus, Dermestes lardarius, Dermestes maculatus, Epilachna varivestis, Faustinus cubae, Hylobius pales, Hypera postica, Hypothenemus hampei, Lasioderma serricorne, Leptinotarsa decemlineata, Liogenys fuscus, Liogenys suturalis, Lissorhoptrus oryzophilus, Maecolaspis joliveti, Melanotus communis, Meligethes aeneus, Melolontha melolontha, Oberea brevis, Oberea linearis, oryctes rhinoceros,*

oryzaephilus mercator, oryzaephilus surinamensis, Oulema melanopus, Oulema oryzae, Phyllophaga cuyabana, Popillia japonica, Prostephanus truncatus, Rhyzopertha dominica,, Sitona lineatus, Sitophilus granarius, Sitophilus oryzae, Sitophilus zeamais, Stegobium paniceum, Tribolium castaneum, Tribolium confusum, Trogoderma variabile, và *Zabrus tenebrioides.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Đuôi kìm**.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Gián**. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Blattella germanica, Blatta orientalis, Parcoblatta pennsylvanica, Periplaneta americana, Periplaneta australasiae, Periplaneta brunnea, Periplaneta fuliginosa, Pycnoscelus surinamensis,* và *Supella longipalpa.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Côn trùng hai cánh**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Aedes* spp., *Agromyza* spp., *Anastrepha* spp., *Anopheles* spp., *Bactrocera* spp., *Ceratitis* spp., *Chrysops* spp., *Cochliomyia* spp., *Contarinia* spp., *Culex* spp., *Dasineura* spp., *Delia* spp., *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Hylemyia* spp., *Liriomyza* spp., *Musca* spp., *Phorbia* spp., *Tabanus* spp., và *Tipula* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Agromyza frontella, Anastrepha suspensa, Anastrepha ludens, Anastrepha obliqa, Bactrocera cucurbitae, Bactrocera dorsalis, Bactrocera invadens, Bactrocera zonata, Ceratitis capitata, Dasineura brassicae, Delia platura, Fannia canicularis, Fannia scalaris, Gasterophilus intestinalis, Gracillia perseae, Haematobia irritans, Hypoderma lineatum, Liriomyza brassicae, Melophagus ovinus, Musca autumnalis, Musca domestica, Oestrus ovis, Oscinella frit, Pegomya betae, Psila rosae, Rhagoletis cerasi, Rhagoletis pomonella, Rhagoletis mendax, Sitodiplosis mosellana,* và *Stomoxys calcitrans.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Cánh nửa**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Adelges* spp., *Aulacaspis* spp., *Aphrophora* spp., *Aphis* spp., *Bemisia* spp., *Ceroplastes* spp., *Chionaspis* spp., *Chrysomphalus* spp., *Coccus* spp., *Empoasca* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lagynotomus* spp., *Lygus* spp., *Macrosiphum* spp., *Nephotettix* spp., *Nezara* spp., *Philaenus* spp., *Phytocoris* spp., *Piezodorus* spp., *Planococcus* spp.,

Pseudococcus spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Therioaphis* spp., *Toumeyella* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes* spp., *Triatoma* spp. và *Unaspis* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Acrosternum hilare*, *Acyrthosiphon pisum, Aleyrodes proletella, Aleurodicus dispersus, Aleurothrixus floccosus*, *Amrasca biguttula biguttula, Aonidiella aurantii*, *Aphis gossypii*, *Aphis glycins*, *Aphis pomi*, *Aulacorthum solani*, *Bemisia argentifolii, Bemisia tabaci*, *Blissus leucopterus*, *Brachycorynella asparagi*, *Brevennia rehi, Brevicoryne brassicae*, *Calocoris norvegicus*, *Ceroplastes rubens*, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops furcatus, Diuraphis noxia, Diaphorina citri, Dysaphis plantaginea*, *Dysdercus suturellus*, *Edessa meditabunda, Eriosoma lanigerum*, *Eurygaster maura*, *Euschistus heros, Euschistus servus*, *Helopeltis antonii, Helopeltis theivora*, *Icerya purchasi*, *Idioscopus nitidulus*, *Laodelphax striatellus*, *Leptocorisa hoặcatorius, Leptocorisa varicornis, Lygus hesperus*, *Maconellicoccus hirsutus, Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum granarium*, *Macrosiphum rosae*, *Macrosteles quadrilineatus*, *Mahanarva frimbiolata, Metopolophium dirhodum*, *Mictis longicornis, Myzus persicae*, *Nephotettix cinctipes*, *Neurocolpus longirostris, Nezara viridula, Nilaparvata lugens*, *Parlatoria pergandii*, *Parlatoria ziziphi*, *Peregrinus maidis*, *Phylloxera vitifoliae*, *Physokermes piceae*,, *Phytocoris californicus, Phytocoris relativus, Piezodorus guildinii, Poecilocapsus lineatus*, *Psallus vaccinicola, Pseudacysta perseae, Pseudococcus brevipes*, *Quadraspidiotus perniciosus*, *Rhopalosiphum maidis, Rhopalosiphum padi, Saissetia oleae*, *Scaptocoris castanea*, *Schizaphis graminum*, *Sitobion avenae*, *Sogatella furcifera*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Trialeurodes abutiloneus, Unaspis yanonensis*, và *Zulia entrerriana*.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Cánh giống**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Acromyrmex* spp., *Atta* spp., *Camponotus* spp., *Diprion* spp., *Formica* spp., *Monomorium* spp., *Neodiprion* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Polistes* spp., *Solenopsis* spp., *Vespula* spp., và *Xylocopa* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Athalia rosae, Atta texana, Iridomyrmex humilis*, *Monomorium minimum, Monomorium pharaonis, Solenopsis invicta, Solenopsis geminata, Solenopsis molesta, Solenopsis richtery, Solenopsis xyloni,* và *Tapinoma sessile*.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Cánh đều**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Coptotermes* spp., *Cornitermes* spp., *Cryptotermes* spp., *Heterotermes* spp., *Kalotermes* spp., *Incisitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Marginitermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Procornitermes* spp., *Reticulitermes* spp., *Schedorhinotermes* spp., và *Zootermopsis* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Coptotermes curvignathus, Coptotermes frenchi, Coptotermes formosanus, Heterotermes aureus, Microtermes obesi, Reticulitermes banyulensis, Reticulitermes grassei, Reticulitermes flavipes, Reticulitermes hageni, Reticulitermes hesperus, Reticulitermes santonensis, Reticulitermes speratus, Reticulitermes tibialis,* và *Reticulitermes virginicus.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Cánh vảy**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Adoxophyes* spp., *Agrotis* spp., *Argyrotaenia* spp., *Cacoecia* spp., *Caloptilia* spp., *Chilo* spp., *Chrysodeixis* spp., *Colias* spp., *Crambus* spp., *Diaphania* spp., *Diatraea* spp., *Earias* spp., *Ephestia* spp., *Epimecis* spp., *Feltia* spp., *Gortyna* spp., *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Indarbela* spp., *Lithocolletis* spp., *Loxagrotis* spp., *Malacosoma* spp., *Peridroma* spp., *Phyllonorycter* spp., *Pseudaletia* spp., *Sesamia* spp., *Spodoptera* spp., *Synanthedon* spp., và *Yponomeuta* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Achaea janata, Adoxophyes orana, Agrotis ipsilon, Alabama argillacea, Amorbia cuneana, Amyelois transitella, Anacamptodes defectaria, Anarsia lineatella, Anomis sabulifera, Anticarsia gemmatalis, Archips argyrospila, Archips rosana, Argyrotaenia citrana, Autographa gamma, Bonagota cranaodes, Borbocinnara, Bucculatrix thurberiella, Capua reticulana, Carposina niponensis, Chlumetia transversa, Choristoneura rosaceana, Cnaphalocrocis medinalis, Conopomorpha cramerella, Cossus cossus, Cydia caryana, Cydia funebrana, Cydia molesta, Cydia nigricana, Cydia pomonella, Darna diducta, Diatraea saccharalis, Diatraea grandiosella, Earias insulana, Earias vittella, Ecdytolopha aurantianum, Elasmopalpus lignosellus, Ephestia cautella, Ephestia elutella, Ephestia kuehniella, Epinotia aporema, Epiphyas postvittana, Erionota thrax, Eupoecilia ambiguella, Euxoa auxiliaris, Grapholita molesta, Hedylepta indicata, Helicoverpa armigera, Helicoverpa zea, Heliothis virescens, Hellula undalis, Keiferia lycopersicella, Leucinodes orbonalis, Leucoptera coffeella,*

Leucoptera malifoliella, Lobesia botrana, Loxagrotis albicosta, Lymantria dispar, Lyonetia clerkella, Mahasena corbetti, Mamestra brassicae, Maruca testulalis, Metisa plana, Mythimna unipuncta, Neoleucinodes elegantalis, Nymphula depunctalis, Operophtera brumata, Ostrinia nubilalis, Oxydia vesulia, Pandemis cerasana, Pandemis heparana, Papilio demodocus, Pectinophora gossypiella, Peridroma saucia, Perileucoptera coffeella, Phthorimaea operculella, Phyllocnistis citrella, Pieris rapae, Plathypena scabra, Plodia interpunctella, Plutella xylostella, Polychrosis viteana, Prays endocarpa, Prays oleae, Pseudaletia unipuncta, Pseudoplusia includens, Rachiplusia nu, Scirpophaga incertulas, Sesamia inferens, Sesamia nonagrioides, Setora nitens, Sitotroga cerealella, Sparganothis pilleriana, Spodoptera exigua, Spodoptera frugiperda, Spodoptera eridania, Thecla basilides, Tineola bisselliella, Trichoplusia ni, Tuta absoluta, Zeuzera coffeae, và *Zeuzera pyrina.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Ăn lông**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Anaticola* spp., *Bovicola* spp., *Chelopistes* spp., *Goniodes* spp., *Menacanthus* spp., và *Trichodectes* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Bovicola bovis, Bovicola caprae, Bovicola ovis, Chelopistes meleagridis, Goniodes dissimilis, Goniodesgigas, Menacanthus stramineus, Menopon gallinae, và Trichodectes canis.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Cánh thẳng**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Melanoplus* spp., và *Pterophylla* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Anabrus simplex, Gryllotalpa africana, Gryllotalpa australis, Gryllotalpa brachyptera, Gryllotalpa hexadactyla, Locusta migratoria, Microcentrum retinerve, Schistocerca gregaria,* và *Scudderia furcata.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Bọ chét**. Danh mục chưa điy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: *Ceratophyllus gallinae, Ceratophyllus niger, Ctenocephalides canis, Ctenocephalides felis,* và *Pulex irritans.*

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Cánh tơ**. Danh mục chưa đầy đủ về loại

này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Caliothrips spp., Frankliniella spp., *Scirtothrips* spp., và *Thrips* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Frankliniella fusca*, *Frankliniellaoccidentalis*, *Frankliniella schultzei, Frankliniella williamsi*, *Heliothrips haemorrhoidalis, Rhipiphorothrips cruentatus, Scirtothrips citri*, *Scirtothrips dorsalis*, và *Taeniothrips rhopalantennalis, Thrips hawaiiensis, Thrips nigropilosus, Thrips orientalis, Thrips tabaci*.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Ba đuôi**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Lepisma* spp. và *Thermobia* spp.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ Nhện nhỏ. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Acarus* spp., *Aculops* spp., *Boophilus* spp., *Demodex* spp., *Dermacentor* spp., *Epitrimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodes* spp., *Oligonychus* spp., *Panonychus* spp., *Rhizoglyphus* spp., và *Tetranychus* spp. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Acarapis woodi, Acarus siro*, *Aceria mangiferae*, *Aculops lycopersici*, *Aculus pelekassi, Aculus schlechtendali*, *Amblyomma americanum*, *Brevipalpus obovatus*, *Brevipalpus phoenicis*, *Dermacentor variabilis*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Eotetranychus carpini*, *Notoedres cati, Oligonychus coffeae, Oligonychus ilicis, Panonychus citri*, *Panonychus ulmi*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus, Rhipicephalus sanguineus*, *Sarcoptes scabiei*, *Tegolophus perseaflorae, Tetranychus urticae*, và *Varroa destructor*.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc bộ **Rết tơ**. Danh mục chưa đầy đủ về các loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Scutigerella immaculata*.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để phòng trừ loài gây hại thuộc ngành **giun tròn**. Danh mục chưa đầy đủ về loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Aphelenchoides* spp., *Belonolaimus* spp., *Criconemella* spp., *Ditylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Hirschmanniella* spp., *Hoplolaimus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., và *Radopholus* spp. Danh mục chưa đầy đủ về loài cụ thể này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Dirofilaria immitis*, *Heterodera zeae, Meloidogyne incognita, Meloidogyne javanica, Onchocerca volvulus*, *Radopholus similis,* và *Rotylenchulus reniformis*.

Để biết thêm thông tin chi tiết hơn xem "HANKBOOK OF PEST CONTROL – THE BEHAVIOR, LIFE HISTORY, và CONTROL OF HOUSEHOLD PEST" bởi Arnold Mallis, xuất bản lần thứ 9, bản quyền 2004 bởi GIE Media Inc.

Ứng dụng

Các hợp chất có công thức Một thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01g/hecta đến 5000g/hecta để tạo ra tác dụng kiểm soát. Thường tốt hơn nếu lượng này nằm trong khoảng từ 0,1g/hecta đến 500g/hecta, và thường tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1g/hecta đến 50g/hecta.

Khu vực mà hợp chất có công thức I được đưa vào có thể là khu vực bất kỳ có loài gây hại (hoặc có thể là nơi ở, hoặc nơi đi qua), ví dụ: ở nơi mà cây mùa vụ, cây, quả, ngũ cốc, các loại cỏ khô, cây leo, các cây ở trên lớp đất hoặc dùng để trang trí đang phát triển; ở nơi mà động vật nuôi trong nhà sinh sống; bề mặt bên trong hoặc bên ngoài của tòa nhà (như các địa điểm để bảo quản thóc), các nguyên liệu xây dựng được sử dụng trong quá trình xây dựng (như gỗ thấm), và đất xung quang tòa nhà. Các khu vực trồng cây mùa vụ cụ thể để sử dụng hợp chất có công thức I bao gồm các khu vực mà cây táo, cây ngô, cây hướng dương, cây bông, cây đậu tương, cây canola, lúa mì, gạo, cây lúa miến, lúa mạch, yến mạch, khoai tây, cam, cỏ đinh lăng, rau diếp, dâu tây, cà chua, hạt tiêu, cải, lê, thuốc lá, quả hạnh, củ cải đường, đậu và các cây mùa vụ có giá trị khác đang phát triển hoặc hạt của chúng sẽ được trồng. Gũng có lợi khi sử dụng nhôm sulfat cùng với hợp chất có công thức I khi trồng các cây khác nhau.

Nhìn chung, việc phòng trừ loài gây hại có nghĩa là hạn chế khu vực sống của quần thể loài gây hại, tác động của loài gây hại hoặc cả hai. Điều này có thể thực hiện được khi: quần thể loài gây hại được loại bỏ khỏi khu vực; khi loài gây hại bị mất khả năng ở trong hoặc xung quanh khu vực; hoặc loài gây hại bị tiêu diệt toàn bộ hoặc một phần, ở trong hoặc xung quanh khu vực. Tất nhiên có thể kết hợp các biện pháp này. Nhìn chung, quần thể loài gây hại, tác động của loài gây hại hoặc cả hai mong muốn là được giảm xuống 50%, tốt hơn là trên 90%. Nhìn chung, khu vực này không ở trong hoặc trên người; do đó, vị trí này thường là khu vực không phải trên người.

Các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng trong hỗn hợp, được dùng đồng thời hoặc liên tiếp, đơn lẻ hoặc kết hợp với các hợp chất khác để tăng cường sức chịu đựng của cây (ví dụ, như để phát triển hệ rễ tốt hơn, để chống lại được các điều kiện phát triển khắc nghiệt hơn). Các hợp chất khác này là, ví dụ,

các hợp chất điều biến các thụ thể etylen của cây, đáng lưu ý nhất là 1-metylxyclopropeno cũng đã biết là 1-MCP).

Các hợp chất có công thức Một có thể được đưa lên phần lá và quả của các cây để phòng trừ loài gây hại. Các hợp chất này sẽ tiếp xúc trực tiếp với loài gây hại, hoặc loài gây hại sẽ tiêu thụ thuốc trừ dịch hại khi chúng ăn lá, khối quả, hoặc nhựa chiết, mà các phần này chứa thuốc trừ dịch hại. Các hợp chất có công thức I cũng có thể được đưa vào đất, và khi dùng theo cách này, loài gây hại ăn rễ và thân có thể được kiểm soát. Rễ có thể hấp thụ hợp chất để đưa lên phần lá cây nhằm phòng trừ loài gây hại nhai và ăn nhựa ở phần nằm trên mặt đất.

Nhìn chung, đối với bả, thì bả được đặt trong đất nơi mà, ví dụ, mối có thể tiếp xúc với bả, và/hoặc bị bả hấp dẫn. Bả cũng có thể được đưa vào bề mặt nhà, (bề mặt ngang, đứng hoặc xiên) trong đó, ví dụ, kiến, mối, gián và ruồi, có thể tiếp xúc với, và/hoặc bị bả hấp dẫn. Bả có thể bao gồm hợp chất có công thức I.

Các hợp chất có công thức Một có thể được bao nang ở trong hoặc đặt trên bề mặt của viên nano. Kích thước viên nang có thể dao động từ kích cỡ nanomet (đường kính khoảng 100-900nm) đến kích cỡ micromet, đường kính khoảng 10-900 micromet).

Do trứng của một số loài gây hại có khả năng kháng thuốc trừ dịch hại nên có thể dùng lặp lại hợp chất có công thức Một để kiểm soát ấu trùng mới sinh.

Sự vận chuyển thuốc trừ dịch hại trong toàn thân cây có thể được ứng dụng để phòng trừ loài gây hại trên một phần của cây bằng cách đưa (Ví dụ, phun lên một khu vực) hợp chất có công thức I lên phần khác của cây. Ví dụ, việc kiểm soát côn trùng ăn lá có thể được kiểm soát bằng cách tưới nhỏ giọt hoặc tưới theo rãnh, bằng cách xử lý đất bằng cách làm sạch đất trước và sau khi trồng hoặc bằng cách xử lý hạt của cây trước khi trồng.

Việc xử lý hạt có thể được áp dụng cho tất cả các loại hạt, bao gồm hạt từ đó nảy mầm thành cây chuyển gen biểu hiện các tính trạng đặc biệt. Các ví dụ đại diện bao gồm các hạt biểu hiện độc đối với các động loài gây hại không xương sống, như *Bacillus thuringiensis* hoặc các độc tố trừ sâu khác, các hạt biểu hiện tính kháng thuốc diệt cỏ, như hạt "Roundup Ready", hoặc các hạt có gen ngoại lai "xếp chồng" biểu hiện độc tính trừ sâu, kháng thuốc diệt cỏ, tăng cường dinh dưỡng, tính kháng sự khô cằn, hoặc các tính trạng có lợi bất kỳ khác. Hơn nữa, việc xử lý hạt bằng các hợp chất có công thức Một còn có thể làm tăng cường khả năng chống chịu của cây đối với các điều kiện sinh trưởng khắc

nghiệt. Điều này giúp cho cây khỏe hơn, mau lớn hơn, có thể dẫn đến năng suất cao hơn ở thời điểm thu hoạch. Nhìn chung, khoảng 1g đến 500g hợp chất có công thức Một trên 100000 hạt có thể tạo ra các đặc tính tốt, với lượng từ 10g đến 100g trên 100000 hạt có thể tạo ra đặc tính tốt hơn, và từ 25g đến 75g trên 100000 hạt có thể tạo ra các đặc tính tốt hơn nữa.

Dễ dàng thấy rõ là các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng trên, trong, hoặc xung quanh các cây cải biển gen để biểu hiện các tính trạng đặc biệt, như *Bacillus thuringiensis h*oặc độc tố trừ sâu khác, hoặc các cây biểu hiện tính kháng thuốc diệt cỏ, hoặc các cây có gen ngoại lai "xếp chồng" biểu hiện độc tố trừ sâu, tính kháng thuốc diệt cỏ, tăng cường dinh dưỡng, hoặc các tính trạng có lợi bất kỳ khác.

Các hợp chất có công thức Một có thể được sử dụng để kiểm soát vật ký sinh trong và vật ký sinh ngoài trong lĩnh vực thú y hoặc trong lĩnh vực bảo vệ động vật không phải là người. Các hợp chất có công thức Một được dùng, như theo đường miệng ở dạng, ví dụ, viên nén, viên nang, thuốc uống, hạt, đường dùng qua da ở dạng, ví dụ, ngâm, phun, rửa, bôi và lau và đường dùng ngoài đường tiêu hoá ở dạng, ví dụ, tiêm.

Các hợp chất có công thức Một cũng có thể được dùng thuận tiện trong việc bảo vệ vật nuôi, ví dụ, ngựa, gia súc, cừu, lợn, gà, và ngỗng. Chúng cũng có thể được dùng thuận tiện cho thú cưng như, ngựa, chó và mèo. Loài gây hại cụ thể để kiểm soát có thể là bọ chét và bét gây khó chịu choCác động vật này. Chế phẩm thích hợp được dùng cho động vật theo đường miệng bằng cách uống nước hoặc cho ăn. Liều và dạng chế phẩm thích hợp tùy thuộc vào loài.

Các hợp chất có công thức Một cũng có thể được sử dụng để kiểm soát giun sán, đặc biệt là trong đường ruột, ở các động vật đã liệt kê ở trên.

Các hợp chất có công thức Một cũng có thể được dùng trong các phương pháp điều trị trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chế phẩm dùng qua đường miệng ở dạng, ví dụ, viên nén, viên nang, thuốc uống, hạt, và đường dùng qua da.

Các loài gây hại trên thế giới khi di trú tới các môi trường mới (đối với các loài gây hại như vậy) và sau đó trở thành các loài xâm lấn mới trong các môi trường mới này. Các hợp chất có công thức Một cũng có thể áp dụng được trên các loài xâm lấn mới như vậy để kiểm soát chúng trong môi trường mới như vậy.

Các hợp chất có công thức Một cũng có thủ được áp ọụng ở khu vực mà ở đó các thực vật, như cây trồng phát triển (ví dụ, trước khi trồng, đang trồng, trước khi thu hoạch) và ở đó có mức độ thấp (thậm chí thực tế không có mặt) các

loài gây hại có thể gây hại về mặt thương mại choCác cây như vậy. Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trog các vùng như vậy là có lợi cho các thực vật đang phát triển trong vùng này. Các lợi ích như vậy, có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cải thiện sức khỏe của thực vật, cải thiện hiệu suất thực vật (ví dụ, nâng cao sinh khối và/hoặc nâng cao hàm lượng các thành phần có giá trị), cải thiện sức sống của thực vật (ví dụ, cải thiện sự tăng trưởng thực vật và/hoặc lá xanh), cải thiện chất lượng của thực vật (ví dụ, cải thiện hàm lượng hoặc thành phần của các thành phần nhất định), và cải thiện khả năng chịu đựng với áp lực phi sinh học và/hoặc sinh học của thực vật.

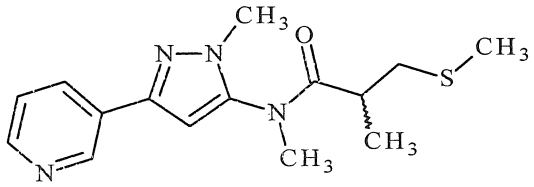
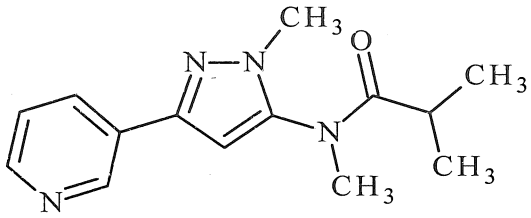
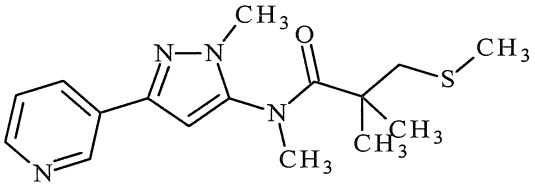
Trước khi thuốc trừ dịch hại có thể được sử dụng hoặc bán trên thị trường, các thuốc trừ dịch hại này phải qua quá trình đánh giá lâu dài bởi nhiều cơ quan chính quyền (địa phương, khu vực, bang, quốc gia và quốc tế). Số liệu mà cơ quan quản lý yêu cầu là rất lớn và sẽ được chuẩn bị và đệ trình bởi người đăng ký sản phẩm hoặc bởi một bên thứ ba được ủy quyền đăng ký sản phẩm, thường bằng cách sử dụng máy tính kết nối với trang web điện tử toàn cầu (World Wide Web). Sau đó, các cơ quan quản lý sẽ xem xét số liệu này và nếu thấy rằng độ an toàn được đảm bảo, thì sẽ cấp chứng nhận đăng ký sản phẩm cho người sử dụng hoặc người bán tiềm năng. Sau đó, ở nơi mà việc đăng ký sản phẩm được công nhận và xác minh, người sử dụng và người bán có thể sử dụng hoặc bán các thuốc trừ dịch hại này.

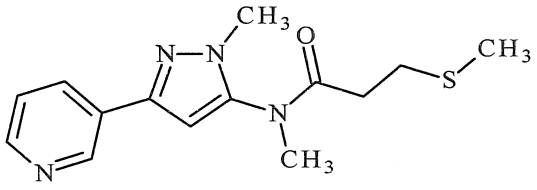
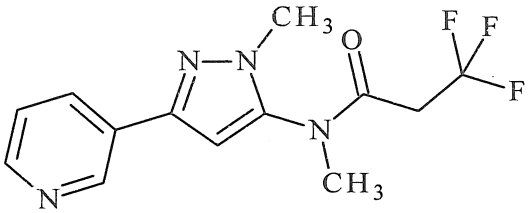
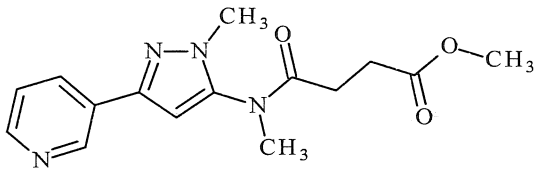
Hợp chất có công thức Một có thể được thử nghiệm để xác định hiệu quả của nó đối với các loài gây hại. Hơn thế nữa, phương thức nghiên cứu tác động có thể được thực hiện để xác định xem hợp chất theo sáng chế có cơ chế tác động khác với các thuốc trừ dịch hại khác hay không. Sau đó, các dữ liệu nghiên cứu này có thể được công bố rộng rãi, như bằng internet, cho bên thứ ba.

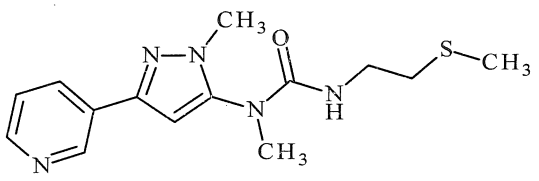
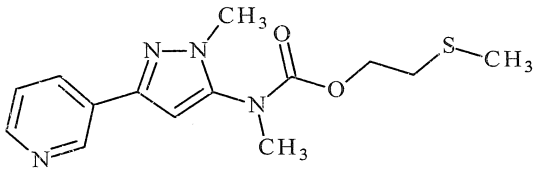
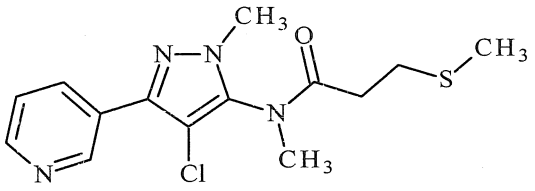
Các tiêu đề trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích thuận tiện mà không phải được sử dụng để giải thích phần bất kỳ trong bản mô tả này.

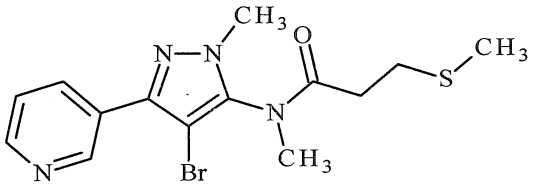
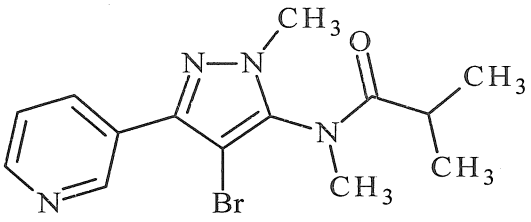
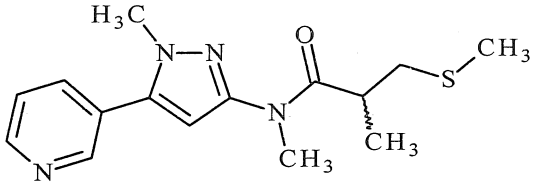
Phần Bảng

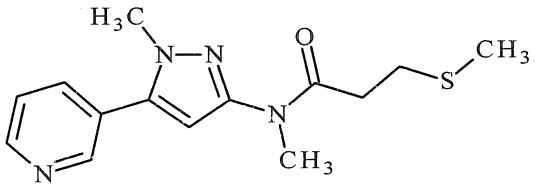
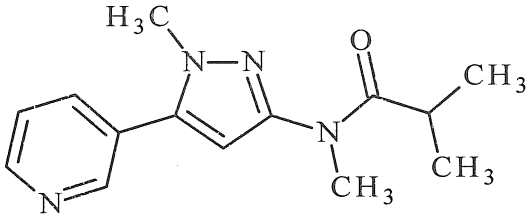
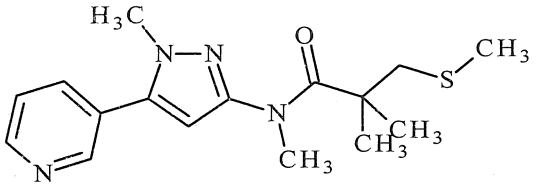
Bảng 1: Số hợp chất, Hình thái, và cấu trúc

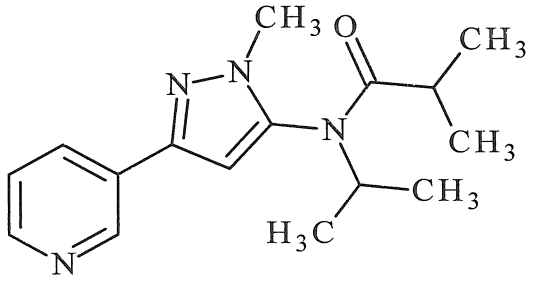
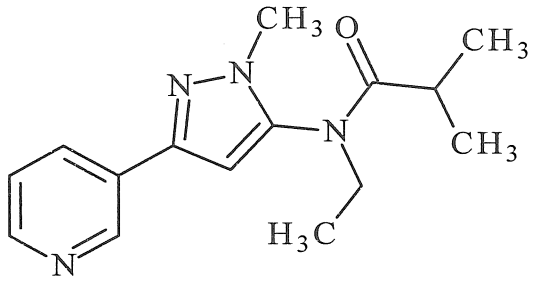
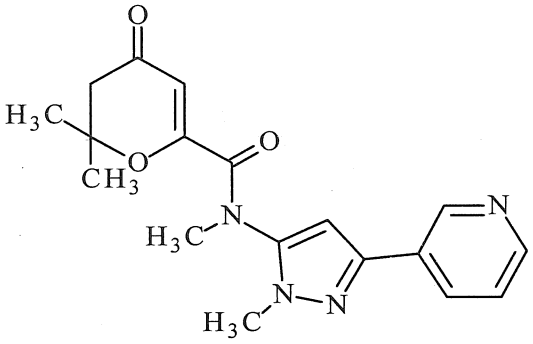
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
1	Gôm màu vàng	
2	Chất rắn màu vàng	
3	Gôm màu vàng	

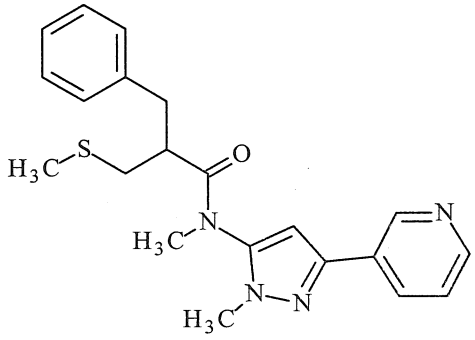
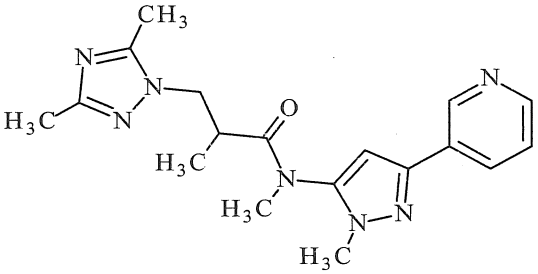
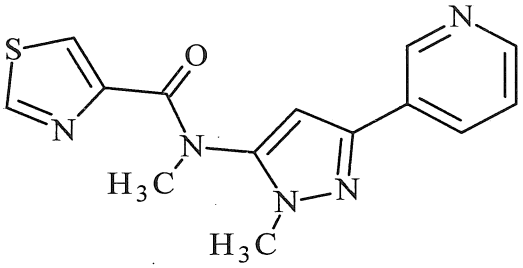
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
4	Dầu màu vàng	
5	Dầu màu vàng	
6	Gôm màu vàng	

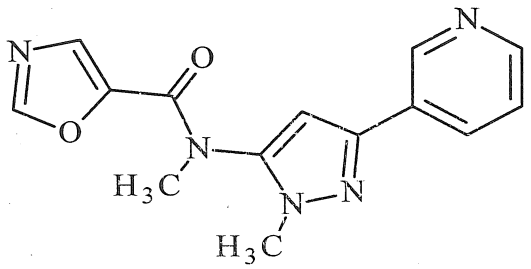
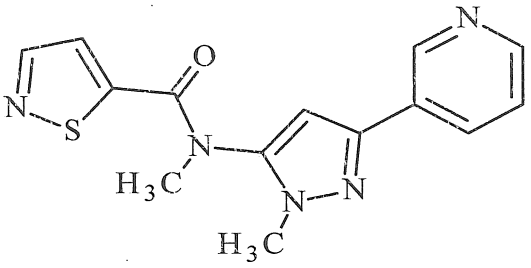
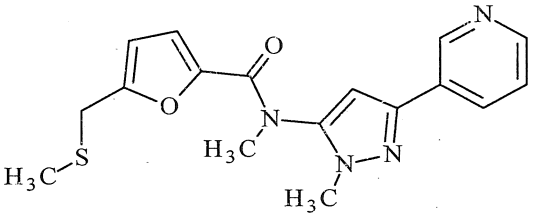
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
7	Gôm màu vàng	
8	Gôm màu vàng	
9	Gôm màu be	

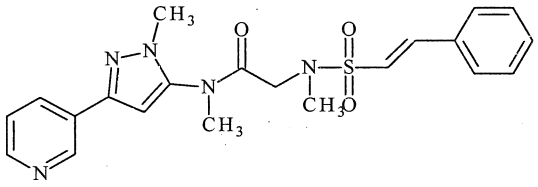
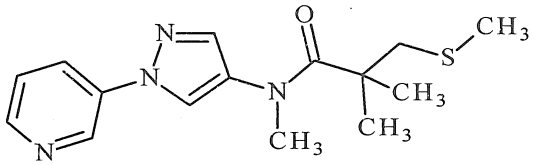
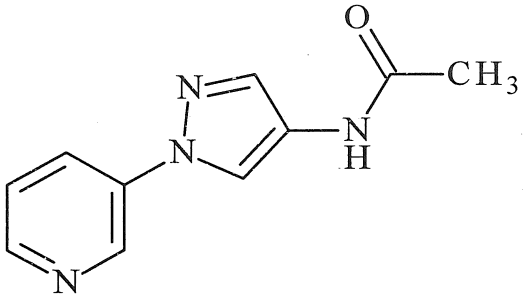
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
10	Gôm không màu	
12	Thủy tinh không màu	
18	Dầu màu nâu	

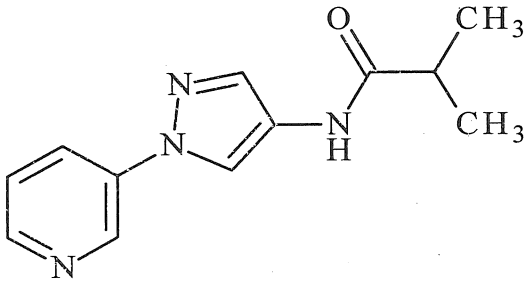
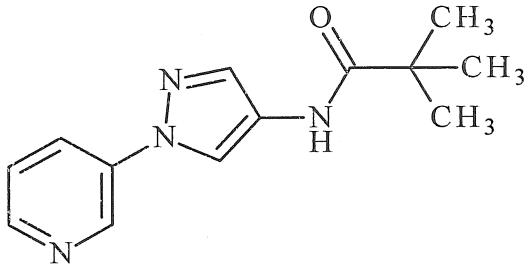
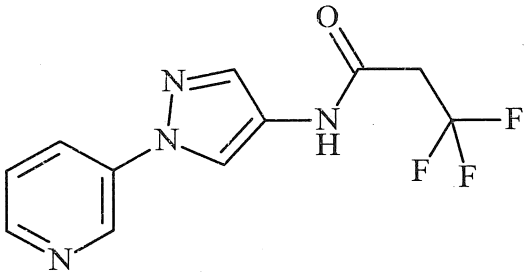
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
19	Dầu màu vàng	
20	Dầu màu vàng	
21	Dầu màu vàng	

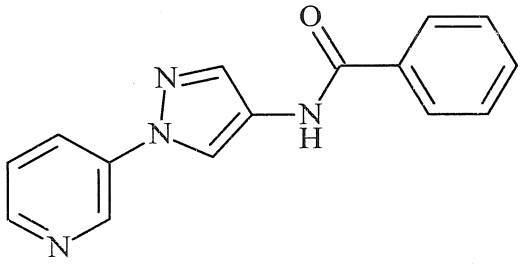
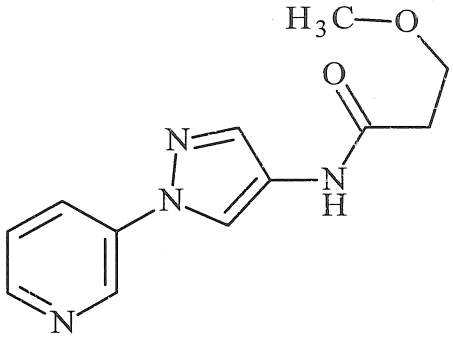
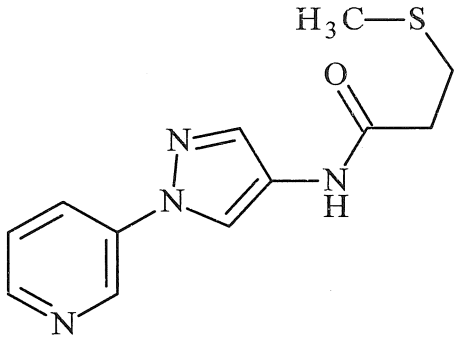
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
22	Dầu trong	
23	Dầu trong	
24		

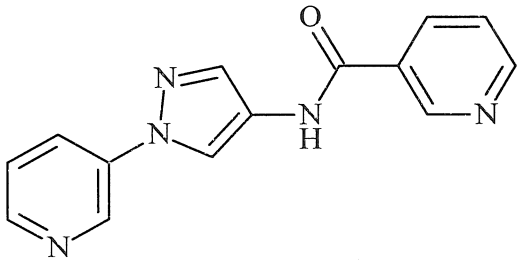
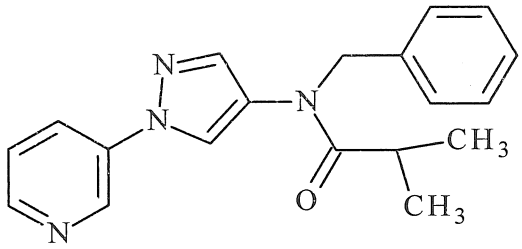
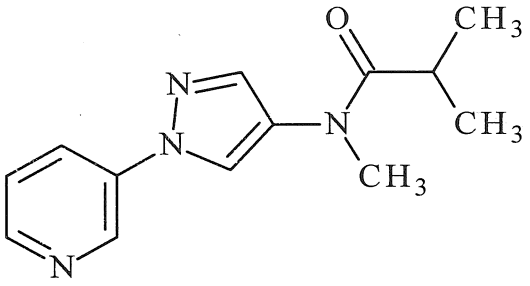
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
25		
26		
27		

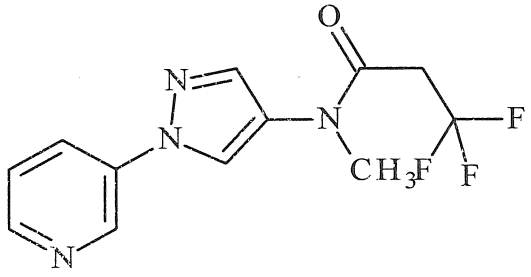
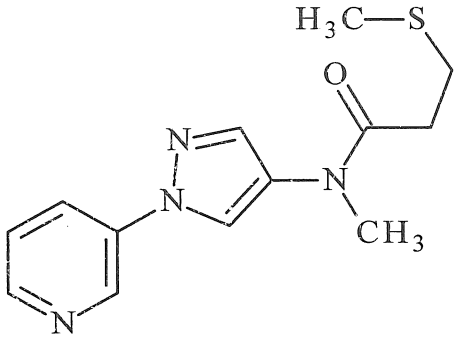
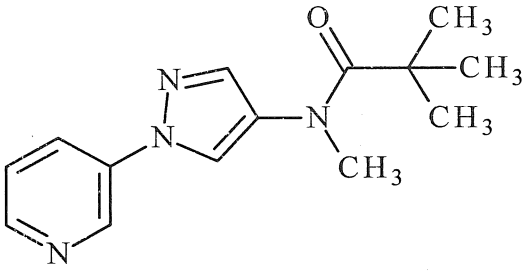
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
28		
29		
30		

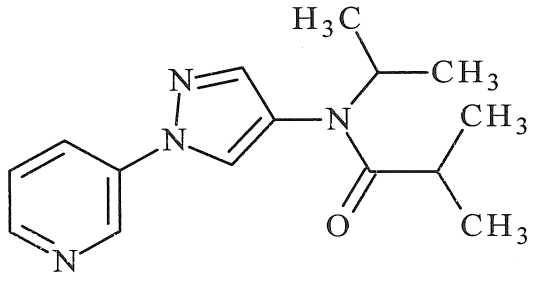
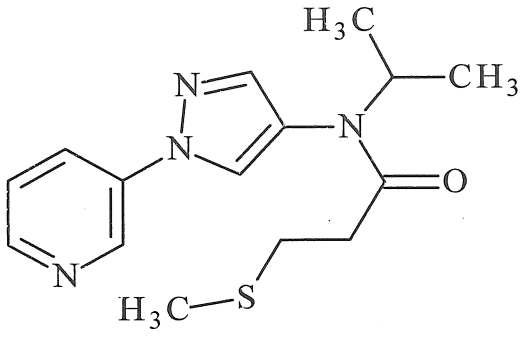
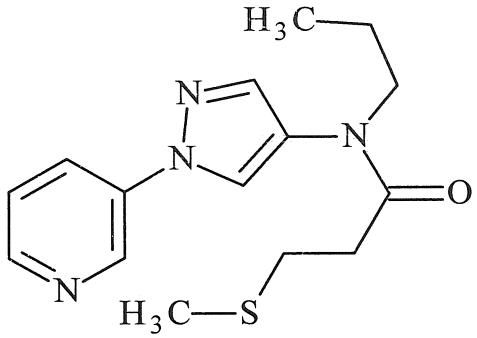
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
31		
32	Si rô vàng	
33	Chất rắn màu nâu	

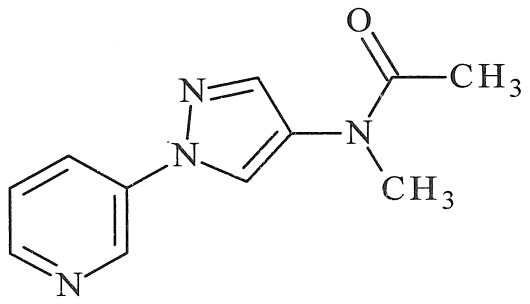
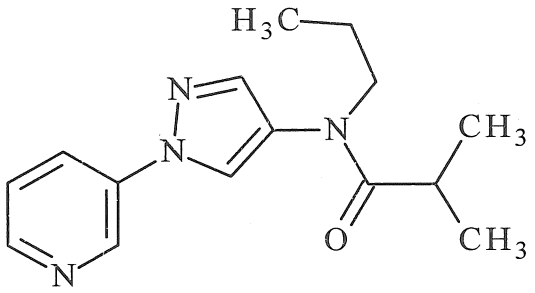
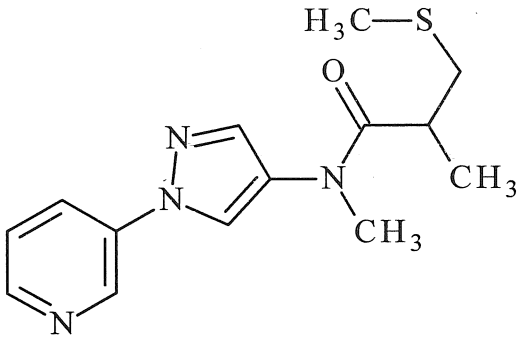
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
34	Chất rắn màu trắng nhờ	
35	Chất rắn màu trắng nhờ	
36	Chất rắn màu trắng nhờ	

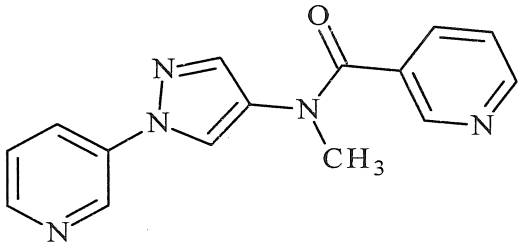
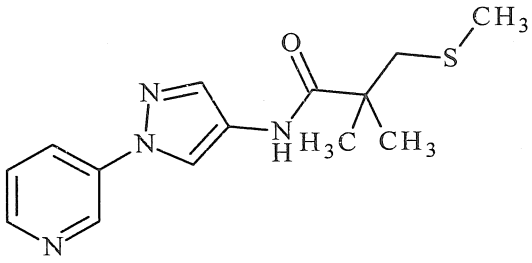
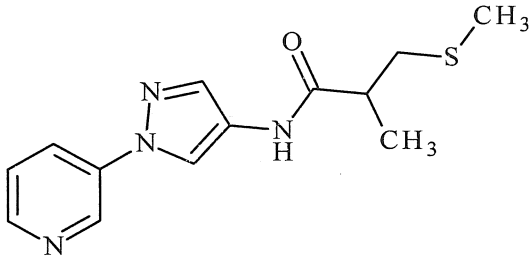
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
37	Chất rắn màu trắng	
38	Chất rắn màu trắng nhờ	
39	Chất rắn màu trắng	

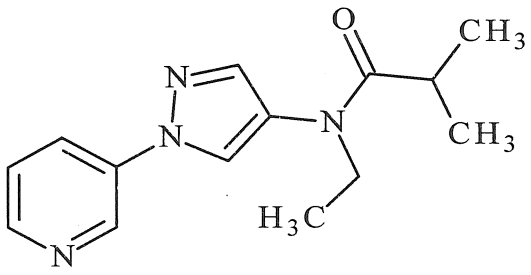
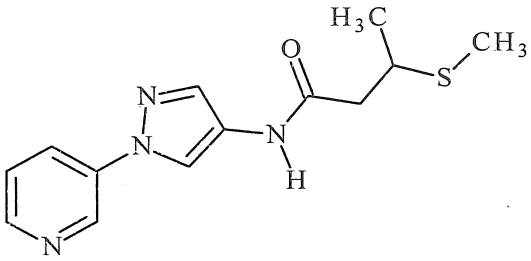
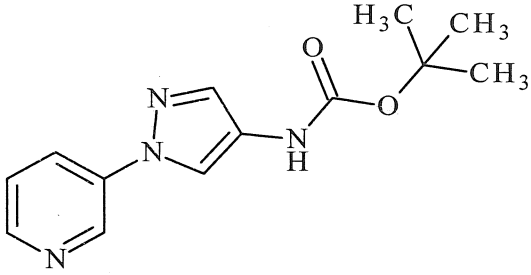
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
40	Chất rắn màu vàng nhợt	
41	Chất đặc màu nâu	
42	Chất bán rắn màu vàng nhợt	

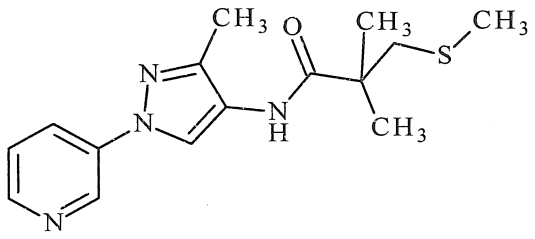
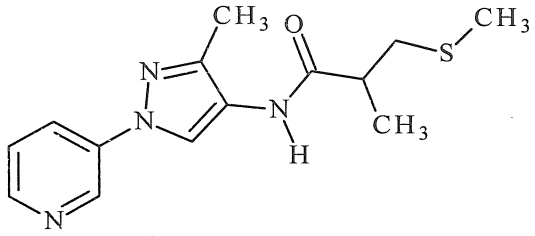
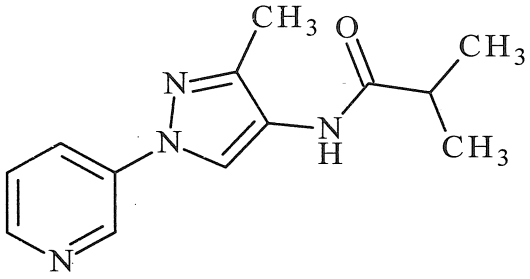
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
43	Chất rắn màu vàng nhợt	
44	Chất rắn màu trắng	
45	Chất đặc màu nâu	

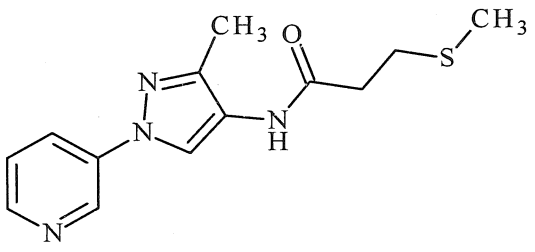
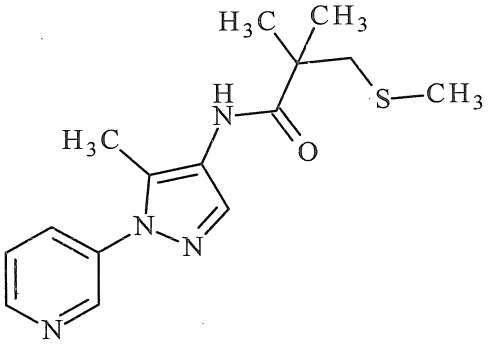
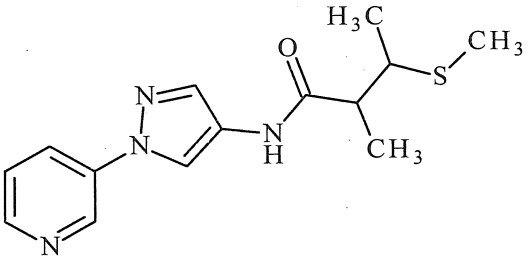
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
46	Chất đặc màu vàng nhợt	
47	Chất đặc màu vàng nhợt	
48	Chất đặc màu xanh lá cây nhợt	

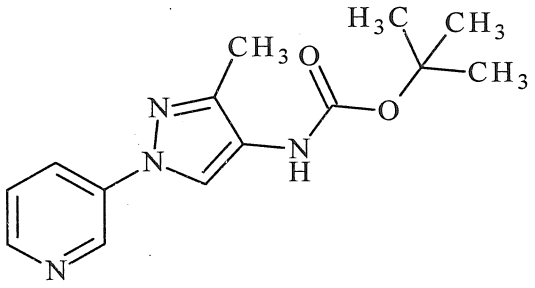
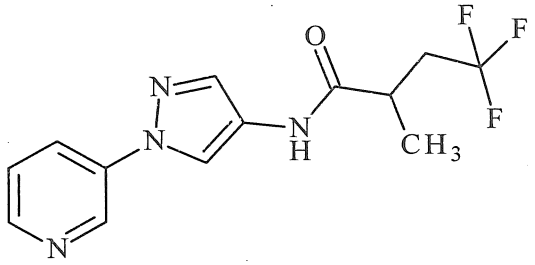
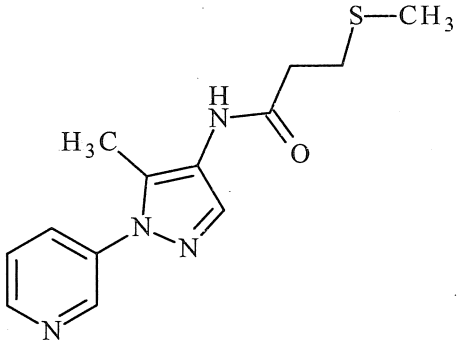
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
49	Chất rắn màu vàng nhợt	
50	Chất đặc màu nâu	
51	Chất đặc màu vàng nhợt	

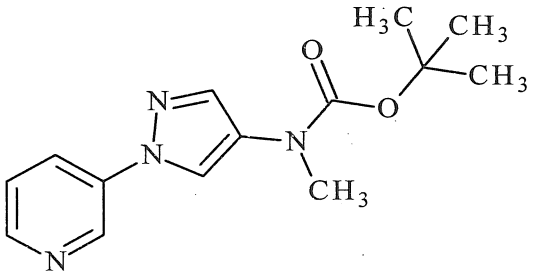
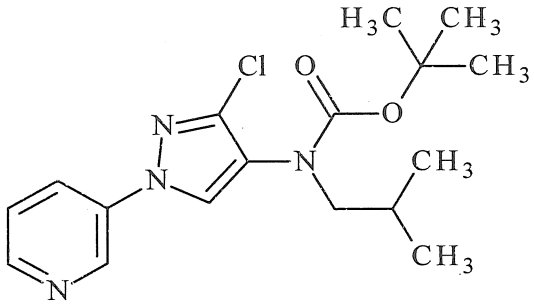
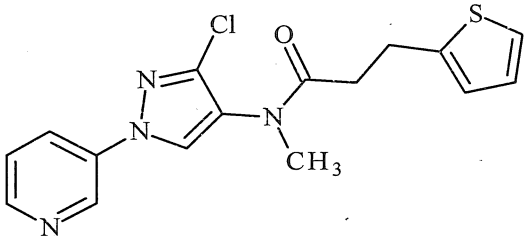
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
52	Chất rắn màu nâu vàng	
53	Chất rắn màu trắng	
54	Dầu trong	

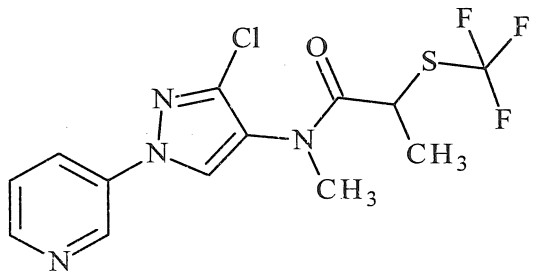
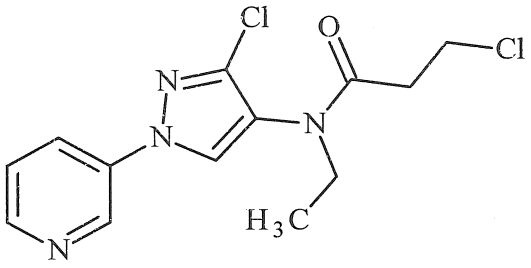
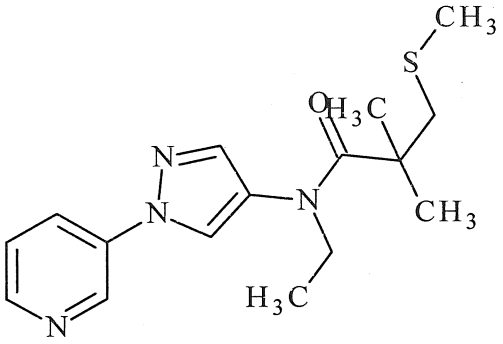
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
55	Chất bán rắn màu trắng	
56	Chất rắn màu nâu	
57	Chất rắn màu trắng	

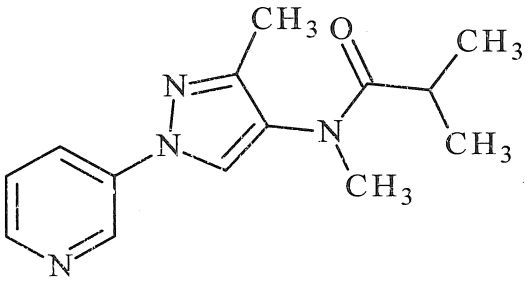
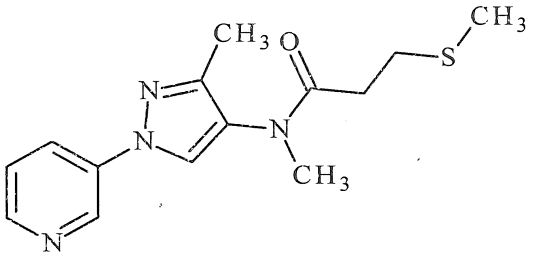
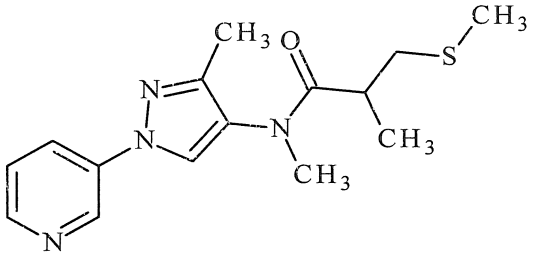
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
58	Dầu trong	
59	Chất rắn màu trắng	
60	Chất rắn màu trắng	

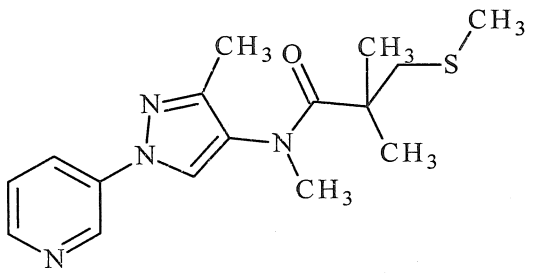
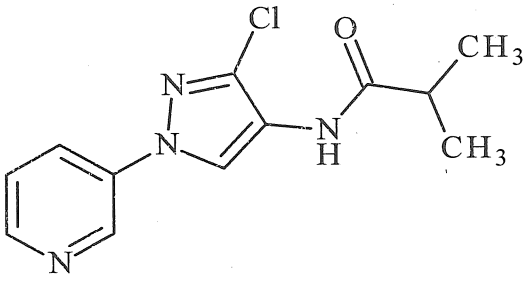
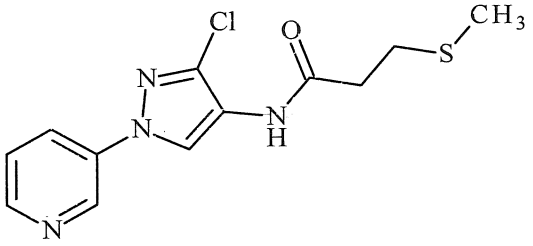
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
61	Chất rắn màu vàng nhạt	
62	Dầu trong	
63	Chất rắn màu vàng nhạt	

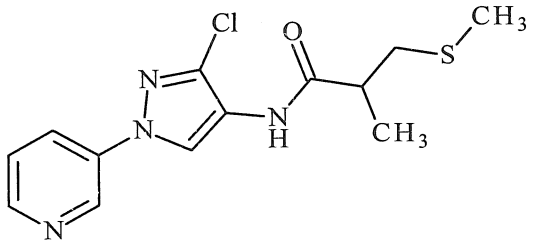
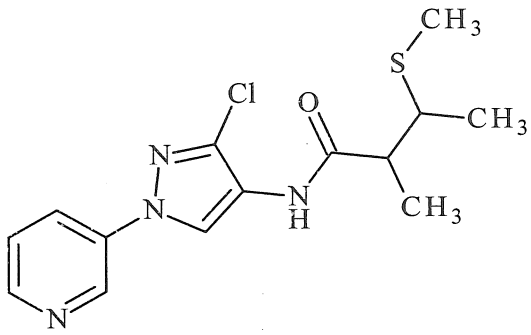
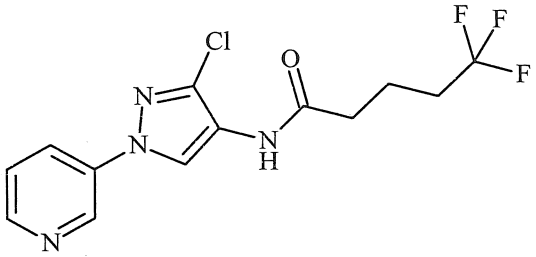
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
64	Chất rắn màu trắng	
65	Chất rắn màu trắng	
66	Chất bán rắn màu trắng	

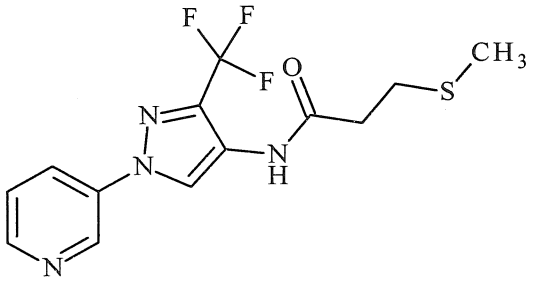
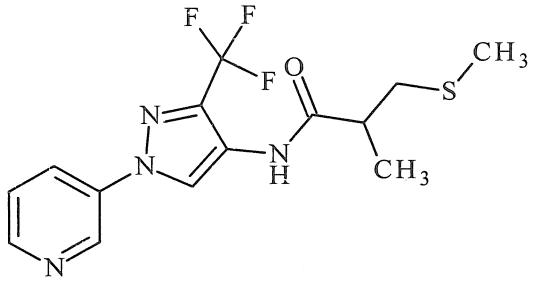
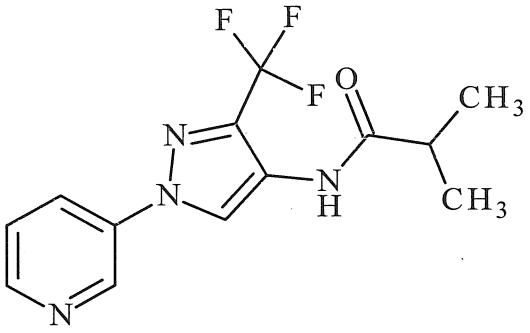
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
67	Chất bán rắn màu vàng	
68	Dầu trong	
69	Dầu màu nâu đậm	

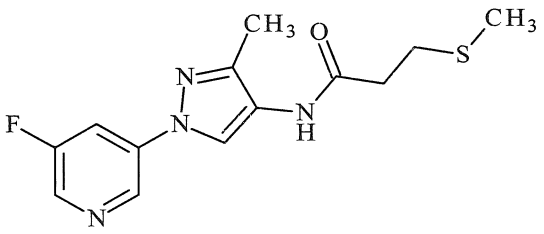
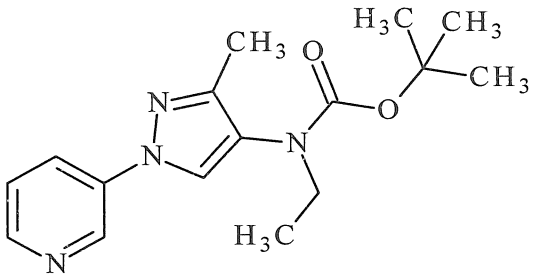
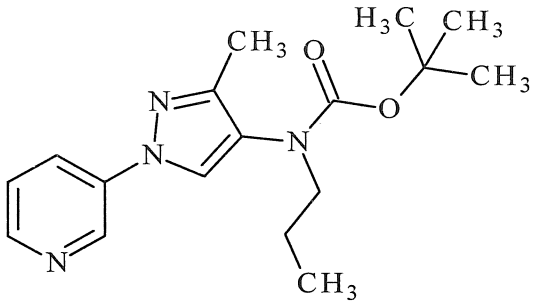
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
70	Dầu nhớt màu vàng nhợt	
71	Chất rắn màu trắng	
72	Chất bán rắn màu trắng	

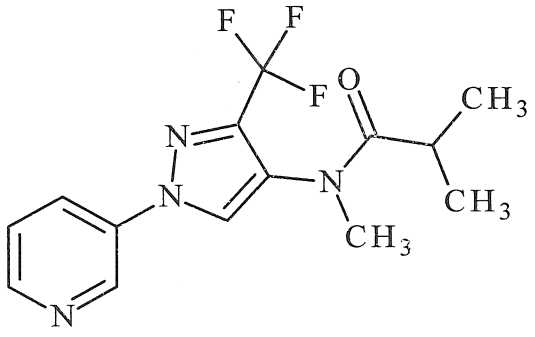
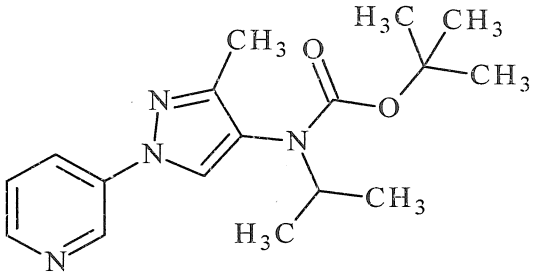
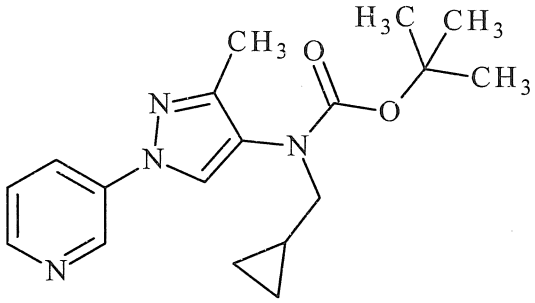
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
73	Chất bán rắn màu trắng	
74	Dầu trong	
75	Chất bán rắn màu trắng	

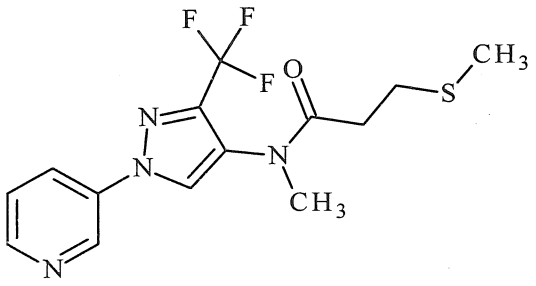
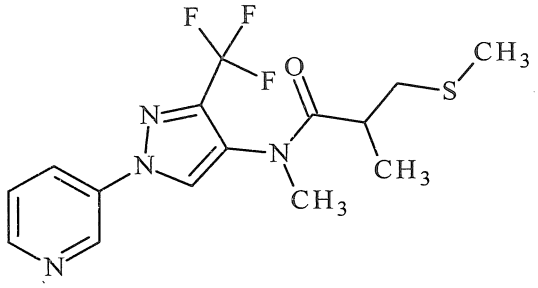
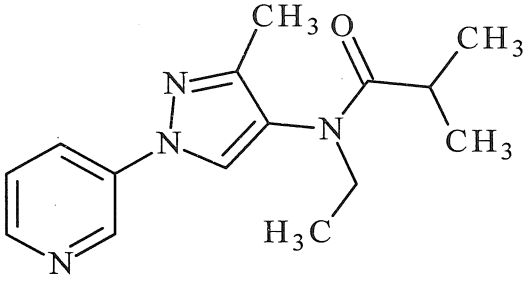
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
76	Dầu trong	
77	Chất rắn màu trắng	
78	Chất rắn màu trắng	

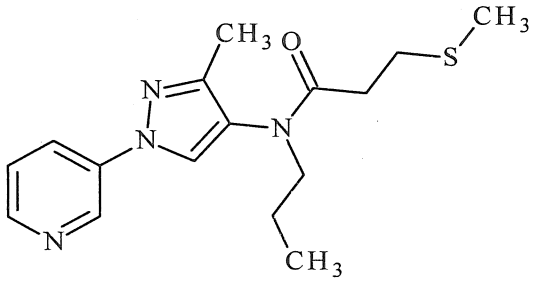
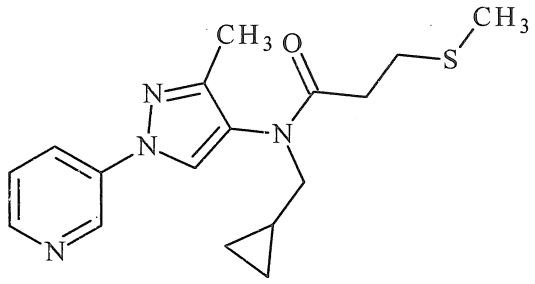
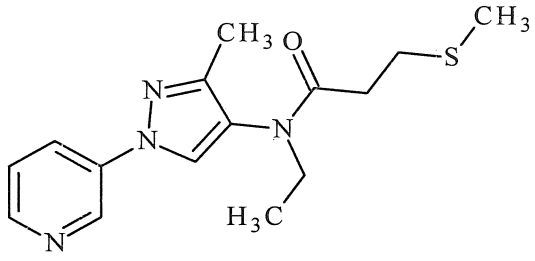
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
79	Chất rắn màu trắng	
80	Chất rắn màu trắng	
81	Chất rắn màu trắng	

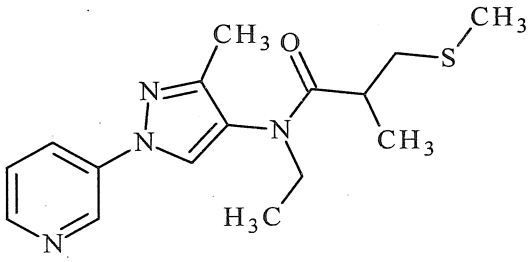
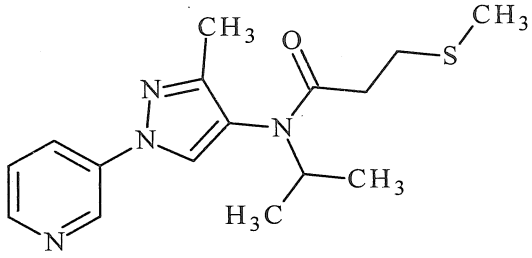
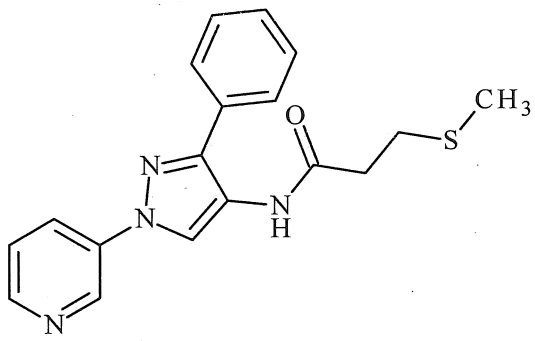
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
82	Chất rắn màu trắng	
83	Chất rắn màu trắng	
84	Chất rắn màu trắng	

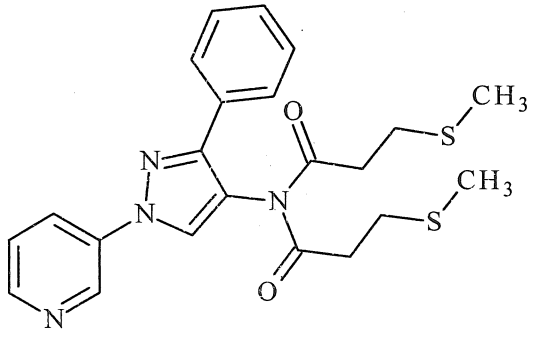
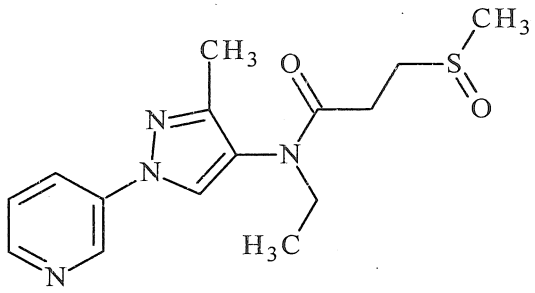
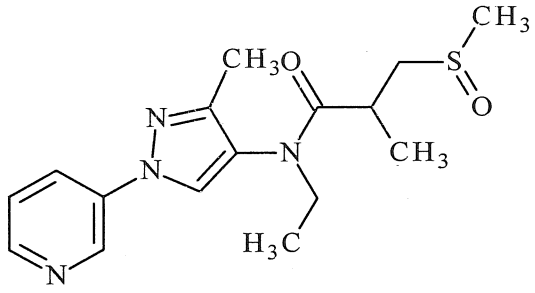
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
85	Chất rắn màu trắng nhờ	
86	Chất rắn màu vàng	
87	Chất rắn màu vàng	

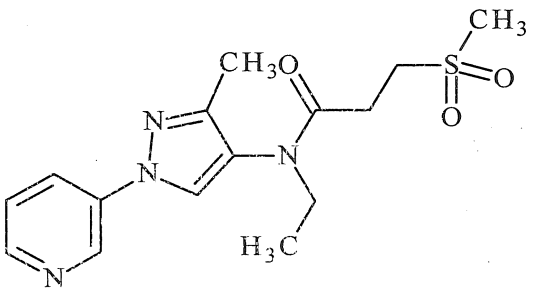
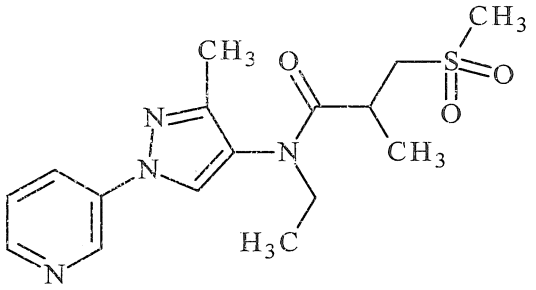
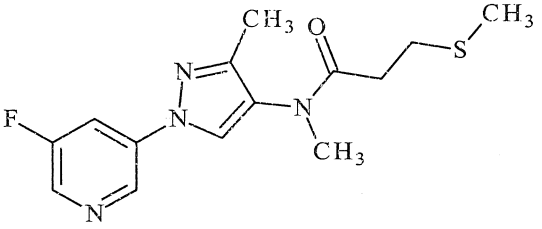
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
88	Chất rắn màu trắng	
89	Chất rắn màu trắng	
90	Dầu trong	

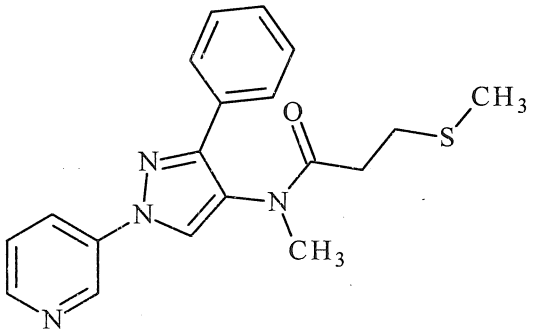
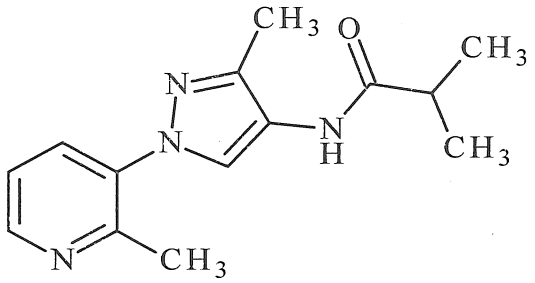
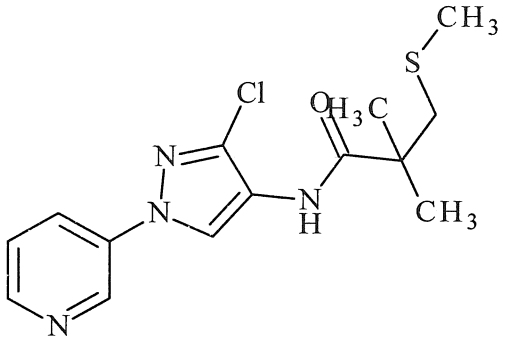
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
91	Dầu màu vàng nhạt	
92	Dầu màu vàng nhạt	
93	Chất rắn màu trắng	

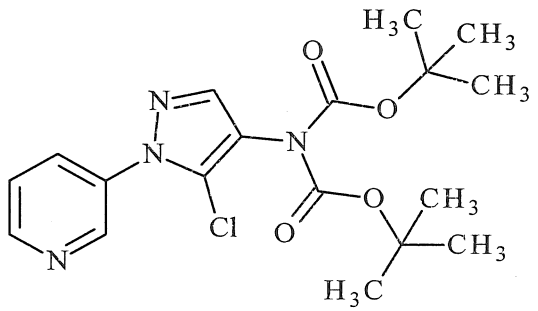
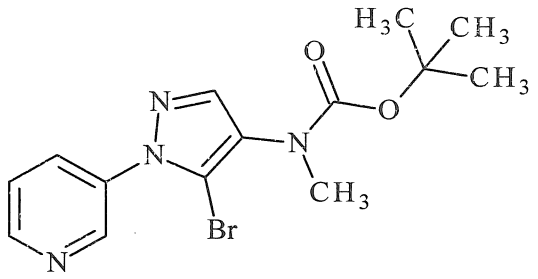
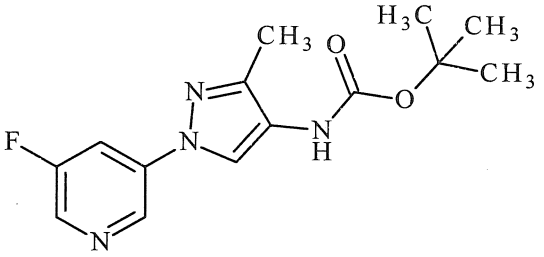
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
94	Dầu trong	
95	Dầu trong	
96	Chất rắn màu vàng	

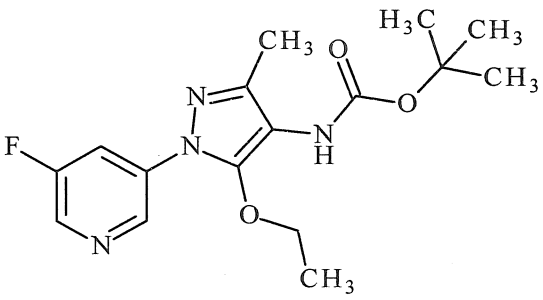
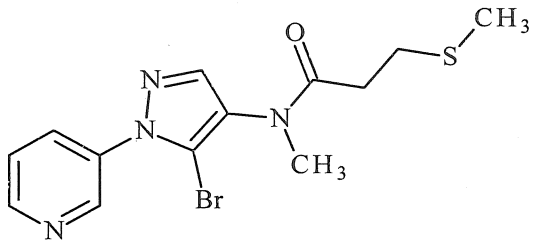
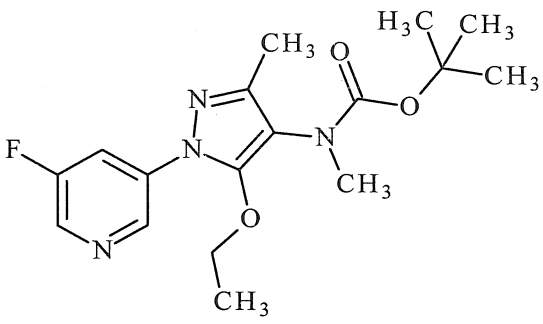
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
97	Dầu màu vàng	
98	Dầu màu vàng	
99	Chất rắn màu vàng	

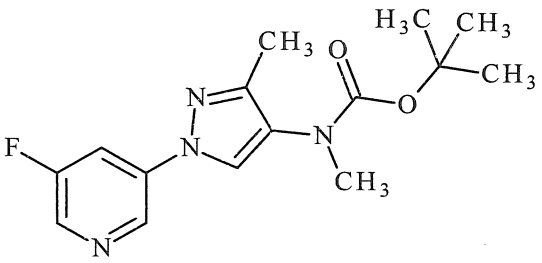
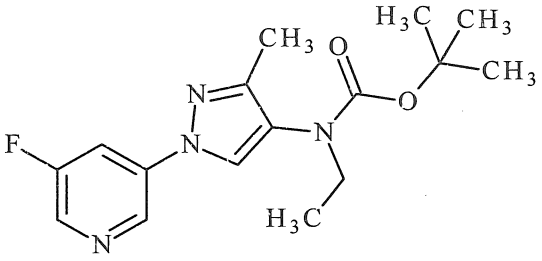
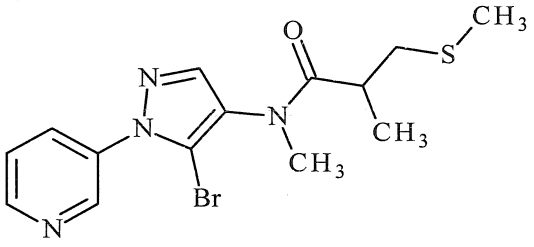
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
100	Dầu trong	
101	Dầu trong	
102	Dầu trong	

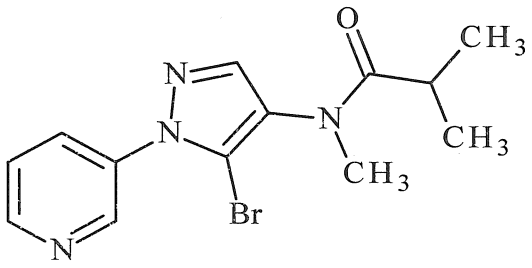
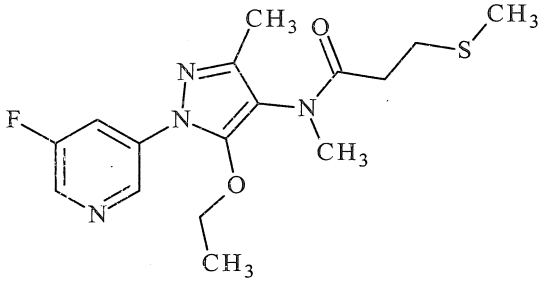
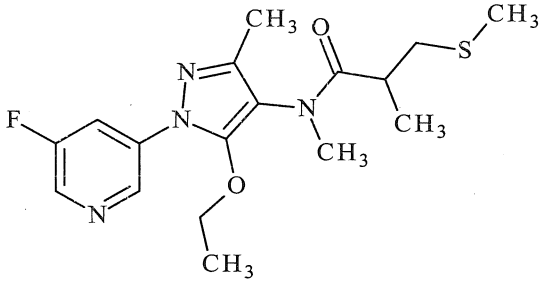
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
103	Dầu trong	
104	Dầu màu vàng nhạt	
105	Chất rắn màu trắng nhờ	

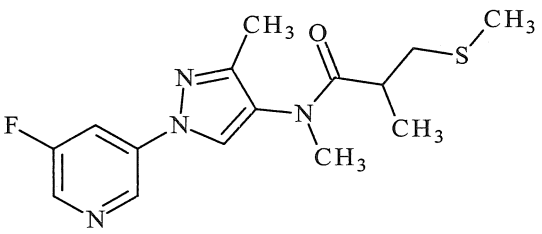
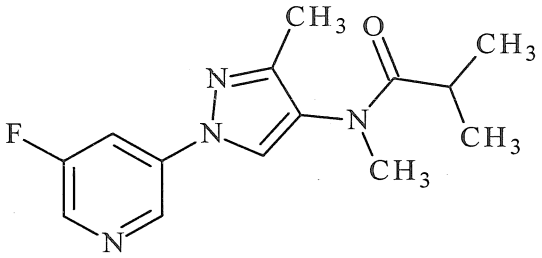
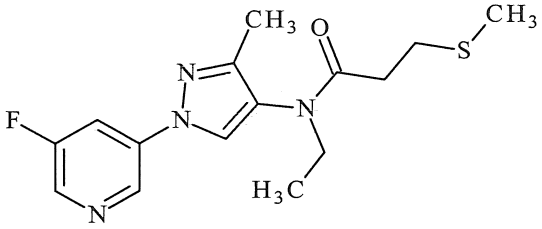
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
106	Dầu màu vàng nhạt	
107	Chất rắn màu trắng	
108	Dầu trong	

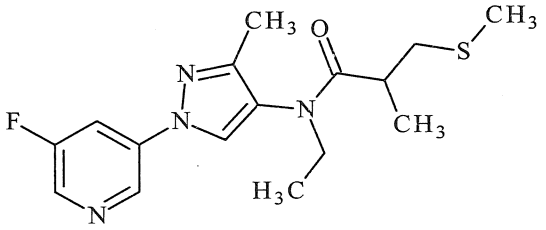
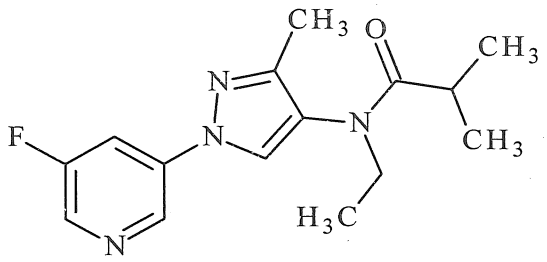
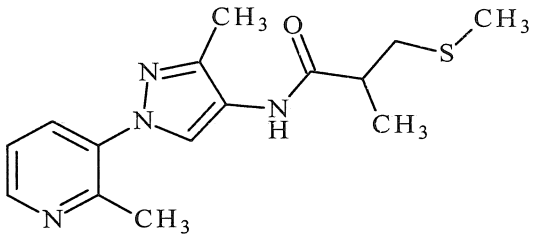
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
109	Chất rắn màu vàng	
110	Dầu màu nâu	
111	Chất rắn màu vàng	

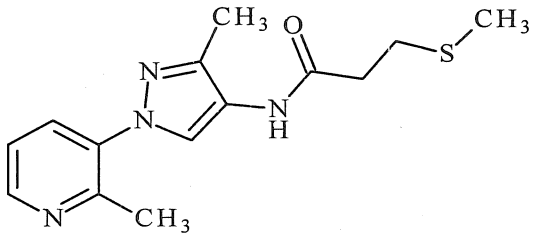
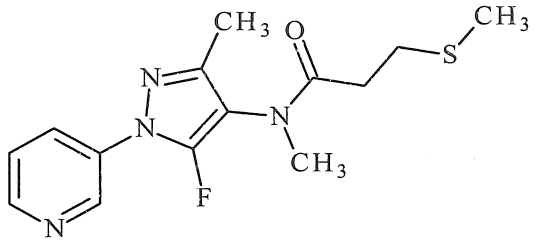
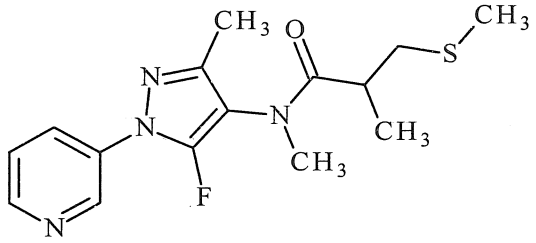
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
112	Dầu màu nâu	
113	Dầu màu vàng	
114	Dầu màu nâu	

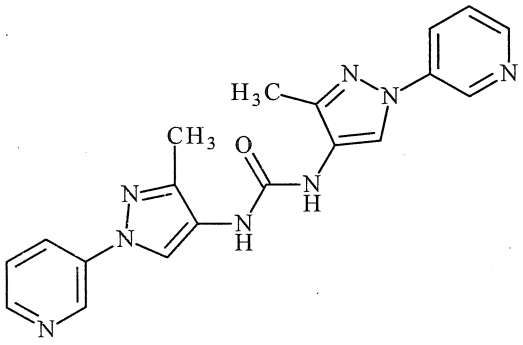
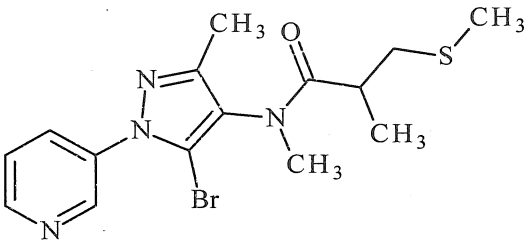
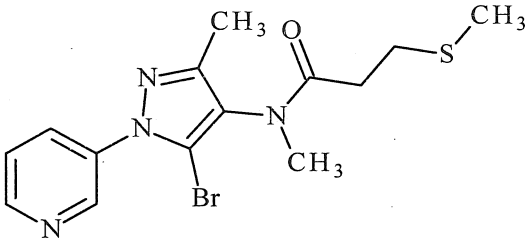
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
115	Chất rắn màu nâu nhạt	
116	Chất rắn màu vàng	
117	Dầu màu vàng	

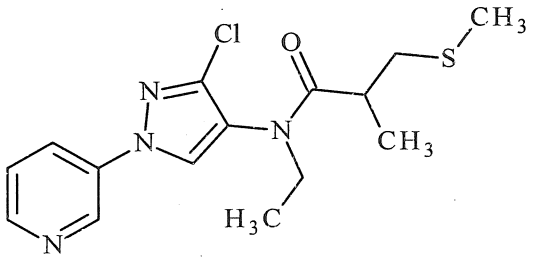
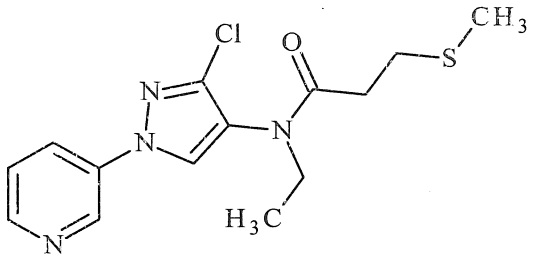
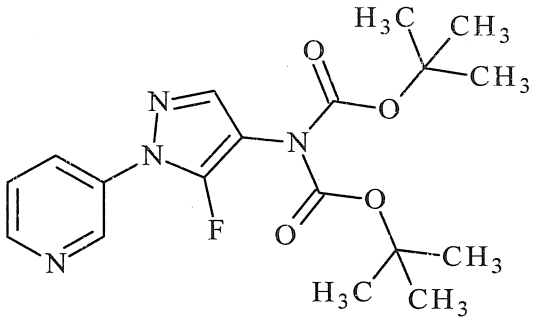
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
118	Dầu màu nâu	
119	Dầu màu nâu	
120	Dầu màu nâu	

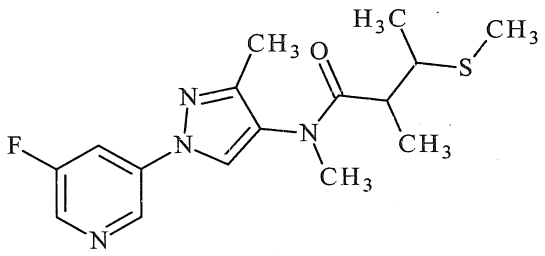
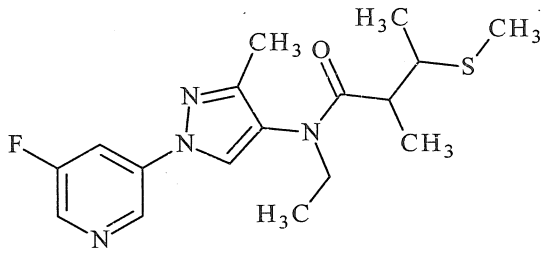
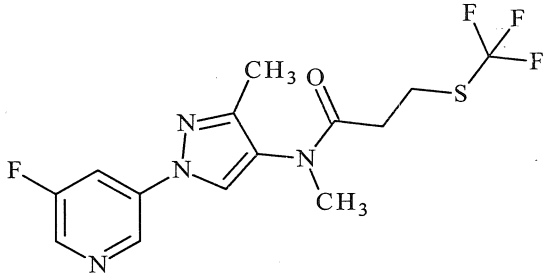
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
121	Chất rắn màu trắng nhờ	
122	Chất rắn màu vàng nhạt	
123	Dầu trong	

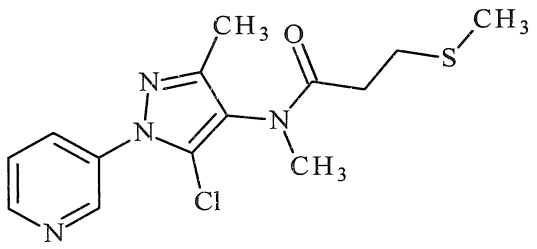
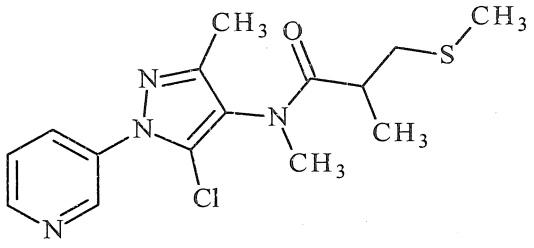
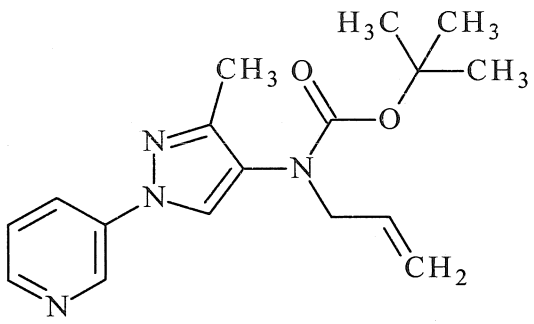
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
124	Chất rắn màu vàng	
125	Chất rắn màu trắng	
126	Dầu màu vàng	

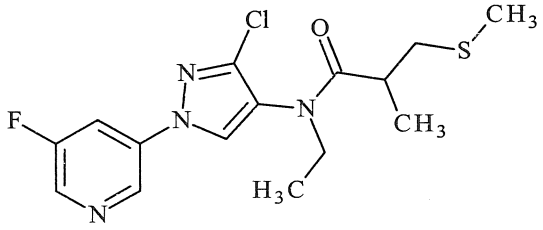
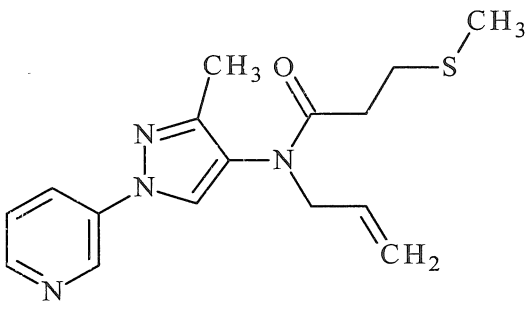
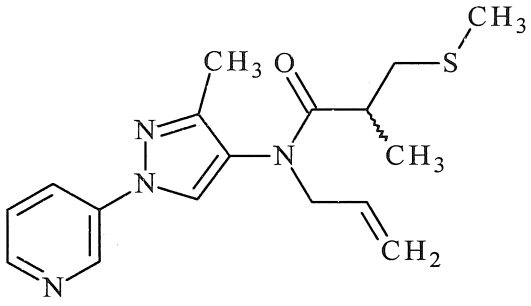
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
127	Dầu màu vàng	
128	Dầu màu vàng nê ông	
129	Dầu màu vàng nê ông	

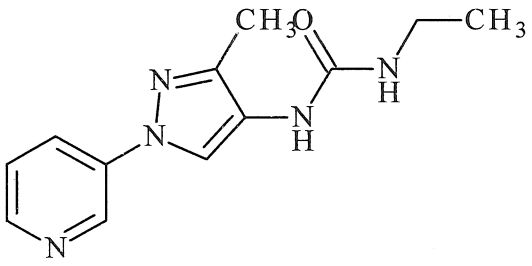
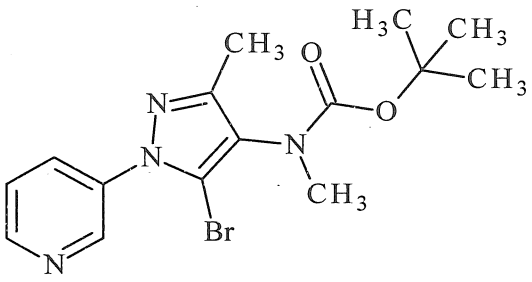
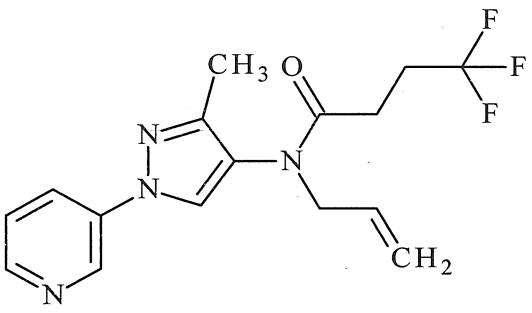
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
130	Chất rắn màu hồng	
131	Dầu màu đỏ	
132	Dầu màu vàng	

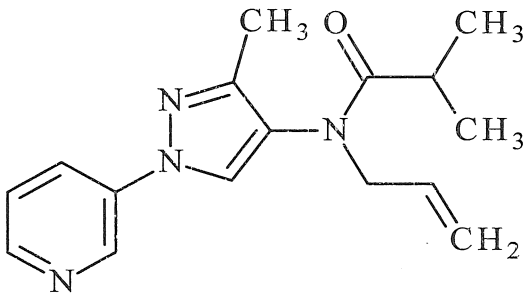
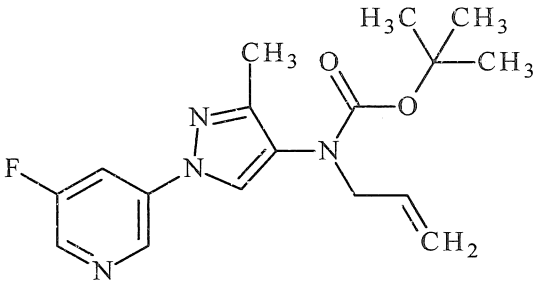
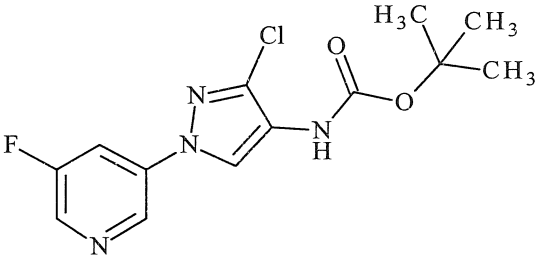
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
133	Dầu màu vàng	
134	Dầu trong	
135	Chất rắn màu trắng nhờ	

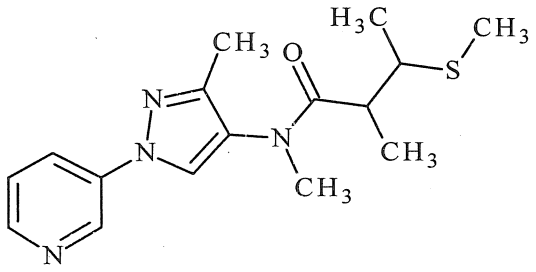
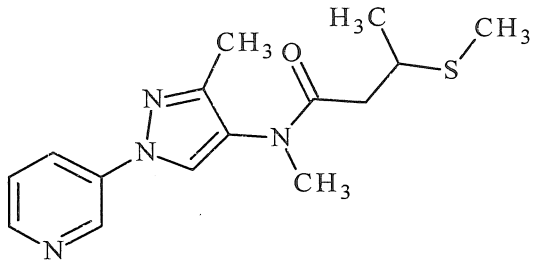
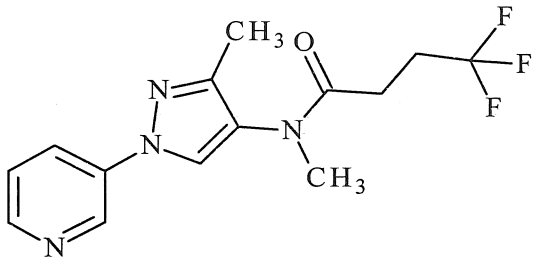
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
136	Dầu màu vàng	
137	Dầu màu vàng	
138	Dầu màu vàng	

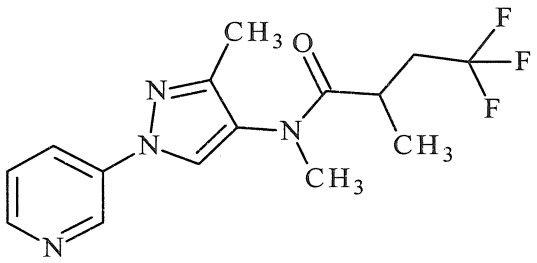
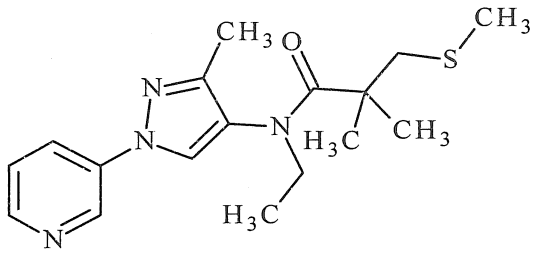
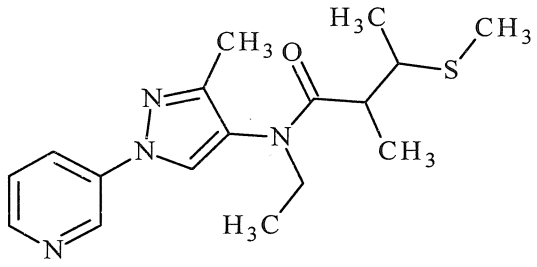
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
139	Dầu màu vàng nhạt	
140	Màu vàng nhạt	
141	Chất rắn màu vàng nhạt	

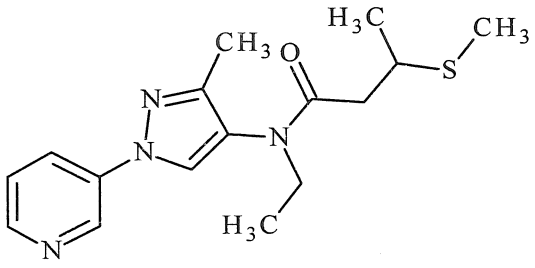
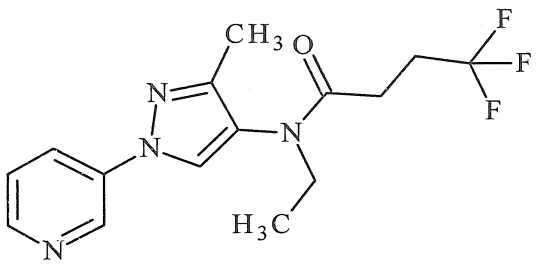
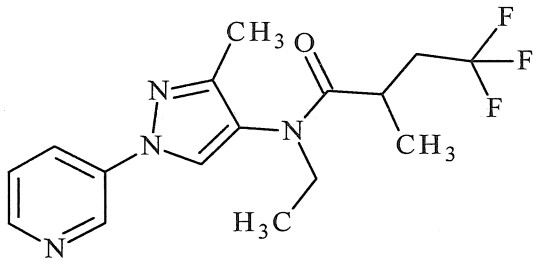
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
142	Dầu trong	
143	Dầu không màu	
144	Dầu không màu	

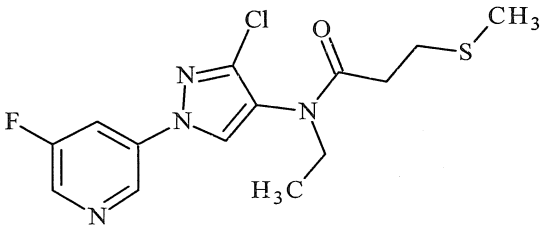
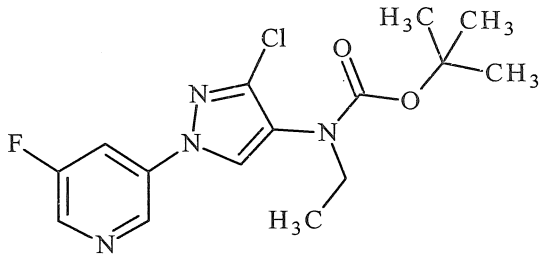
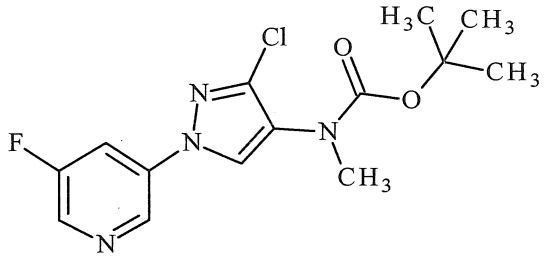
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
145	Chất rắn màu trắng	
146	Dầu màu xám	
147	Dầu không màu	

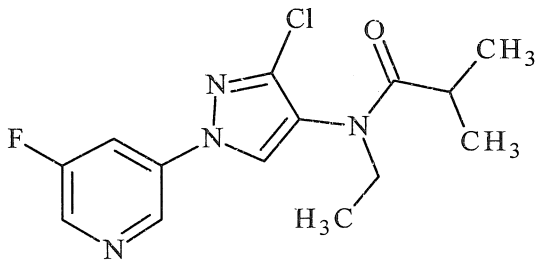
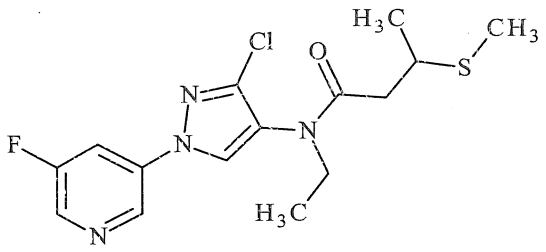
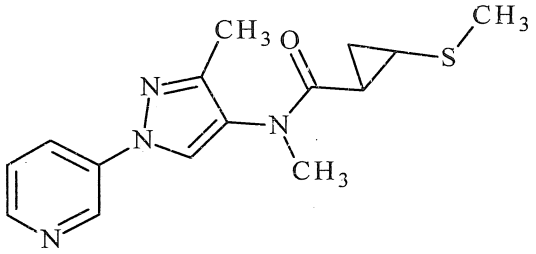
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
148	Chất rắn màu trắng	
149	Chất rắn màu vàng	
150	Chất rắn màu trắng	

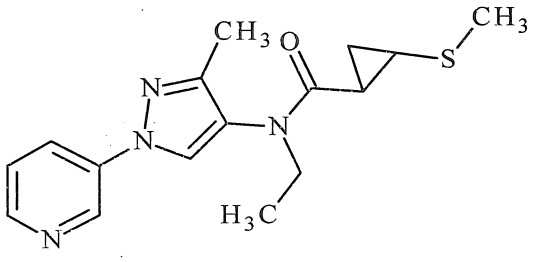
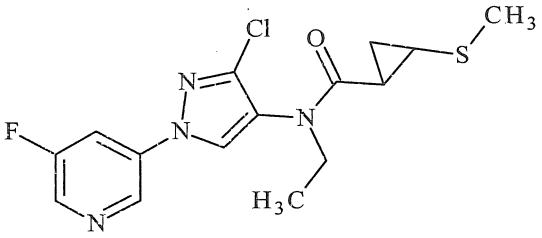
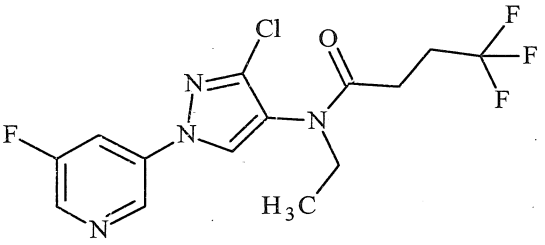
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
151	Dầu trong	
152	Dầu trong	
153	Chất rắn màu trắng	

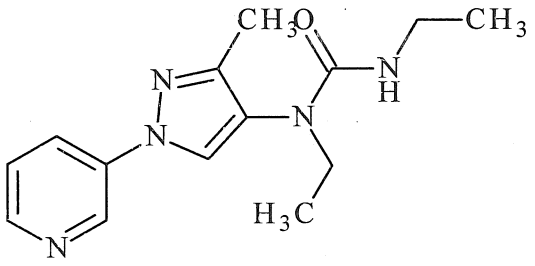
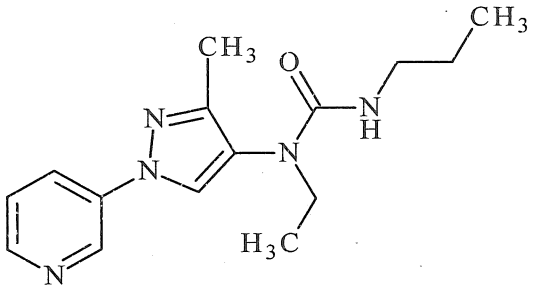
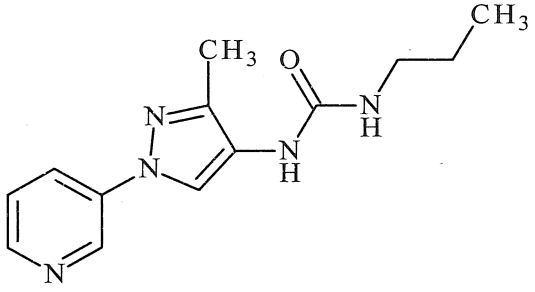
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
154	Dầu màu cam nhạt	
155	Dầu trong	
156	Dầu trong	

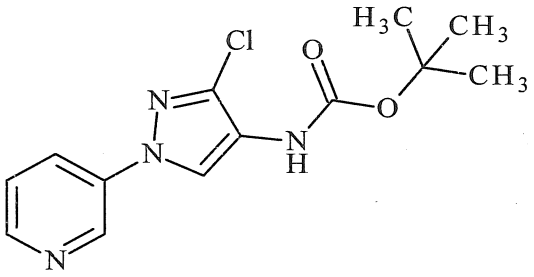
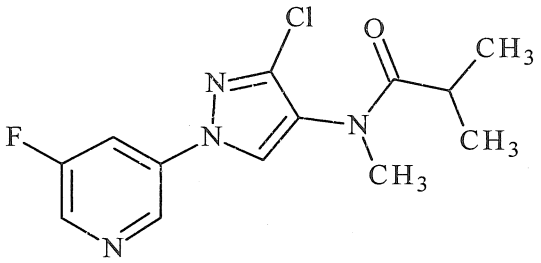
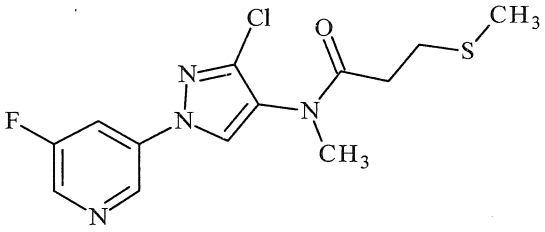
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
157	Dầu trong	
158	Dầu trong	
159	Dầu trong	

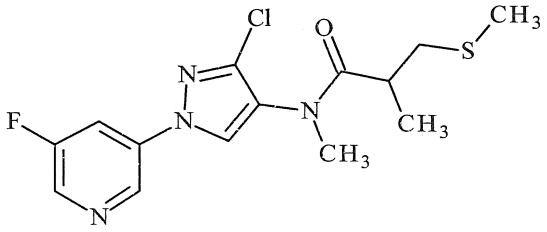
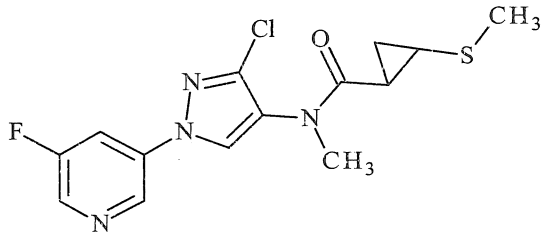
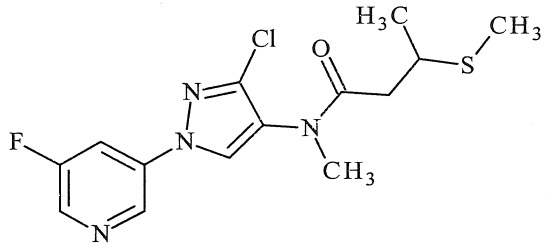
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
160	Chất rắn màu trắng	
161	Dầu màu nâu	
162	Chất rắn màu nâu nhạt	

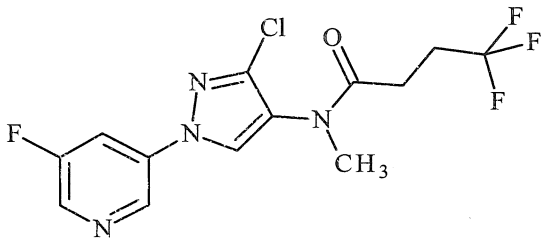
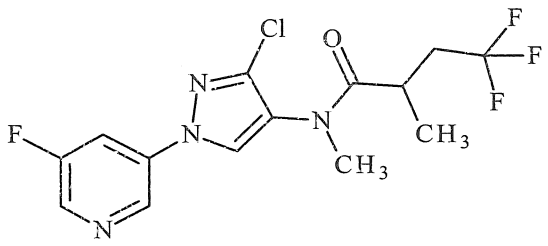
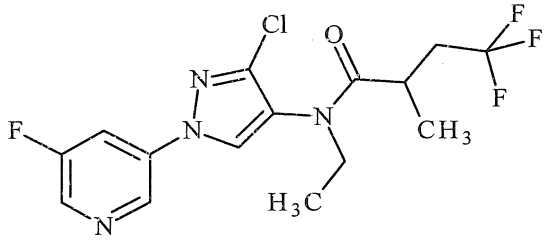
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
163	Chất rắn màu trắng	
164	Chất rắn màu trắng	
165	Chất rắn màu trắng	

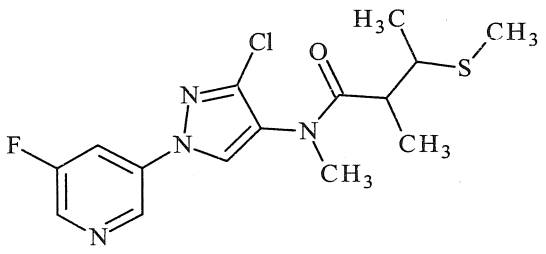
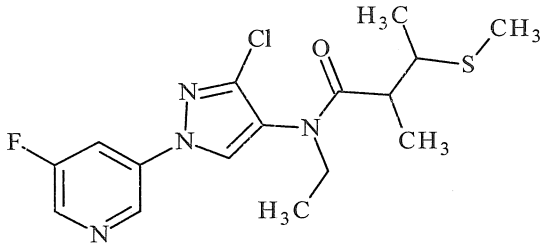
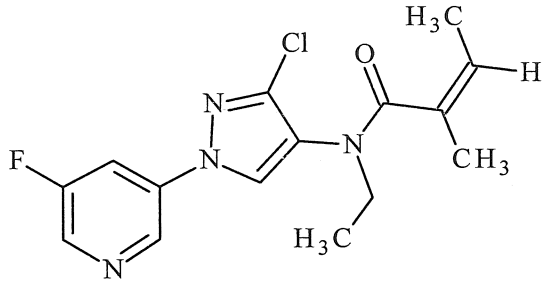
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
166	Dầu màu vàng	
167	Dầu màu xám	
168	Dầu màu tía nhạt	

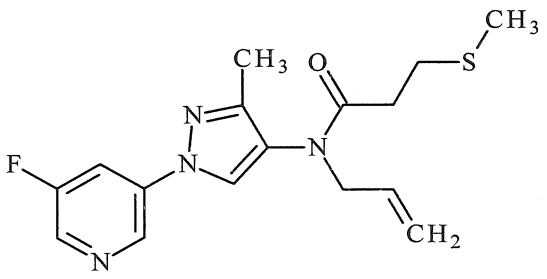
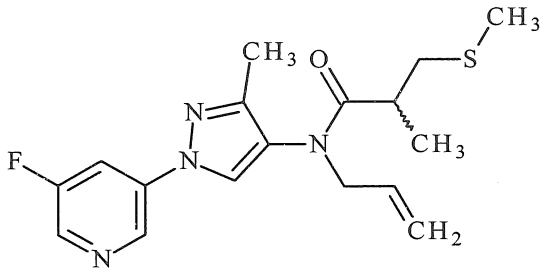
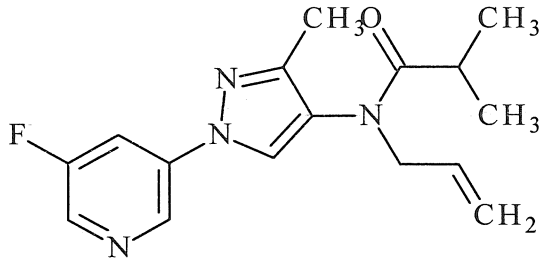
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
169	Chất rắn màu trắng	
170	Chất rắn màu trắng	
171	Chất rắn màu trắng	

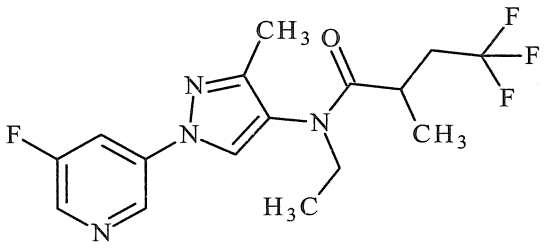
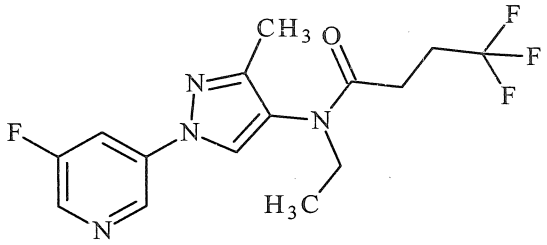
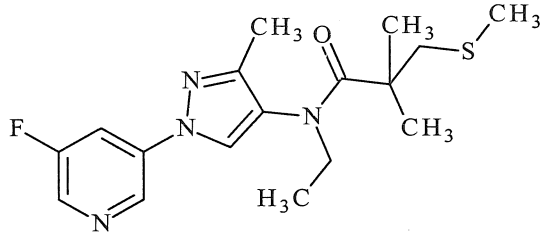
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
172	Chất rắn màu trắng	
173	Chất rắn màu trắng	
174	Dầu trong	

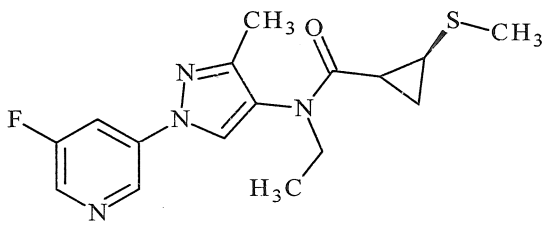
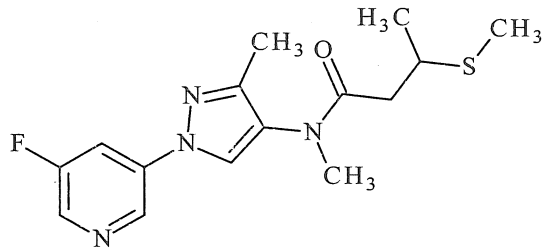
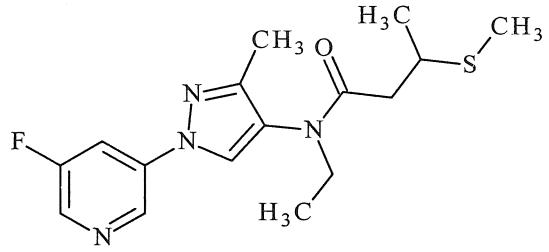
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
175	Chất rắn màu trắng	
176	Dầu màu vàng	
177	Chất rắn màu trắng	

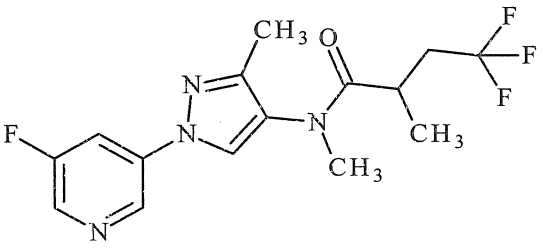
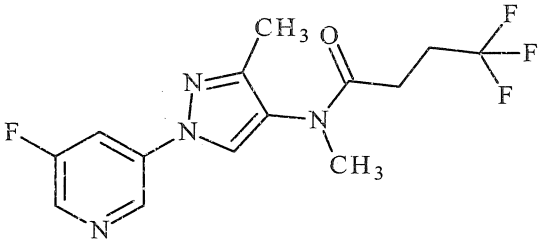
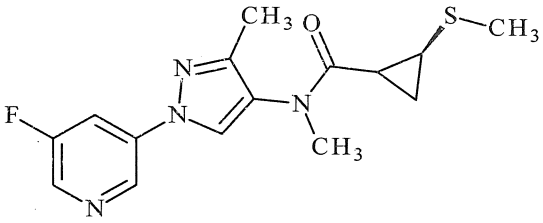
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
178	Dầu màu vàng	
179	Chất rắn màu trắng	
180	Chất rắn màu vàng	

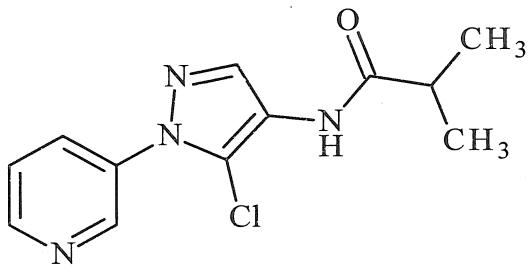
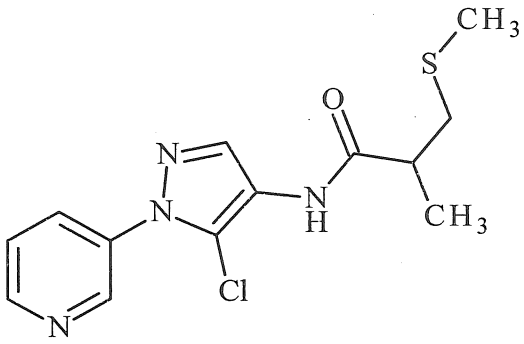
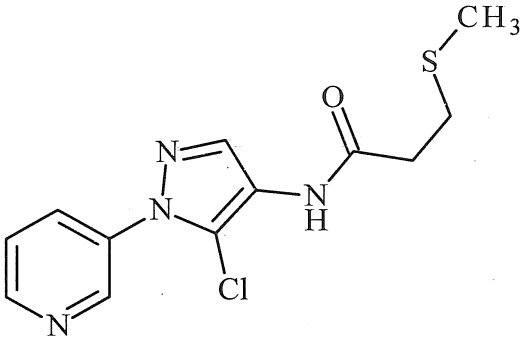
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
181	Dầu màu vàng nhạt	
182	Dầu màu vàng nhạt	
183	Dầu màu vàng	

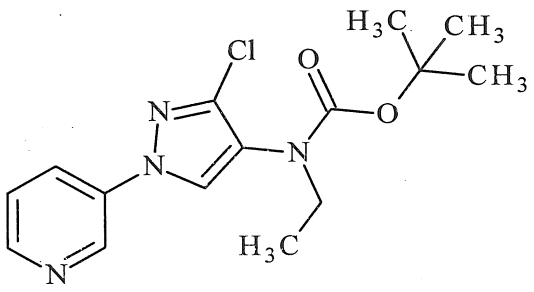
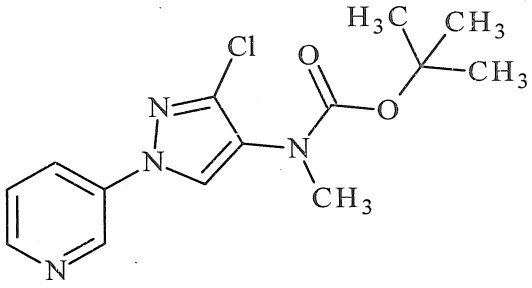
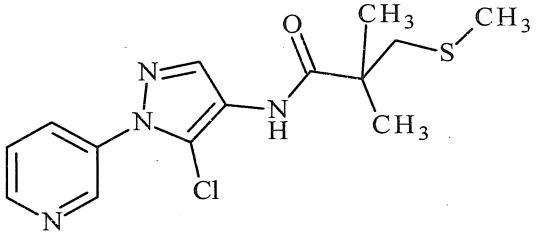
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
184	Dầu không màu	
185	Chất rắn màu trắng	
186	Chất rắn màu trắng	

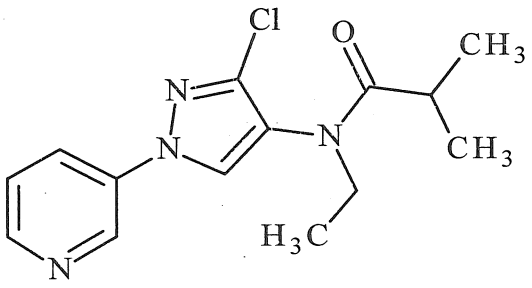
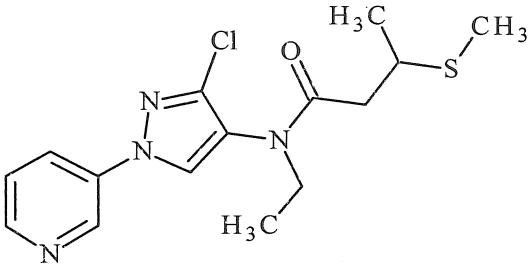
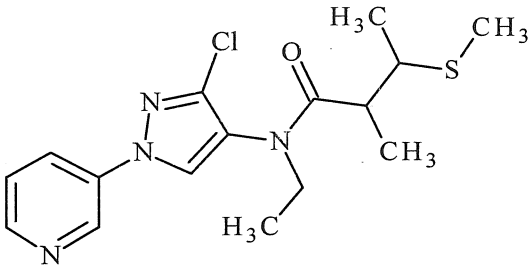
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
187	Chất rắn màu vàng	
188	Dầu màu vàng	
189	Dầu màu vàng	

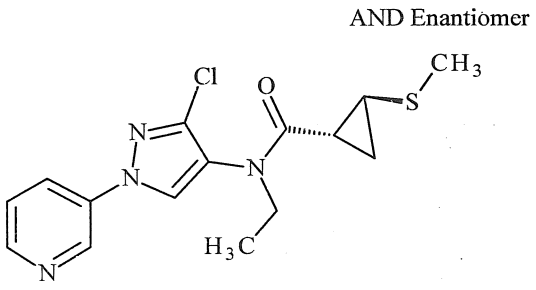
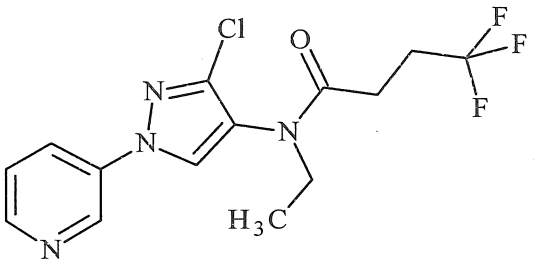
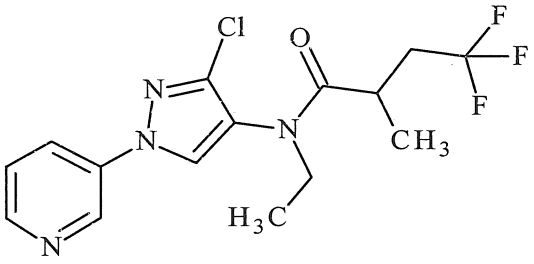
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
190	Dầu màu vàng	
191	Dầu màu vàng	
192	Dầu màu vàng	

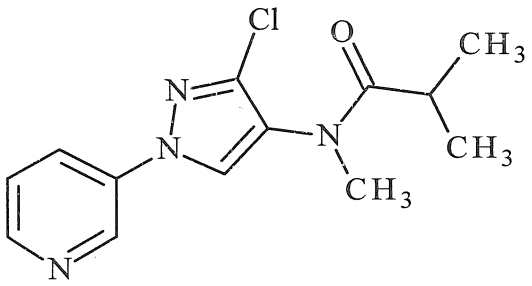
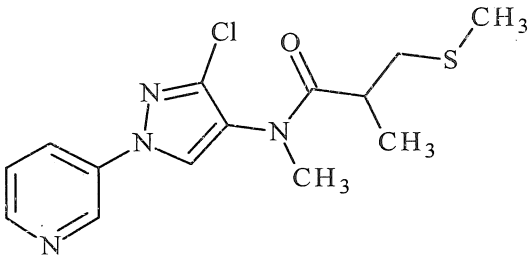
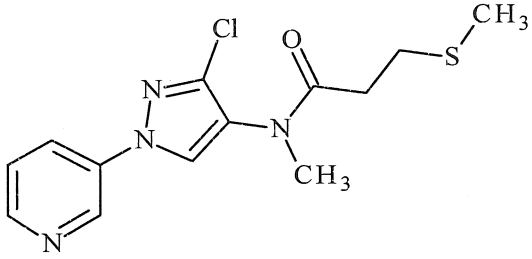
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
193	Chất rắn màu vàng	
194	Chất rắn màu trắng	
195	Chất rắn màu trắng	

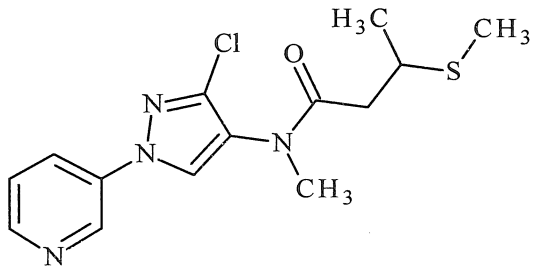
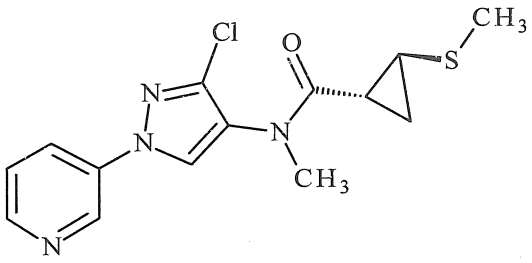
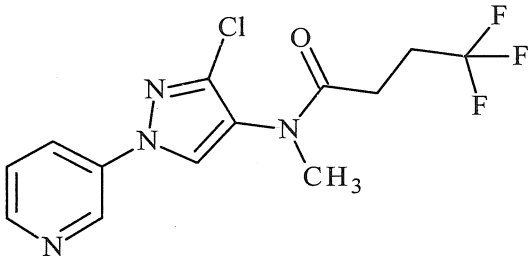
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
196	Chất rắn màu nâu vàng	
197	Chất rắn màu trắng	
198	Chất rắn màu nâu vàng	

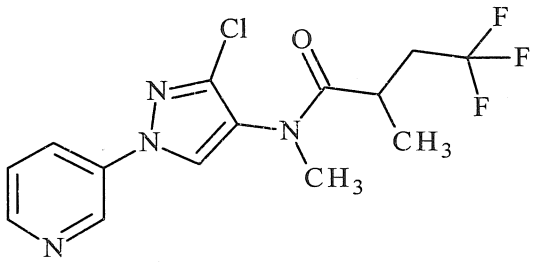
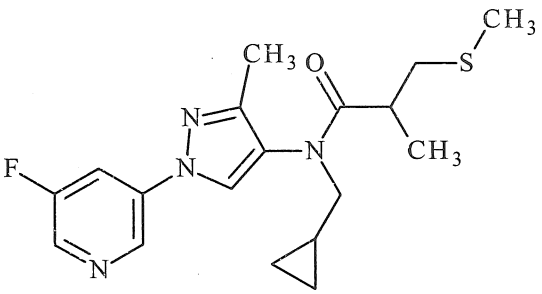
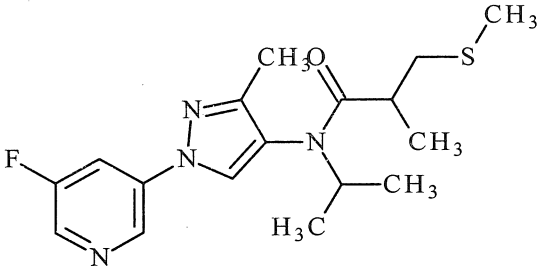
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
199	Chất rắn vàng	
200	Dầu màu vàng	
201	Dầu vàng	

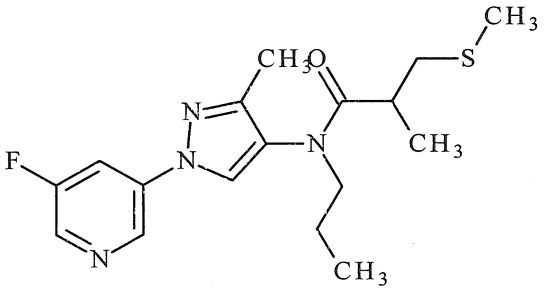
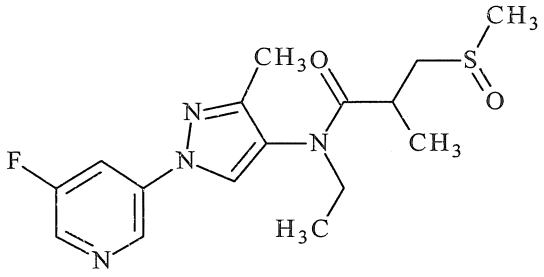
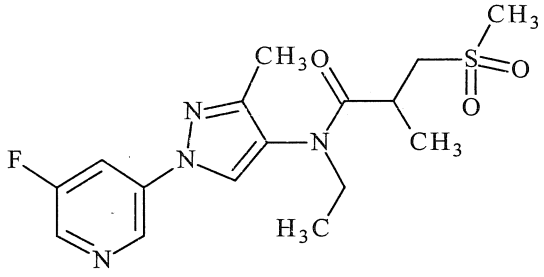
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
202	Chất bán rắn màu trắng	
203	Dầu màu vàng	
204	Dầu màu vàng	

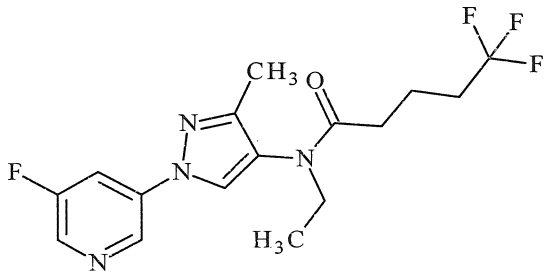
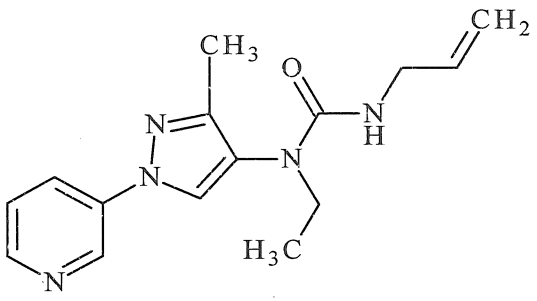
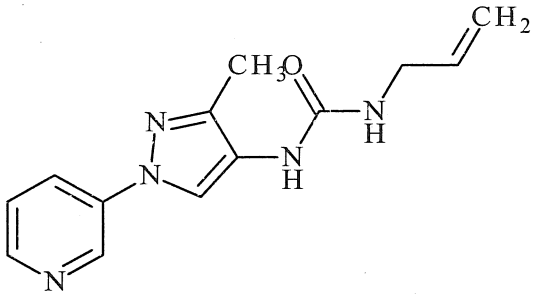
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
205	Dầu màu vàng	
206	Dầu màu vàng	
207	Chất rắn màu trắng	

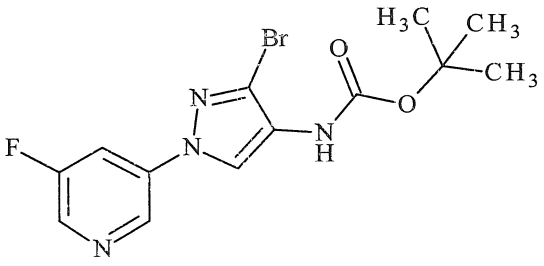
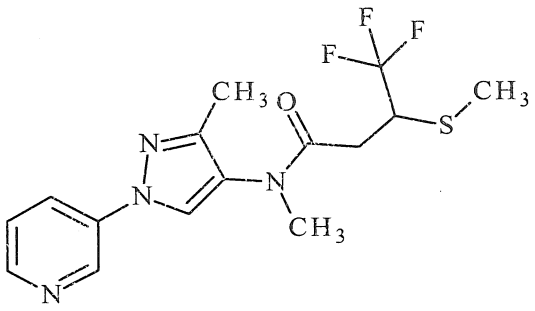
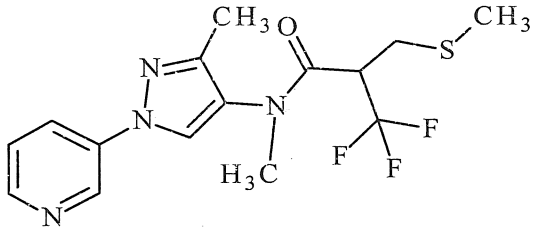
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
208	Chất rắn màu trắng	
209	Dầu màu vàng	
210	Dầu màu vàng	

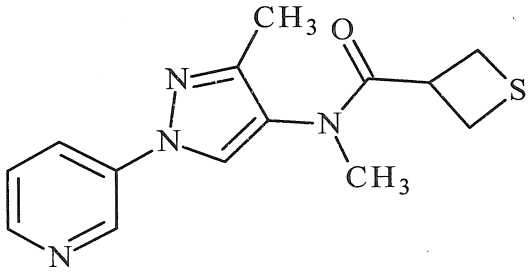
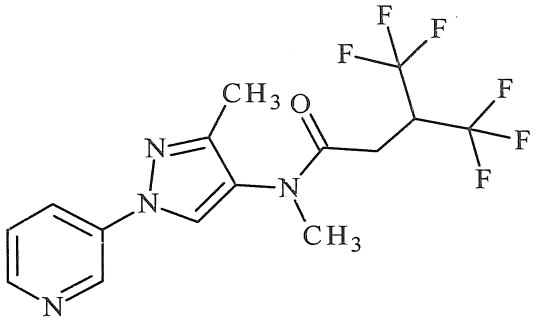
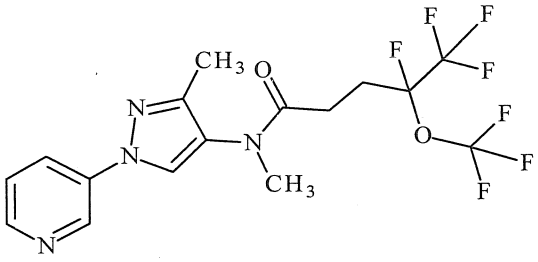
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
211	Dầu màu vàng	
212	Dầu màu vàng	
213	Dầu màu vàng	

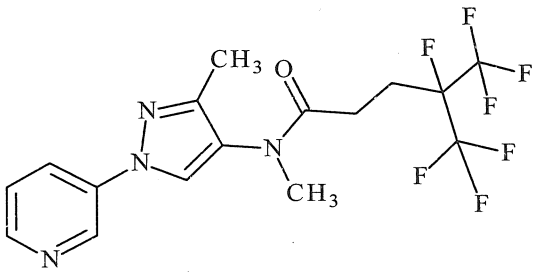
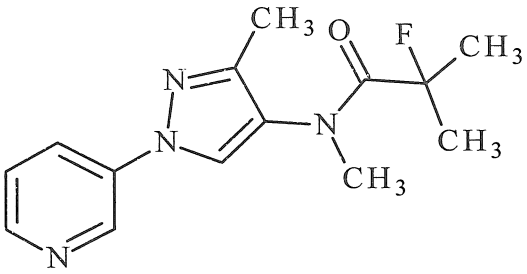
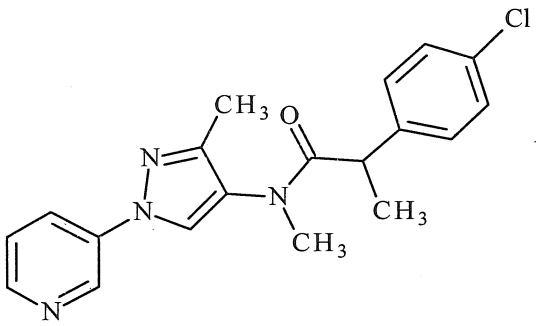
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
214	Dầu màu vàng	
215	Dầu trong	
216	Chất rắn màu kem	

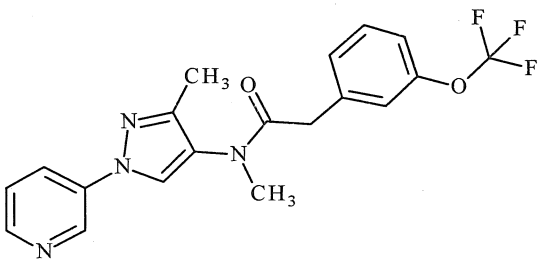
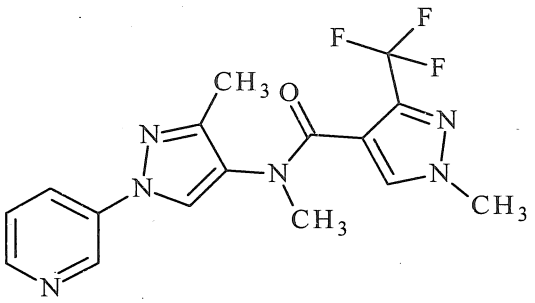
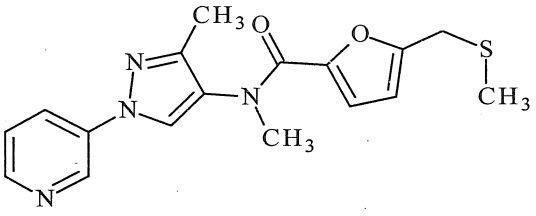
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
217	Dầu trong	
218	Dầu trong	
219	Dầu trong	

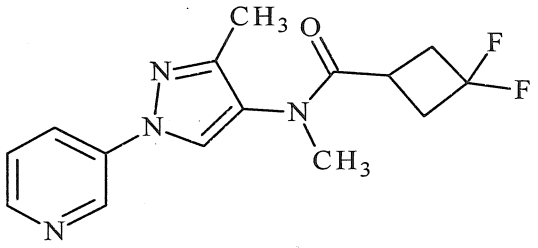
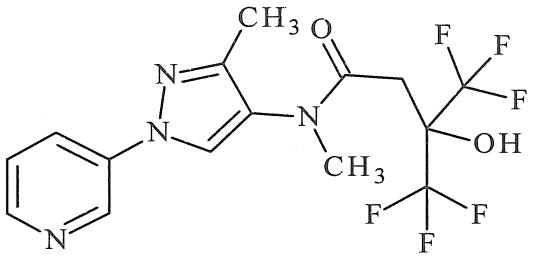
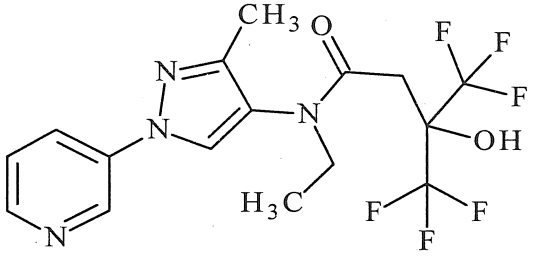
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
220	Dầu màu vàng	
221	Chất rắn màu trắng	
222	Chất rắn màu trắng	

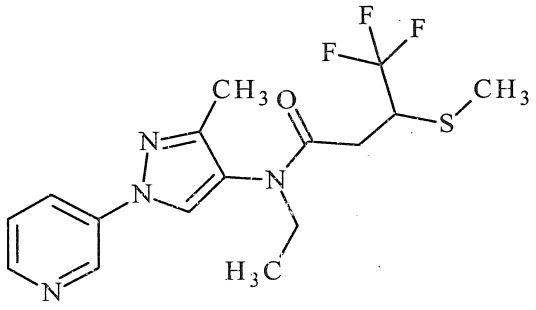
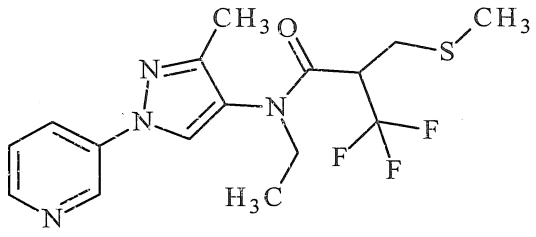
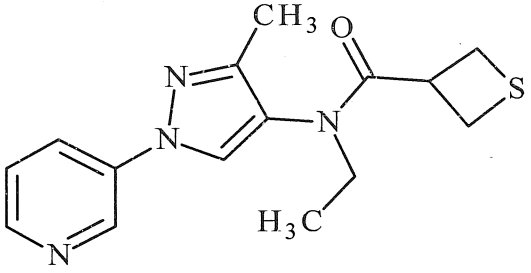
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
223	Chất rắn màu trắng	
224	Dầu không màu	
225	Dầu màu vàng nhạt	

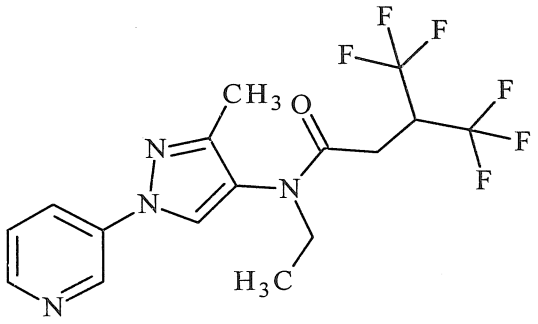
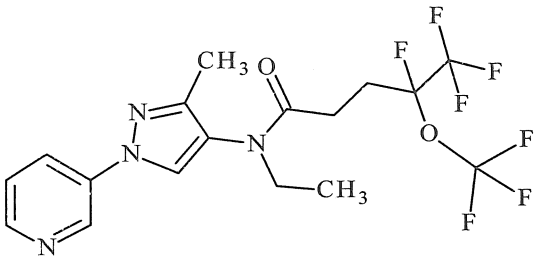
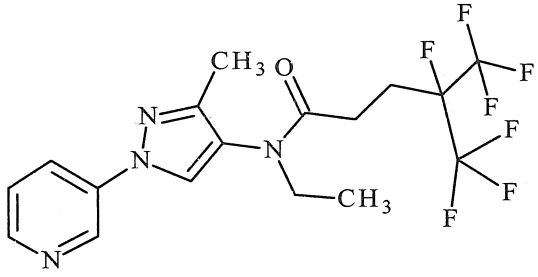
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
226	Chất rắn màu trắng	
227	Chất rắn màu trắng	
228	Dầu không màu	

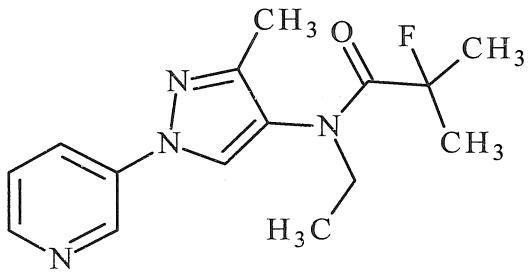
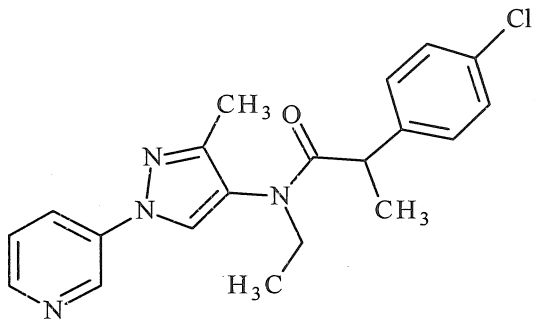
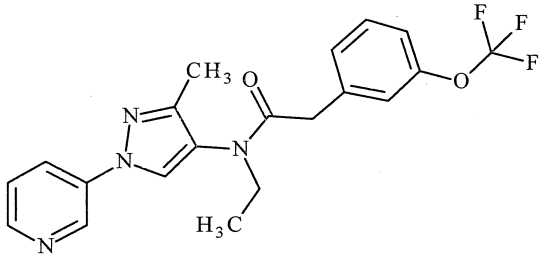
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
229	Dầu không màu	
230	Dầu không màu	
231	Dầu không màu	

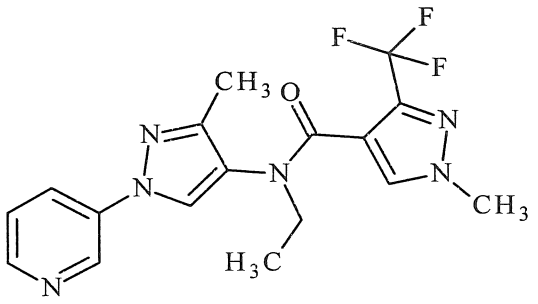
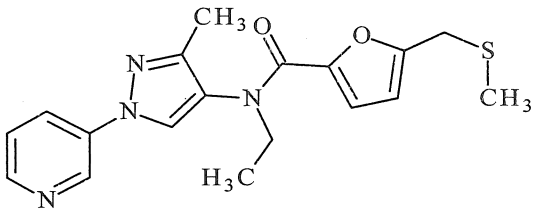
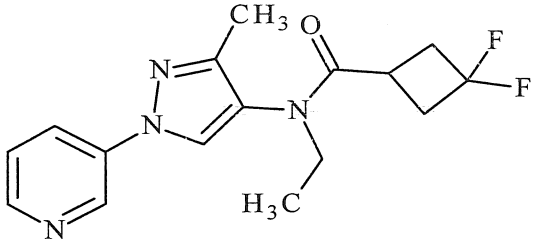
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
232	Chất rắn màu trắng	
233	Chất rắn màu trắng	
234	Chất rắn màu trắng	

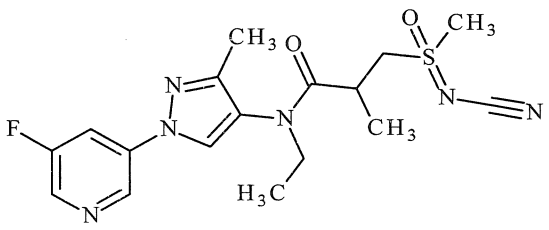
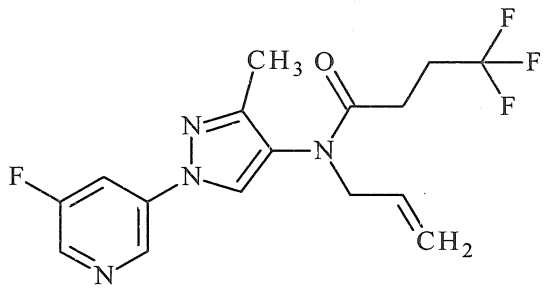
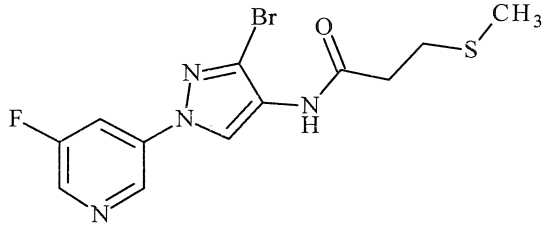
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
235	Dầu không màu	
236	Dầu không màu	
237	Chất rắn màu trắng	

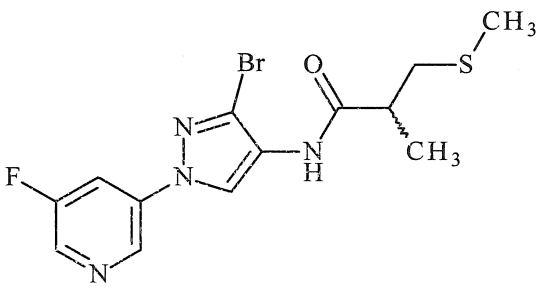
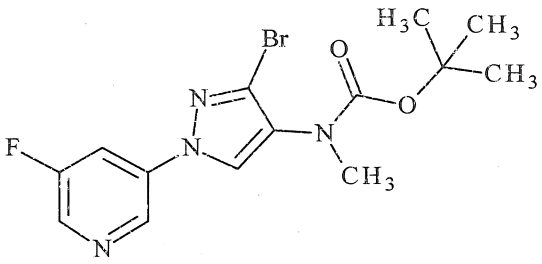
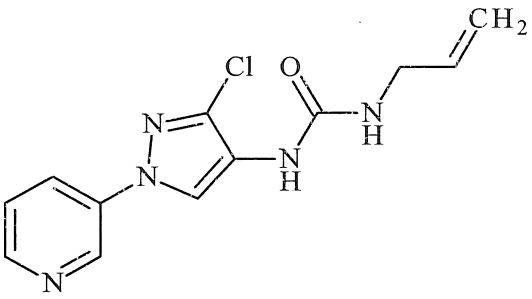
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
238	Dầu không màu	
239	Dầu không màu	
240	Chất rắn màu trắng	

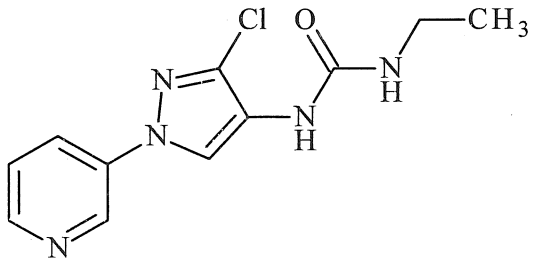
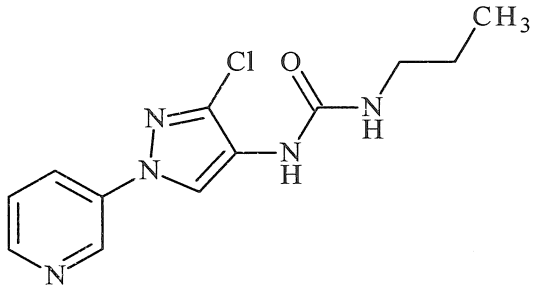
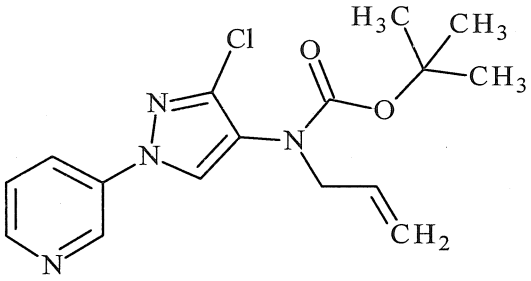
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
241	Dầu không màu	
242	Dầu không màu	
243	Dầu không màu	

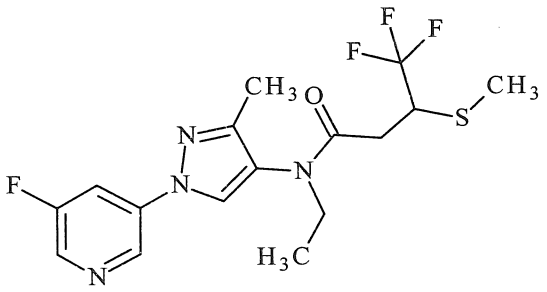
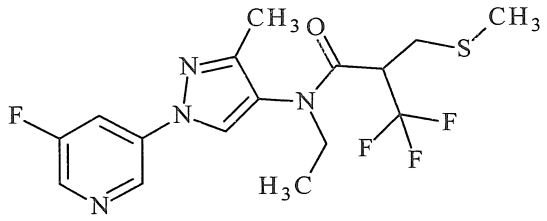
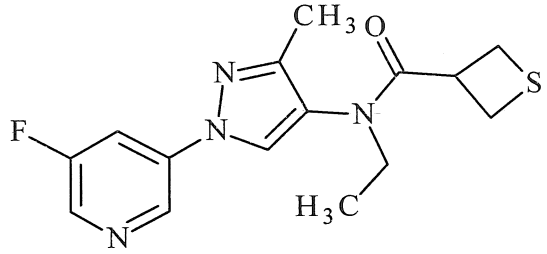
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
244	Chất rắn màu trắng	
245	Chất rắn màu trắng	
246	Dầu không màu	

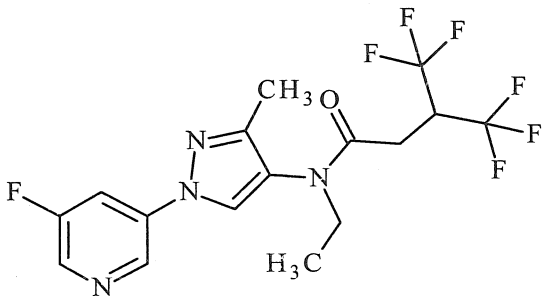
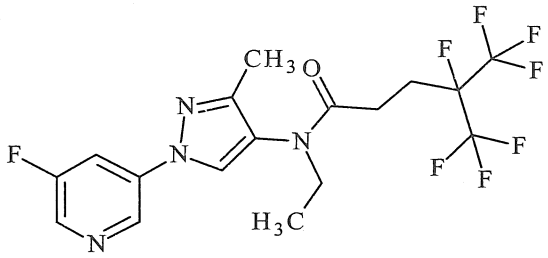
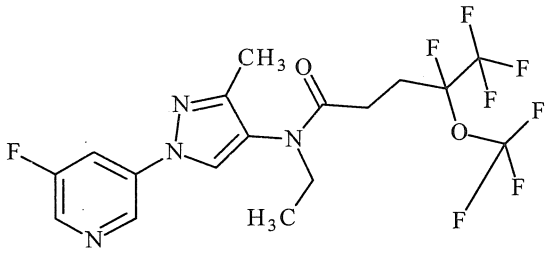
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
247	Chất rắn màu trắng	
248	Dầu không màu	
249	Chất rắn màu trắng	

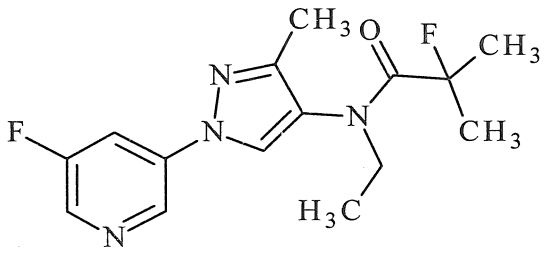
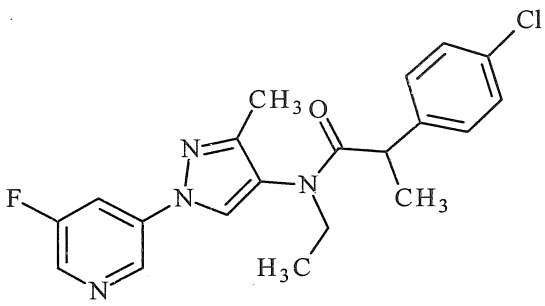
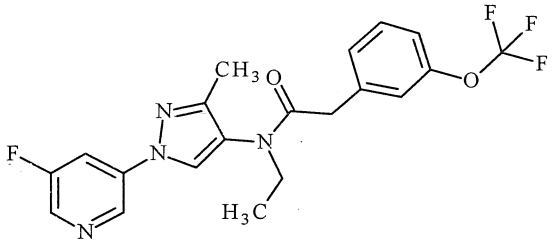
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
250	Dầu trong	
251	Dầu màu nâu	
252	Chất rắn màu trắng nhờ	

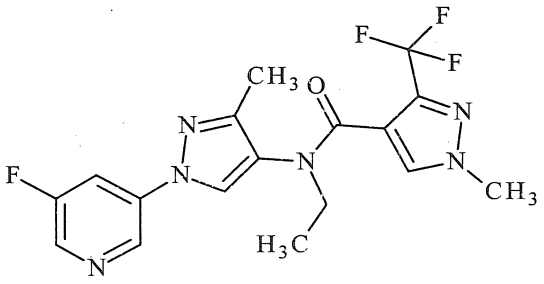
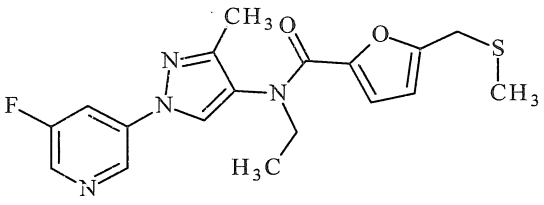
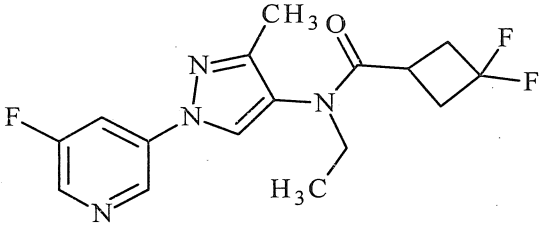
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
253	Chất rắn màu trắng nhờ	
254	Chất rắn màu nâu	
255	Chất rắn màu trắng	

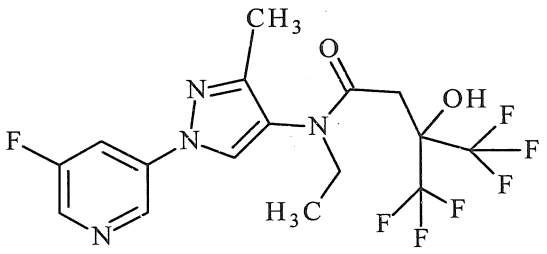
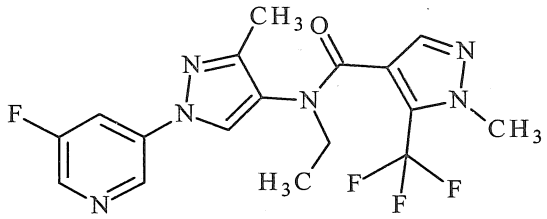
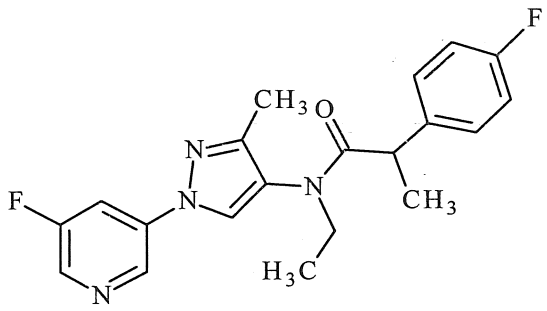
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
256	Chất rắn màu trắng	
257	Chất rắn màu trắng	
258	Dầu màu nâu	

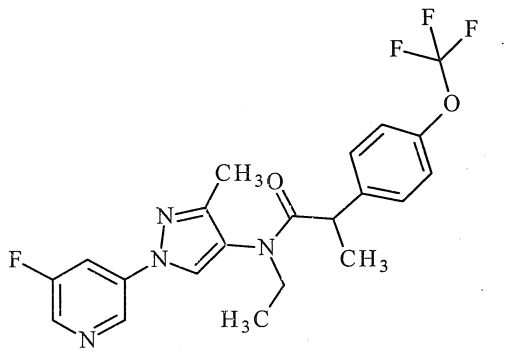
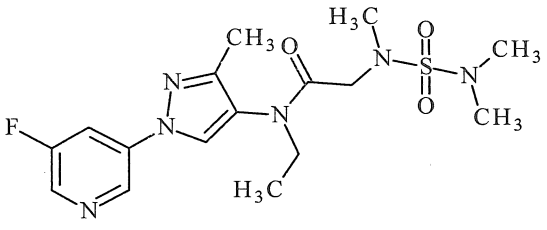
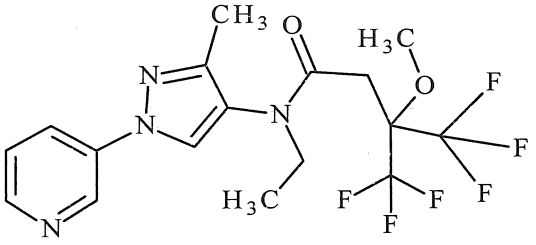
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
259	Chất rắn màu trắng	
260	Dầu không màu	
261	Chất rắn màu trắng	

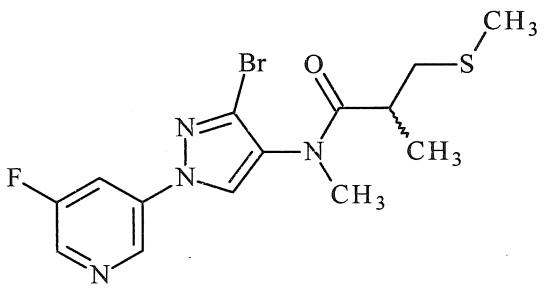
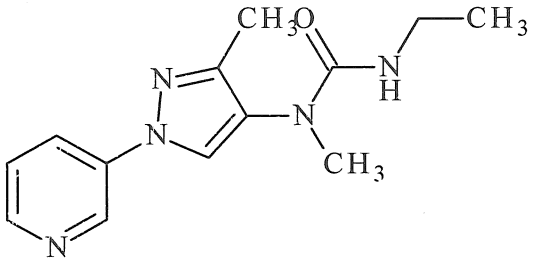
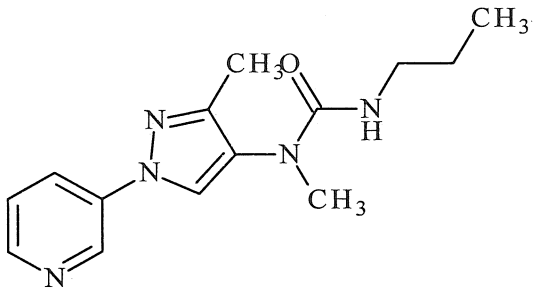
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
262	Chất rắn màu trắng	
263	Dầu không màu	
264	Dầu không màu	

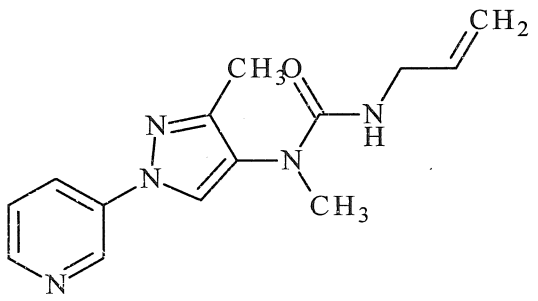
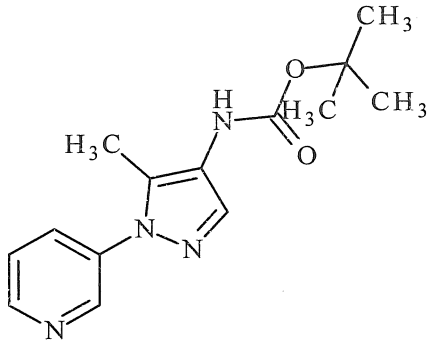
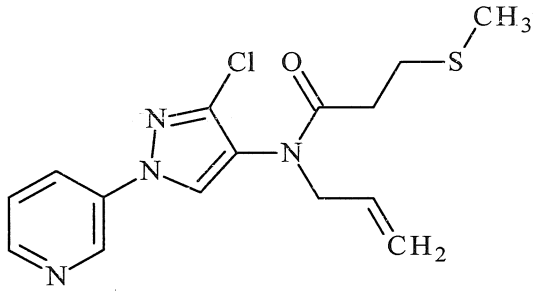
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
265	Chất rắn màu trắng	
266	Chất bán rắn không màu	
267	Dầu không màu	

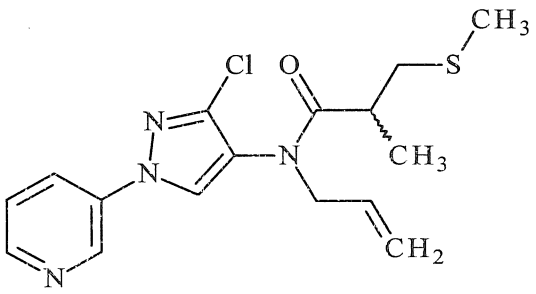
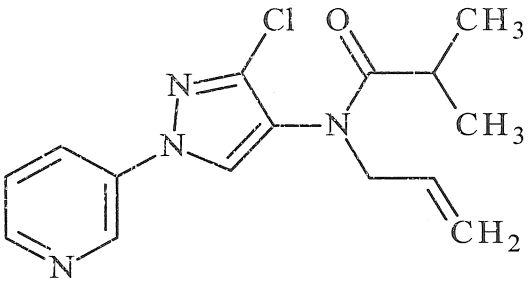
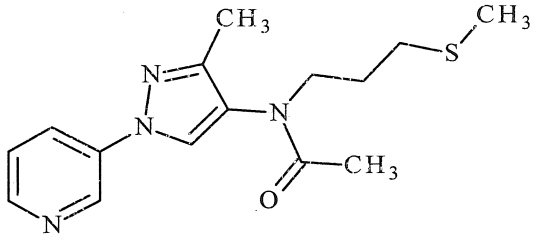
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
268	Chất rắn màu trắng	
269	Chất rắn màu trắng	
270	Chất rắn màu trắng	

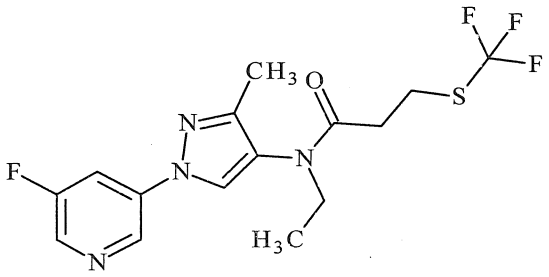
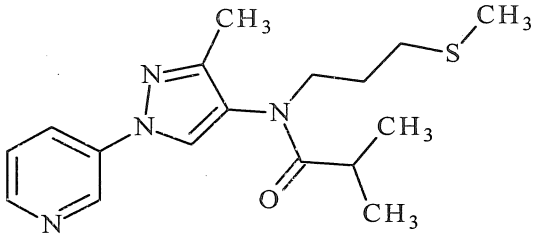
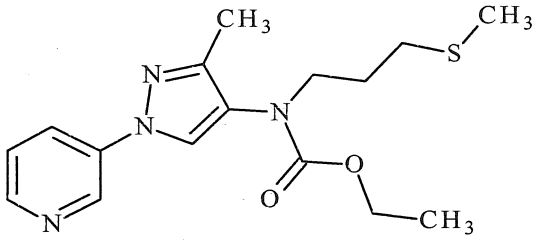
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
271	Dầu không màu	
272	Chất rắn màu trắng	
273	Dầu không màu	

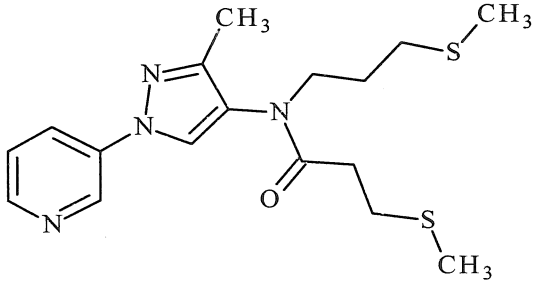
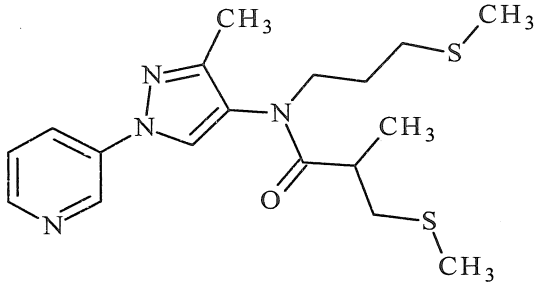
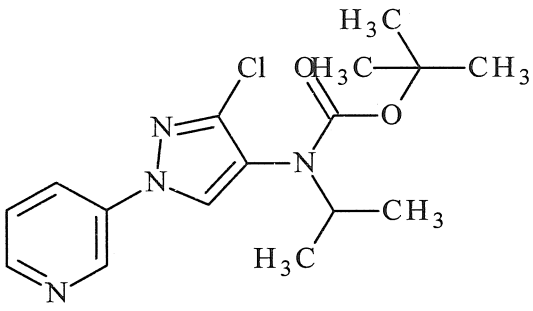
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
274	Dầu không màu	
275	Chất rắn màu trắng	
276	Chất rắn màu trắng	

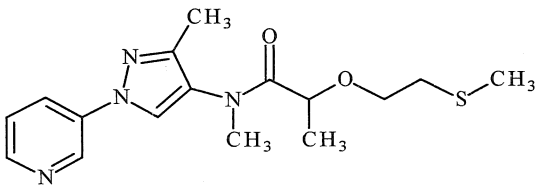
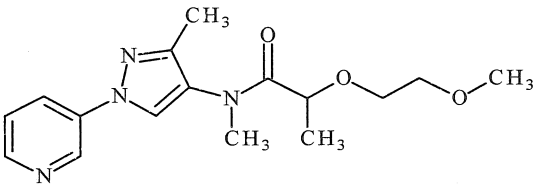
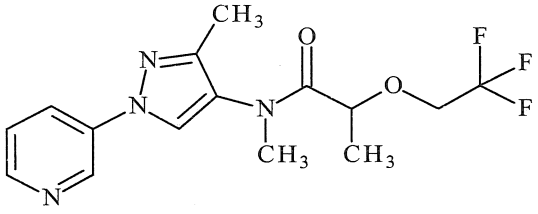
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
277	Chất rắn vô định hình màu nâu	
278	Chất rắn màu trắng	
279	Chất rắn màu trắng	

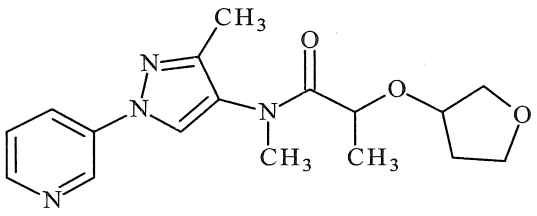
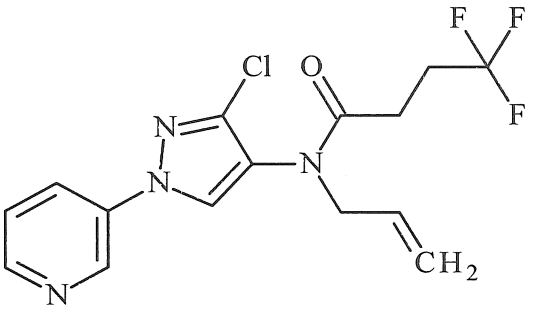
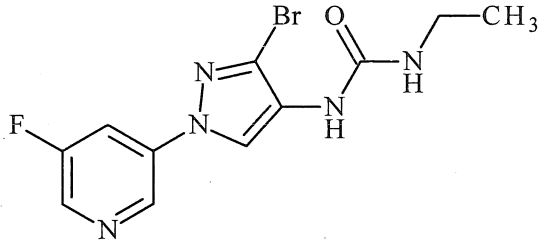
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
280	Chất rắn màu trắng	
281	Bọt màu cam	
282	Dầu không màu	

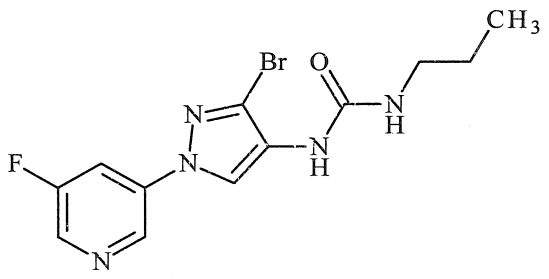
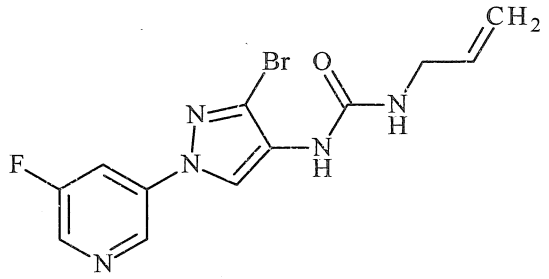
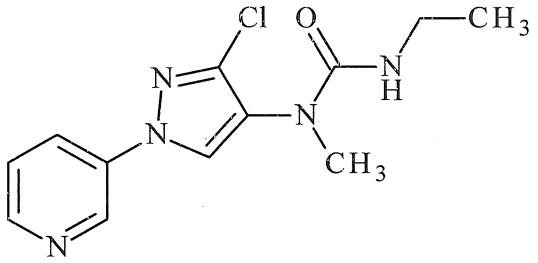
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
283	Dầu không màu	
284	Dầu không màu	
285	Dầu trong	

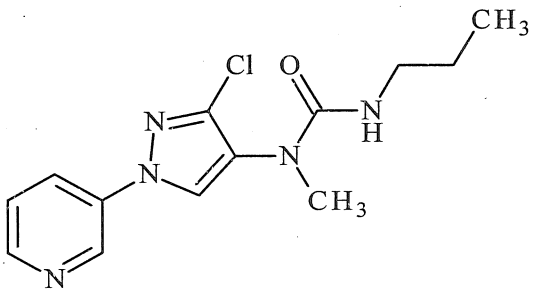
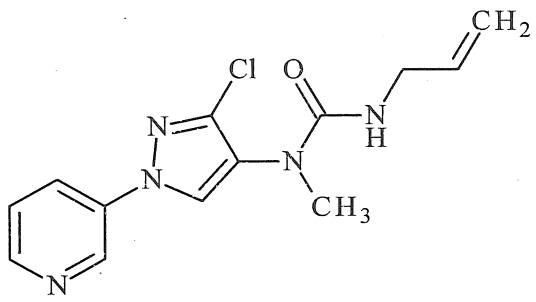
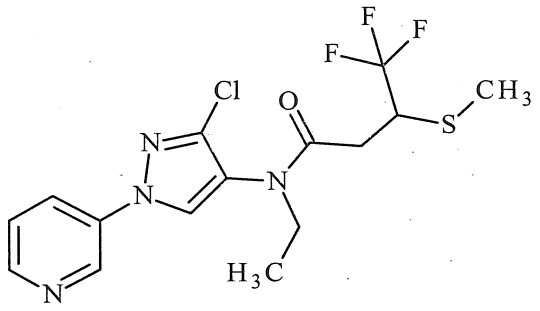
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
286	Dầu màu vàng	
287	Dầu màu vàng	
288	Dầu màu vàng	

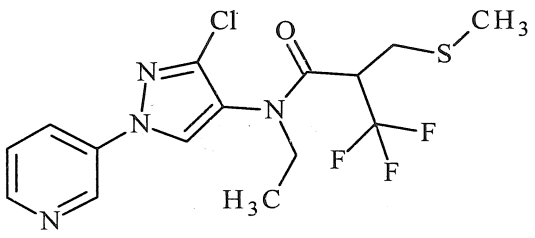
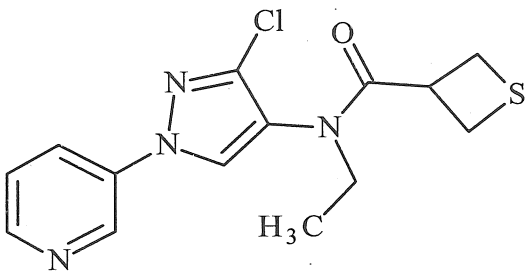
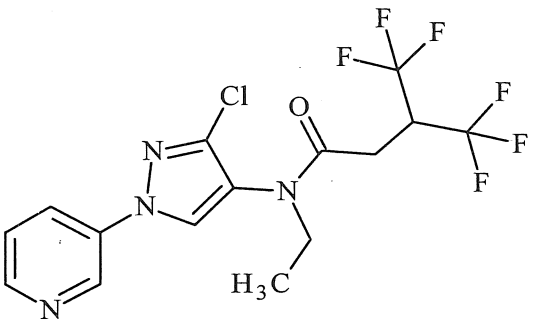
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
289	Dầu màu vàng đậm	
290	Dầu màu vàng	
291	Dầu trong	

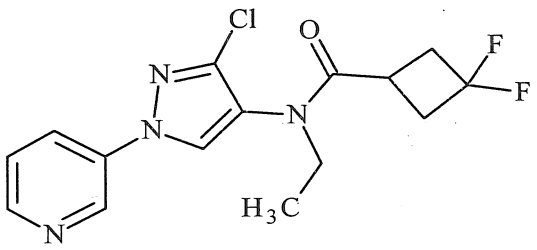
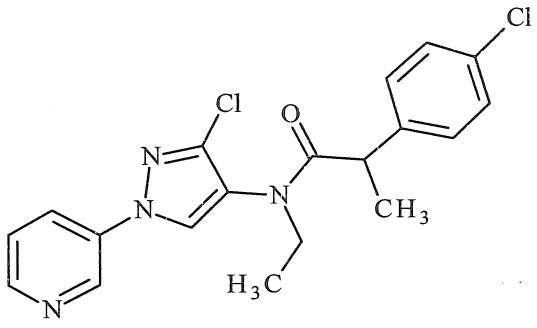
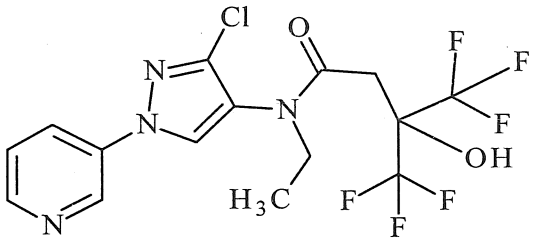
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
292	Chất rắn màu nâu vàng	
293	Dầu trong	
294	Dầu màu vàng	

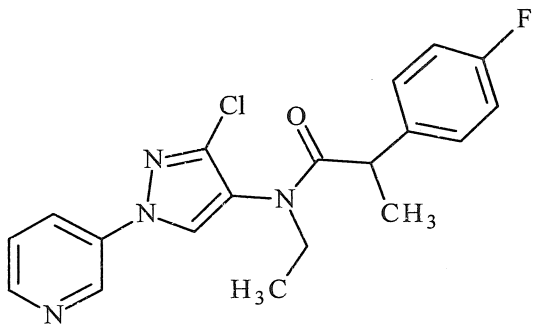
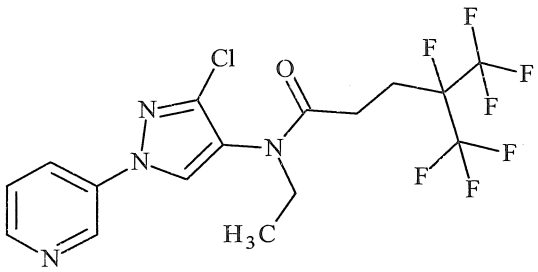
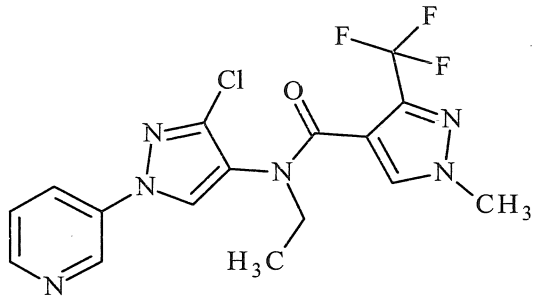
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
295	Chất bán rắn màu trắng	
296	Dầu không màu	
297	Chất rắn màu trắng	

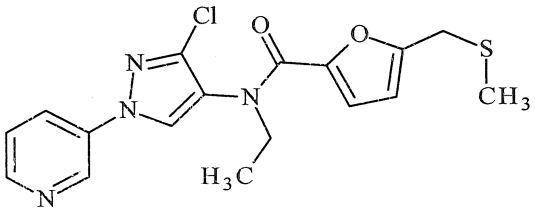
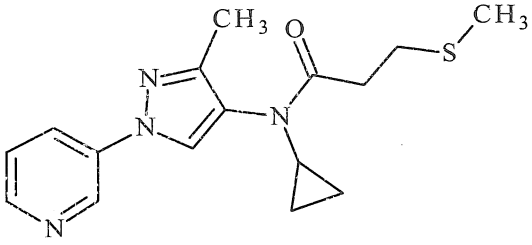
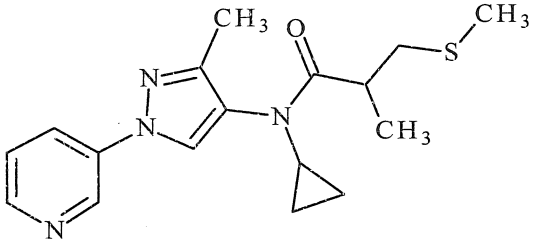
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
298	Chất rắn màu trắng	
299	Chất rắn màu trắng	
300	Chất rắn màu trắng	

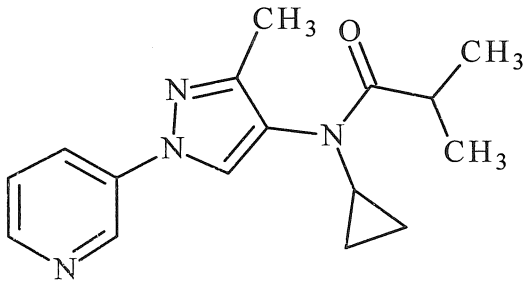
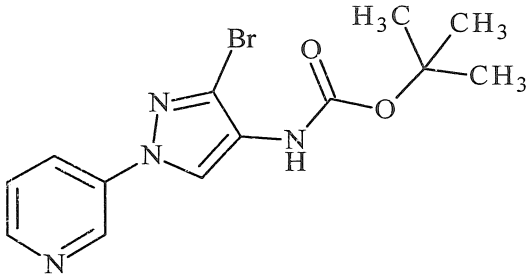
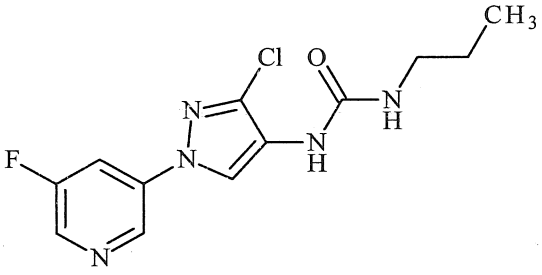
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
301	Chất rắn màu trắng	
302	Chất rắn màu trắng	
303	Dầu không màu	

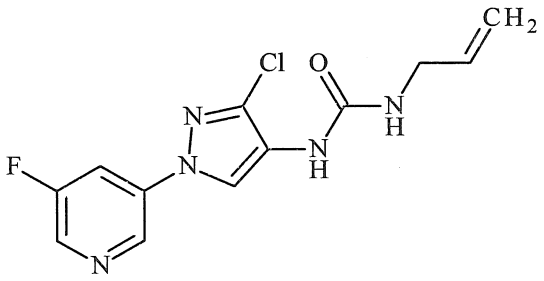
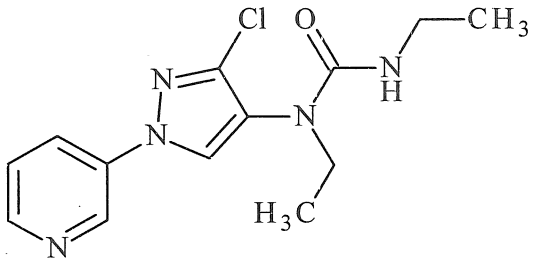
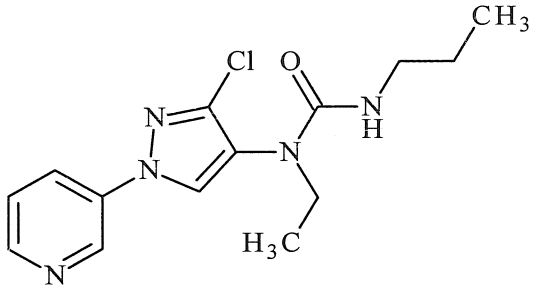
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
304	Dầu màu vàng nhạt	
305	Chất rắn màu trắng	
306	Chất rắn màu xám	

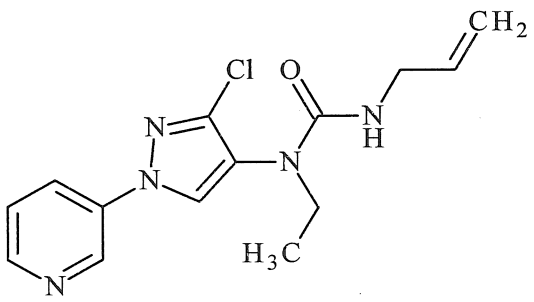
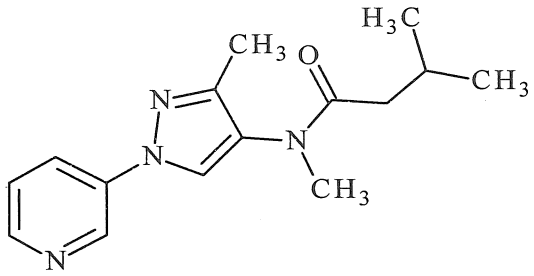
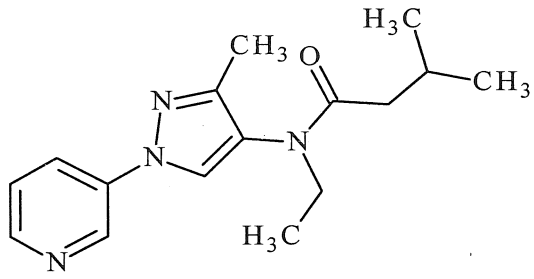
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
307	Dầu không màu	
308	Dầu không màu	
309	Dầu không màu	

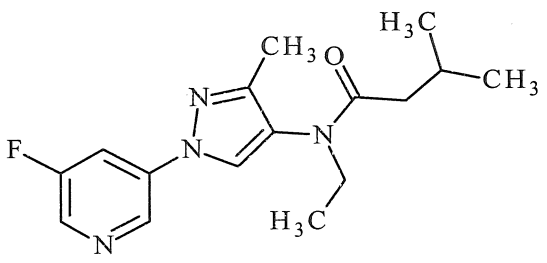
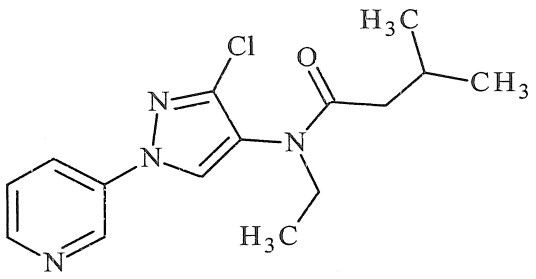
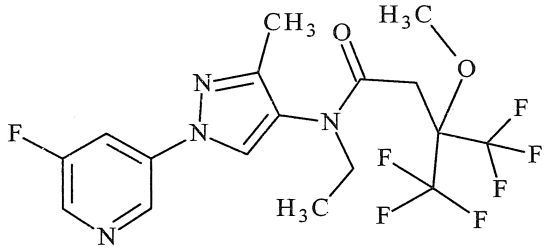
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
310	Chất bán rắn màu vàng nhạt	
311	Dầu không màu	
312	Chất rắn màu trắng	

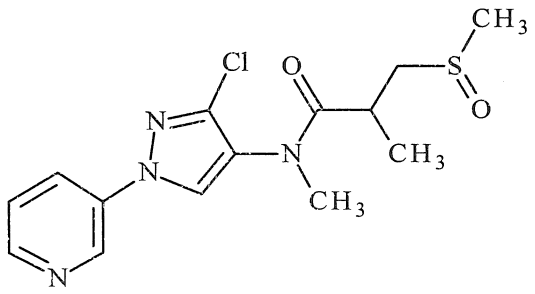
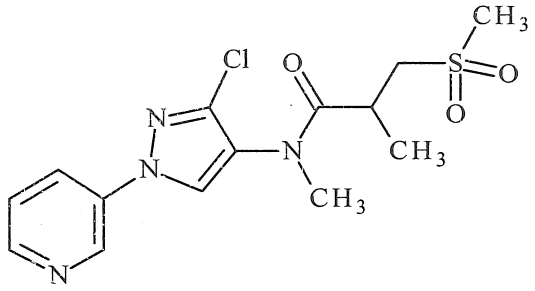
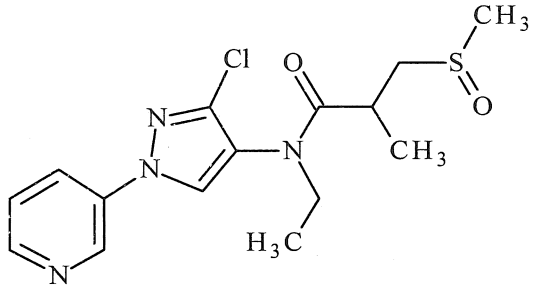
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
313	Chất rắn màu vàng nhạt	
314	Dầu màu vàng nhạt	
315	Dầu màu vàng nhạt	

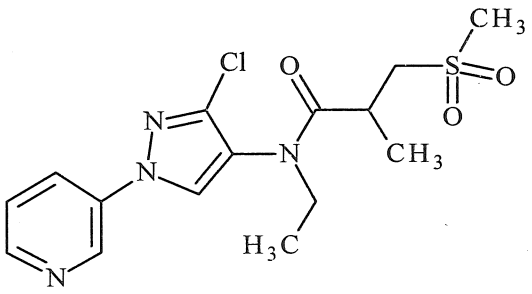
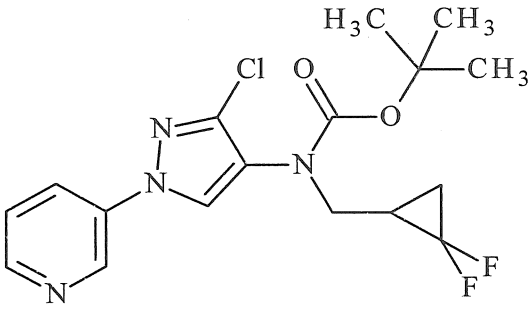
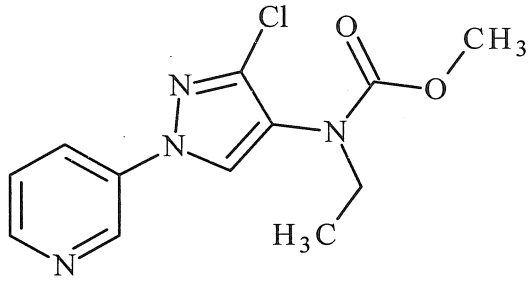
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
316	Chất rắn màu vàng nhạt	
317	Chất rắn màu trắng	
318	Chất rắn màu nâu	

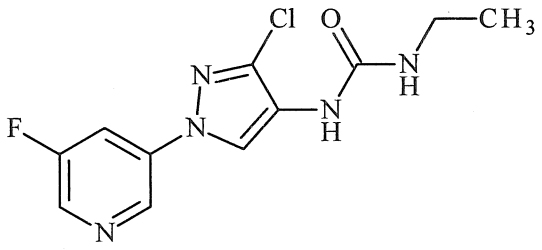
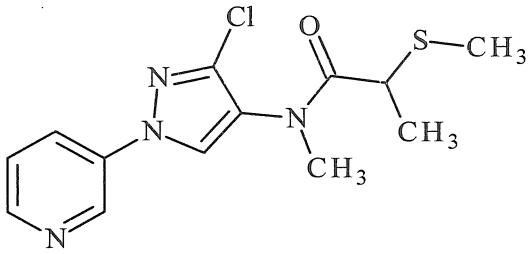
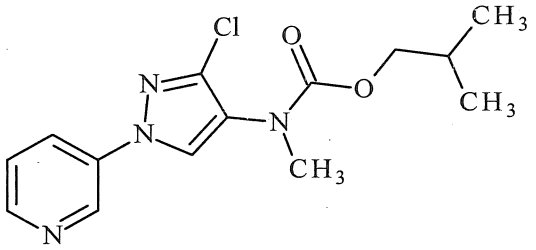
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
319	Chất rắn màu nâu	
320	Chất rắn màu vàng	
321	Chất rắn màu vàng	

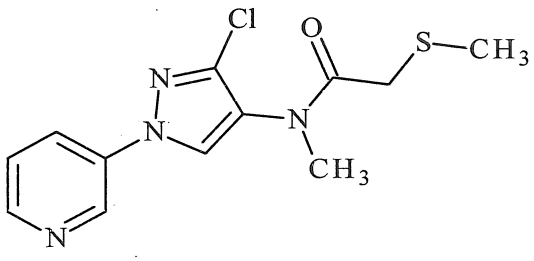
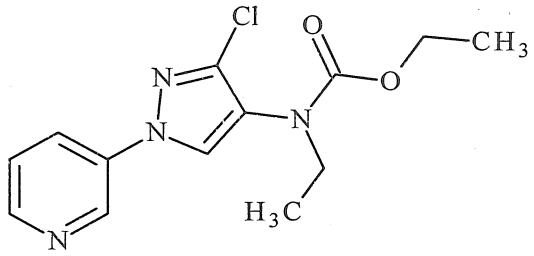
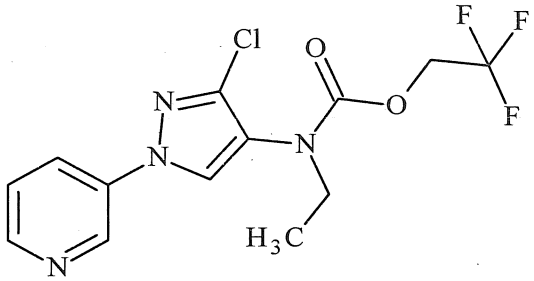
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
322	Chất rắn màu vàng	
323	Dầu không màu	
324	Chất rắn màu trắng	

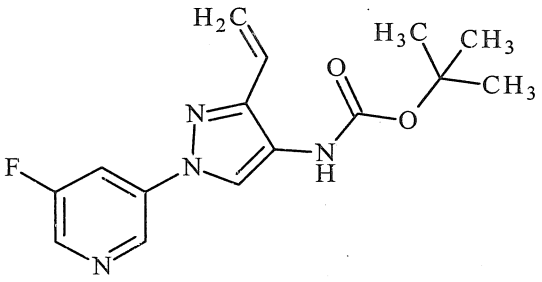
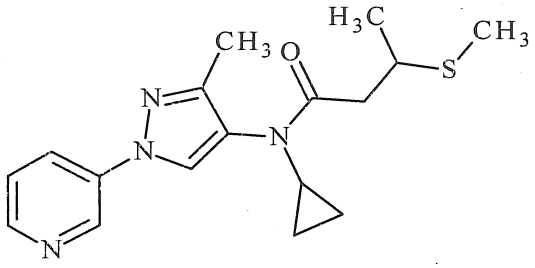
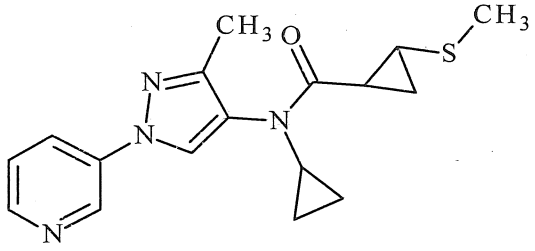
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
325	Chất rắn màu trắng	
326	Dầu không màu	
327	Chất rắn màu trắng	

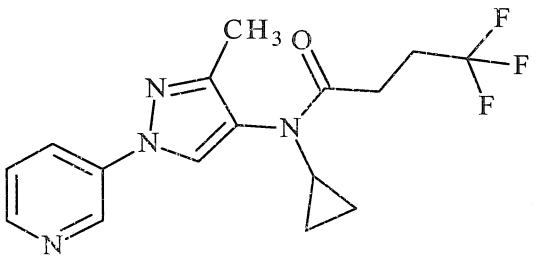
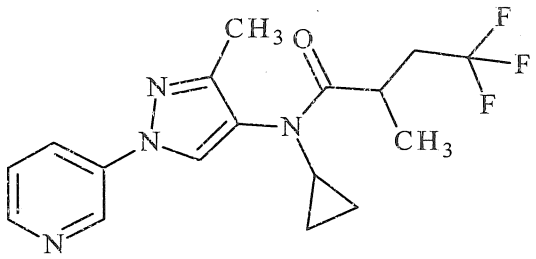
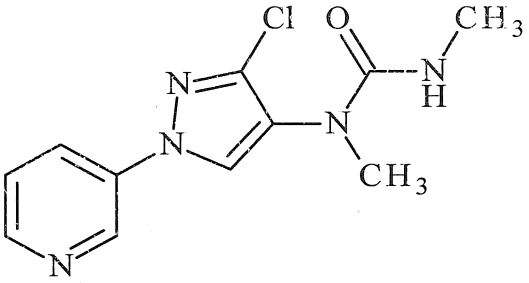
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
328	Bọt màu trắng	
329	Bọt màu trắng	
330	Bọt màu trắng	

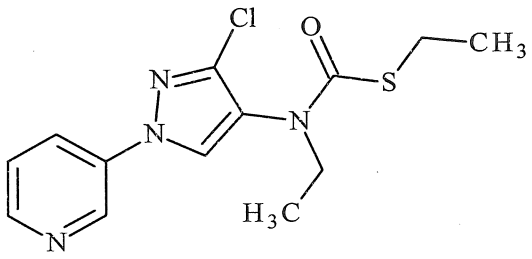
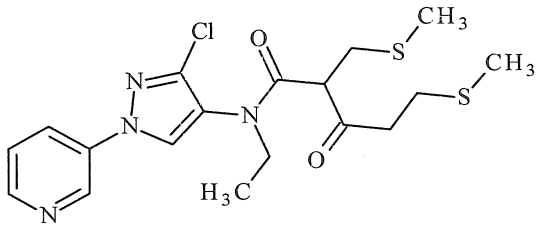
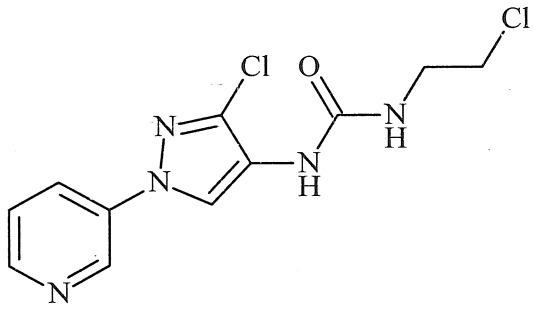
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
331	Bọt màu trắng	
332	Dầu màu vàng trong	
333	Dầu trong	

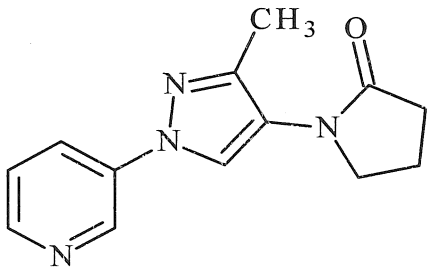
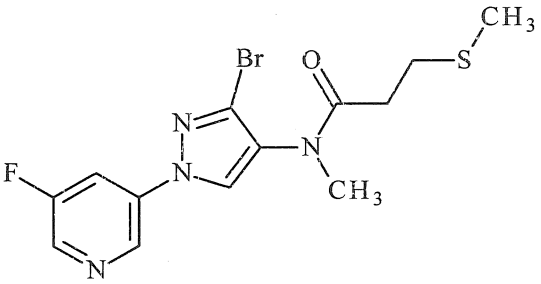
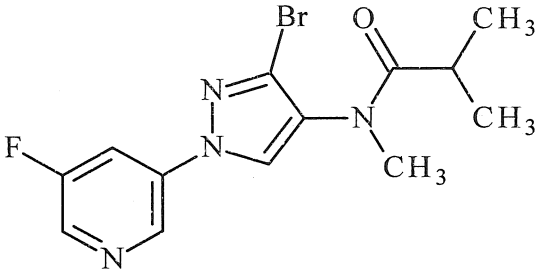
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
334	Chất rắn màu nâu nhạt	
335	Chất rắn màu trắng	
336	Chất rắn màu trắng	

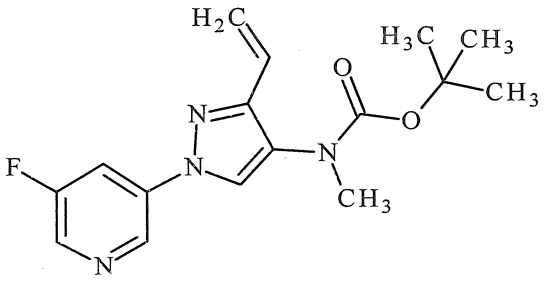
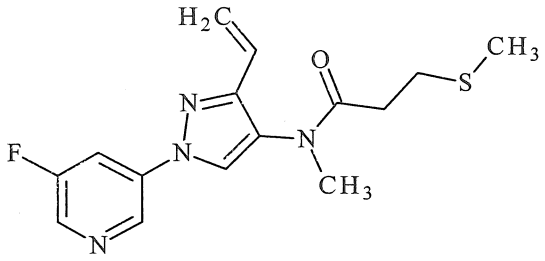
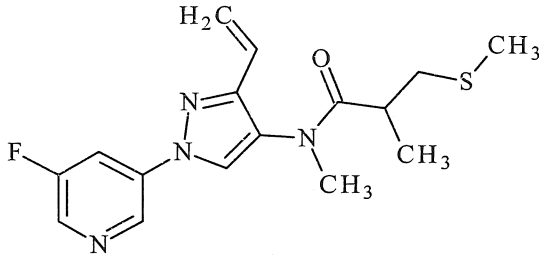
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
337	Dầu màu vàng nhợt	
338	Dầu trong	
339	Dầu trong	

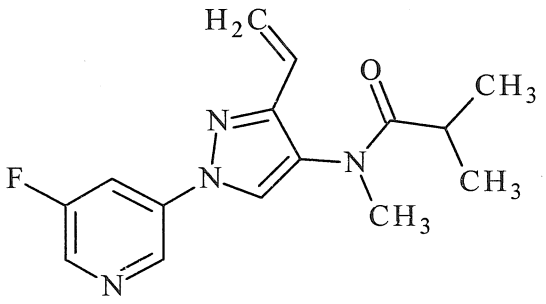
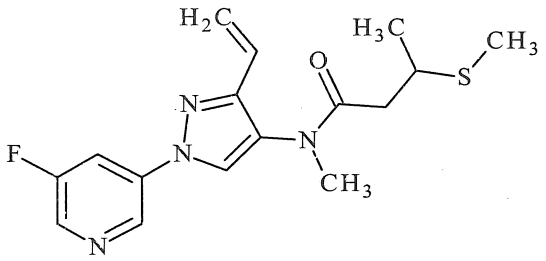
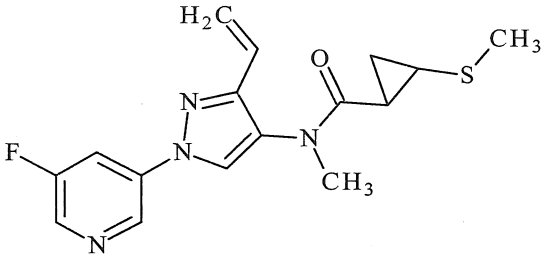
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
340	Chất rắn màu trắng	
341	Dầu màu vàng	
342	Dầu màu vàng	

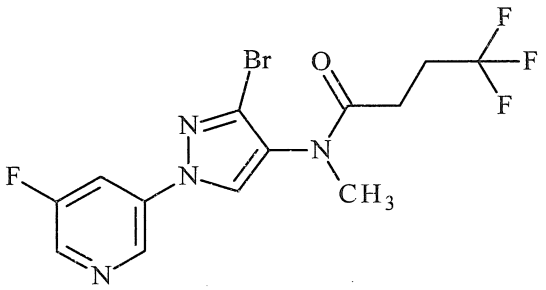
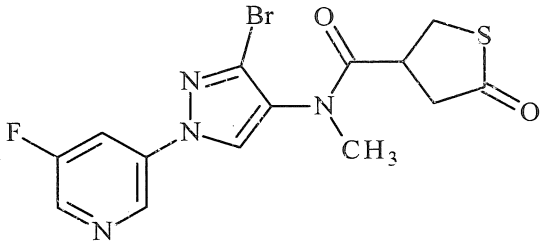
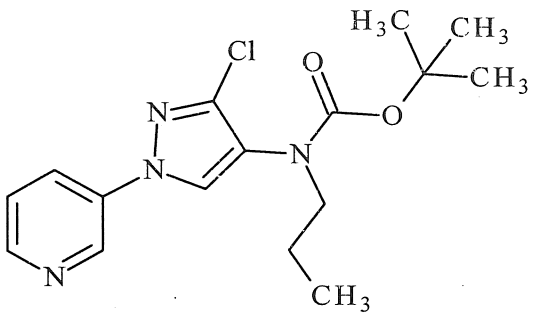
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
343	Dầu màu vàng	
344	Dầu màu vàng	
345	Chất rắn màu vàng	

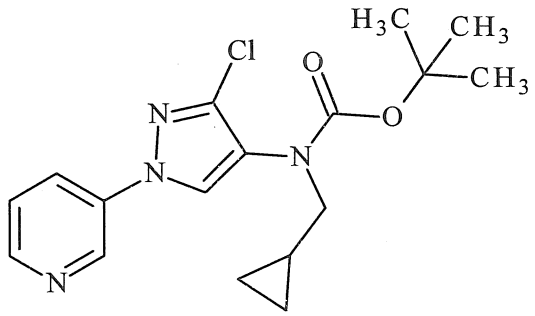
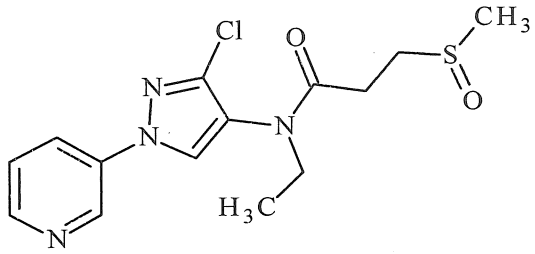
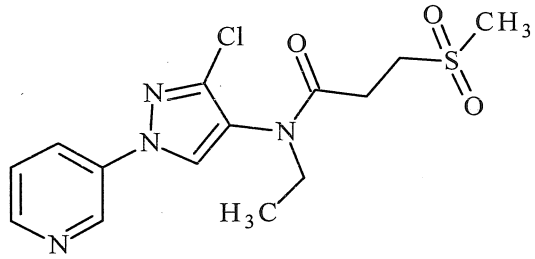
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
346	Chất rắn màu trắng	
347	Dầu màu vàng nhợt	
348	Chất rắn màu nâu	

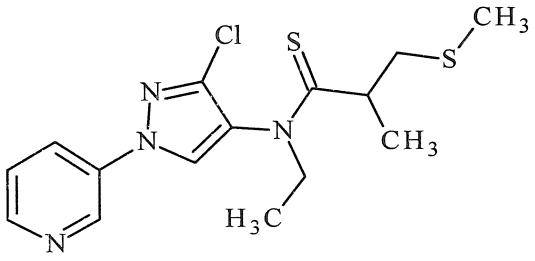
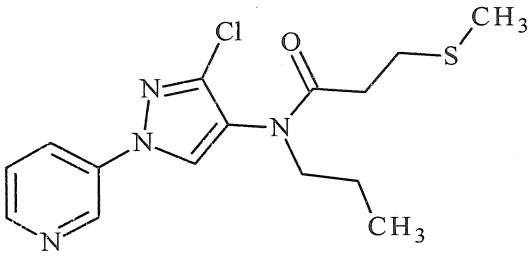
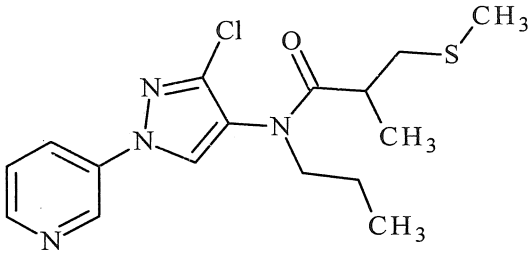
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
349	Chất rắn màu be	
350	Dầu không màu	
351	Chất rắn màu trắng	

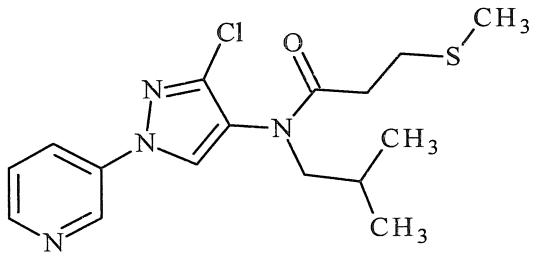
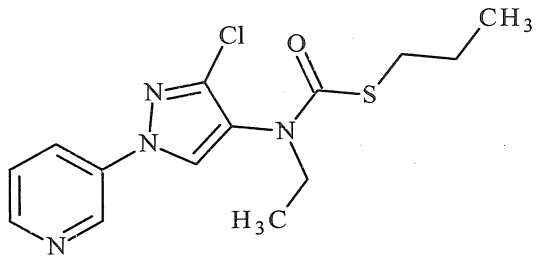
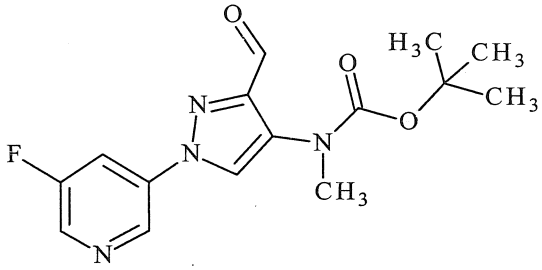
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
352	Chất rắn màu vàng	
353	Dầu màu vàng	
354	Dầu màu vàng	

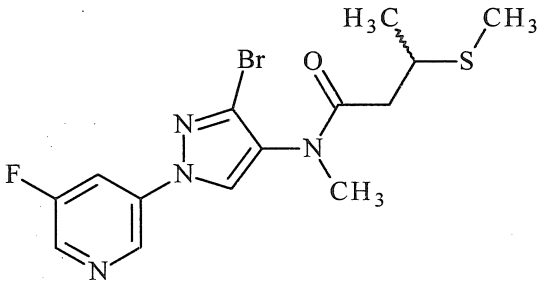
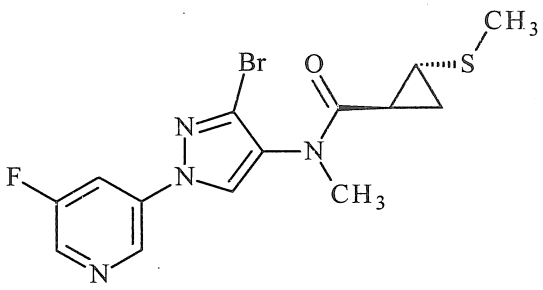
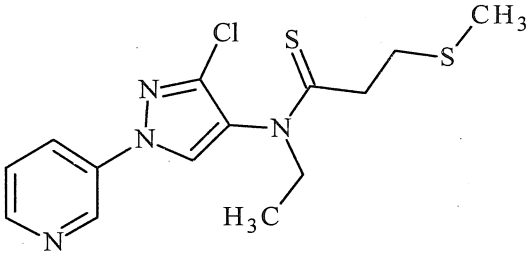
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
355	Chất rắn màu vàng	
356	Dầu màu vàng	
357	Dầu màu vàng	

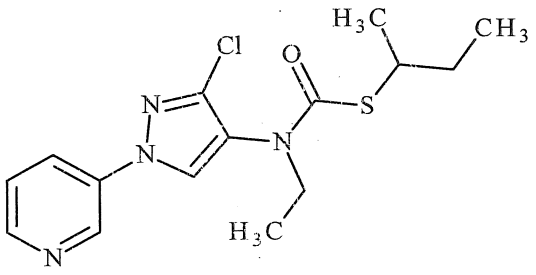
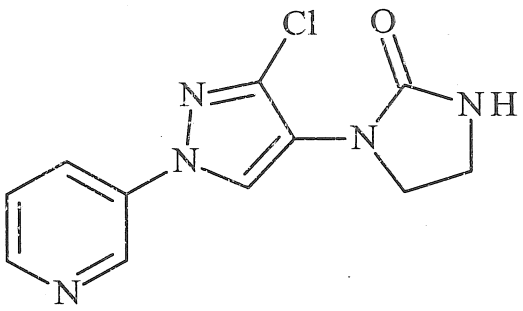
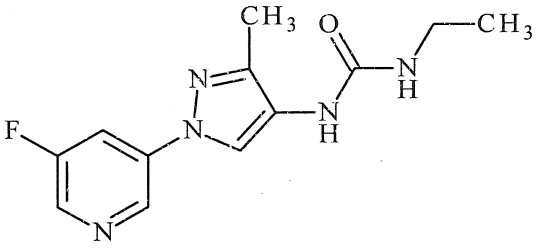
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
358	Chất rắn màu trắng nhờ	
359	Chất rắn màu trắng nhờ	
360	Chất rắn màu trắng	

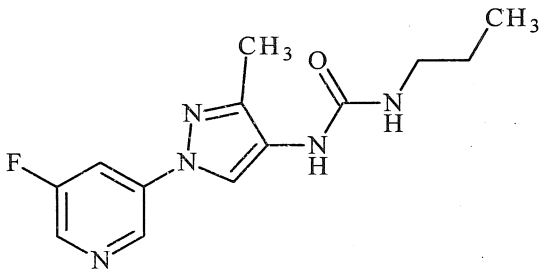
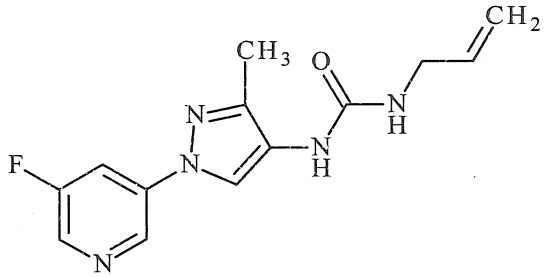
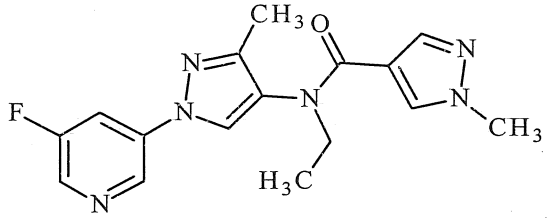
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
361	Chất rắn màu nâu vàng	
362	Dầu trong	
363	Dầu trong	

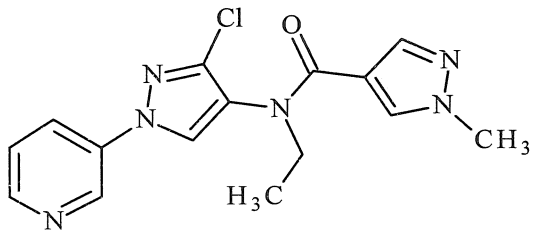
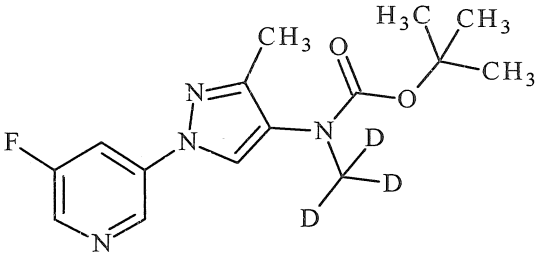
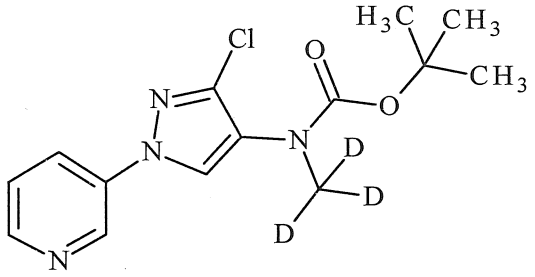
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
364	Dầu màu vàng	
365	Dầu màu vàng	
366	Dầu màu vàng	

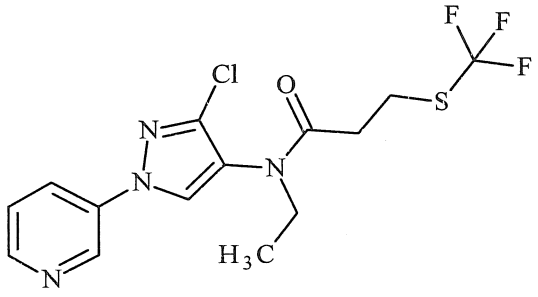
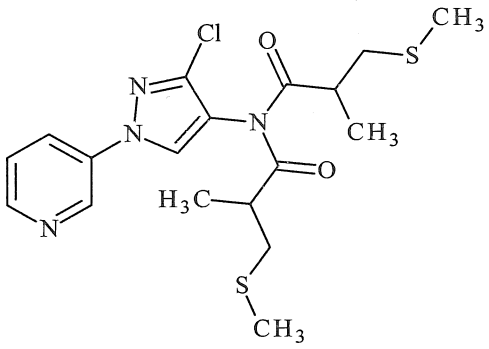
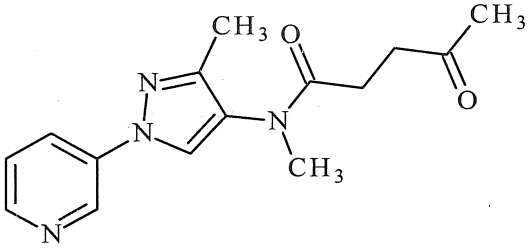
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
367	Dầu trong	
368	Chất rắn màu trắng	
369	Dầu màu nâu nhạt	

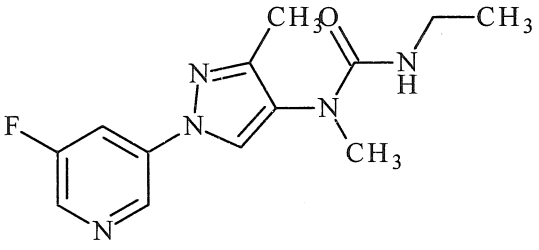
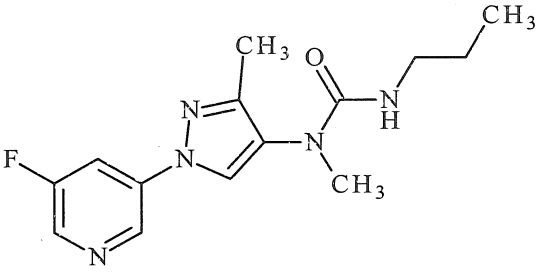
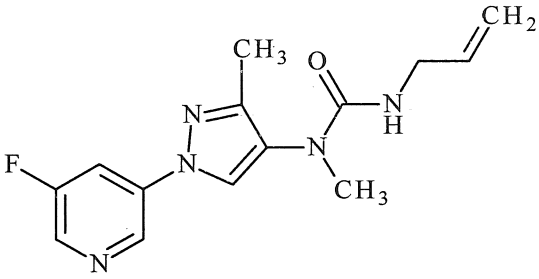
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
370	Gôm không màu	
371	Gôm không màu	
372	Dầu màu vàng	

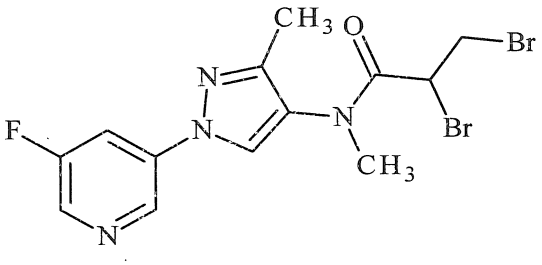
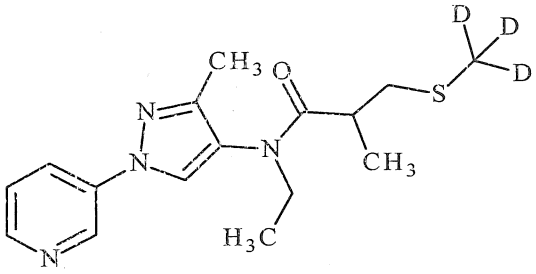
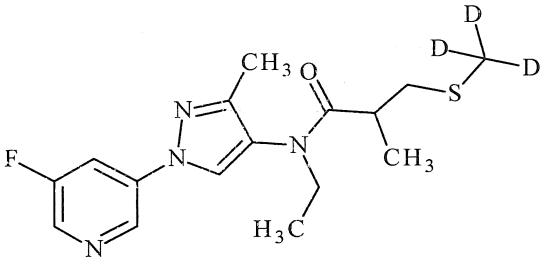
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
373	Chất rắn màu trắng	
374	Chất rắn màu be	
375	Chất rắn màu trắng	

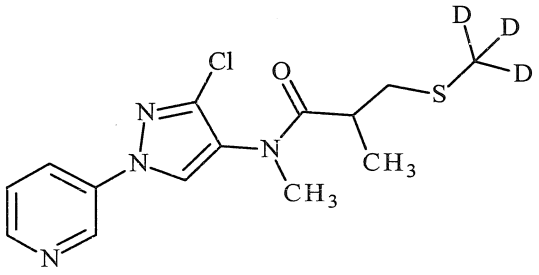
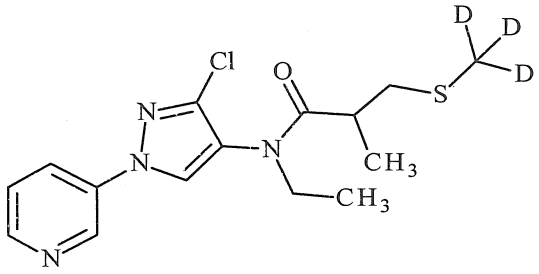
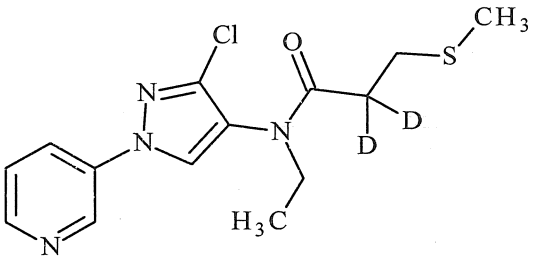
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
376	Chất rắn màu trắng	
377	Chất rắn màu trắng	
378	Chất rắn màu trắng	

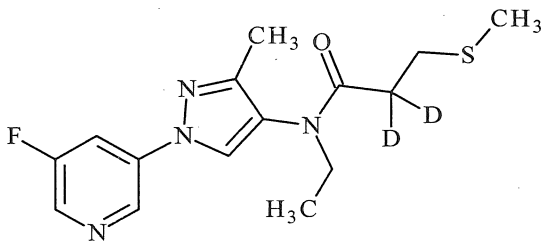
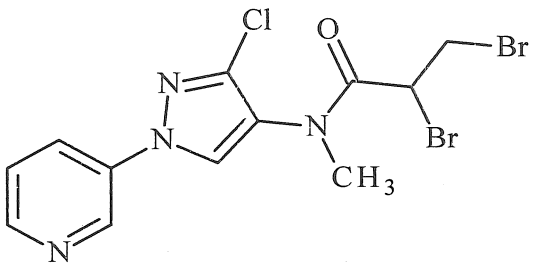
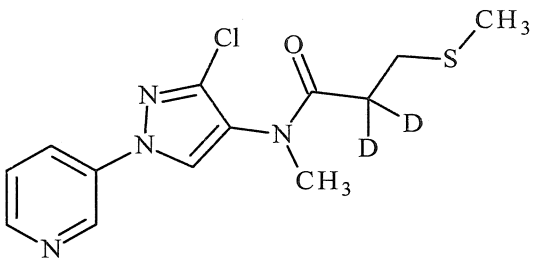
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
379	Chất rắn màu trắng	
380	Chất rắn màu trắng	
381	Chất rắn màu trắng	

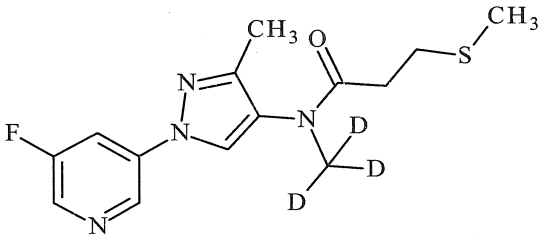
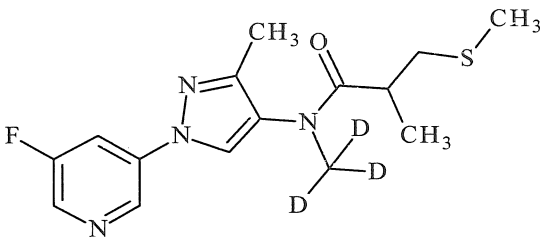
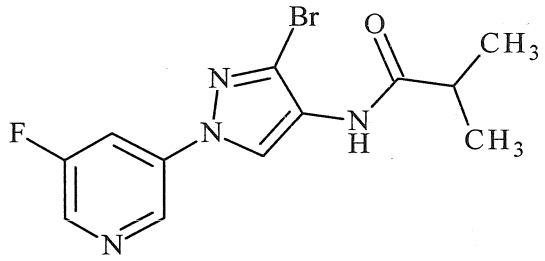
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
382	Dầu trong	
383	Dầu màu vàng nhợt	
384	Dầu không màu	

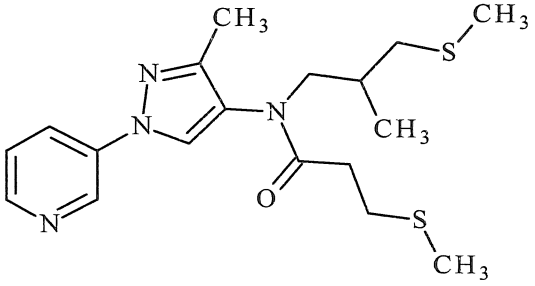
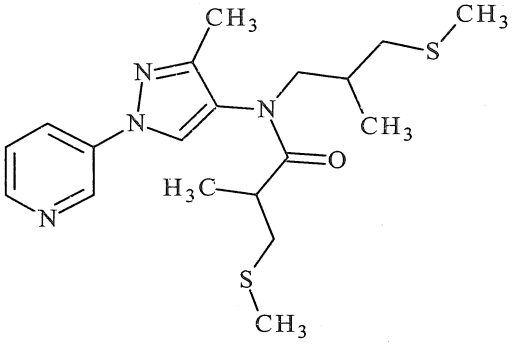
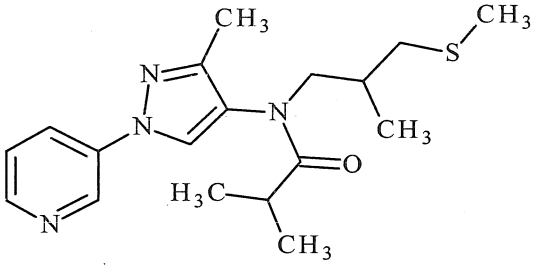
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
385	Chất rắn màu trắng	
386	Chất rắn màu trắng	
387	Chất rắn màu trắng	

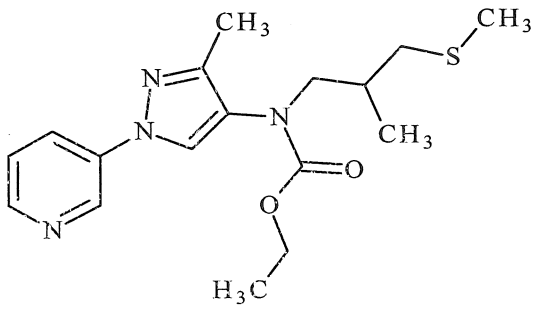
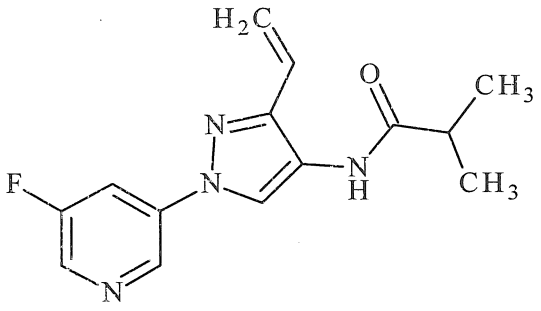
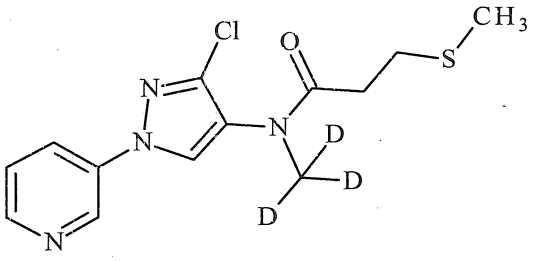
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
388	Chất rắn màu trắng	
389	Dầu không màu	
390	Chất rắn màu trắng nhờ	

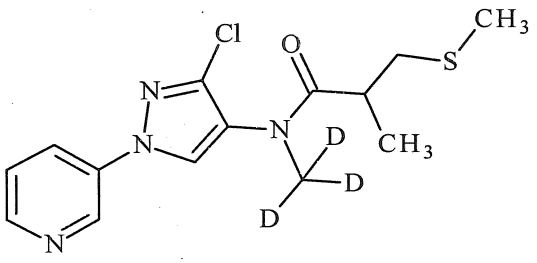
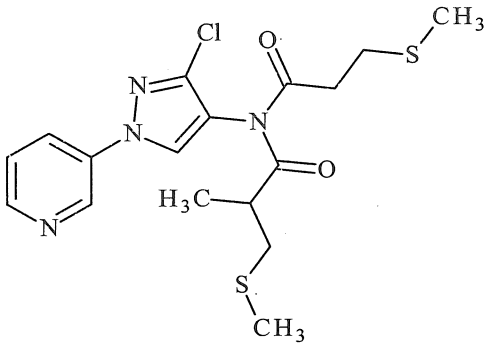
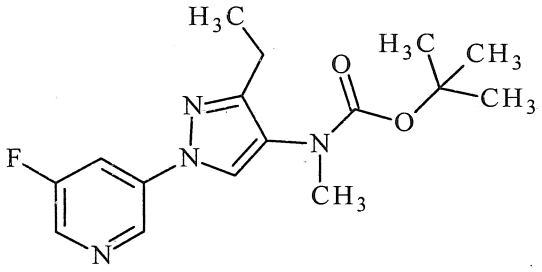
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
391	Dầu không màu	
392	Dầu không màu	
393	Dầu không màu	

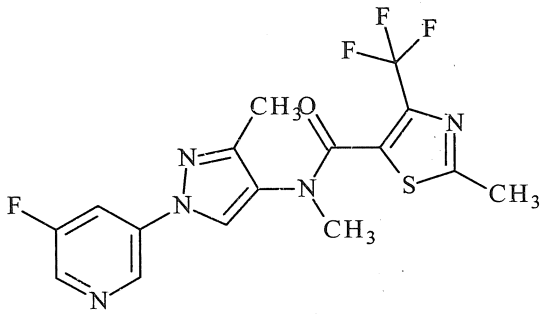
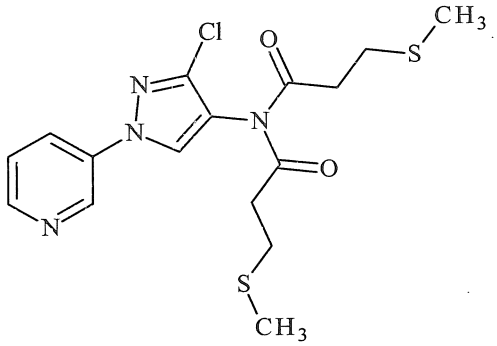
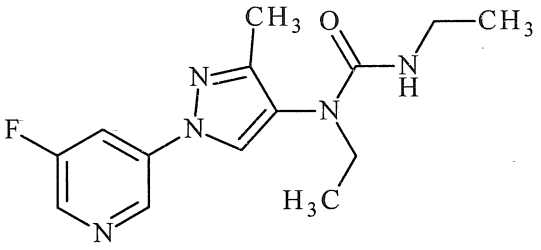
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
394	Dầu không màu	
395	Chất rắn màu hồng	
396	Dầu không màu	

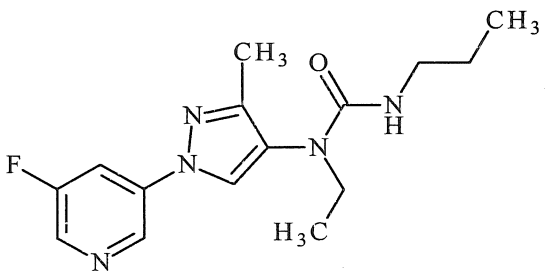
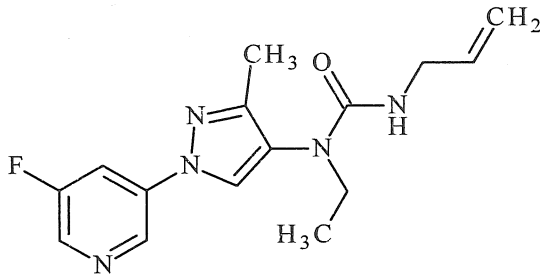
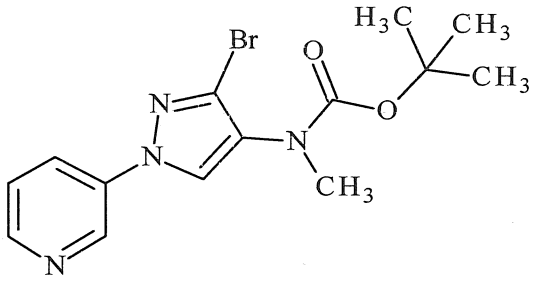
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
397	Dầu không màu	
398	Chất rắn màu trắng	
399	Chất rắn màu trắng	

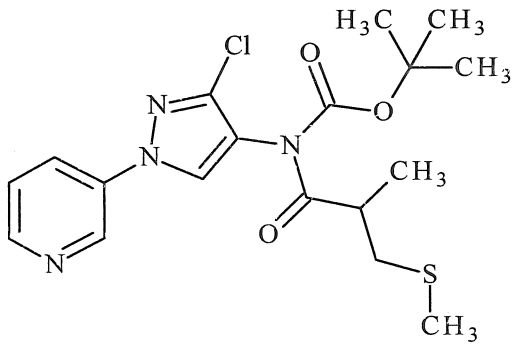
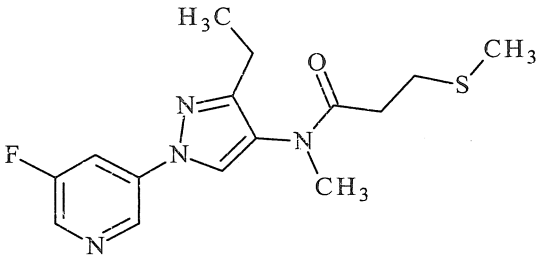
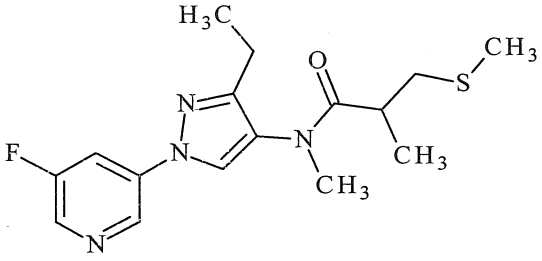
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
400	Dầu màu vàng	
401	Dầu màu vàng	
402	Dầu màu vàng	

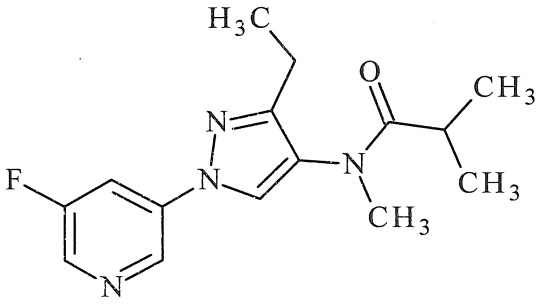
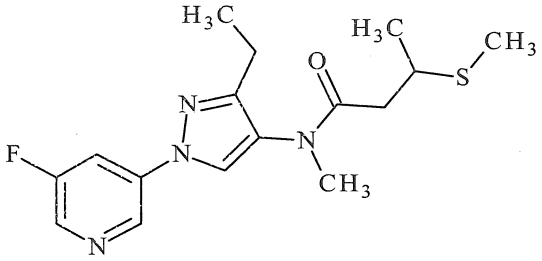
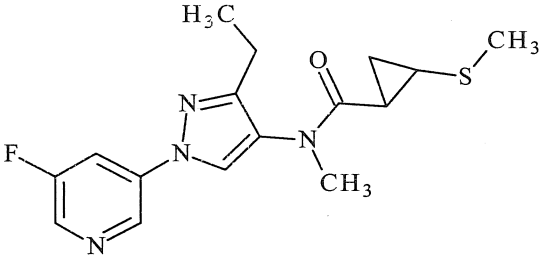
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
403	Dầu màu vàng	
404	Chất rắn màu vàng	
405	Dầu không màu	

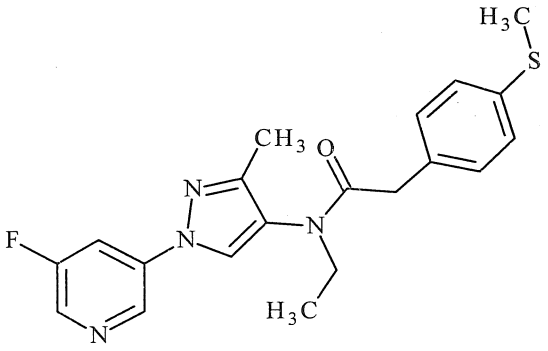
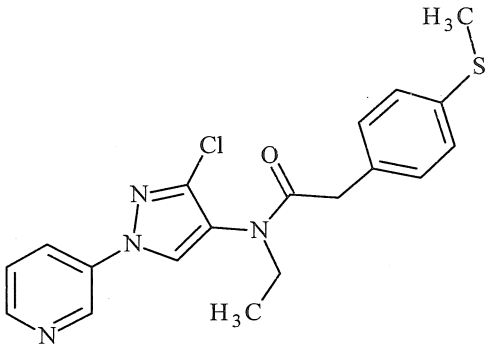
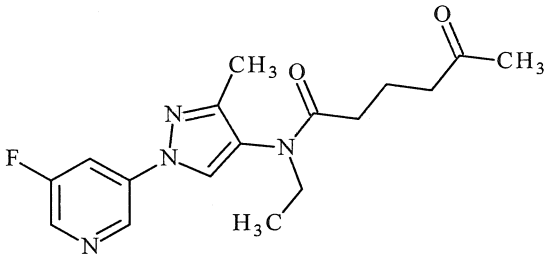
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
406	Dầu không màu	
407	Dầu màu vàng nhợt	
408	Dầu màu vàng	

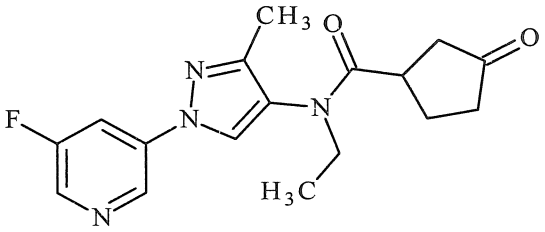
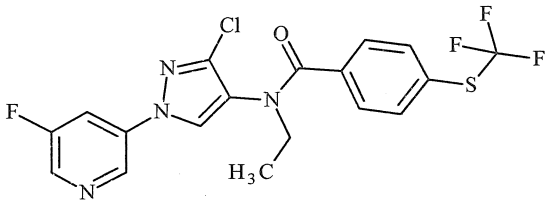
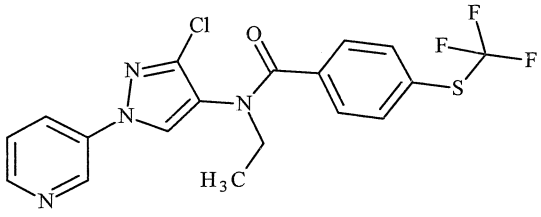
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
409	Chất rắn màu trắng	
410	Dầu màu cam	
411	Chất rắn màu be	

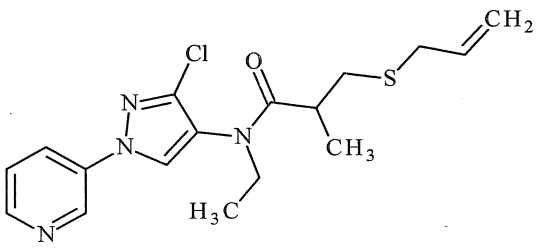
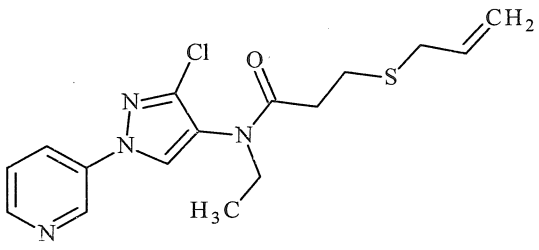
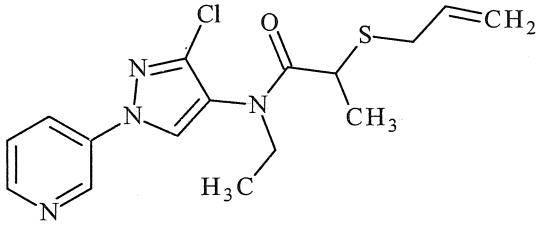
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
412	Chất rắn màu trắng	
413	Chất rắn màu trắng	
414	Dầu màu vàng	

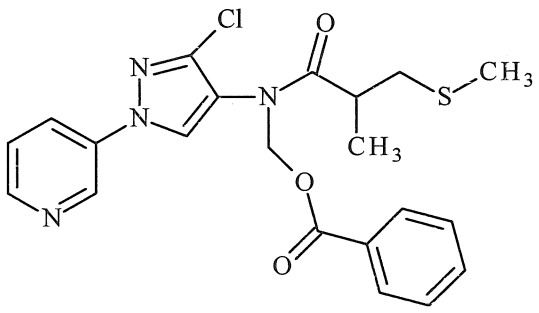
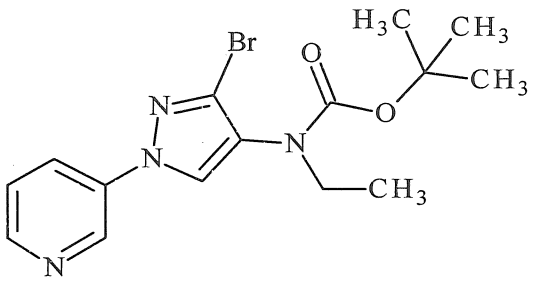
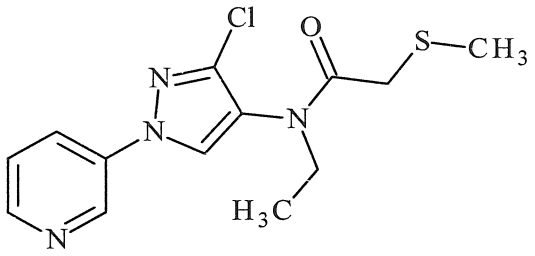
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
415	Chất rắn màu trắng nhờ	
416	Dầu màu vàng	
417	Dầu màu vàng	

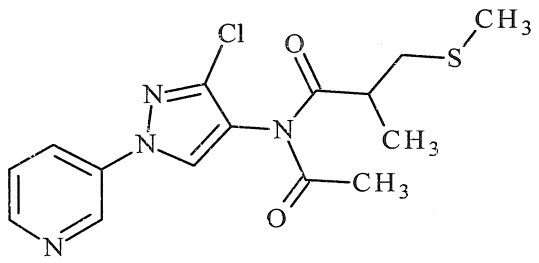
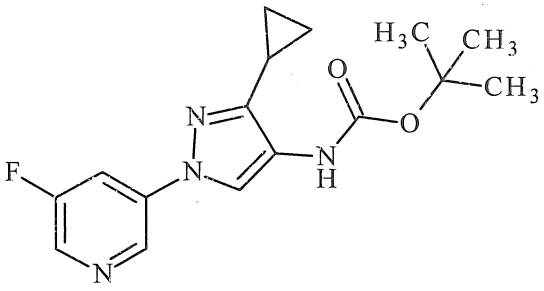
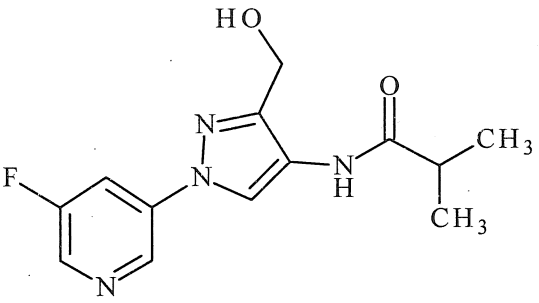
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
418	Chất rắn màu vàng	
419	Dầu màu vàng	
420	Dầu màu vàng	

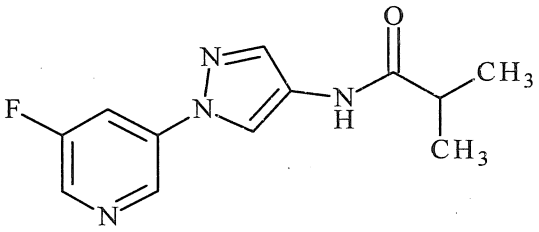
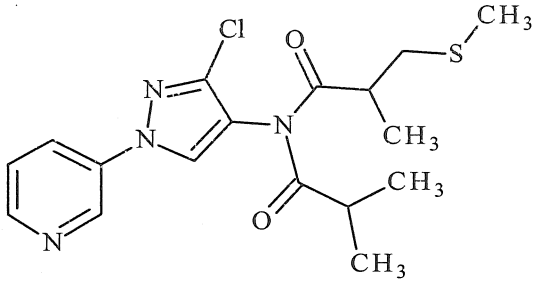
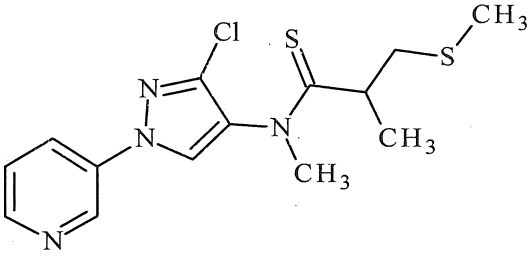
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
421	Dầu màu vàng nhạt	
422	Dầu màu vàng nhạt	
423	Dầu màu vàng nhạt	

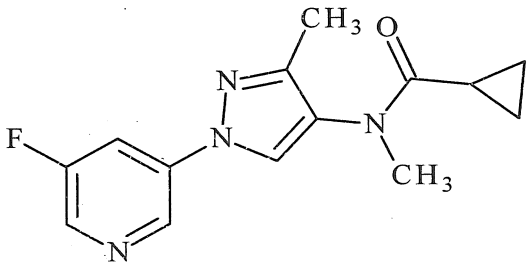
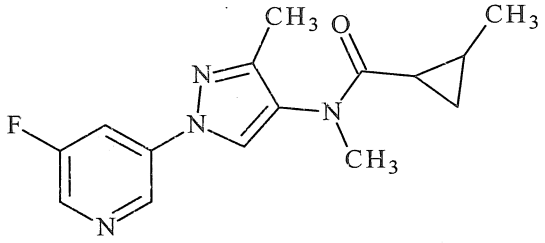
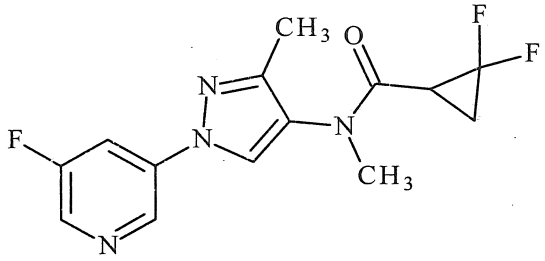
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
424	Chất rắn màu nâu vàng	
425	Dầu không màu	
426	Dầu không màu	

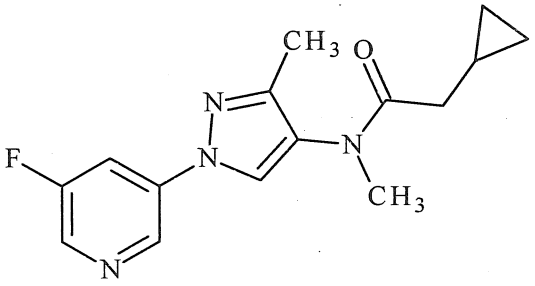
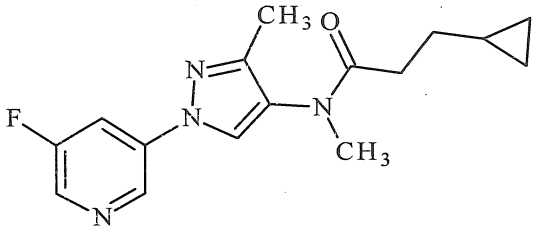
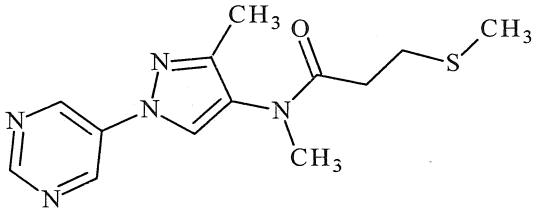
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
427	Dầu màu vàng	
428	Dầu màu vàng	
429	Dầu màu vàng	

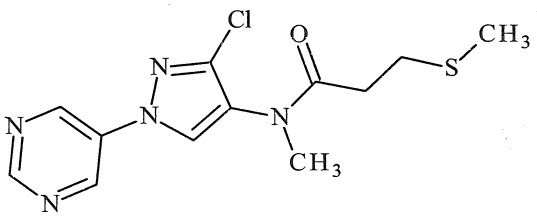
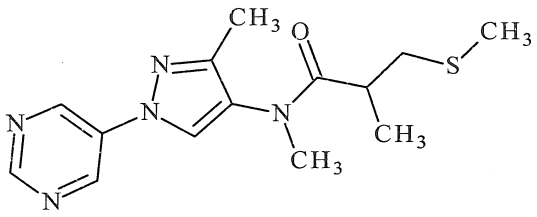
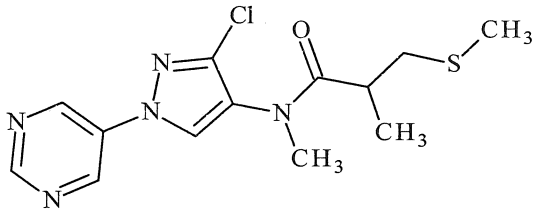
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
430	Dầu màu vàng nhạt	
431	Chất rắn màu trắng	
432	Dầu màu vàng	

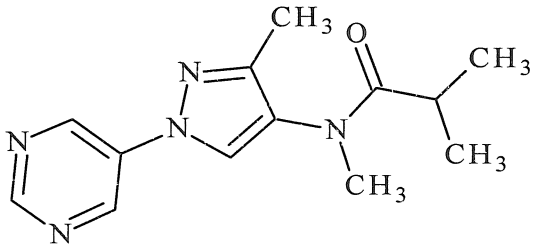
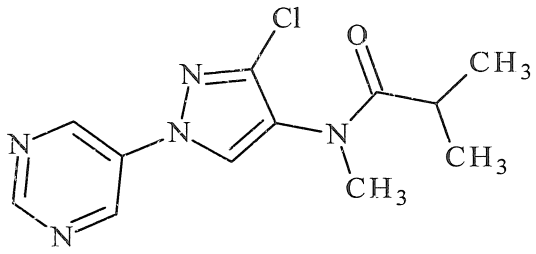
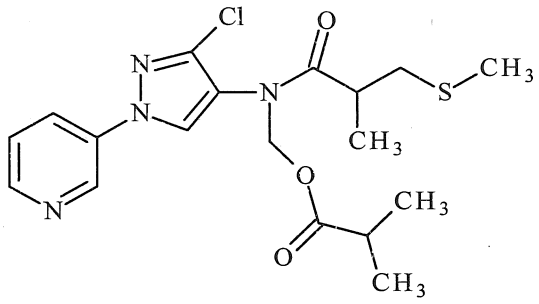
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
433	Dầu màu vàng	
434	Chất rắn màu trắng	
435	Chất rắn màu trắng	

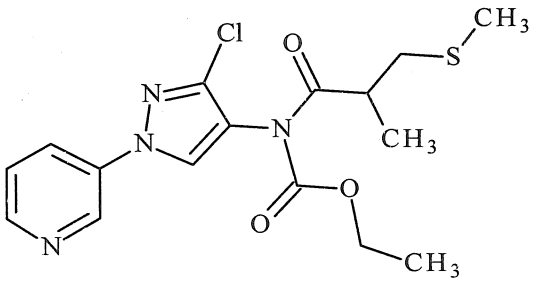
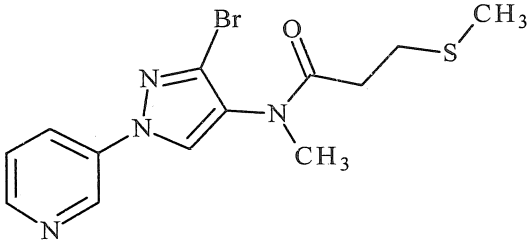
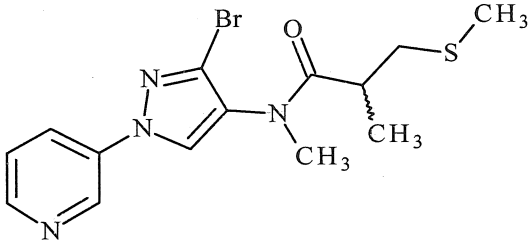
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
436	Chất rắn màu trắng	
437	Dầu màu vàng	
438	Dầu màu vàng	

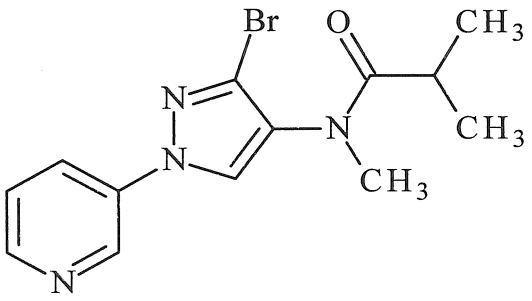
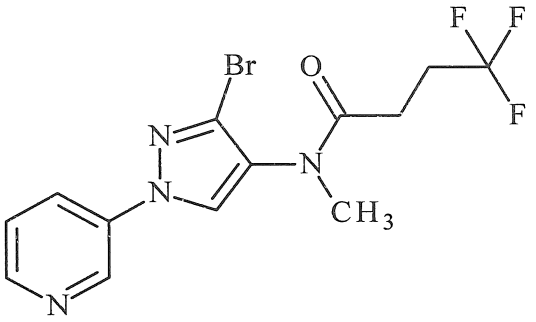
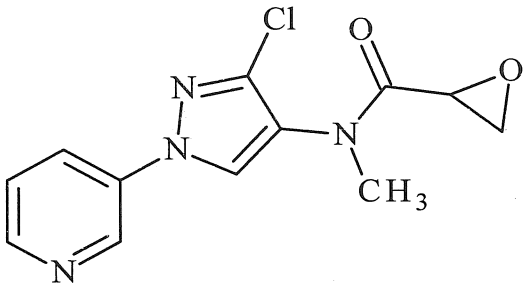
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
439	Chất rắn màu trắng	
440	Chất rắn màu trắng	
441	Chất rắn màu vàng	

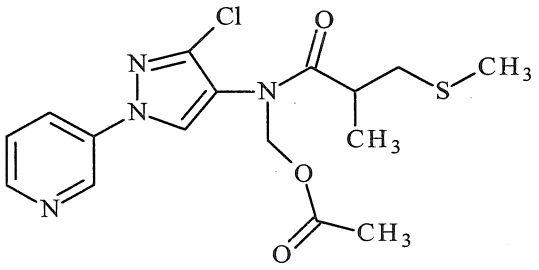
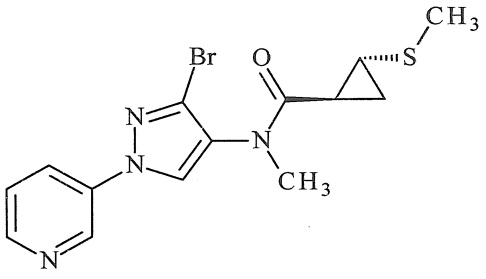
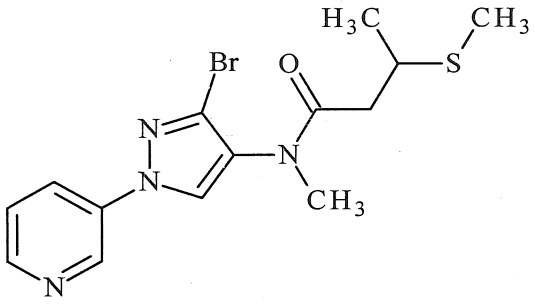
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
442	Chất rắn màu trắng	
443	Chất rắn màu trắng	
444	Chất rắn màu nâu	

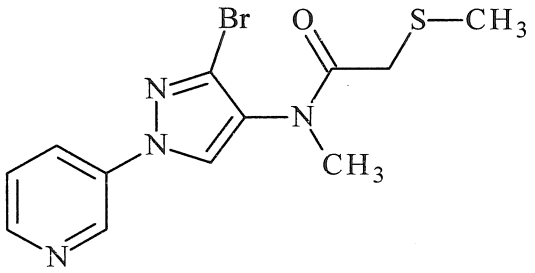
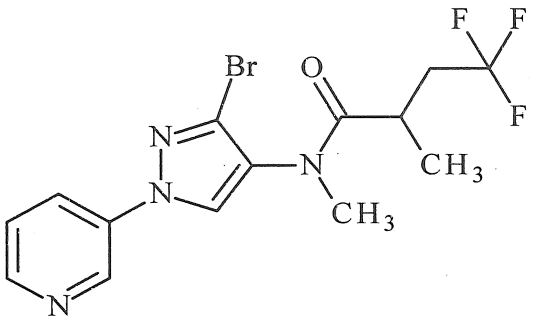
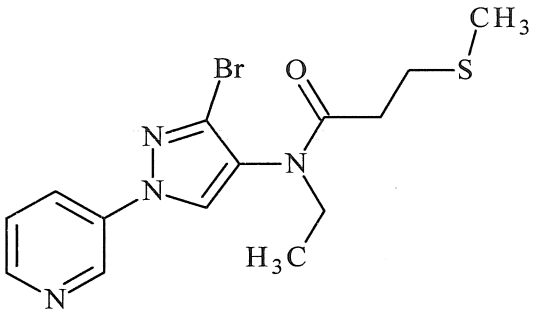
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
445	Chất rắn màu nâu	
446	Chất rắn màu vàng	
447	Dầu tối màu	

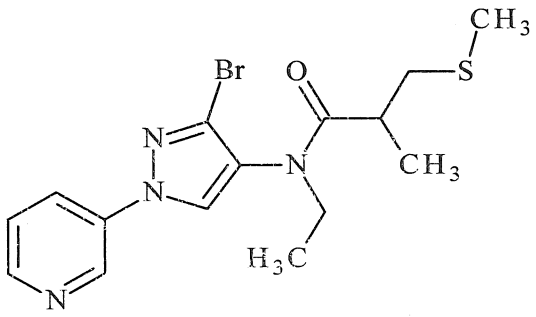
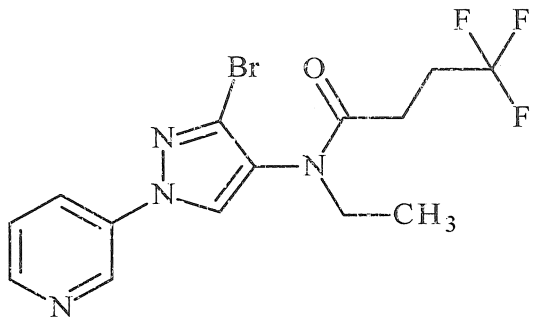
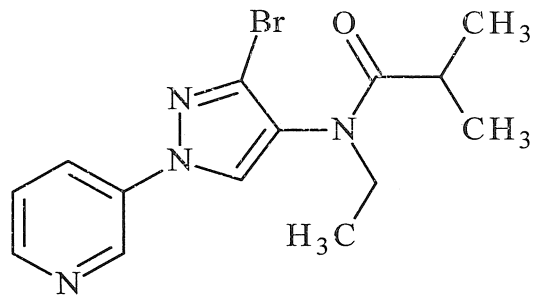
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
448	Chất rắn màu nâu	
449	Chất rắn màu nâu vàng	
450	Dầu màu trắng	

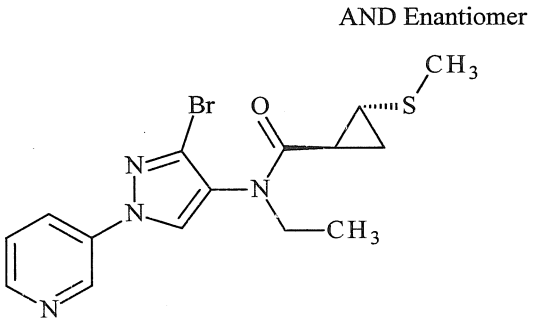
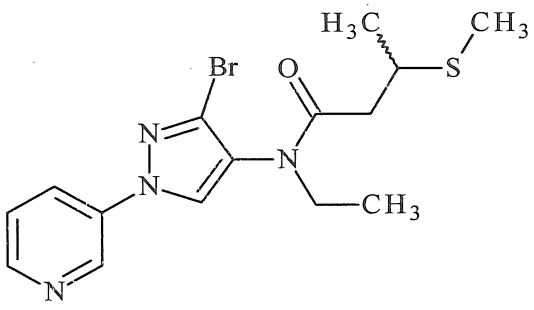
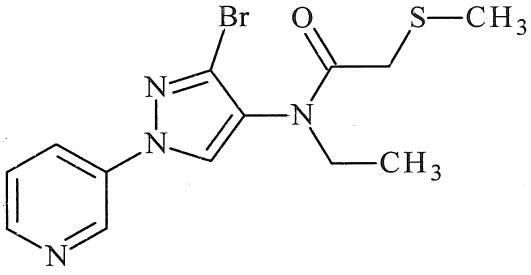
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
451	Dầu màu vàng	
452	Dầu không màu	
453	Chất rắn màu trắng	

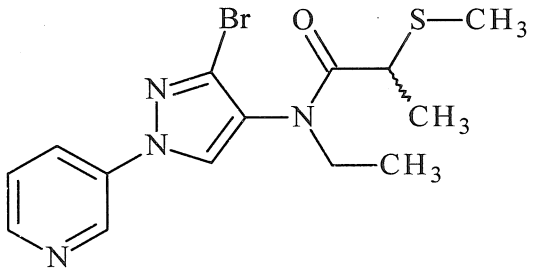
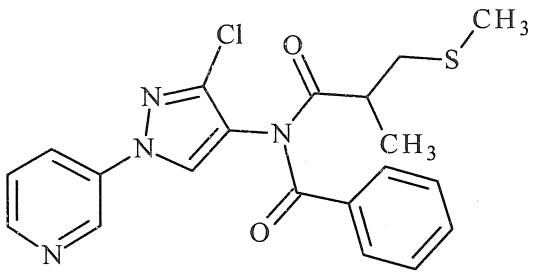
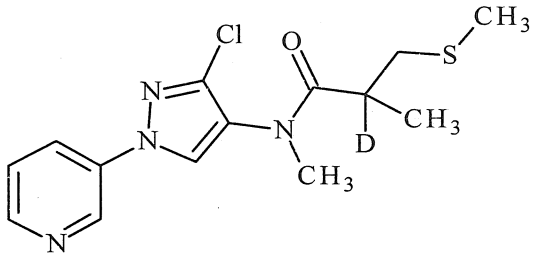
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
454	Chất rắn màu trắng	
455	Gôm không màu	
456	Dầu màu vàng	

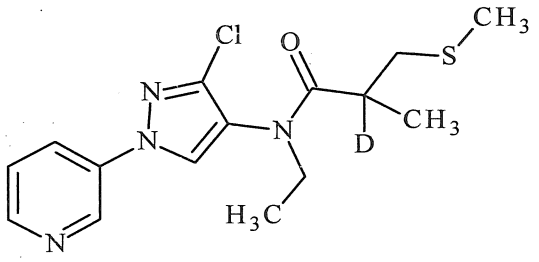
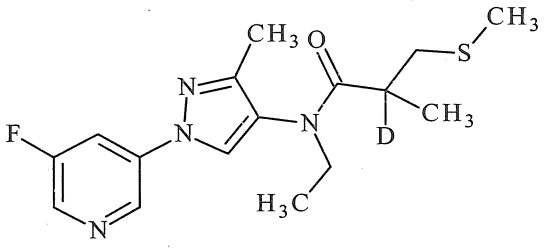
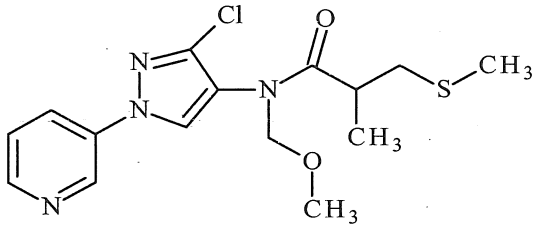
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
457	Dầu màu trắng	
458	Chất rắn màu trắng	AND Enantiomer 
459	Dầu không màu	

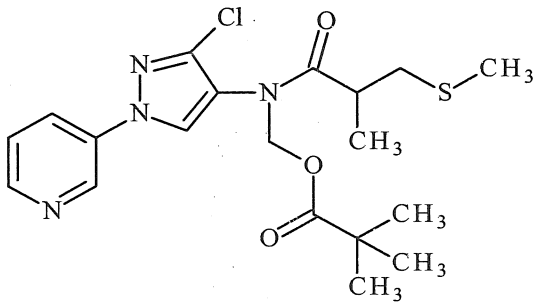
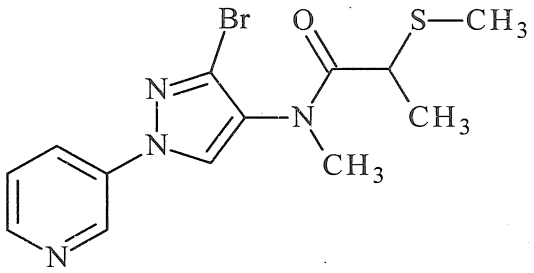
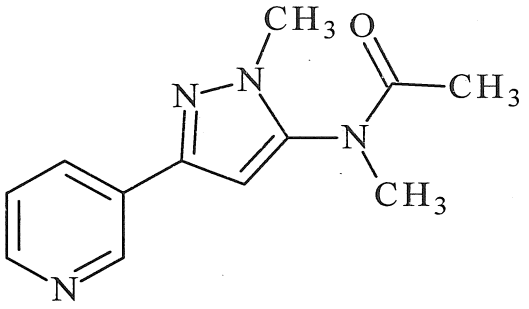
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
460	Chất rắn màu trắng	
461	Gôm không màu	
462	Chất rắn màu trắng	

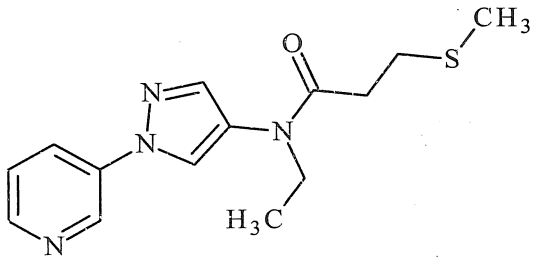
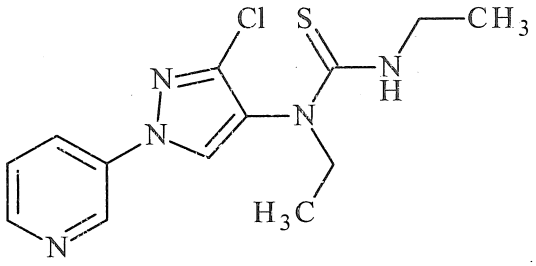
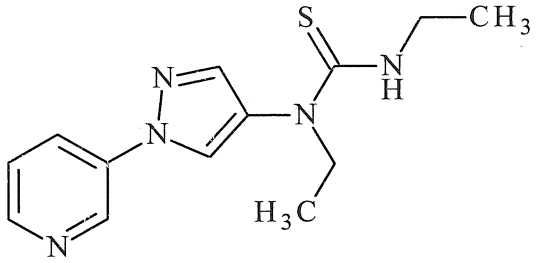
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
463	Chất rắn màu trắng	
464	Gôm không màu	
465	Chất rắn màu trắng	

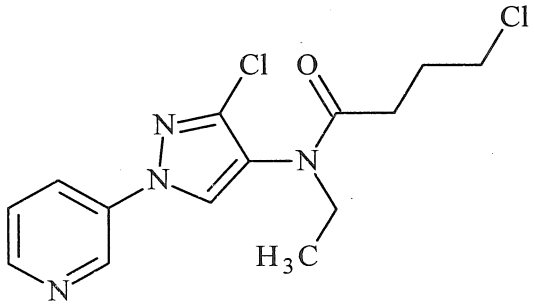
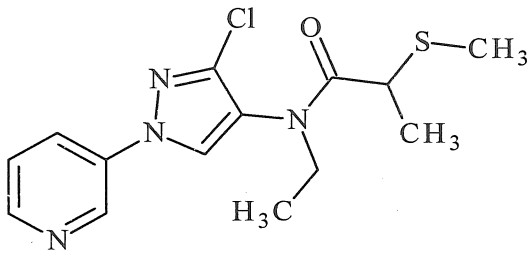
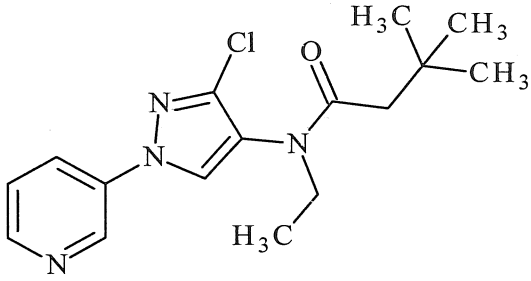
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
466	Chất rắn màu trắng	 AND Enantiomer
467	Gôm không màu	
468	Chất rắn màu vàng nhạt	

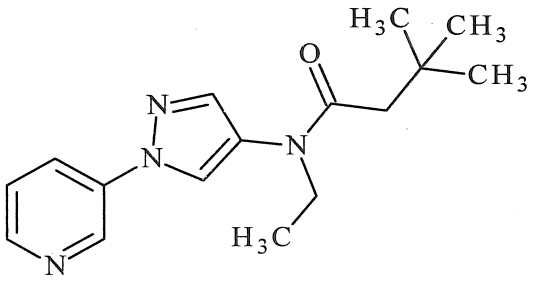
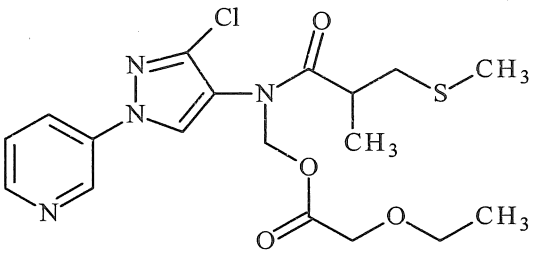
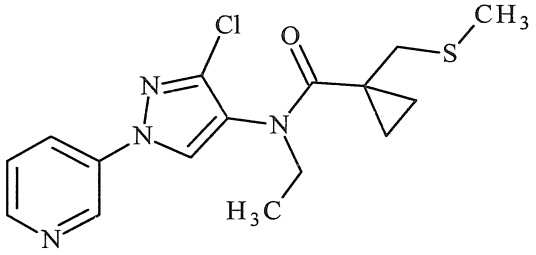
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
469	Chất rắn màu trắng	
470	Dầu màu vàng nhạt	
471	Dầu màu vàng nhạt	

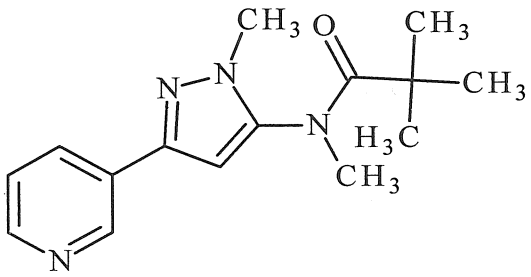
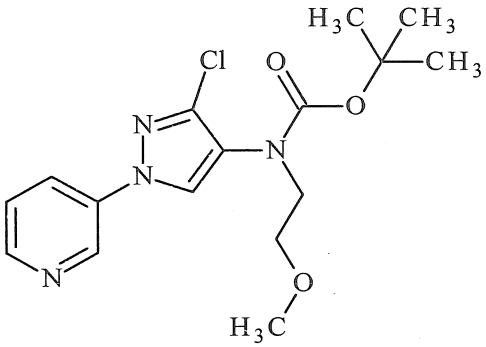
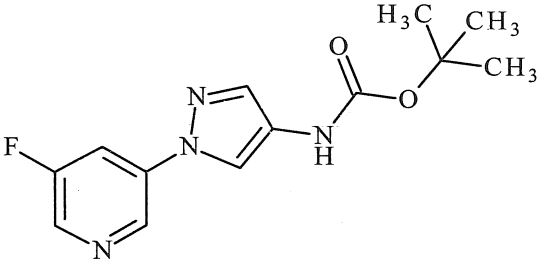
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
472	Dầu màu vàng nhạt	
473	Chất rắn màu tía nhạt	
474	Dầu màu vàng	

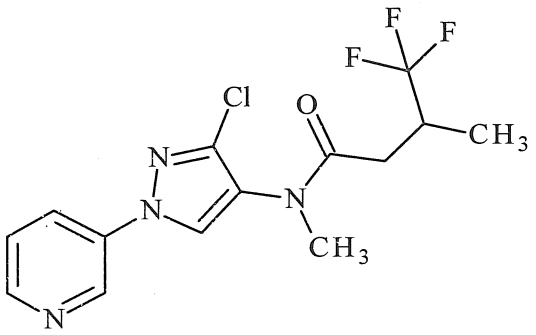
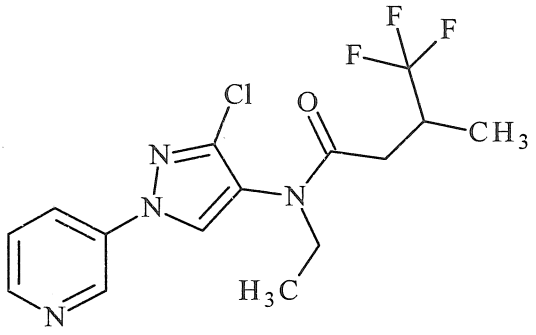
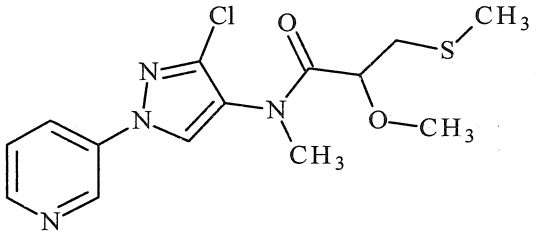
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
475	Dầu màu vàng nhạt	
476	Chất rắn màu trắng	
477	Chất rắn màu trắng nhờ	

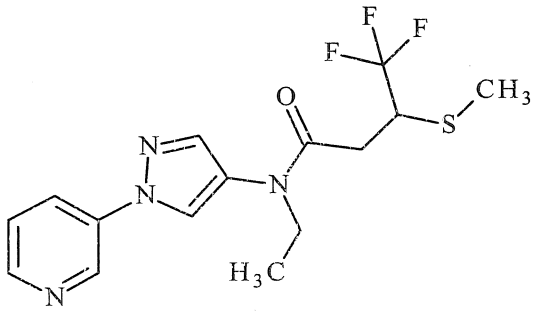
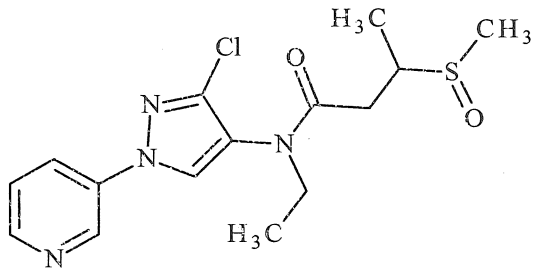
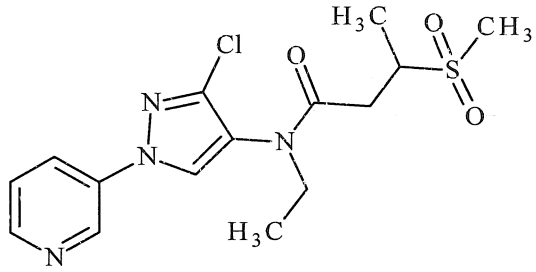
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
478	Dầu trong	
479	Chất rắn màu be	
480	Chất rắn màu trắng	

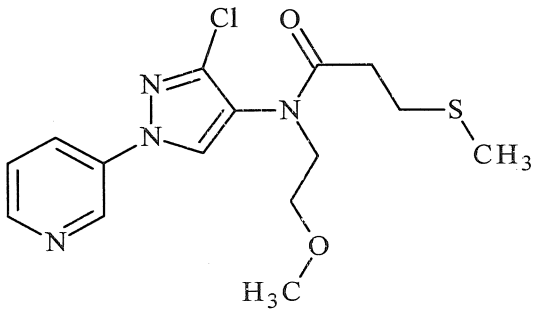
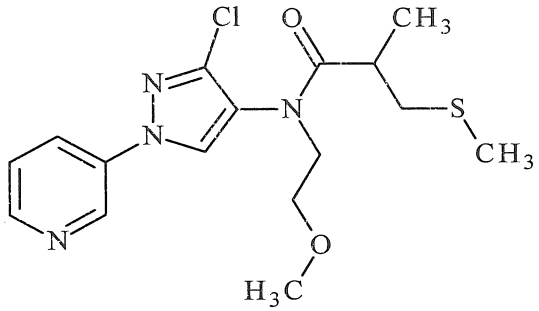
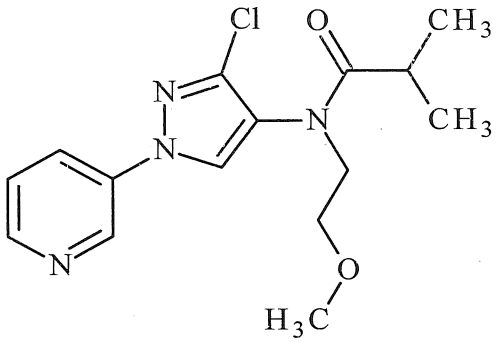
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
481	Dầu màu vàng nhạt	
482	Chất rắn màu be	
483	Dầu nhớt trong	

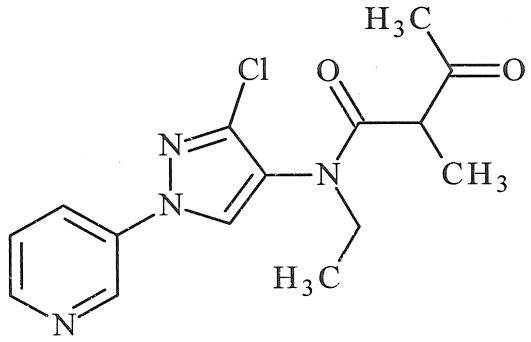
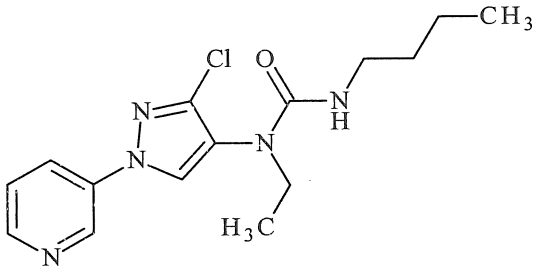
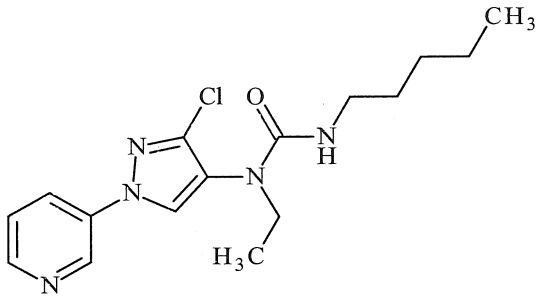
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
484	Dầu nhớt trong	
485	Dầu màu trắng	
486	Chất rắn màu trắng nhờ	

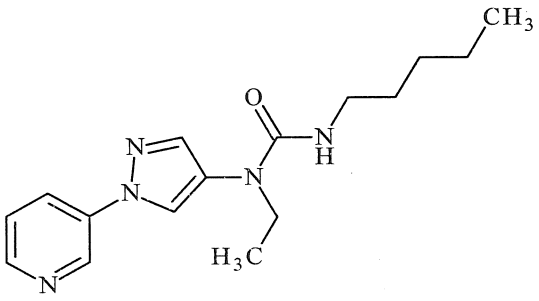
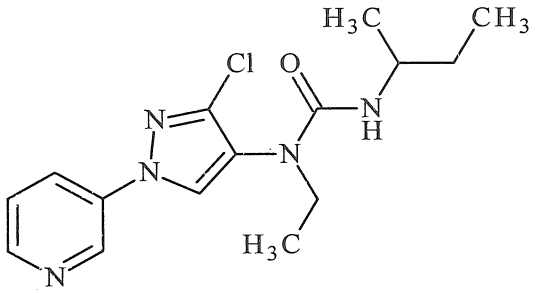
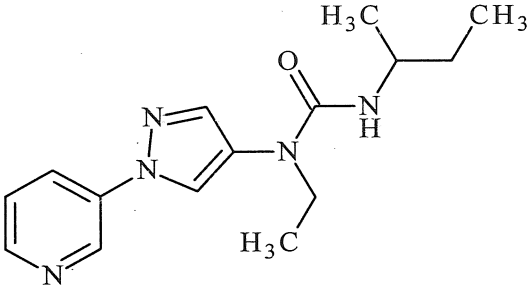
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
487	Gôm màu trắng nhờ	
488	Chất rắn màu vàng nhạt	
489	Chất rắn màu vàng	

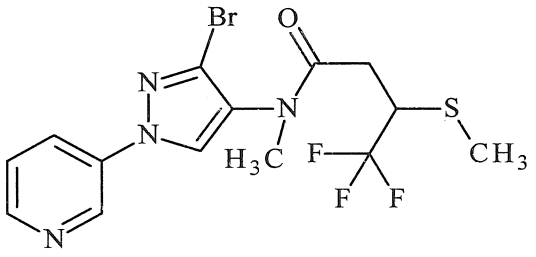
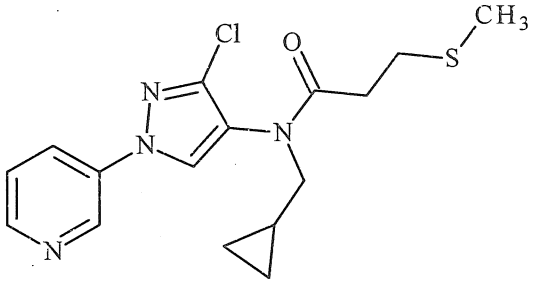
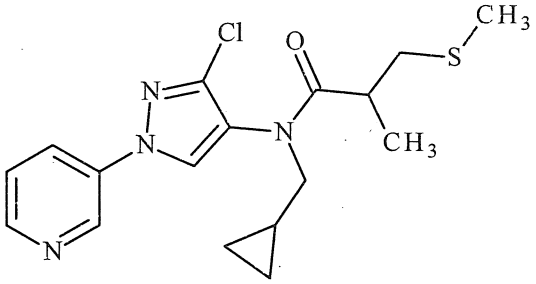
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
490	Dầu màu vàng nhạt	
491	Dầu màu vàng nhạt	
492	Chất rắn màu trắng	

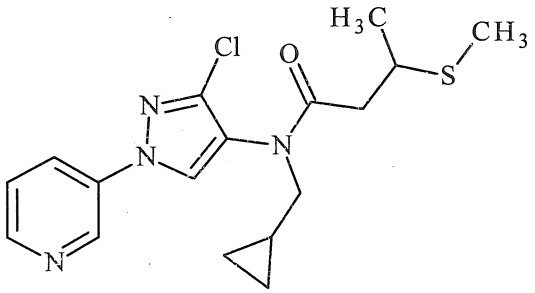
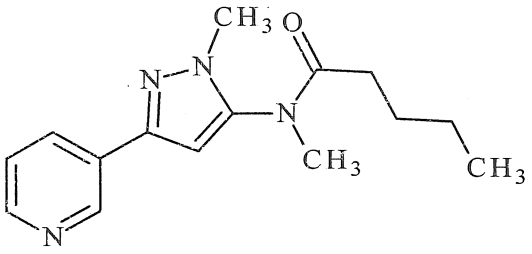
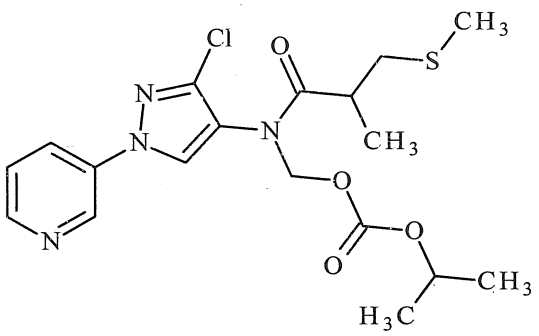
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
493	Dầu màu cam nhạt	
494	Dầu màu vàng	
495	Dầu trong	

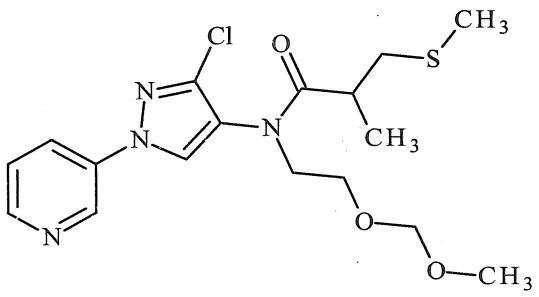
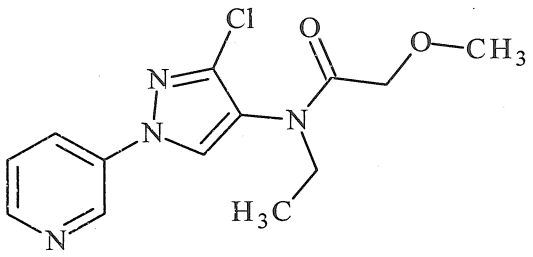
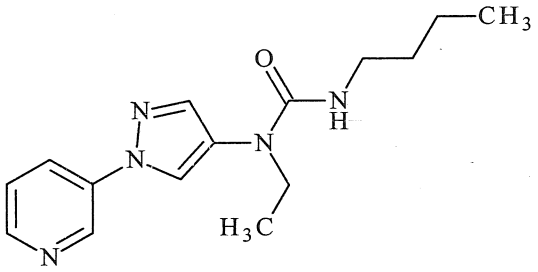
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
496	Dầu màu vàng nhạt	
497	Dầu màu vàng nhạt	
498	Dầu màu vàng nhạt	

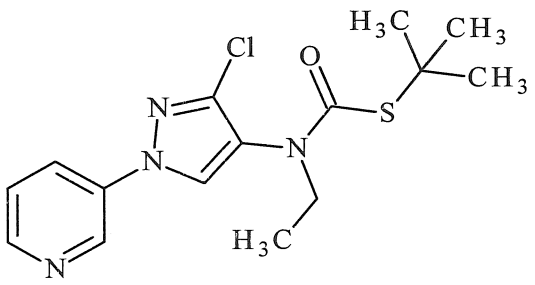
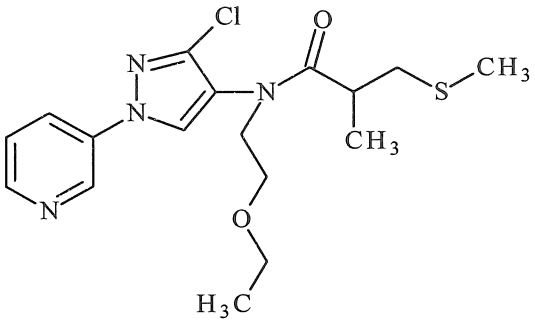
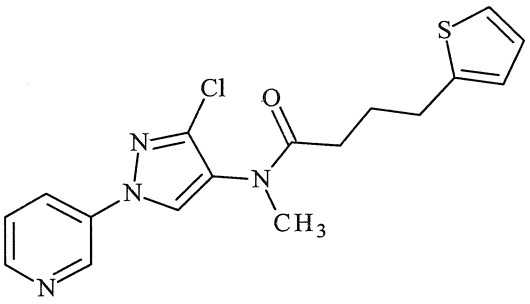
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
499	Dầu không màu	
500	Chất rắn màu be	
501	Chất rắn màu trắng	

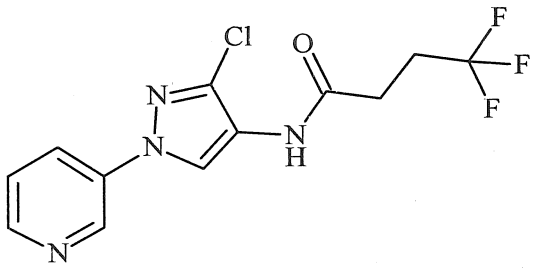
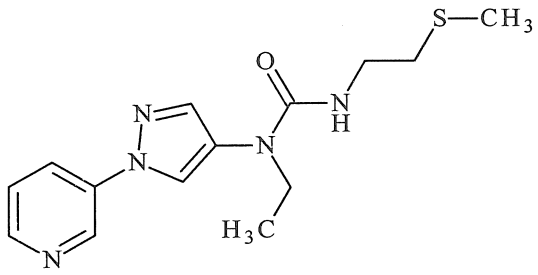
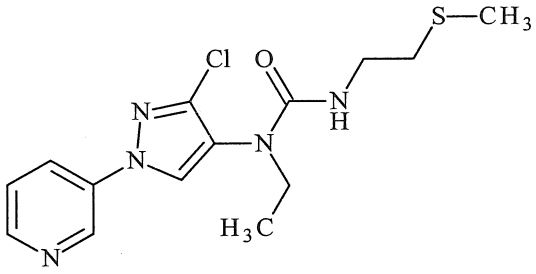
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
502	Dầu đặc màu vàng	
503	Chất rắn màu be	
504	Chất rắn màu be	

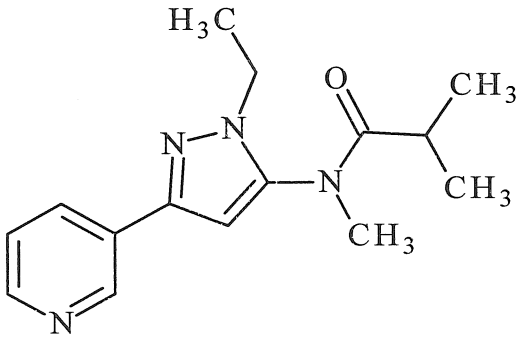
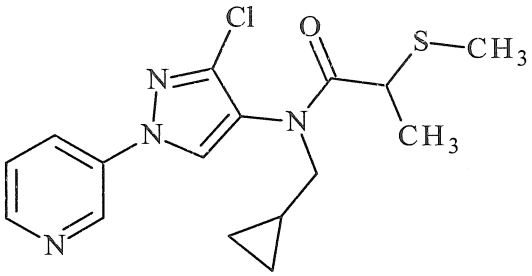
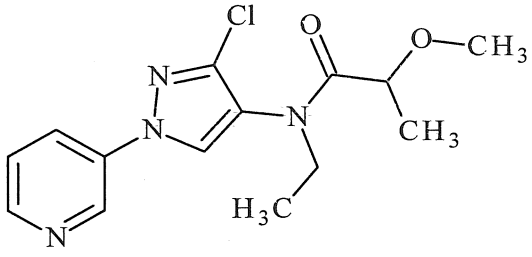
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
505	Gôm không màu	
506	Dầu trong không màu	
507	Dầu trong không màu	

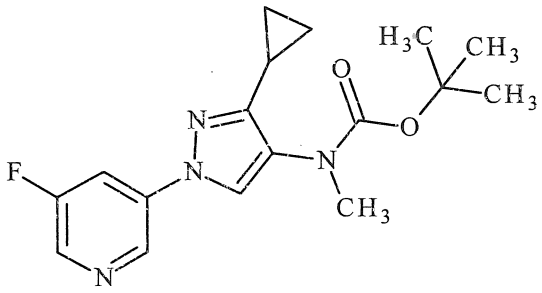
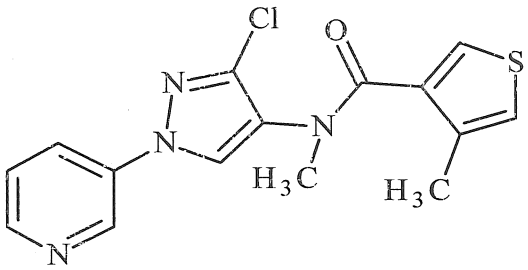
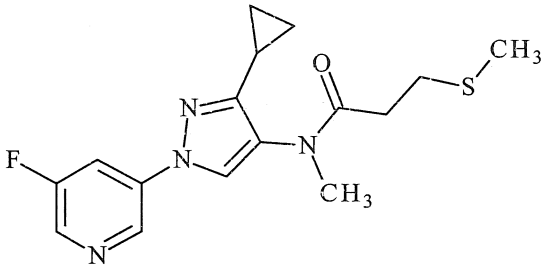
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
508	Dầu trong không màu	
509	Gôm màu vàng nhợt	
510	Dầu màu vàng	

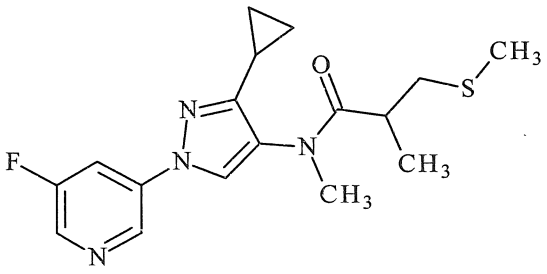
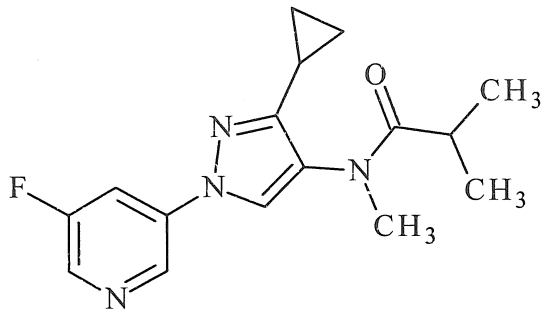
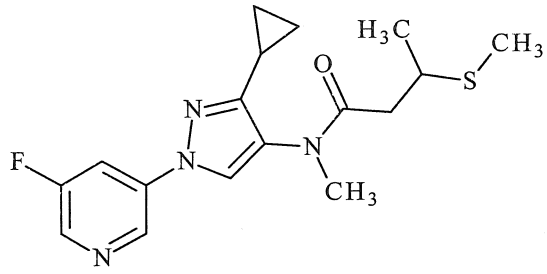
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
511	Dầu màu trắng	
512	Dầu màu vàng nhợt	
513	Dầu đặc trong	

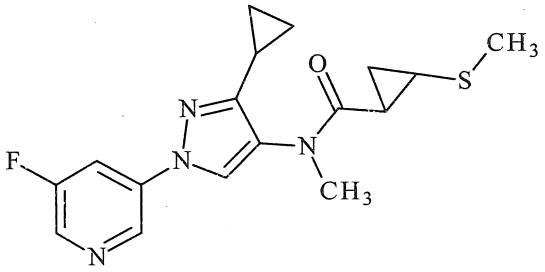
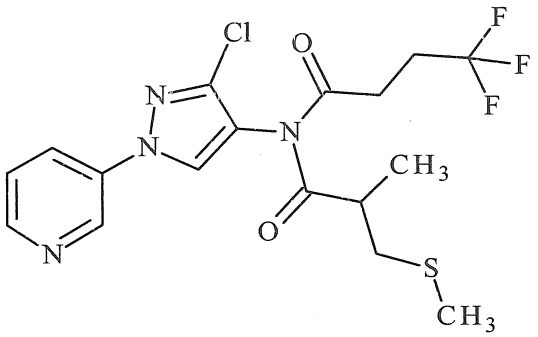
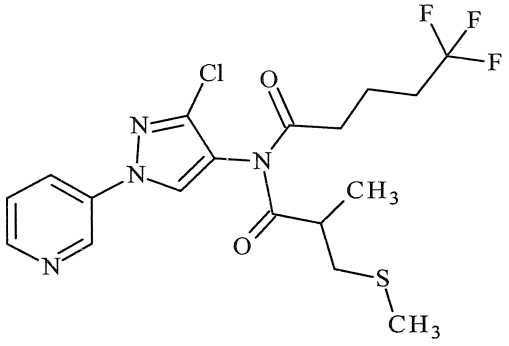
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
514	Chất rắn màu trắng	
515	Dầu màu trắng	
516	Dầu màu nâu đậm	

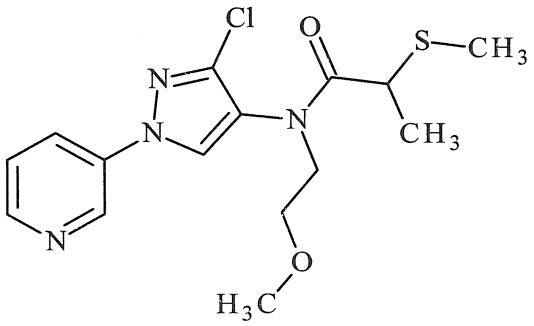
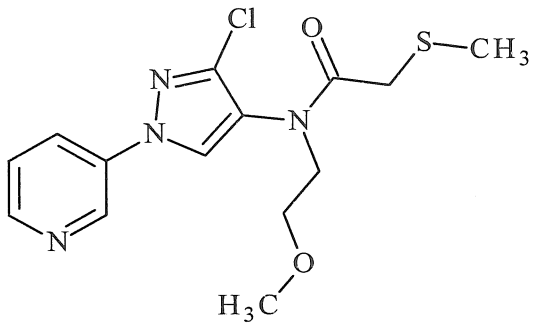
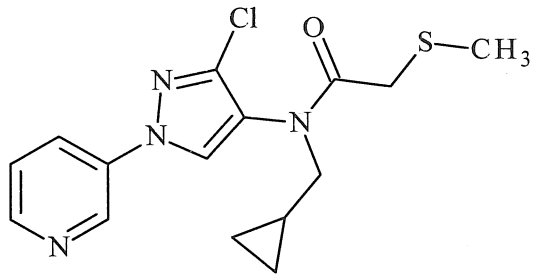
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
517	Chất rắn màu trắng	
518	Chất rắn màu trắng	
519	Chất rắn màu trắng	

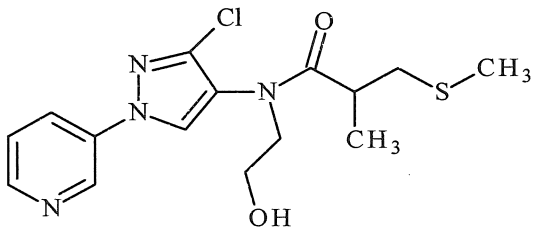
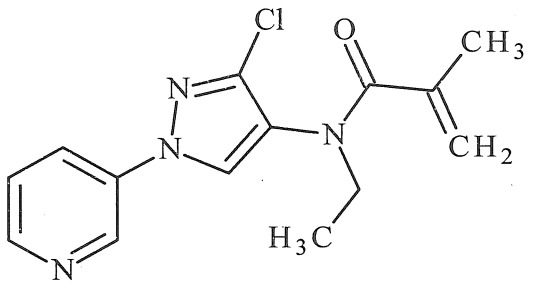
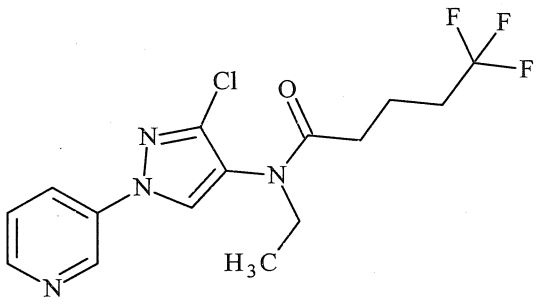
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
520	Gôm màu nâu	
521	Chất rắn màu be	
522	Chất rắn màu trắng	

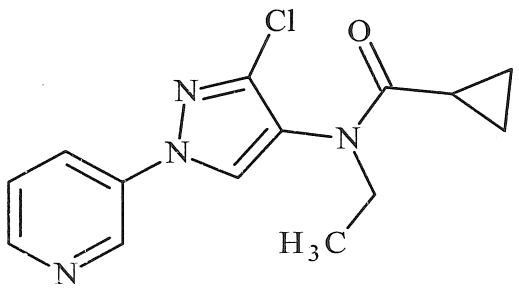
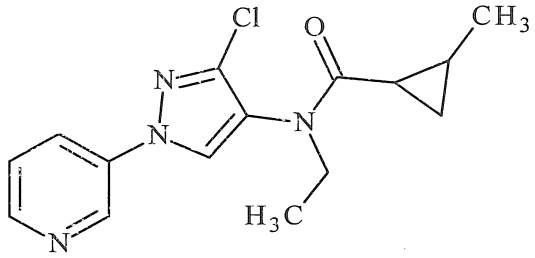
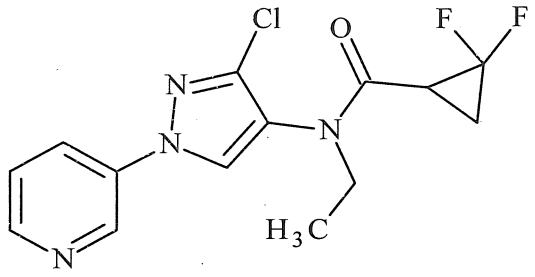
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
523	Chất rắn màu vàng	
524	Chất rắn màu nâu nhạt	
525	Chất rắn màu vàng nhạt	

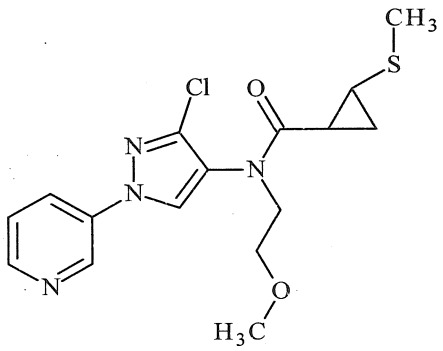
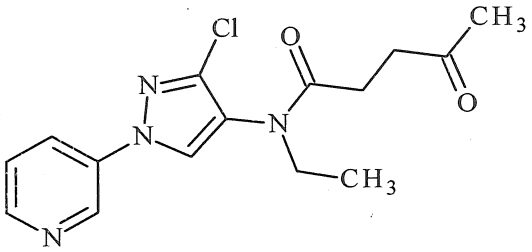
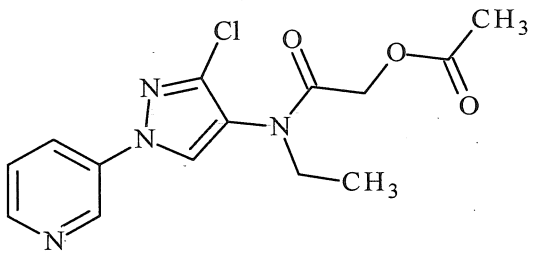
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
526	Chất rắn màu vàng nhạt	
527	Dầu màu vàng	
528	Dầu màu nâu nhạt	

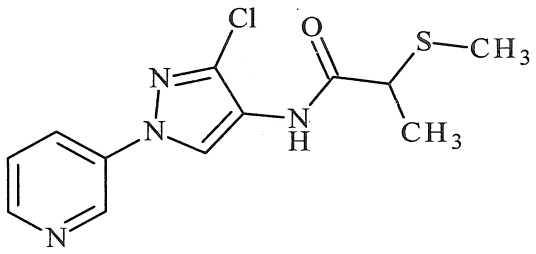
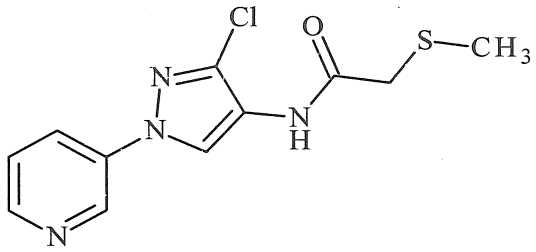
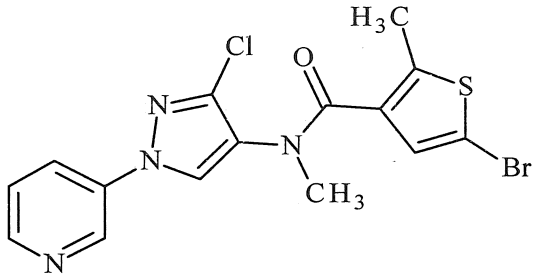
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
529	Chất rắn màu vàng nhạt	
530	Dầu trong	
531	Dầu màu vàng	

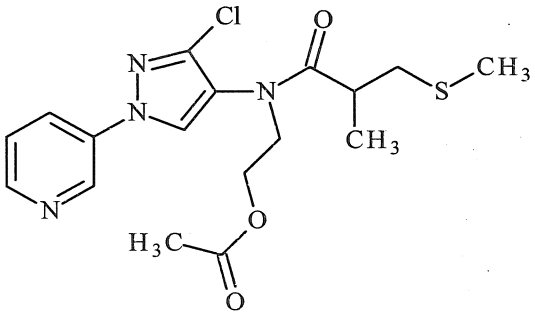
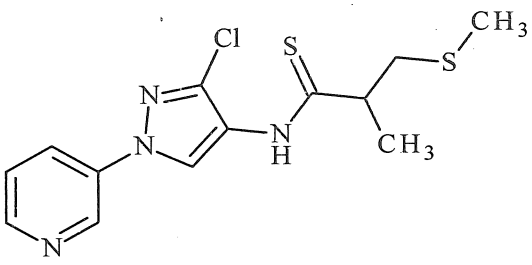
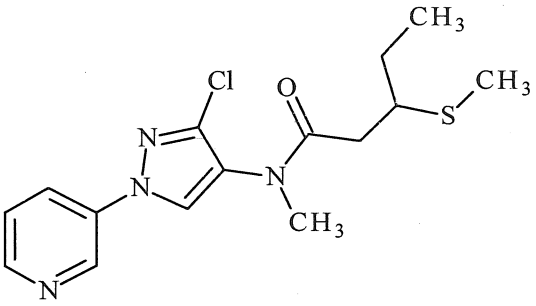
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
532	Chất rắn màu trắng	
533	Dầu màu cam	
534	Dầu màu đỏ	

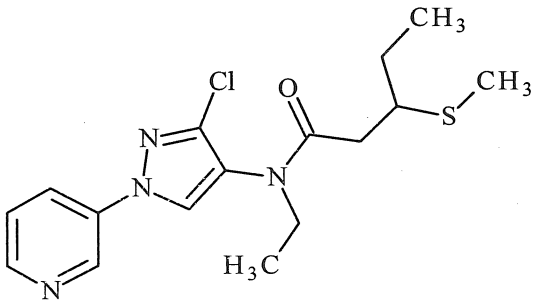
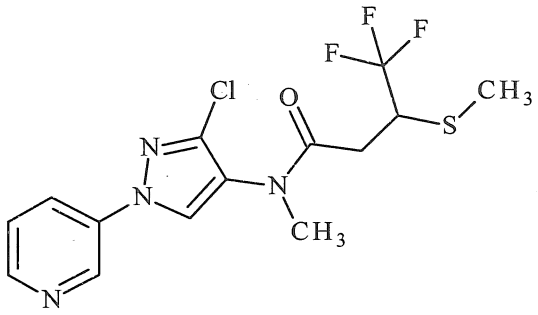
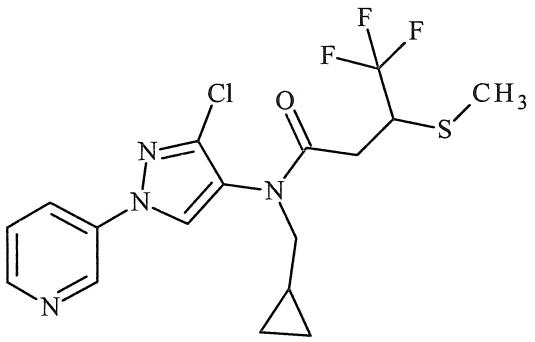
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
535	Dầu màu trắng	
536	Chất rắn màu trắng	
537	Dầu trong	

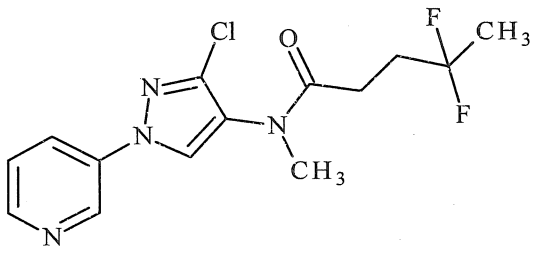
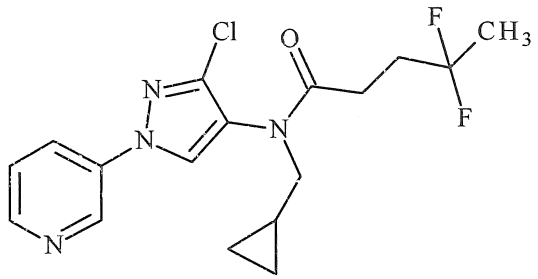
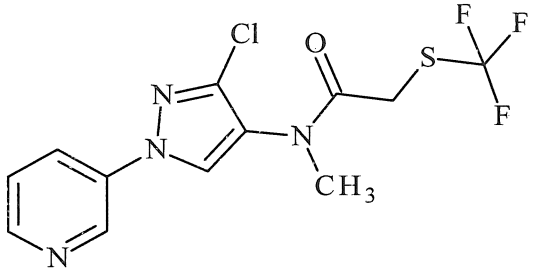
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
538	Chất rắn màu trắng	
539	Dầu trong	
540	Dầu trong	

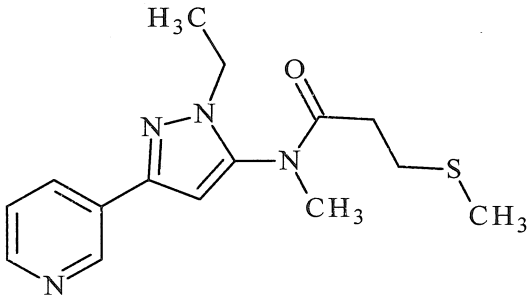
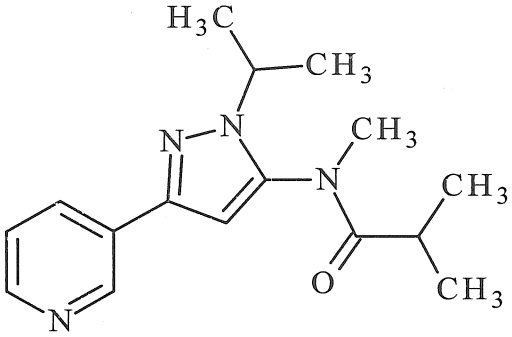
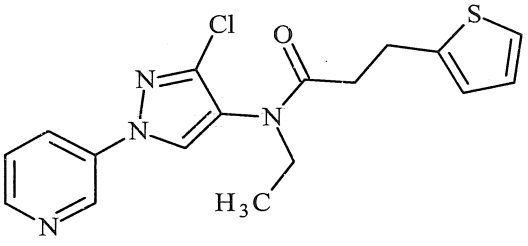
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
541	Dầu màu vàng nhạt	
542	Dầu không màu	
543	Chất rắn màu trắng	

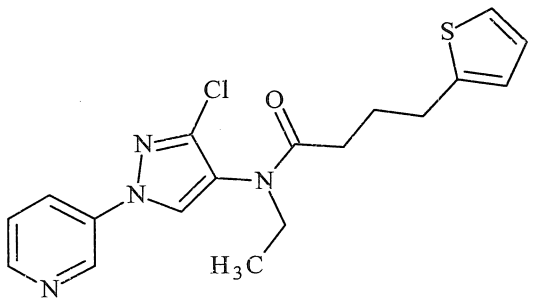
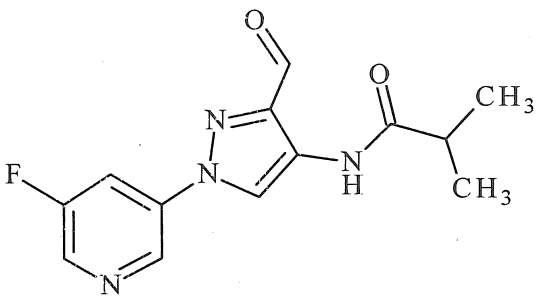
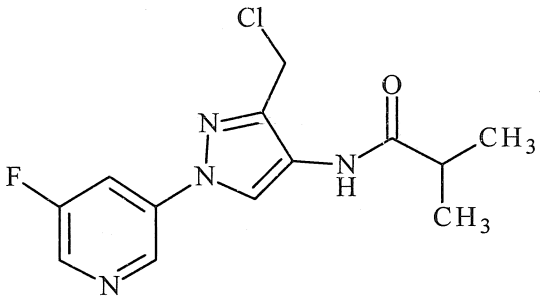
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
544	Chất rắn màu trắng	
545	Chất rắn có tơ màu trắng	
546	Chất rắn màu nâu	

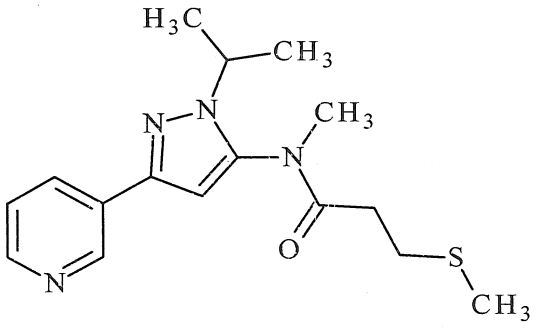
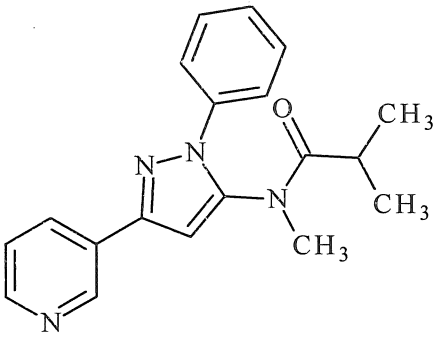
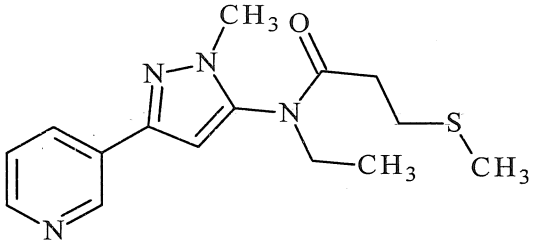
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
547	Dầu màu vàng	
548	Dầu màu vàng trắng	
549	Dầu không màu	

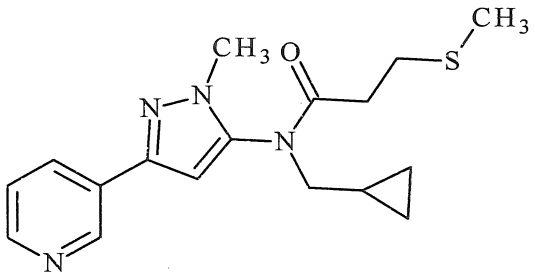
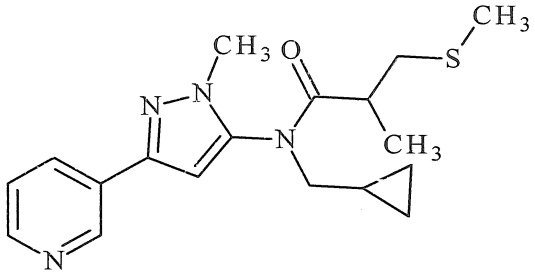
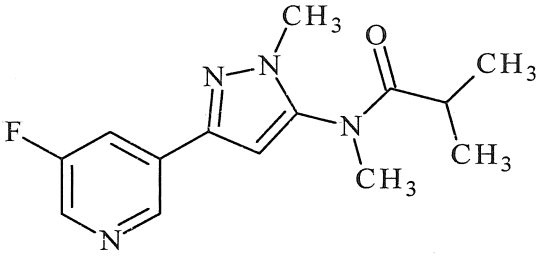
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
550	Dầu không màu	
551	Dầu không màu	
552	Dầu không màu	

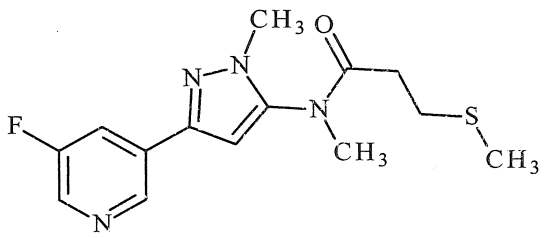
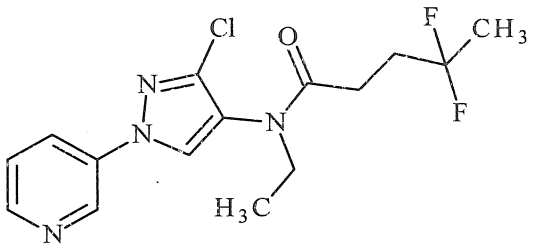
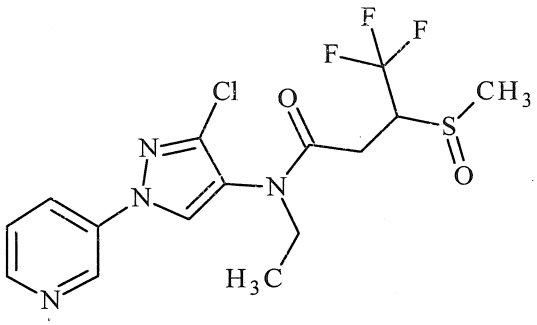
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
553	Dầu không màu	
554	Dầu không màu	
555	Dầu màu vàng	

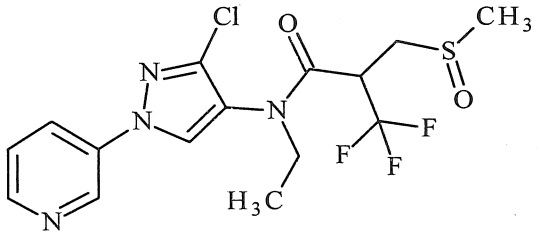
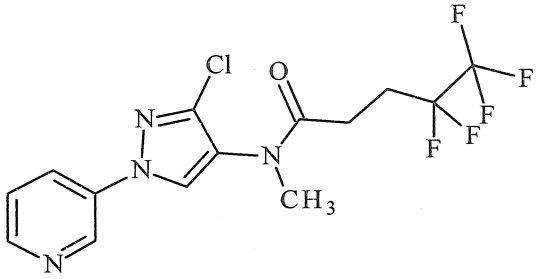
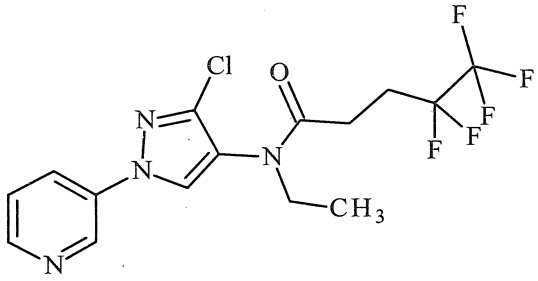
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
556	Gôm màu vàng nhợt	
557	Gôm màu vàng nhợt	
558	Dầu màu vàng nhạt	

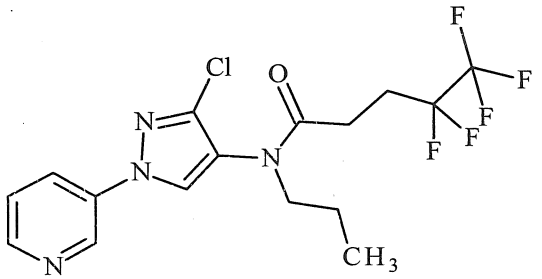
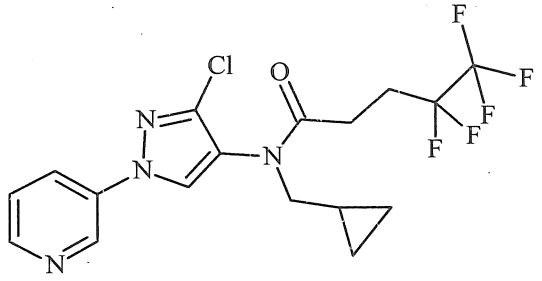
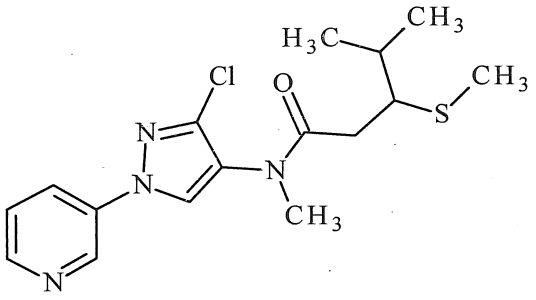
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
559	Dầu màu vàng nhạt	
560	Chất rắn màu vàng	
561	Chất rắn màu trắng	

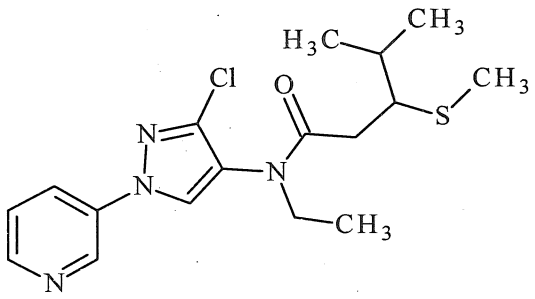
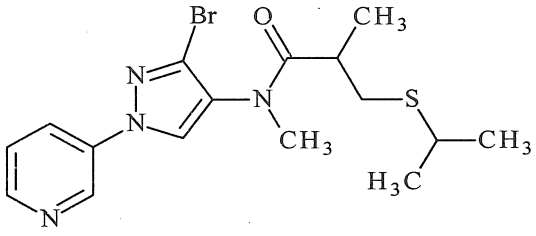
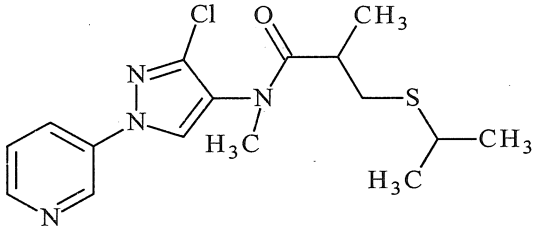
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
562	Gôm màu nâu	
563	Gôm màu vàng nhợt	
564	Gôm màu vàng nhợt	

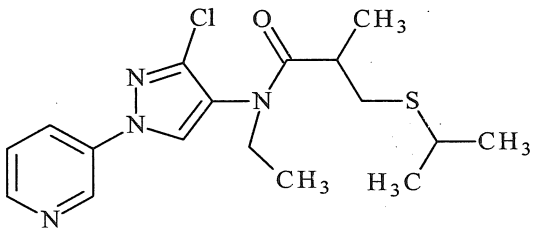
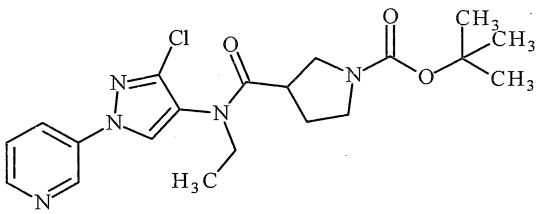
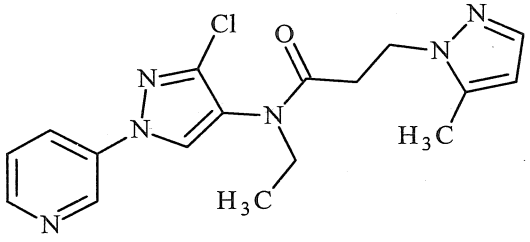
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
565	Gôm màu vàng nhợt	
566	Gôm màu vàng nhợt	
567	Chất rắn màu trắng nhờ	

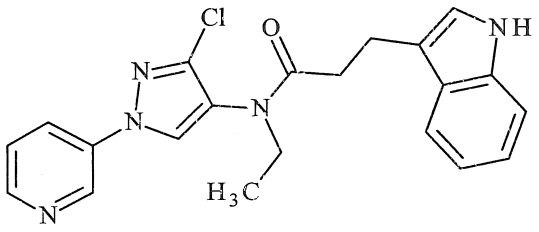
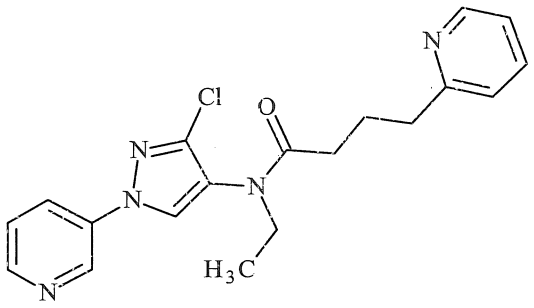
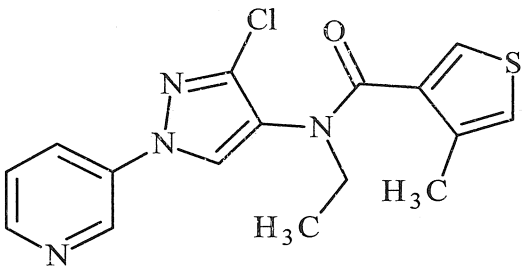
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
568	Gôm màu vàng nhợt	
569	Dầu không màu	
570	Chất bán rắn màu trắng	

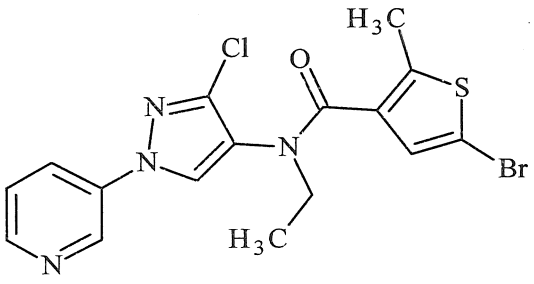
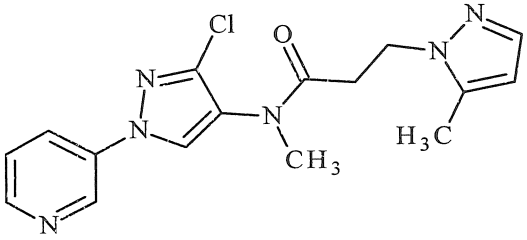
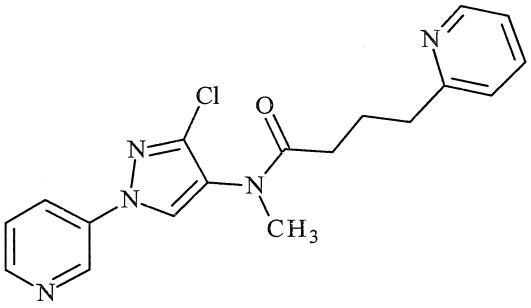
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
571	Chất bán rắn màu trắng	
572	Dầu không màu	
573	Dầu không màu	

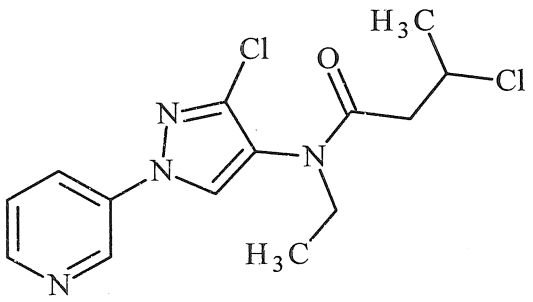
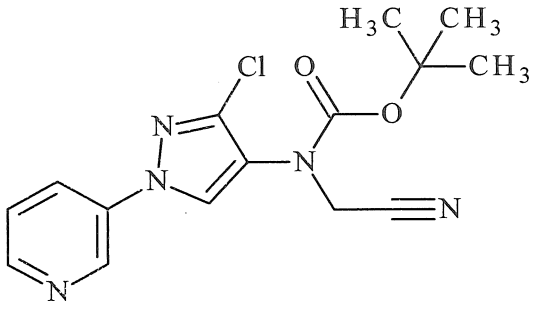
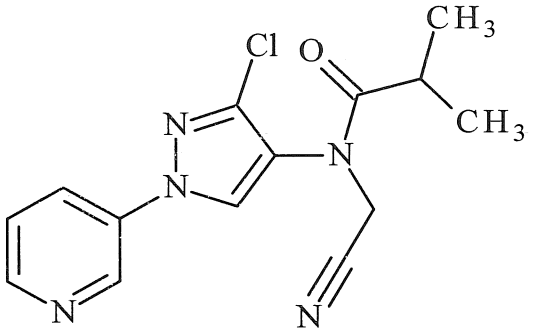
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
574	Dầu không màu	
575	Dầu không màu	
576	Dầu không màu	

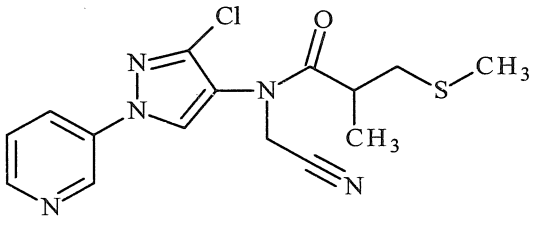
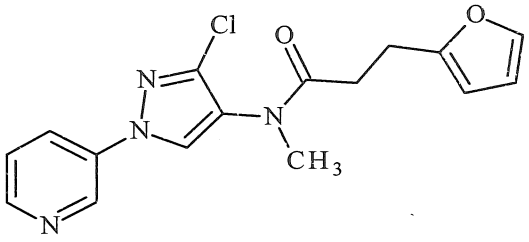
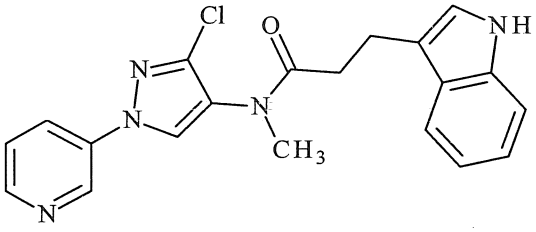
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
577	Dầu không màu	
578	Dầu không màu	
579	Dầu không màu	

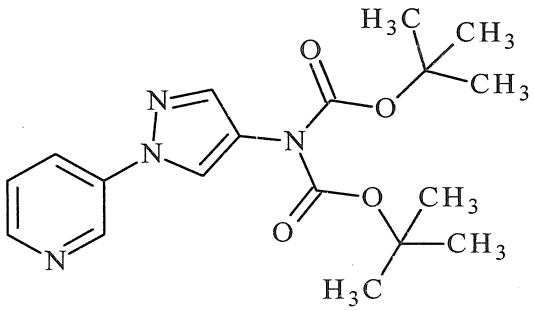
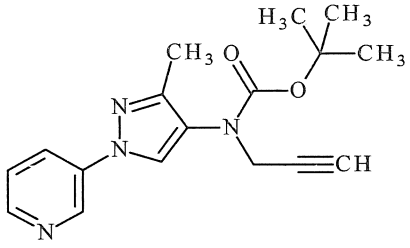
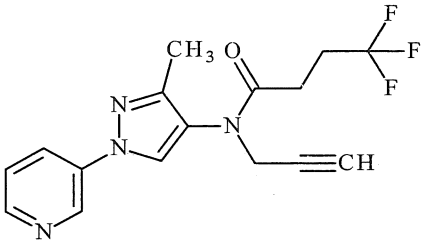
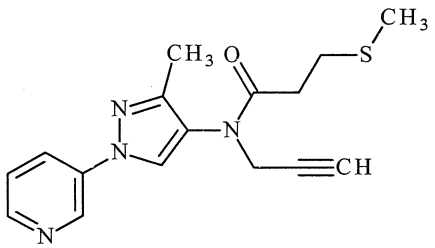
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
580	Dầu không màu	
581	Chất rắn không màu	
582	Dầu trong	

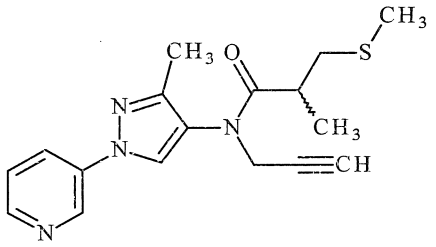
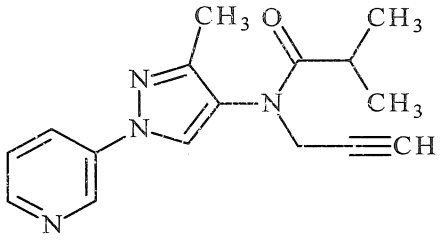
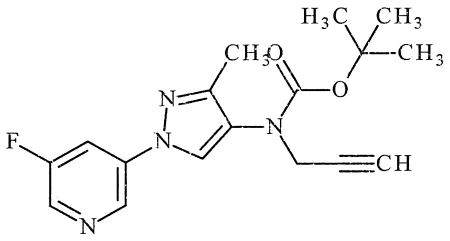
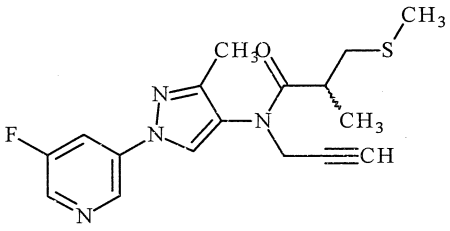
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
583	Dầu màu nâu	
584	Dầu màu vàng đậm	
585	Chất rắn màu trắng	

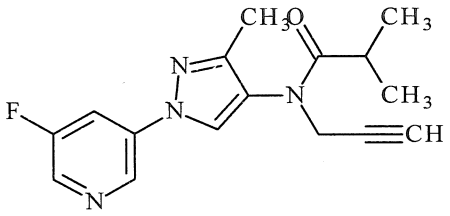
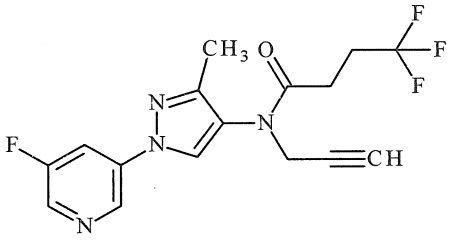
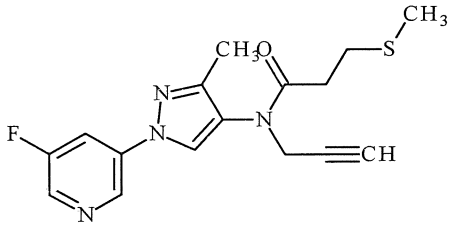
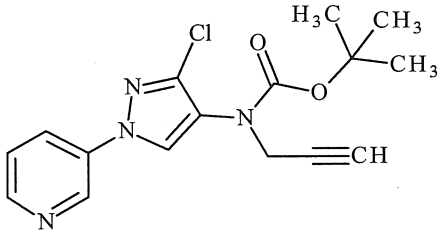
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
586	Chất rắn màu vàng	
587	Chất rắn màu tía	
588	Dầu màu vàng đậm	

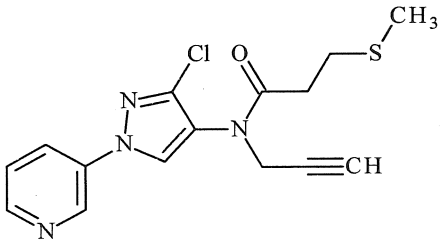
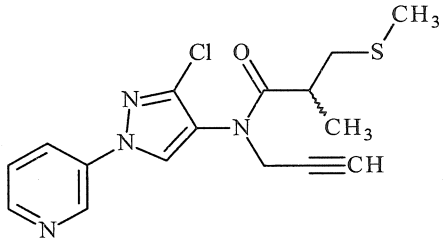
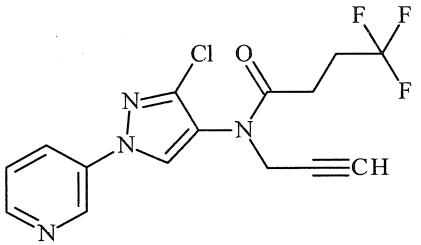
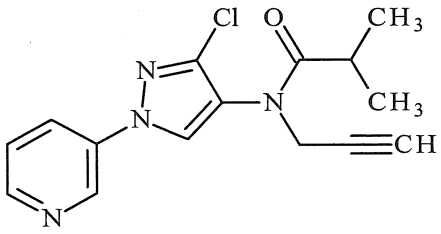
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
589	Chất rắn không màu	
590	Chất rắn màu nâu	
591	Chất rắn màu vàng nhạt	

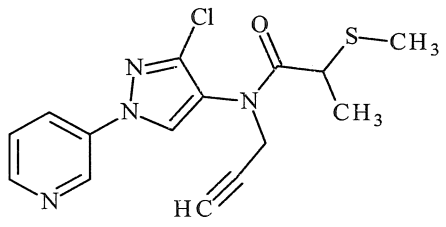
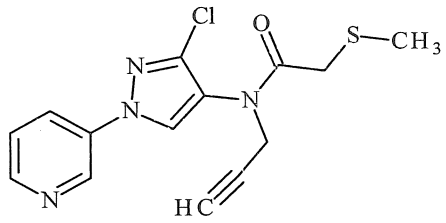
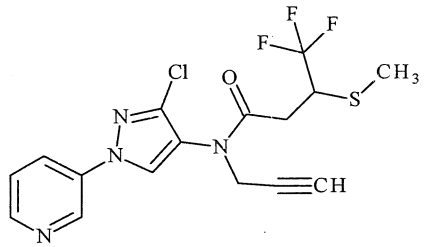
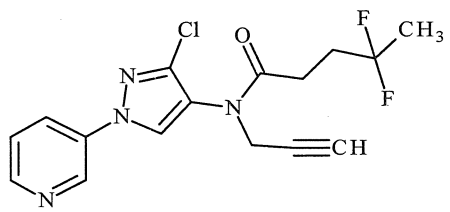
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
592	Dầu màu nâu	
593	Dầu màu nâu	
594	Chất rắn màu vàng nhạt	

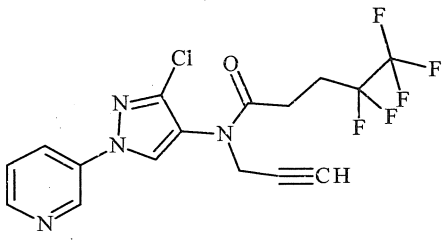
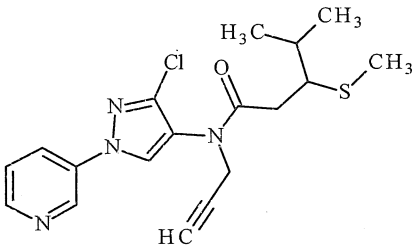
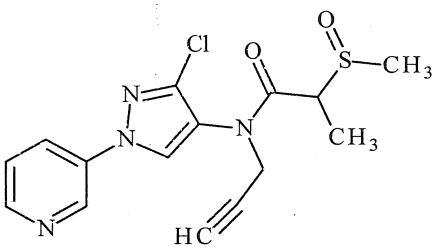
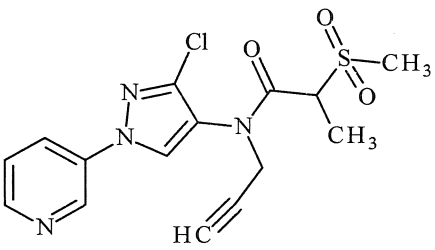
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
595	Chất rắn màu trắng	
596	Chất rắn màu nâu	
597	Dầu không màu	
598	Dầu không màu	

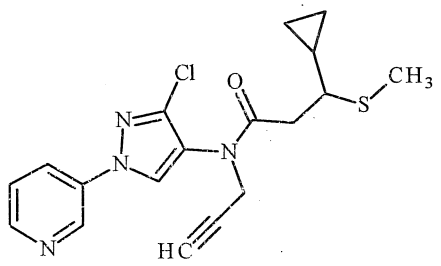
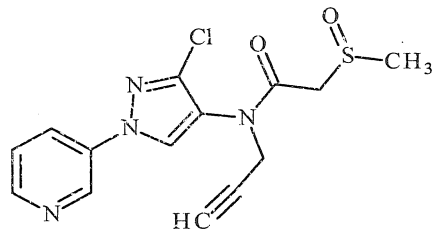
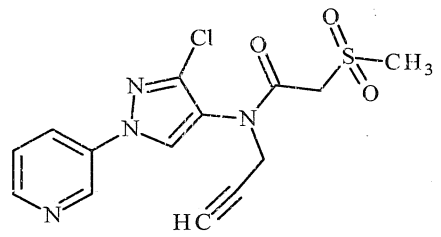
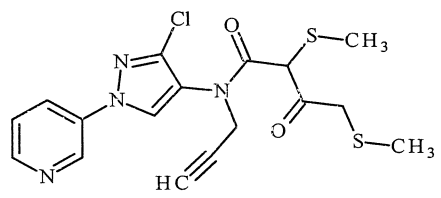
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
599	Dầu không màu	
600	Chất rắn màu trắng	
601	Chất rắn màu vàng	
602	Dầu không màu	

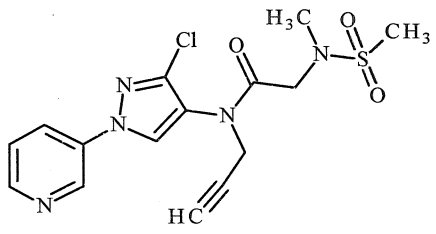
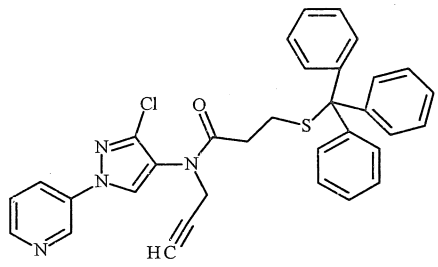
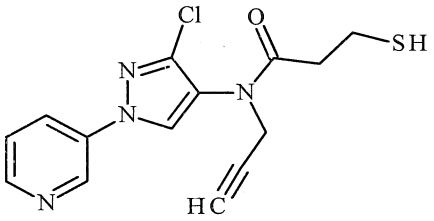
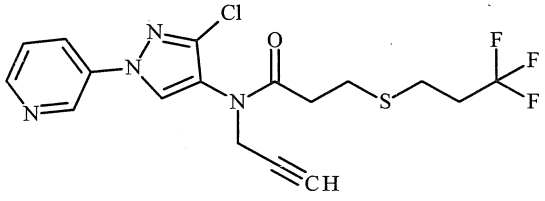
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
603	Chất rắn màu nâu nhạt	
604	Gôm màu nâu	
605	Dầu màu nâu nhạt	
606	Dầu màu nâu nhạt	

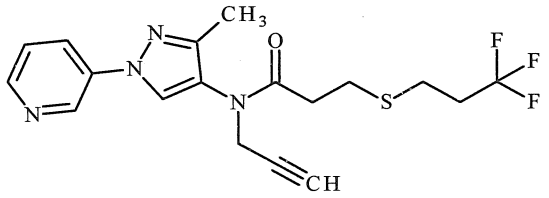
Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
607	Dầu không màu	
608	Dầu không màu	
609	Dầu không màu	
610	Chất rắn màu vàng	

Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
611	Dầu màu vàng	
612	Chất rắn màu be	
613	Dầu màu nâu	
614	Dầu không màu	

Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
615	Dầu không màu	
616	Chất rắn màu trắng	
617	Bọt màu trắng nhờ	
618	Bọt màu vàng	

Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
619	Chất rắn màu trắng	
620	Dầu màu vàng nhợt	
621	Dầu màu vàng nhợt	
622	Dầu màu vàng	

Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
623	Chất rắn màu vàng	
624	Chất rắn màu trắng	
625	Dầu không màu	
626	Dầu màu vàng nhạt	

Hợp chất số	Hình thái	Cấu trúc
627	Dầu nhớt màu vàng	

Bảng 2: Số hợp chất và dữ liệu phân tích

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
596	73-75		ESIMS *m/z* 312,2 ($[M+1]^+$)	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,17 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,4, 4,7, 0,6 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).	
597			ESIMS *m/z* 337 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz,	^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,37, 148,49, 148,04,

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				1H), 8,05 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,61 - 2,43 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H).	140,21, 136,04, 126,23, 125,26, 124,16, 124,01, 78,59, 72,69, 38,69, 29,57, 29,26, 26,69, 11,14
598			ESIMS *m/z* 315,1 ([M+H]$^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H).	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171,73, 148,71, 147,93, 140,17, 136,09, 126,15, 125,41, 124,55, 123,99, 78,85, 72,51, 38,35, 33,80, 29,57, 15,96, 11,20
599			ESIMS *m/z* 283 ([M-SMe+H]$^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz,	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				1H), 8,04 (ddd, *J* = 6,9, 2,7, 1,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 4,47 (bs, 2H), 2,88 (dd, *J* = 12,7, 9,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,44 (dd, *J* = 12,8, 5,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	
600	89-90		ESIMS *m/z* 283,5 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,43 (bs, 2H), 2,60 (dt, *J* = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177,64, 148,89, 148,85, 147,83, 140,13, 136,13, 126,06, 125,08, 125,02, 123,97, 79,12, 72,41, 38,23, 31,05, 19,52, 11,16.
601	81-82		ESIMS *m/z* 329,8 ($[M-H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,5 Hz,	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (dt, *J* = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,29 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).	
602			ESIMS *m/z* 347,5 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (dt, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,88 (dd, *J* = 12,8, 9,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,45 (dd, *J* = 12,9, 5,0 Hz,1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	
603	99-100		ESIMS *m/z* 299,5 ($[M-H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (dt, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,57 (dt, *J* =		

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				13,5, 6,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	
604			ESIMS *m/z* 353,8 ($[M]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,77 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (dt, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,36 (dd, *J* = 12,7, 5,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 1H).	^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,26, 149,03, 136,33, 136,28, 136,05, 135,42, 135,29, 126,49, 125,48, 124,59, 113,48, 78,51, 72,81, 38,62, 26,73, 11,13.
605			ESIMS *m/z* 333,69 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (dt, *J* = 9,3, 2,3 Hz,1H), 4,45 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (t, *J* =	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				2,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H)	
606			ESIMS *m/z* 276,8 ($[M-t-Bu]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,94 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,29 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).	^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170,97, 154,09, 148,02, 139,81, 136,83, 135,90, 133,69, 133,53, 126,02, 124,26, 123,96, 81,33, 60,31, 28,08.
607			ESIMS *m/z* 335,1 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,27 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H).	^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175,54, 148,75, 140,82, 140,16, 135,66, 126,41, 124,12, 122,68, 78,61, 77,33, 77,02, 76,70, 72,86, 37,83, 37,22, 18,11, 16,54.
608			ESIMS	^{1}H NMR (400	^{13}C NMR (101

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
			m/z 349,1 ($[M+H]^+$)	MHz, CDCl3) δ 8,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,87 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	MHz, $CDCl_3$) δ 171,42, 148,77, 140,68, 140,10, 135,65, 127,00, 126,48, 124,14, 122,73, 78,58, 72,91, 37,82, 33,86, 29,41, 15,92.
609			ESIMS *m/z* 357,1 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H) 8,12 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,61 - 2,35 (m, 4H), 2,29 (dd, *J* = 4,7, 2,4 Hz, 1H).	^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170,10, 148,90, 140,16, 139,27, 126,82, 126,57, 124,14, 123,89, 122,29, 78,32, 73,09, 72,50, 38,13, 36,29, 26,71.

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
610	98-99		ESIMS *m/z* 303,1 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 2,76 - 2,44 (m, 1H), 2,24 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	
611			ESIMS *m/z* 335 ($[M+H]^+$)	,	
612	65-68		ESIMS *m/z* 321 ($[M+H]^+$)	,	
613		1674	ESIMS *m/z* 403 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,3, 4,8, 0,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,76	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				(dqd, J = 17,2, 8,6, 3,6 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 16,6, 3,6 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 16,5, 9,9 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 2,5 Hz, 4H).	
614		1671	ESIMS *m/z* 353 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,3, 4,8, 0,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,35 - 2,16 (m, 3H), 1,60 (t, J = 18,4 Hz, 3H).	
615		1676	ESIMS *m/z* 407 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,58 -	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				2,39 (m, 4H), 2,29 (t, J = 2,5 Hz, 1H).	
616		1662	ESIMS *m/z* 377 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (ddd, J = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,92 - 4,10 (m, 2H), 3,06 (ddd, J = 7,7, 6,2, 4,3 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,27 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	
617			ESIMS *m/z* 351 ($[M+H]^+$)	,	
618			ESIMS *m/z* 367 ($[M+H]^+$)	,	
619	109-	1665	ESIMS	^{1}H NMR (400	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
	112		*m/z* 375,5 ($[M+H]^+$)	MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,3, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,63 - 2,46 (m, 3H), 2,27 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,90 - 0,73 (m, 1H), 0,66 - 0,57 (m, 1H), 0,57 - 0,44 (m, 1H), 0,42 - 0,35 (m, 1H), 0,35 - 0,23 (m, 1H).	
620		1673	ESIMS *m/z* 337 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (ddd, J = 8,4, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 4,52 (br s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,29 (t, J = 2,5 Hz, 1H).	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
621		1667	ESIMS *m/z* 353 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,88 (br S, 2H), 3,97 (br s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,31 (dt, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H).	
622		1749, 1666	ESIMS *m/z* 409 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,09 (s, 0,5H), 4,10 (s, 1H), 3,58 (s, 0,5H), 3,37 (s, 0,5H), 3,27 (s, 1,5H), 2,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,61 (s, 1H)	
623		1678	ESIMS *m/z* 382 ($[M+H]^+$)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 2,6	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8..15 (s, 1H), 8,04 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 3,77 (hept, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,31 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H).	
624	68-70		ESIMS *m/z* 563,2 $([M+1])^+$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (dd, *J* = 4,9, 2,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 16H), 4,44(m, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H).	
625		3254, 3039, 2555, 1685	ESIMS *m/z* 321,1 $([M+1]^+)$, 319,1 $([M-1]^-)$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 – 8,92 (m, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd,	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
				J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 2,93 (dt, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,71 (dt, *J* = 11,6, 8,4 Hz, 2H).	
626		3299, 1672	ESIMS *m/z* 417,2 ($[M+H]^+$) HRMS–FAB (*m/z*) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{17}H_{17}ClF_3N_4O$ S417,0758; phát hiện ra, 417,0754	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 2H), 2,28 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H).	
627		3293, 1663	ESIMS *m/z* 397,3 ($[M+H]^+$) HRMS–FAB (*m/z*) $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (ddd, *J*	

Hợp chất số	MP[a]	IR[b]	Khối lượng	^{1}H NMR	^{13}C NMR
			tính toán đối với $C_{18}H_{20}F_3N_4OS$, 397,1304; phát hiện ra, 397,1322	= 8,3, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).	

a (°C)

b (Màng mỏng; cm^{-1})

Bảng 3: Bảng đánh giá GPA (MYZUPE) và ruồi trắng khoai lang (BEMITA)

% phòng trừ (hoặc chết)	Đánh giá
80-100	A
Lớn hơn 0 – Nhỏ hơn 80	B
Không được thử nghiệm	C
Không có hoạt tính được báo cáo trong thử nghiệm sinh học này	D

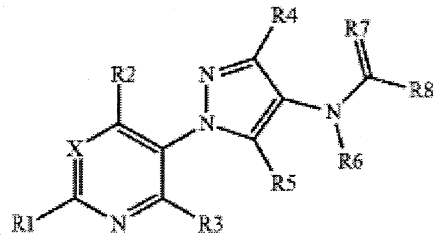
Bảng 4. Dữ liệu sinh học về GPA (MYZUPE) và ruồi trắng khoai lang (BEMITA)

Hợp chất số	MYZUPE % phòng trừ @ 200 ppm	BEMITA % phòng trừ @ 200 ppm
596	A	A

Hợp chất số	MYZUPE % phòng trừ @ 200 ppm	BEMITA % phòng trừ @ 200 ppm
597	A	B
598	A	B
599	A	B
600	A	B
601	A	A
602	A	A
603	A	A
604	A	A
605	A	A
606	A	A
607	A	A
608	A	A
609	A	A
610	A	A
611	A	A
612	A	A
613	A	A
614	A	A
615	B	A
616	C	C
617	C	C
618	C	C
619	A	A
620	A	A
621	A	A
622	A	A
623	A	A
624	C	C
625	C	C
626	A	A
627	A	A

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc:



trong đó:

R1, R2, và R3 và R5 là H;

R4 là F, Cl, Br, I, hoặc C_1-C_6 alkyl không được thế;

R6 là R11, và R11 là $CH_2C{\equiv}CH$;

R7 là O hoặc S;

R8 là C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, OR9, hoặc $R9S(O)_nR9$,

trong đó mỗi R8 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, $N(R9)S(O)_nR9$, oxo, hoặc $S(O)_nR9$;

R9, mỗi gốc độc lập, là H hoặc C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế;

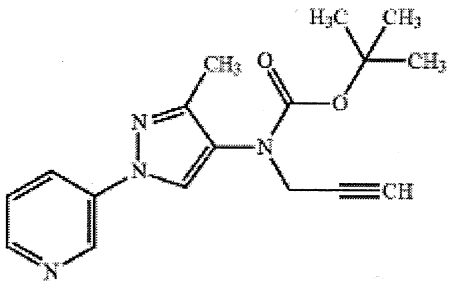
trong đó mỗi R9 này, khi được thế, có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, Cl, Br, I, C_3-C_{10} xycloalkyl, hoặc C_6-C_{20} aryl;

n bằng 0, 1, hoặc 2; và

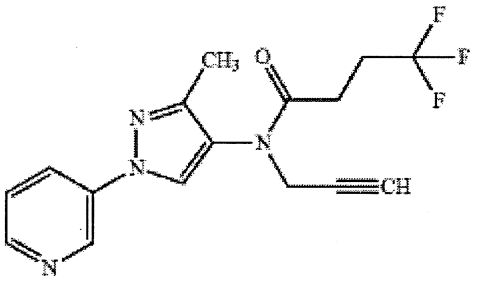
X là CR_{n1}, trong đó R_{n1} là H, F, Cl, Br, I.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có một trong số các công thức cấu trúc sau:

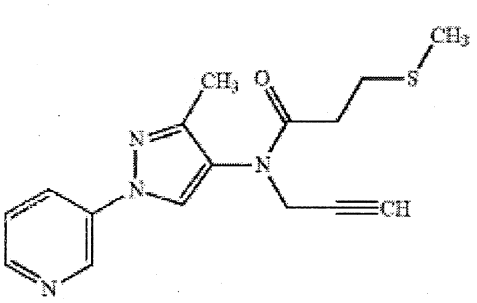
596



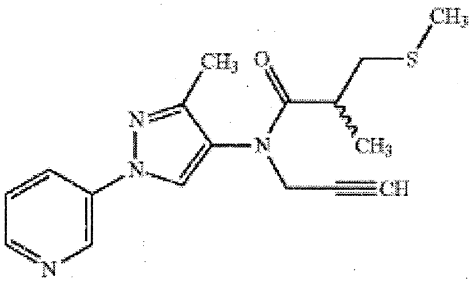
597



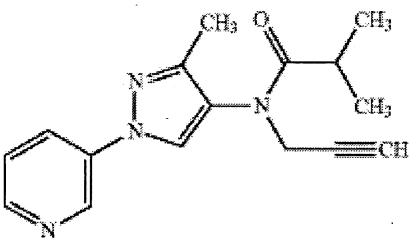
598



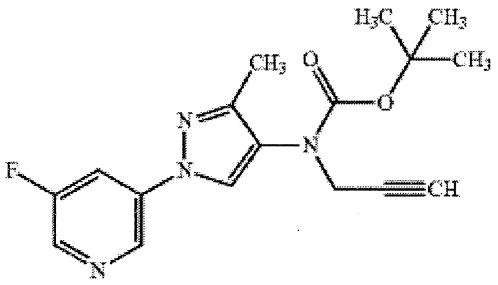
599



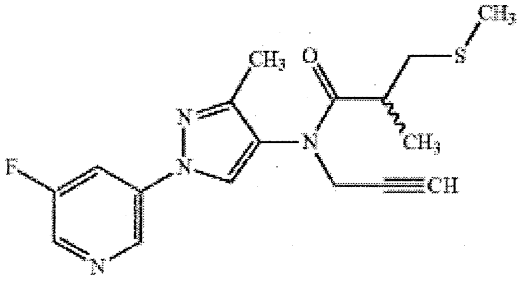
600



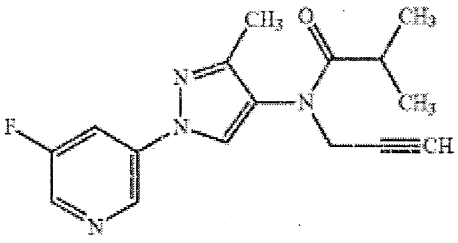
601



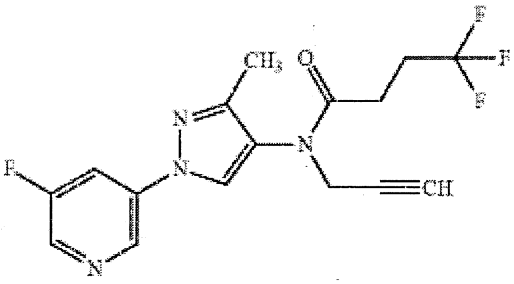
602



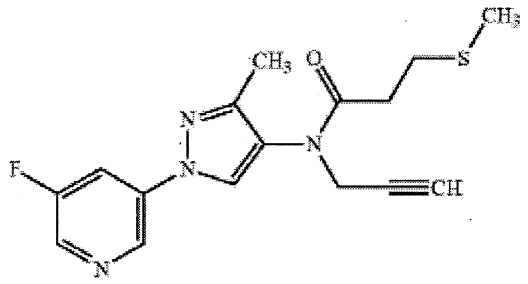
603



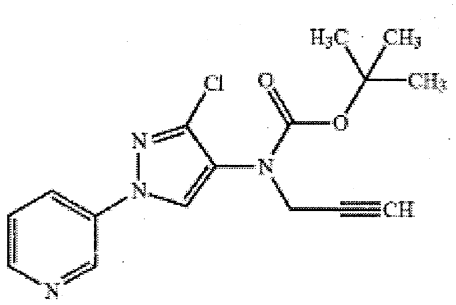
604



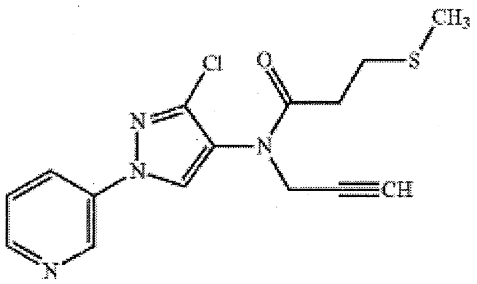
605



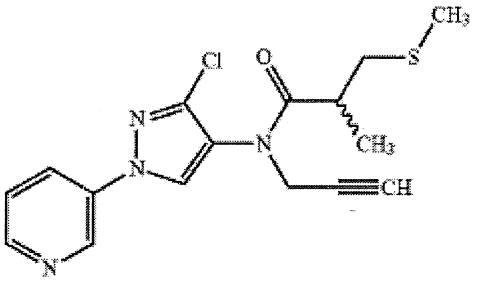
606



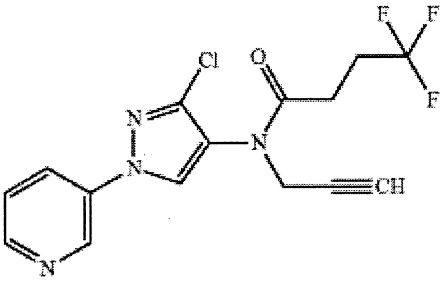
607



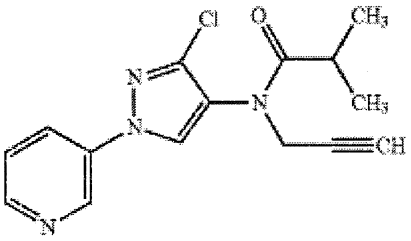
608



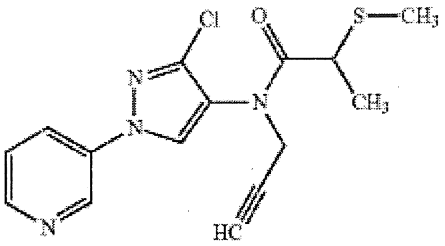
609



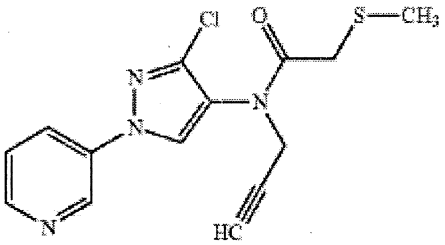
610



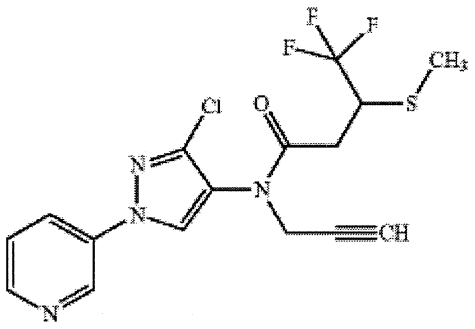
611



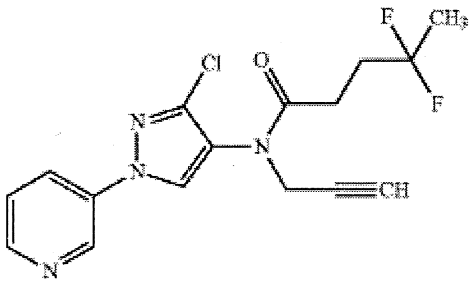
612



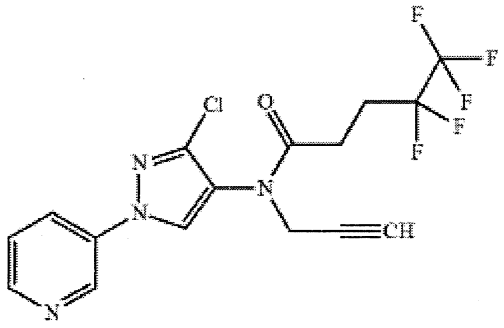
613



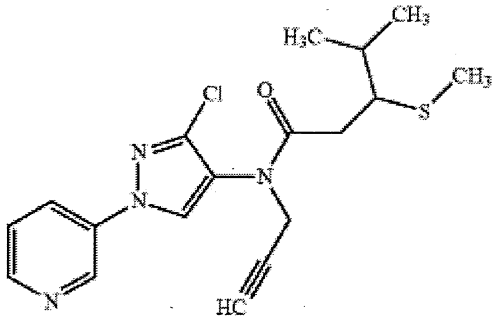
614



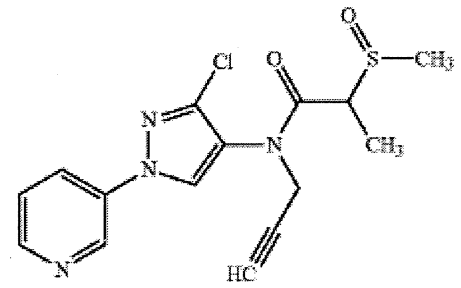
615



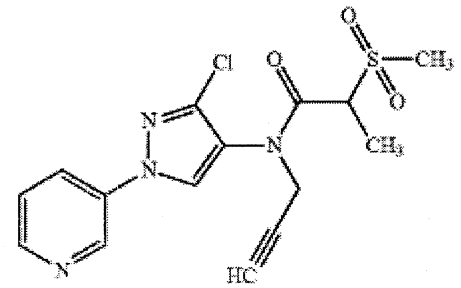
616



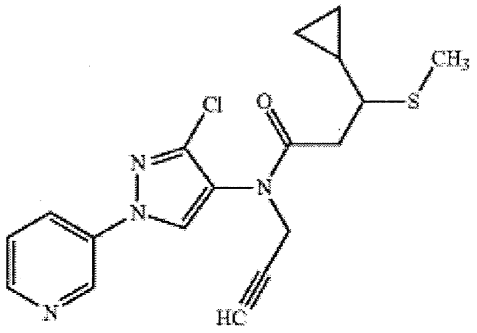
617



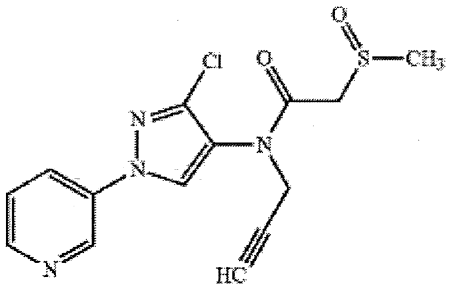
618



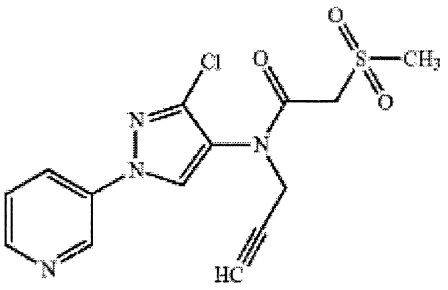
619



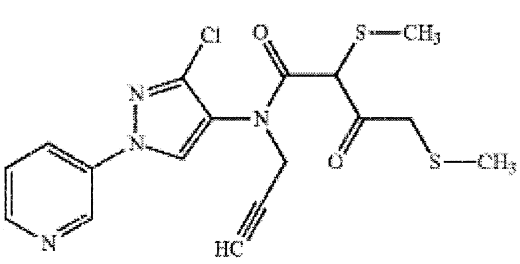
620



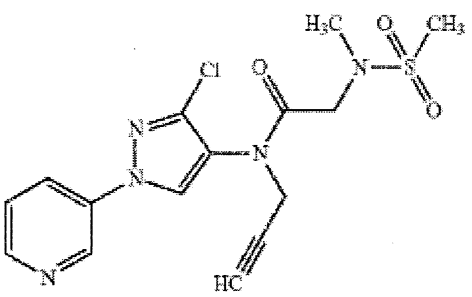
621



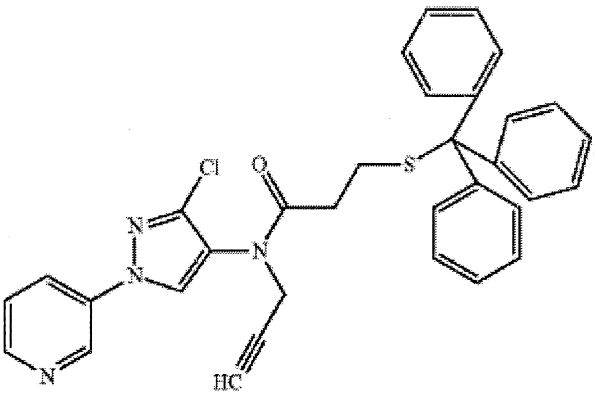
622



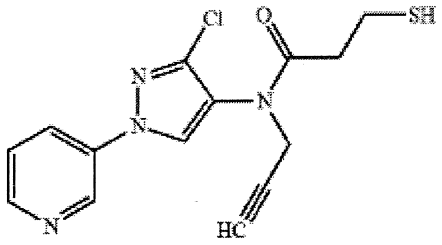
623



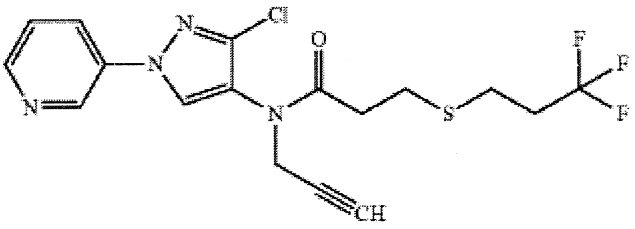
624



625



626



627

