



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



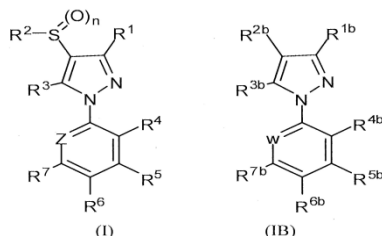
1-0025368

(51)⁷ C07D 231/18; A61P 33/14; A01N 45/36; (13) B
A61K 31/415

- (21) 1-2014-03850 (22) 22/04/2013
(86) PCT/US2013/037596 22/04/2013 (87) WO2013/159094 24/10/2013
(30) 61/635,969 20/04/2012 US
(45) 25/09/2020 390 (43) 25/02/2015 323A
(73) MERIAL LIMITED (US)
3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096, United States of America
(72) MENG, Charles, Q. (US); LE HIR DE FALLOIS, Loic, Partrick (FR); LEE, Hyoung, Ik (CN); ZHAN, Xinxu (CN); LABROSSE, Jean-Robert (FR); MULHAUSER, Michel (FR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 1-ARYL-PYRAZOL

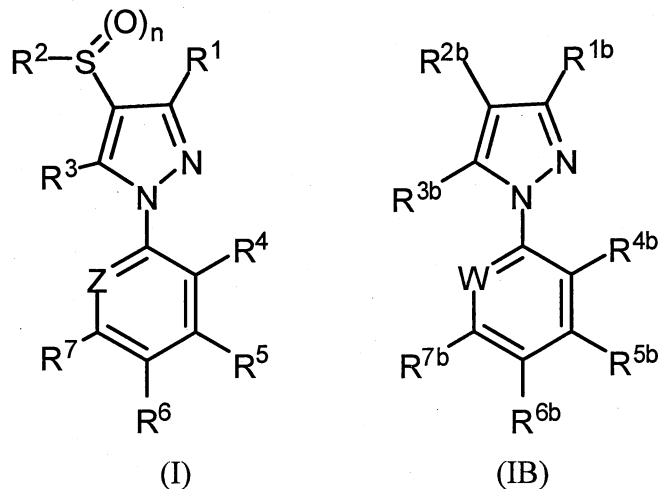
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất 1-aryl-5-alkyl pyrazol có công thức (I) và (IB):



được thế ở vị trí 5 của vòng pyrazol bằng nhóm chức liên kết cacbon. Quy trình này là hữu hiệu và có thể áp dụng ở quy mô lớn mà không cần sử dụng các chất phản ứng sulfenyl halogenua nguy hiểm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất 1-aryl pyrazol, có công thức chung (I) và (IB):



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z , R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W và n là như được xác định dưới đây. Các hợp chất có công thức (I) và (IB) có tác dụng điều trị và bảo vệ động vật chống lại ngoại ký sinh.

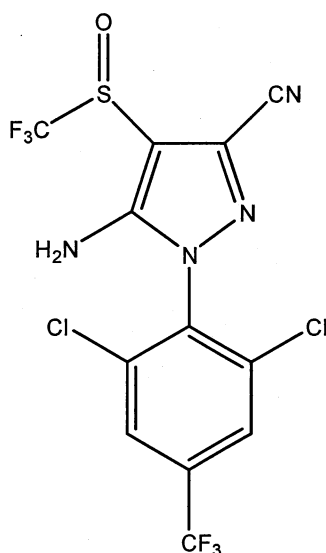
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Động vật như động vật có vú và các loài chim thường dễ bị nhiễm ký sinh trùng. Các ký sinh trùng có thể là ngoại ký sinh, như bọ chét (*Ctenocephalogenus felis*, *Ctenocephalogenus* sp. và các loại tương tự), ve (bao gồm *Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. và các loại tương tự), bét (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. và các loại tương tự), chấy (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp., và các loại tương tự), và ruồi (bao gồm *Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp.), muỗi (họ *Culicidae*) và các loại tương tự. Động vật cũng có thể dễ bị nhiễm nội ký sinh như giun chỉ và giun.

Các hợp chất có hoạt tính mạnh chống lại nhiều loại ngoại ký sinh bao gồm động vật chân đốt và sâu bọ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Một nhóm hợp chất như vậy là arylpyrazol được đề cập trong, ví dụ, các sáng chế Mỹ số 5,122,530; 5,246,255; 5,576,429; 5,885,607; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,685,954; EP 0 234 119 và EP 0 295 117 (các sáng chế Mỹ số 5,232,940; 5,547,974; 5,608,077; 5,714,191; 5,916,618 và 6,372,774); EP 0 352 944 (sáng chế Mỹ số 4,963,575); EP 0 780 378 (sáng chế Mỹ số 5,817,688; 5,922,885;

5,994,386; 6,124,339; 6,180,798 và 6,395,906); EP 0 846 686 (sáng chế Mỹ số 6,069,157); và WO 98/28278, toàn bộ chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Đã biết rằng arylpyrazol có hoạt tính vượt trội chống lại các loại ngoại ký sinh, như bọ chét và ve. Trong số họ các hợp chất này, nhận thấy rằng fipronil - 5-amino-3-xyano-1-(2,6-điclo-4-triflo-metylphenyl)-4-triflometylsulfinylpyrazol, có khả năng đặc biệt chống lại các loại sâu bọ và ve bét. Fipronil là thành phần hoạt tính trong họ sản phẩm Frontline® đã biết có tác dụng điều trị và phòng trừ bọ chét, ve và bọ ăn lông ở mèo và chó. Fipronil gắn kết với các thụ thể axit gamma aminobutyric (GABA) trên màng tế bào thần kinh của động vật không xương sống, làm ổn định chức năng cho dạng đóng của kênh gây tử vong. Fipronil có cấu trúc hóa học như sau:



Fipronil được thương mại hóa trong một vài năm gần đây để dùng trong cả khu vực nông nghiệp lẫn để bảo vệ động vật chống ngoại ký sinh. Do đó, quy trình thích hợp để điều chế fipronil ở quy mô lớn là đã biết.

Gần đây, dẫn xuất 1-aryl-5-alkyl pyrazol có hoạt tính đặc biệt chống lại ngoại ký sinh, bao gồm bọ chét và ve, được nêu trong WO 2008/005489 và US 2008/0031902 (nay là sáng chế Mỹ số 7,759,381 B2) của Lee et al., được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Các hợp chất 1-aryl-5-alkyl pyrazol đó khác với fipronil, không kể các hợp chất khác, ở chỗ chúng được thế ở vị trí 5 của vòng pyrazol bằng nhóm alkyl hoặc haloalkyl chứ không phải nhóm amin. Ngoài ra, một số hợp chất 1-aryl-5-alkylpyrazol nhất định đã nêu trong các Công bố đơn nêu trên còn bao gồm cả halogen được thế trên vòng phenyl và trên nhóm 4-sulfinyl. Quy trình điều chế fipronil đã biết là không thích hợp để tổng hợp các hợp chất 1-aryl-5-alkylpyrazol mới.

WO 02/058690 và US 2004/0087627 mô tả quy trình tổng hợp pyrazol chứa phần tử thế (2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-(triflometyl))etyl bằng phản ứng của 1,3-điketon với

phenylhydrazin chứa phần tử thế 1-hydroxy-1-(triflometyl)etyl (Sơ đồ 4, trang 11, US 2004/0087627). Quy trình tổng hợp một hợp chất cụ thể bằng phương pháp này, tức etyl este của axit 5-metyl-1-[(1-hydroxy-1-(triflometyl)etyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-carboxylic, cũng đã được đề cập (US 2004/0087627, các trang 23-24, Ví dụ 8). Tuy nhiên, không có Ví dụ nào về việc điều chế pyrazol được thế ở vị trí 3,4,5 ngoại trừ khi có mặt nhóm 5-amino hoặc khi toàn bộ ba phần tử thế là giống nhau (metyl).

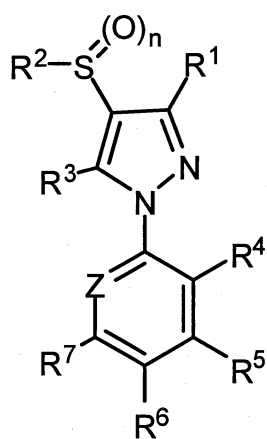
Quy trình tổng hợp pyrazol không được thế 3-este-4 cũng được mô tả trong US 2005/0020564 (trang 10, Sơ đồ 3).

WO 2008/005489 và US 2008/0031902 A1 mô tả quy trình tổng hợp các hợp chất 1-aryl-5-alkylpyrazol trong đó dẫn xuất 2-thio-1,3 điketon được tạo ra bằng cách cho sulfenyl halogenua phản ứng với hợp chất 1,3-điketon, tiếp đó cho phản ứng với hợp chất arylhydrazin được thế thích hợp để thu được hợp chất 1-aryl-5-alkylpyrazol, chất này được xử lý tiếp nữa để thu được các hợp chất pyrazol mong muốn. Tuy nhiên, quy trình này sử dụng các chất phản ứng haloalkyl sulfenyl halogenua (ví dụ, triflometyl sulfenyl clorua và dicloflorometyl sulfenyl clorua), là các chất đặc biệt nguy hiểm và khó kiểm. Do đó, cần cải tiến quy trình điều chế các hợp chất 1-aryl pyrazol chứa nhóm liên kết cacbon ở vị trí 5 của vòng pyrazol, bao gồm các hợp chất 1-aryl-5-alkylpyrazol, sao cho có hiệu quả kinh tế và phù hợp ở quy mô lớn.

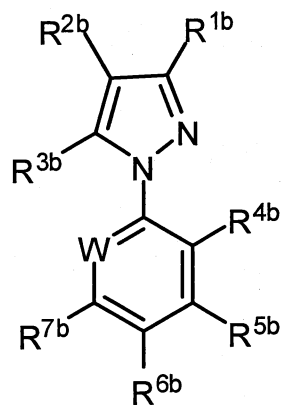
Toàn bộ các tài liệu và các tài liệu bất kỳ đã nêu hoặc trích dẫn trong bản mô tả (“tài liệu trích dẫn trong đơn”), và toàn bộ các tài liệu đã nêu hoặc viện dẫn trong các tài liệu trích dẫn trong đơn, cùng với hướng dẫn, mô tả của nhà sản xuất, mô tả cụ thể sản phẩm, và sản phẩm bất kỳ bao hàm đối với các sản phẩm bất kỳ đã đề cập trong bản mô tả hoặc trong tài liệu bất kỳ đã kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, và có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế. Việc trích dẫn hoặc nêu tên tài liệu bất kỳ trong đơn này không phải là việc thừa nhận rằng các tài liệu đó có giá trị như tình trạng kỹ thuật theo sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình cải tiến để điều chế các hợp chất 1-arylpyrazol có công thức (I) và (IB) dưới đây trong đó các nhóm thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} và W và n là như được xác định trong bản mô tả.



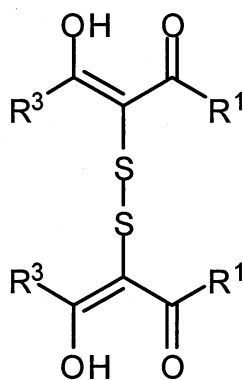
(I)



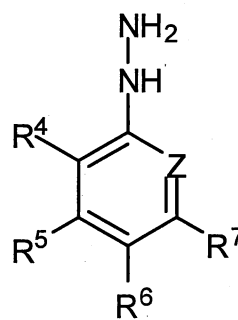
(IB)

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất đisulfit có công thức (II) phản ứng với arylhydrazin có công thức (III):

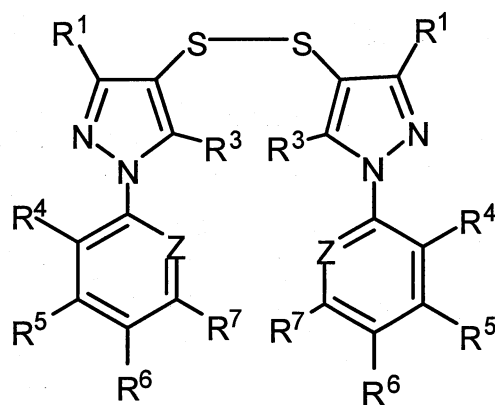


(II)



(III)

trong đó mỗi R^1 và R^3 độc lập là hydro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyycloalkyl, alkenyl, alkynyl, formyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-C(S)NH_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl hoặc haloalkylthio; alkyl hoặc haloalkyl sulfinyl; alkyl hoặc haloalkyl sulfonyl; nitro, xyano và $-C(S)NH_2$; và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I) dưới đây, để tạo ra pyrazol đisulfua có công thức (IV)



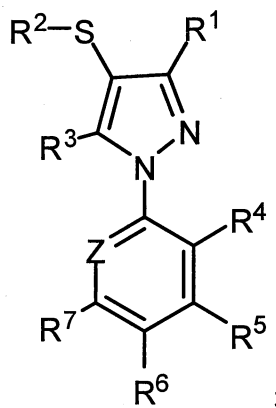
(IV)

trong đó R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I);

(ii) cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V)



trong đó R^2 là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và LG là nhóm rời chuyển để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



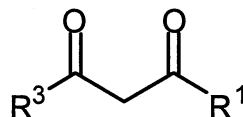
(VI)

(iii) trong trường hợp khi trong hợp chất có công thức (VI), nếu R^1 hoặc R^3 là $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, thì tùy ý chuyển hóa các nhóm $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$ thành xano, hydroxyalkyl, aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, formyl, $-C(O)R^8$ hoặc $-C(S)NH_2$; và

(iv) tùy ý oxy hoá nhóm $-SR^2$ để tạo ra hợp chất có công thức (I);

trong đó thứ tự của các bước iii) và iv) có thể đổi chỗ cho nhau.

Theo một phương án của quy trình, disulfua có công thức (II) được tạo ra bằng cách cho β -diketon có công thức (VII)



(VII)

phản ứng với chất đisulfua đihalogenua.

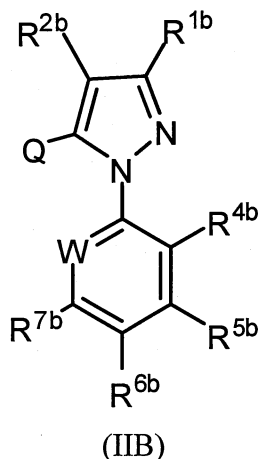
Theo phương án khác, ở bước ii) phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với hợp chất có công thức (V) được thực hiện với sự có mặt của chất khử. Theo một phương án, chất khử là tetrakis(dimethylamino)etylen, natri borohydrua, natri dithionit, natri hydroxymetansulfonat, kẽm hydroxymetansulfonat, axit formic hoặc natri format.

Theo phương án khác của quy trình, hợp chất có công thức (I) được điều chế trong đó R^2 là alkyl hoặc haloalkyl; R^1 là $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$; và R^3 là alkyl.

Theo phương án khác nữa của quy trình, ở bước ii) nhóm rời chuyển LG của hợp chất có công thức (V) là iotua.

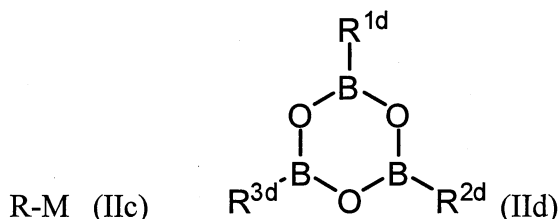
Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (IB), bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất có công thức (IIB):



trong đó R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W là như được xác định dưới đây đối với hợp chất có công thức (IB) và Q là nhóm iot, brom, clo hoặc haloalkylsulfonat;

phản ứng với hợp chất có công thức (IIc) hoặc (IId):



trong đó R, R^{1d} , R^{2d} và R^{3d} độc lập là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxycyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxycyl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, xyano và $-C(S)NH_2$; M là MgX , ZnX , RZn , BY_2 , BF_3 hoặc SnR'_3 ; X là iot, brom

hoặc clo; Y là OH hoặc alkoxy, hoặc mỗi Y có thể là nhóm alkoxy là một phần của dẫn xuất glycol $Y-(CR''R''')_a-Y$ trong đó R'' và R''' độc lập là hydro và C_1-C_3 alkyl và a bằng 2, 3 hoặc 4; và R' là alkyl hoặc haloalkyl;

hoặc

cho hợp chất có công thức (IIB) phản ứng với $R^{8b}NH_2$, $(R^{8b})_2NH$, $R^{8b}OH$, $R^{8b}SH$ hoặc anion enolat $R^{8b}C(O)CH_2^-$, trong đó R^{8b} là như được xác định dưới đây đối với hợp chất có công thức (IB);

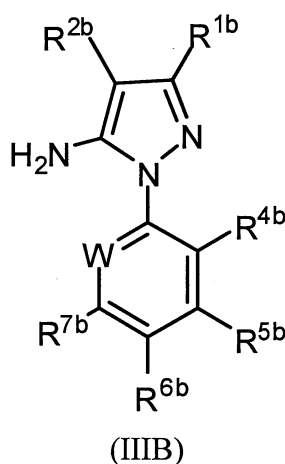
với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển để tạo ra hợp chất có công thức (IB);

(ii) trong trường hợp khi R^{1b} trong hợp chất có công thức (IB) là $-C(O)OR^{8b}$ hoặc $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$, thì tùy ý chuyển hóa các nhóm $-C(O)OR^{8b}$ hoặc $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ thành xyano, hydroxyalkyl, aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, formyl, $-C(O)R^{8b}$ hoặc $-C(S)NH_2$ bằng cách chuyển hóa nhóm chức, trong đó R^{8b} , R^{9b} và R^{10b} là như được xác định dưới đây đối với hợp chất có công thức (IB); và

(iii) trong trường hợp khi R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$, tùy ý oxy hoá nhóm $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó R^{11b} là như được xác định dưới đây đối với hợp chất có công thức (IB) và m bằng 0 hoặc 1, để tạo ra hợp chất có công thức (IB);

trong đó thứ tự của các bước ii) và iii) có thể đổi chỗ cho nhau.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là I, Br hoặc Cl được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (IIIB):



trong đó R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W là như được xác định dưới đây đối với hợp chất có công thức (IB), phản ứng với nguồn Br, Cl hoặc I với sự có mặt của hợp chất nitrit T-ONO trong đó T là hydro hoặc alkyl, hoặc muối của chúng.

Theo phương án khác, chất xúc tác kim loại chuyển của bước (i) là chất xúc tác paladi.

Theo phương án khác của quy trình, hợp chất có công thức T-ONO là natri nitrit, isopentyl nitrit, hoặc tert-Butyl nitrit.

Theo phương án khác nữa, nhóm thế Q trong hợp chất có công thức (IIB) là brom.

Theo phương án khác của bước (i) của quy trình, M trong hợp chất có công thức (IIc) là ZnX hoặc RZn. Theo phương án khác, M là BY₂. Vẫn theo phương án khác, B là BY₂ trong đó Y là hydroxy.

Theo phương án khác của quy trình, ở bước (i) hợp chất có công thức (IIB) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IIId). Vẫn theo phương án khác, hợp chất có công thức (IIB) được cho phản ứng với là trimethylboroxin.

Theo phương án khác của quy trình, ở bước (i) hợp chất có công thức (IIB) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IIc) trong đó M là BY₂ hoặc hợp chất có công thức (IIId), trong đó bazơ được cho bổ sung tiếp vào hỗn hợp phản ứng. Theo một phương án, bazơ là hydroxit của kim loại kiềm hoặc cacbonat của kim loại kiềm.

Theo một phương án của quy trình, chất xúc tác palađi ở bước (i) được chọn từ (Ph₃P)₄Pd, (Ph₃P)₂PdCl₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd₂(dba)₃ hoặc (dppf)PdCl₂.

Theo phương án khác, ở bước (i), hợp chất có công thức (IIIB) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IIId) với sự có mặt của Pd₂(dba)₃ và kali cacbonat.

Theo phương án khác nữa của quy trình, hợp chất có công thức (IIB) là fipronil và hợp chất có công thức (IIId) là trimethylboroxin.

Vẫn theo phương án khác của quy trình, trong quá trình tạo ra hợp chất có công thức (IIB) từ hợp chất có công thức (IIIB), T-ONO là natri nitrit và nguồn Br là HBr.

Các quy trình cải tiến nêu trên, không kể các đặc điểm khác, đề cập đến việc điều chế các hợp chất 1-aryl-5-alkyl-4-haloalkylsulfinyl hoặc 1-aryl-5-haloalkyl-4-haloalkylsulfinyl pyrazol mà không sử dụng các chất phản ứng haloalkylsulfenyl clorua, là các chất đặc biệt nguy hiểm và rất khó kiểm. Ngoài ra, các quy trình cải tiến này cũng thích hợp để áp dụng trên quy mô lớn và tạo ra năng suất tối ưu và chất lượng hợp chất 1-arylpirazol mong muốn.

Lưu ý rằng trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ như “bao gồm”, “được bao gồm”, “gồm” và các thuật ngữ tương tự có thể có nghĩa theo Luật Sáng chế Mỹ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa là “bao hàm”, “được bao hàm”, “kể cả”, và các nghĩa tương tự; và các thuật ngữ như “về cơ bản cấu thành từ” và “cơ bản cấu thành từ” có nghĩa như được áp dụng theo Luật Sáng chế Mỹ, ví dụ, chúng cho phép tính đến các dấu hiệu không được đề cập rõ ràng, nhưng loại trừ các dấu hiệu đã biết trong tình trạng kỹ thuật hoặc ảnh hưởng tới đặc tính cơ bản hoặc mới của sáng chế.

Cũng lưu ý rằng sáng chế không dự định bao hàm trong phạm vi của nó, các hợp chất, sản phẩm, quy trình sản xuất sản phẩm hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm đã biết

bất kỳ trước đó, mà đáp ứng các yêu cầu về mô tả bằng văn bản và các bộc lộ của Cơ quan Sáng chế và Nhãn hiệu Hoa Kỳ (35 U.S.C. 112, đoạn thứ nhất) hoặc Cơ quan sáng chế châu Âu (Điều 83 của EPC), để người nộp đơn bảo lưu quyền loại bỏ và không xin bảo hộ sản phẩm, phương pháp sản xuất sản phẩm hoặc quy trình sử dụng sản phẩm đã biết bất kỳ trước đó. Do đó, sáng chế là không dự định bao hàm các hợp chất, sản phẩm, quy trình sản xuất sản phẩm hoặc hợp chất, hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm hoặc hợp chất đã được bộc lộ rõ ràng trong tình trạng kỹ thuật đã biết hoặc làm mất tính mới của chúng so với tình trạng kỹ thuật đã biết, bao gồm việc không giới hạn ở tình trạng kỹ thuật đã biết bất kỳ đã nêu trong bản mô tả, bao gồm không giới hạn ở các sáng chế Mỹ số 5,122,530; 5,246,255; 5,576,429; 5,885,607; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,685,954; EP 0 234 119 và EP 0 295 117 (tương đương với các sáng chế Mỹ số 5,232,940; 5,547,974; 5,608,077; 5,714,191; 5,916,618 và 6,372,774); EP 0 352 944 (tương đương với sáng chế Mỹ số 4,963,575); EP 0 780 378 (tương đương với sáng chế Mỹ số 5,817,688; 5,922,885; 5,994,386; 6,124,339; 6,180,798 và 6,395,906); EP 0 846 686 (tương đương với sáng chế Mỹ số 6,069,157); và WO 98/28278 (toàn bộ chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn); và, người nộp đơn bảo lưu quyền đưa vào yêu cầu bảo hộ bất kỳ dấu hiệu loại trừ các hợp chất, sản phẩm, quy trình sản xuất sản phẩm hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm đã biết bất kỳ trước đó.

Các phương án này và các phương án khác được bộc lộ hoặc làm rõ và được bao hàm trong phần Mô tả chi tiết sáng chế dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Nhằm mục đích của đơn này, trừ khi có chỉ dẫn khác trong bản mô tả, các thuật ngữ dưới đây có nghĩa như được nêu dưới đây:

(1) Alkyl dùng để chỉ cả mạch cacbon thẳng, nhánh lẫn nhóm hydrocacbtrên vòng. Theo một phương án của alkyl, số nguyên tử cacbon là từ 1 đến 20, theo các phương án khác của alkyl, số nguyên tử cacbon là từ 1 đến 12, từ 1 đến 10 hoặc từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác nữa của alkyl, số nguyên tử cacbon là từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các khoảng khác về số nguyên tử cacbon cũng được dự định phụ thuộc vào vị trí của gốc alkyl trên phân tử;

Ví dụ về C₁-C₁₀ alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-đimetyletyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-đimetylpropyl, 1-etylpropyl, hexyl, 1,1-đimetylpropyl, 1,2-đimetylpropyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-

đimetylbutyl, 1,2-đimetylbutyl, 1,3-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 2,3-đimetylbutyl, 3,3-đimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, heptyl, octyl, 2-etylhexyl, nonyl và đexyl và các chất đồng phân của chúng. C_1 - C_4 -alkyl có nghĩa là metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl hoặc 1,1-đimetyletyl chẳng hạn.

Các nhóm alkyl vòng, được bao hàm bởi thuật ngữ “alkyl”, có thể được dùng để chỉ “xycloalkyl” và bao gồm các nhóm có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Ví dụ không giới hạn về các nhóm xycloalkyl bao gồm adamantyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và các nhóm tương tự.

Các nhóm alkyl và xycloalkyl đã nêu trong bản mô tả có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm gồm alkyl, halo, haloalkyl, hydroxyl, carboxyl, axyl, axyloxy, amino, alkyl- hoặc dialkylamino, amino, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, xyano, azido, thiol, imino, axit sulfonic, sulfat, sulfonyl, sulfanyl, sulfinyl, sulfamonyl, este, phosphonyl, phosphinyl, phosphoryl, phosphin, thioeste, thioete, halogenua axit, anhydrit, oxim, hydrazin, carbamat, axit phosphonic, phosphat, phosphonat, hoặc nhóm chức khác bất kỳ không ức chế hoạt tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế, không được bảo vệ, hoặc được bảo vệ khi, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, như được đề cập trong Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Fourth Edition, 2007, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

(2) Alkenyl dùng để chỉ cả mạch cacbon thẳng lẫn nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một phương án của alkenyl, số liên kết đôi là từ 1 đến 3, theo phương án khác của alkenyl, số liên kết đôi là một. Theo một phương án của alkenyl, số nguyên tử cacbon là từ 2 đến 20, theo các phương án khác của alkenyl, số nguyên tử cacbon là từ 2 đến 12, từ 2 đến 10, từ 2 đến 8 hoặc từ 2 đến 6. Theo phương án khác nữa của alkenyl, số nguyên tử cacbon là từ 2 đến 4. Các khoảng khác của số liên kết đôi cacbon-cacbon và cacbon cũng bao hàm phụ thuộc vào vị trí của gốc alkenyl trên phân tử;

Các nhóm “ C_2 - C_{10} -alkenyl” có thể bao gồm nhiều hơn một liên kết đôi trên mạch. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-etenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl; 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-đimetyl-2-

propenyl, 1,2-đimetyl-1-propenyl, 1,2-đimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-đimetyl-2-butenyl, 1,1-đimetyl-3-butenyl, 1,2-đimetyl-1-butenyl, 1,2-đimetyl-2-butenyl, 1,2-đimetyl-3-butenyl, 1,3-đimetyl-1-butenyl, 1,3-đimetyl-2-butenyl, 1,3-đimetyl-3-butenyl, 2,2-đimetyl-3-butenyl, 2,3-đimetyl-1-butenyl, 2,3-đimetyl-2-butenyl, 2,3-đimetyl-3-butenyl, 3,3-đimetyl-1-butenyl, 3,3-đimetyl-2-butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl.

(3) Alkynyl dùng để chỉ cả mạch cacbon thẳng lẫn nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một phương án của alkynyl, số liên kết ba là từ 1 đến 3; theo phương án khác của alkynyl, số liên kết ba là một. Theo một phương án của alkynyl, số nguyên tử cacbon là từ 2 đến 20, theo các phương án khác của alkynyl, số nguyên tử cacbon là từ 2 đến 12, từ 2 đến 10, từ 2 đến 8 hoặc từ 2 đến 6. Theo phương án khác nữa của alkynyl, số nguyên tử cacbon là từ 2 đến 4. Các khoảng khác của liên kết đôi cacbon-cacbon và số cacbon cũng bao hàm phụ thuộc vào vị trí của gốc alkenyl trên phân tử;

Ví dụ, thuật ngữ "C₂-C₁₀-alkynyl" như được dùng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không bão hòa có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba, như etynyl, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, n-but-1-yn-1-yl, n-but-1-yn-3-yl, n-but-1-yn-4-yl, n-but-2-yn-1-yl, n-pent-1-yn-1-yl, n-pent-1-yn-3-yl, n-pent-1-yn-4-yl, n-pent-1-yn-5-yl, n-pent-2-yn-1-yl, n-pent-2-yn-4-yl, n-pent-2-yn-5-yl, 3-metylbut-1-yn-3-yl, 3-metylbut-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-1-yl, n-hex-1-yn-3-yl, n-hex-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-5-yl, n-hex-1-yn-6-yl, n-hex-2-yn-1-yl, n-hex-2-yn-4-yl, n-hex-2-yn-5-yl, n-hex-2-yn-6-yl, n-hex-3-yn-1-yl, n-hex-3-yn-2-yl, 3-metylpent-1-yn-1-yl, 3-metylpent-1-yn-3-yl, 3-metylpent-1-yn-4-yl, 3-metylpent-1-yn-5-yl, 4-metylpent-1-yn-1-yl, 4-metylpent-2-yn-4-yl hoặc 4-metylpent-2-yn-5-yl và các nhóm tương tự.

(4) Aryl dùng để chỉ cấu trúc vòng C₆-C₁₄ cacboxylic thơm có đơn vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Theo một số phương án, vòng aryl có thể được ngưng tụ với vòng không thơm, với điều kiện là vị trí gắn vào cấu trúc nhân là đi qua vòng thơm. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, biphenyl, và naphthyl. Theo một số phương án, aryl gồm cả tetrahydronaphthyl và indanyl. Các nhóm aryl có thể không được thể

hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halogen, xyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloxycloalkyl, haloxycloalkenyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, xycloalkoxy, xycloalkenyloxy, haloxycloalkoxy, haloxycloalkenyloxy, alkylthio, haloalkylthio, arylthio, xycloalkylthio, haloxycloalkylthio, alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkynyl-sulfinyl, haloalkylsulfinyl, haloalkenylsulfinyl, haloalkynylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, haloalkyl-sulfonyl, haloalkenylsulfonyl, haloalkynylsulfonyl, alkylcacbonyl, haloalkylcacbonyl, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, đi(alkyl)amino, đi(alkenyl)-amino, đi(alkynyl)amino, hoặc SF₅. Theo một phương án của aryl, gốc là phenyl, naphtyl, tetrahyđronaphtyl, phenylxyclopropyl và indanyl; theo phương án khác của aryl, gốc là phenyl.

(5) Alkoxy dùng để chỉ -O-alkyl, trong đó alkyl là như được xác định trong mục (1);

(6) Alkoxycacbonyl dùng để chỉ -C(=O)-O-alkyl, trong đó alkoxy là như được xác định trong mục (5);

(7) Xyclo là tiền tố (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl) dùng để chỉ cấu trúc nhân vòng bão hoà hoặc không bão hòa có từ ba đến tám nguyên tử cacbon trong vòng, mà phạm vi của chúng được dự định là tách riêng và khác so với định nghĩa về aryl nêu trên. Theo một phương án của xyclo, cỡ vòng nằm trong khoảng từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon; theo phương án khác của xyclo, cỡ vòng nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Các khoảng khác về số nguyên tử cacbon cũng bao hàm phụ thuộc vào vị trí của gốc xyclo- trên phân tử;

(8) Halogen có nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom và iot. Việc gọi tên “halo” (ví dụ, như được minh họa trong thuật ngữ haloalkyl) dùng để chỉ toàn bộ các mức của phân tử thế từ phân tử thế đơn thành phân tử thế perhalo (ví dụ, như được minh họa bằng metyl là clometyl (-CH₂Cl), điclometyl (-CHCl₂), triclometyl (-CCl₃));

(9) Dị vòng, heteroxyclic, heteroxyclyl hoặc heteroxyclo dùng để chỉ nhóm vòng bão hoà hoàn toàn hoặc không bão hòa, ví dụ, đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh, vòng kép có từ 7 đến 11 cạnh, hoặc hệ ba vòng có từ 10 đến 15 cạnh, có ít nhất một dị nguyên tử trên vòng. Mỗi vòng của nhóm dị vòng chứa dị nguyên tử có thể có 1, 2, 3 hoặc 4 dị nguyên tử được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử sulfua, trong đó dị nguyên tử nitơ và sulfua có thể tùy ý được oxy hóa và dị nguyên tử nitơ tùy ý có thể được thế bậc bốn. Nhóm dị vòng có thể được gắn vào ở dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ của vòng hoặc hệ vòng.

(10) Heteroaryl dùng để chỉ nhân thơm hóa trị một có từ 5 đến 15 nguyên tử, tốt

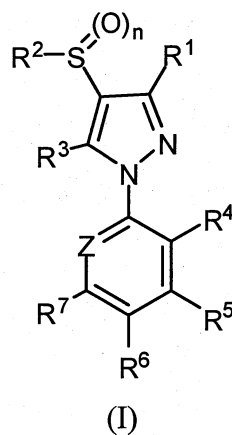
hơn là từ 5 đến 10 nguyên tử, có một hoặc nhiều dị nguyên tử oxy, nitơ, và sulfur trong vòng, tốt hơn là từ 1 đến 4 dị nguyên tử, hoặc từ 1 đến 3 dị nguyên tử. Dị nguyên tử nitơ và sulfur có thể tùy ý được oxy hóa. Các nhóm heteroaryl này có thể có đơn vòng (ví dụ, pyridyl hoặc furyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ với điều kiện là vị trí gắn đi qua nguyên tử vòng heteroaryl. Tốt hơn nếu các heteroaryl bao gồm pyridyl, piridaziny, pyrimidinyl, triazinyl, pyroryl, quinoliny, isoquinoliny, quinazolinyl, quinoxaliny, furanyl, thienyl, furyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, benzofuranyl, và benzothienyl. Các vòng heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc như đã mô tả đối với aryl nêu trên.

Ví dụ về các nhóm dị vòng hoặc heteroaryl đơn vòng cũng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranly, morpholiny, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxit, thiamorpholiny sulfon, 1,3-dioxolan và tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl, và các nhóm tương tự.

Ví dụ về các nhóm dị vòng gồm hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, quinuclidinyl, tetrahydroisoquinoliny, benzimidazolyl, benzopyranly, indoliziny, benzofuryl, chromonyl, coumariny, benzopyranly, xinoliny, quinoxaliny, indazolyl, pyrolopyridyl, furopyridinyl (như furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl] hoặc furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisindolyl, dihydroquinazolinyl (như 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahydroquinoliny và các nhóm tương tự.

Ví dụ về các nhóm dị vòng gồm ba vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carbazolyl, benzidolyl, phenanthroliny, acridinyl, phenanthridinyl, xanthenyl và các nhóm tương tự.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 1-arylpyrazol có công thức (I), mà tránh được việc sử dụng các chất phản ứng sulfenyl halogenua nguy hiểm:



trong đó:

mỗi R^1 và R^3 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyaloalkyl, xyano, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, đialkylaminoalkyl, alkenyl, alkynyl, formyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-CO_2H$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-C(S)NH_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, đialkylamino, alkyl hoặc haloalkylthio, alkyl hoặc haloalkylsulfinyl, alkyl hoặc haloalkylsulfonyl, nitro, xyano hoặc $-C(S)NH_2$;

R^2 là alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, xycloalkyl hoặc haloxyaloalkyl;

mỗi R^4 , R^5 , R^7 và R^{12} độc lập là hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, xyano hoặc nitro;

R^6 là halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, nitro, $-C(O)R^{11}$, $-S(O)_mR^{11}$ hoặc SF_5 ;

Z là nitơ hoặc C- R^{12} ;

R^8 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc haloxyaloalkyl;

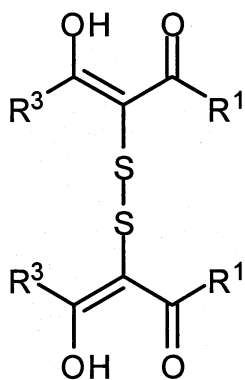
R^9 và R^{10} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy hoặc alkoxy;

R^{11} là alkyl hoặc haloalkyl; và

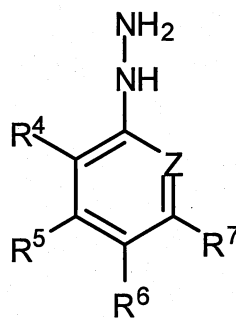
m và n độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

bao gồm các bước:

- i) cho hợp chất disulfit có công thức (II) phản ứng với arylhydrazin có công thức (III)

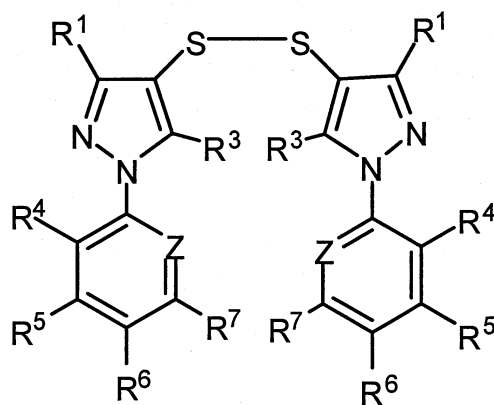


(II)



(III)

trong đó mỗi R^1 và R^3 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyaloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, đialkylaminoalkyl, alkenyl, alkynyl, formyl, aryl, heteroaryl, heteroxycyl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-C(S)NH_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxycyl hoặc heteroaryl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, đialkylamino, alkyl hoặc haloalkylthio, alkyl hoặc haloalkylsulfinyl, alkyl hoặc haloalkylsulfonyl, nitro, xyano hoặc $-C(S)NH_2$; và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I), để tạo ra pyrazol disulfua có công thức (IV)



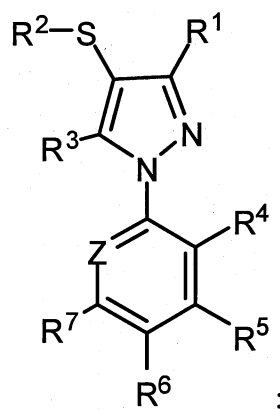
(IV)

trong đó R^1 và R^3 là như được mô tả đối với hợp chất có công thức (II) nêu trên; và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I);

ii) cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (V)



trong đó R^2 là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và LG là nhóm rời chuyển để tạo ra hợp chất có công thức (VI), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và Z là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I)



iii) trong trường hợp khi R^1 hoặc R^3 trong hợp chất có công thức (VI) là $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, thì tùy ý chuyển hóa các nhóm $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$ thành xiano, hydroxyalkyl, aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, formyl, $-C(O)R^8$ hoặc $-C(S)NH_2$ bằng cách chuyển hóa nhóm chức; và

iv) tùy ý oxy hoá nhóm $-SR^2$ để tạo ra hợp chất có công thức (I);
trong đó thứ tự của các bước iii) và iv) có thể đổi chỗ cho nhau.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ dễ dàng hiểu rằng thứ tự của các bước tổng hợp trong quy trình đã nêu trong bản mô tả có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào các yếu tố, không kể các yếu tố khác, như bản chất của các nhóm chức khác có mặt trong chất cụ thể, tính sẵn có của các sản phẩm trung gian quan trọng, và cách thức lựa chọn nhóm bảo vệ (nếu cần) (xem ví dụ “Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition)”, eds. Greene and Wuts, Wiley-Interscience, (1999)). Rõ ràng là các yếu tố này cũng sẽ ảnh hưởng tới việc lựa chọn các chất phản ứng để dùng trong các bước tổng hợp.

Hơn nữa, cần hiểu rằng một số hợp chất có công thức (I) được ưu tiên nhất định có thể được điều chế bằng cách lựa chọn thích hợp các nhóm R^1 và R^3 trong hợp chất có công thức (VII) và các nhóm R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và Z trong hợp chất có công thức (III). Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng hiểu rằng một số hợp chất có công thức (I) nhất định có thể được điều chế bằng cách tạo ra tiếp nhóm chức có mặt trong các hợp chất, ví dụ, bằng cách chuyển hóa este $-C(O)OR^8$ ở vị trí 3 hoặc 5 của vòng pyrazol thành axit carboxylic, nhóm hydroxymetyl, amit và các nhóm tương tự bằng cách sử dụng quá trình biến đổi các nhóm chức đã biết. Hơn nữa, như đã mô tả trong sáng chế Mỹ số 7,759,381 (được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn), nhóm este hoặc nhóm amit có thể được chuyển hóa thành nhóm xiano. Ví dụ, nhóm este có thể được dùng bằng cách thủy phân thành axit carboxylic, tiếp đó tạo ra amit và cho amit phản ứng với chất khử nước như $SOCl_2$ để tạo ra nhóm xiano. Nhóm $-C(S)NH_2$ có thể được tạo ra từ nhóm xiano tương ứng

bằng cách cho phản ứng với hydro sulfua, như đã mô tả trong các sáng chế Mỹ số 6,265,430 và 6,518,296, cả hai tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyano, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-C(S)NH_2$.

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_1 - C_6 alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Vẫn theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là metyl hoặc etyl tùy ý được thế bằng từ một đến năm nguyên tử halogen.

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là metyl, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , etyl, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, hoặc $-CHFCF_3$.

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkyl.

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là metyl, etyl, $-CF_3$, $-CCl_2F$ hoặc $-CF_2Cl$.

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyano, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-C(S)NH_2$; R^3 là C_1 - C_6 alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và mỗi R^5 và R^7 là hydro.

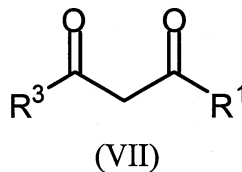
Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyano, $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$; R^3 là metyl hoặc etyl tùy ý được thế bằng từ một đến năm nguyên tử halogen; mỗi R^5 và R^7 là hydro; và R^4 là halogen.

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyano, $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$; R^3 là metyl hoặc etyl tùy ý được thế bằng từ một đến năm nguyên tử halogen; R^2 là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkyl; mỗi R^5 và R^7 là hydro; Z là $C-R^{12}$; và R^4 và R^{12} là clo hoặc flo.

Vẫn theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyano, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-C(S)NH_2$; R^3 là metyl, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , etyl, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, hoặc $-CHFCF_3$; và R^2 là metyl, etyl, $-CF_3$, $-CCl_2F$ hoặc $-CF_2Cl$.

Theo phương án ưu tiên, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyano, $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$; R^3 là metyl; và R^2 là CF_3 , $-CCl_2F$ hoặc $-CF_2Cl$; mỗi R^5 và R^7 là hydro; Z là $C-R^{12}$; và R^4 và R^{12} là clo hoặc flo.

Hợp chất đisulfua có công thức (II) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất 1,3-đicarbonyl có công thức (VII):



trong đó R^1 và R^3 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (II), với chất phản ứng đisulfua có nhóm rời chuyển trên mỗi nguyên tử sulfua, như trong công thức $LG-S-S-LG$, trong đó LG là nhóm rời chuyển. Theo một phương án, chất phản ứng đisulfua là chất đisulfua đihalogenua. Theo phương án ưu tiên, chất đisulfua đihalogenua là đisulfua điclorua ($Cl-S-S-Cl$) hoặc đisulfua đibromua ($Br-S-S-Br$).

Các hợp chất 1,3-đicarbonyl có công thức (VII) đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật đối với nhiều nhóm R^1 và R^3 khác nhau, bao gồm các hợp chất trong đó R^1 và/hoặc R^3 là alkyl, haloalkyl, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxyclyl và heteroaryl. Hơn nữa, các hợp chất 1,3-đicarbonyl được thế ở vị trí 2 là cũng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và được mô tả, ví dụ, trong Chem. Ber. 1973, 106, 1418-1422; J. Org. Chem., 1973, 38, 2809-2813; J. Org. Chem. 1981, 46, 153-157; J. Org. Chem. 1984, 49, 3494-3498; và sáng chế Mỹ số 3,742,046, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Bảng 1 dưới đây đưa ra nghiên cứu rất hạn chế của nhiều hợp chất 1,3-điketon có công thức (VII) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, được đề cập bởi số đăng ký CAS của chúng.

Bảng 1: Ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức (VII)

R ¹	R ³	Số CAS
CF ₃	metyl	367-57-7
CF ₂ CF ₃	metyl	356-40-1
CO ₂ H	etyl	4383-93-1
CO ₂ H	metyl	5699-58-1
CO ₂ H	n-propyl	60415-20-5
CO ₂ Me	metyl	20577-61-1
CO ₂ Et	etyl	13246-52-1
CONH ₂	metyl	725240-73-3
CONH ₂	Ph	66287-48-4
CONH ₂	t-butyl	362685-25-4
CONHPh	metyl	503300-35-4
metyl	-C=CH ₂	52204-69-0
metyl	-C(CH ₃)=CH ₂	20583-46-4
metyl	-CH ₂ -CH=CH ₂	53754-66-8
metyl	$\text{---}\equiv\text{---H}$	92836-61-8
metyl	$\text{---}\equiv\text{---Me}$	1259209-00-1
metyl	$\text{---}\equiv\text{---Ph}$	115546-08-2
metyl	Benzimidazol-2-yl	106-971-56-6
CF ₃	N-metylimidazol-2-yl	942223-89-4
Ph	Benzimidazol-2-yl	840523-77-5
Xyclopropyl	Benzimidazol-2-yl	1284702-45-9
metyl	3-pyridinyl	3594-37-4
Metyl	Xyclohexyl	15972-15-3

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (VII) có thể được điều chế bằng cách dùng hoặc điều chỉnh theo cách thích hợp hoặc các phương pháp đã biết đã mô tả trong tài liệu hóa học. Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (VII) đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, và rất nhiều hợp chất với các cách thể khác nhau có thể thu được (xem ví dụ, Levine, R. et al., JACS, 1945, 67, pp. 1510-1512 và Fargeas, V. et al., Tetrahedron, 2004, 60, 10359-10364).

Theo một số phương án, phản ứng giữa hợp chất 1,3-dicarbonyl có công thức (VII) và chất phản ứng disulfua LG-S-S-LG, bao gồm chất disulfua dihalogenua, có thể được

thực hiện với sự có mặt của bazơ. Theo các phương án khác, phản ứng giữa hợp chất 1,3-dicarbonyl có công thức (VII) và chất phản ứng disulfua LG-S-S-LG có thể được thực hiện với sự có mặt của axit Lewis. Các bazơ thích hợp bao gồm cacbonat, bicarbonat, hydroxit và alkoxit của kim loại kiềm hoặc kiềm thổ; và các bazơ amin hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trietylamin, diisopropyletylamin, 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-3-en (DBN); 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO); 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), và các loại tương tự; và các bazơ amit của kim loại kiềm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lithi diisopropyl amit (LDA), natri hoặc lithi hexametyldisilazan, và các loại tương tự.

Các axit Lewis có thể được sử dụng trong phản ứng của hợp chất có công thức (VII) với nhóm LG-S-S-LG, bao gồm chất disulfua dihalogenua, bao gồm các muối đồng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, TiCl_4 , BF_3 -eterat, scandi III triflat, ZnCl_2 , Lanthan III triflometansulfonat, và các loại tương tự. Đặc biệt tốt hơn nếu axit Lewis là $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Các axit Lewis thích hợp khác cũng có thể được sử dụng để ảnh hưởng tới phản ứng.

Phản ứng có thể được thực hiện ở khoảng nhiệt độ bất kỳ trong đó quá trình quá trình chuyển hóa phản ứng thích hợp được tiến hành mà không tạo ra sản phẩm phụ quá mức. Nhiệt độ phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nằm trong khoảng từ -78°C tới điểm sôi của dung môi đã dùng, bao gồm nằm trong khoảng từ -78°C đến 110°C ; nằm trong khoảng từ -78°C đến 80°C ; nằm trong khoảng từ -78°C đến 50°C ; nằm trong khoảng từ -78°C đến 30°C ; nằm trong khoảng từ -78°C đến 20°C ; hoặc nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C . Theo các phương án khác, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C ; nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C ; hoặc nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C .

Theo một số phương án ưu tiên nhất định, khi bazơ được sử dụng, phản ứng được bắt đầu xảy ra ở nhiệt độ lạnh và tiếp đó được làm ấm để đảm bảo rằng phản ứng xảy ra hoàn toàn. Theo các phương án khác, nhiệt độ phản ứng có thể được giữ hằng định trong khoảng thời gian cho tới khi quá trình quá trình chuyển hóa phản ứng thích hợp được thực hiện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể xác định được nhiệt độ phản ứng tối ưu để tiến hành tốc độ phản ứng thích hợp đồng thời tạo ra tạp chất với lượng tối thiểu bằng cách kiểm soát độ tinh khiết và quá trình chuyển hóa của phản ứng.

Các phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi không tương tác hoặc phản ứng với hợp chất có công thức (VII) hoặc chất phản ứng disulfua, như dung môi hữu cơ không hoạt hóa. Dung môi hữu cơ không hoạt hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung môi hữu cơ không proton bao gồm dung môi thơm như toluen, xylen,

ethylbenzen, anisol, và các dung môi tương tự; các dung môi được clo hóa như điclorometan và cloform; các ete như tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, dioxan, etyl ete, metyl tert-butyl ete, và các loại tương tự; các dung môi este bao gồm các alkyl este như etyl axetat, n-propylaxetat, isopropyl axetat, n-butyl axetat, isobutyl axetat, và các loại tương tự. Theo một số phương án, phản ứng có thể được thực hiện mà không cần dung môi hoặc sử dụng bazơ làm dung môi lẫn bazơ.

Các hợp chất có công thức (II) thu được từ phản ứng của hợp chất có công thức (VII) với chất phản ứng disulfua LG-S-S-LG có thể được tách riêng và tinh chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, hoặc có thể được sử dụng trực tiếp mà không cần tách riêng và/hoặc tinh chế. Theo một phương án, hợp chất có công thức (II) được tinh chế bằng cách nghiền hoặc kết tinh ra khỏi dung môi thích hợp hoặc bằng sắc ký.

Tương tự, các hợp chất có công thức (III) được mô tả trước đó trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, quy trình điều chế các hợp chất arylhydrazin có công thức (III) được mô tả trong các sáng chế Mỹ số 4,909,832; 4,810,720; 4,127,575; 3,609,158; 5,256,364; in U.K. Các Công bố đơn sáng chế số GB1469610 và GB2136427; và trong J. Chem. Soc. C, 1971, 167-174 (toàn bộ chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn). Các hợp chất arylhydrazin có công thức (III) cũng có thể được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình đã biết (ví dụ, như đã mô tả trong Advanced Organic Chemistry, Third Edition by Jerry March, Wiley-Interscience, New York).

Phản ứng của hợp chất có công thức (III), hoặc muối của chúng, với hợp chất có công thức (II) để thu được hợp chất có công thức (IV) có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C. Thông thường, phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 70°C, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C, hoặc nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C. Tốt hơn nếu, phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến 5°C, nằm trong khoảng từ -5°C đến 10°C, hoặc nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C. Theo các phương án khác, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C, hoặc nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Phản ứng có thể được thực hiện trong các dung môi hữu cơ khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dung môi rượu C₁-C₄ như etanol, metanol hoặc isopropanol; dung môi được halogen hóa như điclorometan, cloform, và các loại tương tự; dung môi thơm như toluen, xylen, ethylbenzen, và các loại tương tự; các dung môi ete như tetrahydrofuran, etyl ete và các loại tương tự; các dung môi amit như đimetylformamit (DMF), đimetylaxetamit (DMA) và các loại tương tự.

Theo một số phương án nhất định, tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác axit hoặc chất xúc tác axit Lewis. Các axit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit carboxylic như axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit tricloaxetic, axit benzoic, axit fumaric và các axit tương tự; các axit khoáng bao gồm axit clohydric, axit sulfuric và axit phosphoric; các axit sulfonic bao gồm axit metanesulfonic, axit triflometanesulfonic, axit p-toluensulfonic, và các axit tương tự. Các chất xúc tác axit Lewis thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở TiCl_4 , BF_3 -eterat, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, scandi III triflat, ZnCl_2 , Lanthan III triflometansulfonat, và các loại tương tự.

Các hợp chất có công thức (IV) có thể được tách riêng và tinh chế bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật như kết tinh ra khỏi dung môi thích hợp hoặc bằng sắc ký. Theo một số phương án, phụ thuộc vào cách thức thể của các hợp chất có công thức (II), phản ứng có thể thu được hợp chất đồng phân vị trí (ví dụ, nếu $\text{R}^1 \neq \text{R}^3$). Trong các trường hợp này, thông thường là thích hợp nếu tinh chế sản phẩm trước khi tiến hành các phản ứng khác. Tuy nhiên, trong các phương án nhất định khác trong đó lượng chất đồng phân không mong muốn là chấp nhận được, thì tốt hơn là dùng các hợp chất có công thức (IV) khác ở bước tiếp theo trực tiếp để tránh được các bước tách và/hoặc tinh chế tốn kém. Hơn nữa, một số cách thức thể nhất định và các điều kiện có thể nhận thấy rằng với điều kiện một chất đồng phân vị trí của hợp chất có công thức (IV) là sản phẩm chính.

Các hợp chất pyrazol disulfua được mô tả trong, ví dụ, Alabaster et al., Journal of the Chemical Society, 1965, pp. 4974-4978; Journal of the Chemical Society –C, 1970, pp. 78-81; và Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1, 1976, pp. 428-433. Các hợp chất có công thức (IV) trong đó R^3 là $-\text{NH}_2$ được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, trong các sáng chế Mỹ số 4,810,720; 4,804,675; 5,283,337; 5,232,940; 6,881,848, toàn bộ chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, và Clavel et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, pp. 3371-3375. Như đã mô tả trong các Công bố đơn sáng chế này, các hợp chất có công thức (IV) trong đó R^3 là NH_2 có thể được điều chế từ hợp chất 4-thioxyanato-5-aminopyrazol tương ứng bằng cách cho phản ứng với dung dịch axit clohydric trong dung môi như etanol. Hợp chất 4-thioxyanato-5-aminopyrazol là đã biết (xem, ví dụ, Farmaco Ed. Sci. 1983, 38, 274-282) hoặc thu được bằng cách cho phản ứng hợp chất 4-không được thể-5-aminopyrazol với amoni thioxyanat với sự có mặt của brom và axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 20°C .

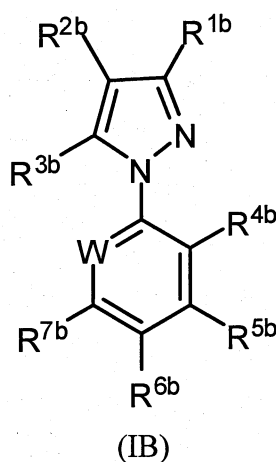
Tuy nhiên, Người nộp đơn đã phát hiện ra rằng hợp chất disulfua có công thức (IV) trong đó R^3 ở vị trí 5 của vòng pyrazol là nhóm liên kết cacbon (ví dụ, trong đó nhóm R^3 được liên kết với pyrazol bởi nguyên tử cacbon) không thu được dễ dàng bằng các phương

pháp đã biết, cụ thể là khi vị trí 3 chứa phần tử thể cacbonyl hoặc xyano. Hơn nữa, các hợp chất 4-thioxyanato pyrazol được thể bằng nhóm liên kết cacbon ở vị trí 5, cụ thể là chúng có nhóm cacbonyl hoặc nhóm xyano ở vị trí 3, từ hợp chất pyrazol đisulfua tương ứng đã được điều chế, cũng không được điều chế một cách dễ dàng bằng các điều kiện phản ứng đã nêu trong lĩnh vực kỹ thuật. Do đó, quy trình điều chế các hợp chất có công thức (IV) theo sáng chế là không phức tạp, nhưng khó sử dụng các hợp chất này bằng các phương pháp đã biết.

Các hợp chất có công thức (IV) trong đó R^3 là NH_2 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là NH_2 , R^2 là perfluoralkyl và n bằng 0 bằng cách cho phản ứng các hợp chất với perfluoralkyl halogenua với sự có mặt của chất khử. Quy trình này Quy trình này được mô tả, ví dụ, trong các sáng chế Mỹ số 4,810,720; 4,804,675; 5,283,337; 5,232,940; 6,881,848, toàn bộ chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, và Clavel et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, pp. 3371-3375. Tuy nhiên, Người nộp đơn nhận thấy rằng phản ứng của hợp chất có công thức (IV) trong đó R^3 không là nhóm amin, đặc biệt là các hợp chất trong đó R^1 là nhóm cacbonyl hoặc xyano, không được tiến hành khi sử dụng các điều kiện phản ứng đã mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật để thu được các hợp chất có công thức (I). Do đó, chất trung gian của hợp chất đisulfua có công thức (IV) không dễ để thu được các hợp chất có công thức (I) khi R^3 không là nhóm amin. Do đó, khía cạnh 1 theo sáng chế đề cập đến quy trình cải tiến để tổng hợp các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là nhóm chức liên kết cacbon. Các hợp chất này không dễ dàng thu được bằng cách sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật đối với các hợp chất phenylpyrazol.

Tuy nhiên, Người nộp đơn đã bất ngờ phát hiện ra rằng hợp chất đisulfua có công thức (IV) trong đó R^3 là nhóm chức liên kết với vòng pyrazol bằng nguyên tử cacbon để tạo ra hợp chất có công thức (I) khi phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (V) R^2-LG , tốt hơn nếu trong đó LG là nguyên tử halogen, với sự có mặt của chất khử tetrakis(dimethylamino)etylen (TDAE).

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (IB) để tránh sử dụng các chất phản ứng sulfenyl halogenua nguy hiểm:



trong đó:

R^{1b} là hydro, xyano, halogen, R^{8b} , formyl, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9b}\text{R}^{10b}$ hoặc $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;

R^{2b} là R^{8b} hoặc $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11b}$;

R^{3b} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxycyl, heteroaryl, R^{8b}NH , $(\text{R}^{8b})_2\text{N}$, R^{8b}O , R^{8b}S hoặc $\text{R}^{8b}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxycyl hoặc heteroaryl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, đialkylamino, nitro, xyano hoặc $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;

mỗi R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} và R^{13b} độc lập là hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, xyano hoặc nitro;

R^{6b} là halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, nitro, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12b}$ hoặc SF_5 ;

W là nitơ hoặc $\text{C}-\text{R}^{13b}$;

R^{8b} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxycloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, aryl, heteroxycyl hoặc heteroaryl;

R^{9b} và R^{10b} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy hoặc alkoxy;

R^{11b} là alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, xycloalkyl hoặc haloxycloalkyl;

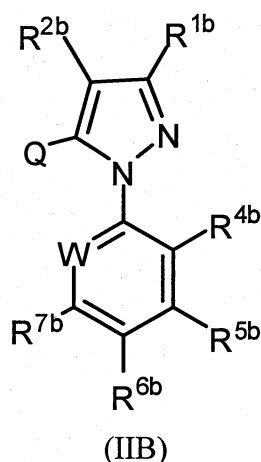
R^{12b} là alkyl hoặc haloalkyl;

m bằng 0, 1 hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2;

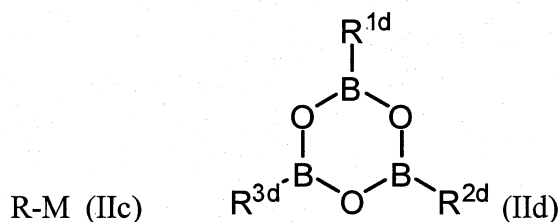
bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất có công thức (IIB):



trong đó R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB) và Q là iot, brom, clo hoặc nhóm haloalkylsulfonat ($-\text{OS}(\text{O})_2\text{haloalkyl}$) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflat (triflometansulfonat);

phản ứng với hợp chất có công thức (IIc) hoặc (IId):



trong đó R, R^{1d} , R^{2d} và R^{3d} độc lập là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyccloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl heteroxycyl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxycyl hoặc heteroaryl tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, xyano hoặc $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$; M là MgX , ZnX , RZn , BY_2 , BF_3 hoặc SnR'_3 ; X là iot, brom hoặc clo; Y là OH hoặc alkoxy, hoặc mỗi Y có thể là nhóm alkoxy, là một phần của dẫn xuất glycol $\text{Y}-(\text{CR}''\text{R}''')_a-\text{Y}$ trong đó R'' và R''' độc lập là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl và a bằng 2, 3 hoặc 4; và R' là alkyl hoặc haloalkyl;

hoặc

cho hợp chất có công thức (IIB) phản ứng với R^{8b}NH_2 , $(\text{R}^{8b})_2\text{NH}$, R^{8b}OH , R^{8b}SH hoặc anion enolat $\text{R}^{8b}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2^-$, trong đó R^{8b} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IB);

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển để tạo ra hợp chất có công thức (IB);

(ii) trong trường hợp khi R^{1b} trong hợp chất có công thức (IB) là $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8b}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9b}\text{R}^{10b}$, tùy ý chuyển hóa các nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8b}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9b}\text{R}^{10b}$ thành xyano, hydroxyalkyl, aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, formyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8b}$ hoặc $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, trong đó

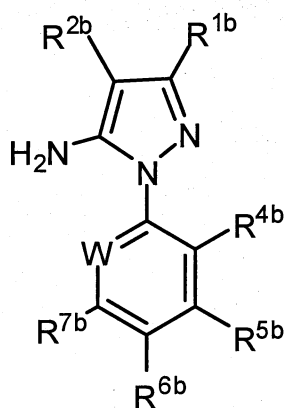
R^{8b} , R^{9b} và R^{10b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB), bằng cách chuyển hóa nhóm chức; và

(iii) trong trường hợp khi R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$, tùy ý oxy hoá nhóm $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó R^{11b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB) và m bằng 0 hoặc 1, để tạo ra hợp chất có công thức (IB);

trong đó thứ tự của các bước ii) và iii) có thể đổi chỗ cho nhau.

Các hợp chất có công thức (IIB), trong đó Q là Br, Cl hoặc I đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, trong EP 0 295 117 và US 5,232,940, cả hai tài liệu này đều được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Ngoài ra, các hợp chất này có thể được điều chế từ hợp chất arylpyrazol được thế 5-amino có công thức (IIIB) như thể hiện dưới đây.

Theo một phương án của quy trình, hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là I, Br hoặc Cl được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (IIIB):



(IIIB)

trong đó R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB), với nguồn Br, Cl hoặc I với sự có mặt của hợp chất nitrit T-ONO trong đó T là hydro hoặc alkyl, hoặc muối của chúng. Ví dụ về các hợp chất nitrit T-ONO bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối nitrit như $NaNO_2$ và alkyl nitrit như isopentyl nitrit, tert-butyl nitrit, và các loại tương tự.

Nhiều hợp chất 5-amino pyrazol khác nhau là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, và quy trình tổng hợp các hợp chất này đã được báo cáo rộng rãi. Ví dụ, các hợp chất có công thức (IIIB) có thể được điều chế bằng cách dùng hoặc điều chỉnh các phương pháp đã biết một cách thích hợp (tức là các phương pháp nêu trên đã dùng hoặc mô tả trong tài liệu hóa học): thường tạo vòng pyrazol trong đó cần thiết nếu thay đổi các phần tử thế; hoặc các phương pháp mô tả trong một hoặc nhiều sáng chế Mỹ số 5,232,940; 5,618,945; 5,306,694; 4,772,312; 4,804,675; 4,614,533; 3,402,308; 6,620,943; EP 0 295 117 và WO 2009/077853, toàn bộ chúng được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Quá trình chuyển hóa hợp chất aryl đã thế amino thành hợp chất aryl đã thế halogen thông qua muối diazoni trung gian là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Một quy trình đã biết để biến đổi này được gọi là phản ứng Sandmeyer (xem, ví dụ *Advanced Organic Chemistry, Third Edition*, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York; Butler, R.N., for diazotization of amines, xem *Chemical Reviews*, 1975, volume 75(2), 241-257). Phản ứng Sandmeyer bao gồm bước cho muối aryl diazoni phản ứng với đồng clorua để thu được aryl clorua tương ứng. Quá trình chuyển hóa nhóm diazoni thành halogenua cũng có thể được thực hiện mà không cần đồng và sử dụng HBr hoặc HCl và được gọi là phản ứng Gatterman. Aryl bromua và aryl clorua cũng có thể được điều chế trong một bước từ amin tương ứng bằng các phương pháp khác nhau bao gồm bước cho amin phản ứng với chất phản ứng nitrit và CuCl_2 hoặc CuBr_2 . Phương pháp này tương ứng với quy trình tạo ra diazoni từ amin, tiếp đó chuyển hóa sản phẩm muối trung gian thành aryl halogenua mong muốn. Aryl iodua cũng có thể được điều chế từ muối aryl diazoni tương ứng bằng cách cho phản ứng với nguồn iodua thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, KI, NaI, LiI và các nguồn tương tự.

Một số phản ứng nhất định với các hợp chất pyrazol cũng được mô tả trong tài liệu. Ví dụ, Colomer et al. mô tả quy trình tổng hợp pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-on bằng cách diazo hóa 5-amino-1H-pyrazol-4-carbonitril (Colomer and Moyano, *Tett. Lett.*, 2011, 52(14), 1561-1565). Yamamoto et al., mô tả tổng hợp các hợp chất 5-clopyrazol từ các hợp chất 5-aminopyrazol tương ứng (*J. Heterocyclic Chemistry*, 1991, 28(6), 1545-1547). Gorja et al., mô tả quy trình điều chế các hợp chất axit 5-iot-pyrazol-4-carboxylic từ hợp chất 5-amino pyrazol tương ứng, tiếp đó alkyl hóa có xúc tác paladi (Gorja et al., *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2009, 5(64)). Tuy nhiên, các hợp chất pyrazol mô tả trong các Công bố đơn này có cách thức thể khác biệt so với các hợp chất phenylpyrazol có công thức (IIIB).

Lượng hợp chất nitrit T-ONO sử dụng trong quy trình có thể được thay đổi để thu được quá trình chuyển hóa hợp chất có công thức (IIIB) thành hợp chất có công thức (IIB) một cách tốt nhất. Theo một phương án, nằm trong khoảng từ 0,8 đến 5 đương lượng hợp chất nitrit trên mol của hợp chất có công thức (IIIB) có thể được sử dụng. Theo phương án khác, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4 đương lượng có thể được sử dụng. Vẫn theo các phương án khác, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng hợp chất nitrit có thể được sử dụng. Theo phương án khác nữa, khoảng 2,0 đương lượng hợp chất nitrit có thể được sử dụng.

Theo một phương án, nguồn Br, Cl hoặc I là HBr, HCl hoặc HI. Khi axit hydrohalogenic được sử dụng làm nguồn halogenua, thì lượng axit này có thể được điều chỉnh để thu được quá trình chuyển hóa hợp chất có công thức (IIIB) thành hợp chất có công thức (IIB) tốt nhất. Theo một phương án, axit hydrohalogenic sử dụng là dung dịch nước axit. Theo phương án khác, lượng axit sử dụng sẽ nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng trên mol của hợp chất có công thức (IIIB). Theo phương án khác, nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng axit sẽ được sử dụng. Vẫn theo các phương án khác, nằm trong khoảng từ 2 đến 8 đương lượng axit sẽ được sử dụng. Theo phương án khác nữa, nằm trong khoảng từ 3 đến 7 đương lượng axit sẽ được sử dụng. Theo phương án cụ thể của sáng chế, khoảng 5 đương lượng axit sẽ được sử dụng.

Theo phương án khác, nguồn Br, Cl hoặc I sẽ là brom, clo hoặc iot.

Theo phương án khác, nguồn Br, Cl hoặc I sẽ là muối của kim loại kiềm của axit như muối natri, lithi, xesi hoặc kali. Theo một phương án, natri, lithi, kali hoặc xesi bromua có thể được sử dụng. Theo phương án khác, natri, lithi, kali hoặc xesi clorua có thể được sử dụng. Vẫn theo phương án khác, natri, lithi, kali hoặc xesi iodua có thể được sử dụng. Lượng muối của kim loại kiềm sử dụng có thể được thay đổi. Theo một phương án, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng muối trên mol của hợp chất có công thức (IIIB) có thể được sử dụng. Theo phương án khác, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 đương lượng muối có thể được sử dụng. Vẫn theo phương án khác, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3 đương lượng muối của kim loại kiềm có thể được sử dụng. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, nhận thấy rằng bước bổ sung 1,2 đương lượng KBr làm nguồn bromua vào phản ứng của hợp chất có công thức (IIIB) (1 đương lượng) với 3 đương lượng NaNO_2 và 5 đương lượng HBr sẽ tạo ra 86,5% sản phẩm sau 30 phút ở 0°C và 5 giờ ở 50°C .

Vẫn theo phương án khác, nguồn Br, Cl hoặc I sẽ là đồng (I) hoặc đồng (II) clorua, bromua hoặc iodua. Đồng (I) hoặc (II) halogenua có thể được sử dụng với lượng xúc tác hoặc lượng hợp thức trên mol của hợp chất có công thức (IIIB). Theo một phương án, nằm trong khoảng từ 0,2 đương lượng đến 2 đương lượng đồng halogenua có thể được sử dụng. Theo phương án khác, nằm trong khoảng từ 0,3 đến 2 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,5 đương lượng đồng (I) hoặc đồng (II) halogenua có thể được sử dụng trong quy trình. Ví dụ, nhận thấy rằng 0,3 đương lượng CuBr có thể tạo ra được sản phẩm mong muốn một cách hữu hiệu với 2 đương lượng NaNO_2 và 5 đương lượng HBr. Tương tự, nhận thấy rằng 1 đương lượng CuBr có thể tạo ra được sản phẩm mong muốn một cách hữu hiệu. Theo các phương án khác, nhận thấy rằng việc sử dụng 0,5 đương lượng CuBr hoặc CuBr_2 có thể chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn một cách hữu hiệu.

Vẫn theo phương án khác, nguồn Br, Cl hoặc I sẽ là bromform, cloform hoặc iotform.

Theo phương án khác, phản ứng được thực hiện bằng cách kết hợp các nguồn Br, Cl hoặc I khác nhau. Ví dụ, phản ứng có thể được thực hiện bằng đồng (I) halogenua hoặc đồng (II) halogenua và muối halogenua của kim loại kiềm. Theo một phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (IIIB) để tạo ra hợp chất có công thức (IIB) được thực hiện bằng CuBr_2 và/hoặc CuBr và KBr . Theo phương án khác, phản ứng được thực hiện bằng CuBr_2 và/hoặc CuBr và NaBr . Theo phương án khác nữa, phản ứng được thực hiện bằng CuBr_2 và/hoặc CuBr và LiBr . Theo phương án khác, phản ứng được thực hiện bằng CuBr_2 và/hoặc CuBr và CsBr .

Theo một phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (IIIB) để tạo ra hợp chất có công thức (IIB) được thực hiện bằng CuCl_2 và/hoặc CuCl và KCl . Theo phương án khác, phản ứng được thực hiện bằng CuCl_2 và/hoặc CuCl và NaCl . Theo phương án khác nữa, phản ứng được thực hiện bằng CuCl_2 và/hoặc CuCl và LiCl . Theo phương án khác, phản ứng được thực hiện bằng CuCl_2 và/hoặc CuCl và CsCl . Vẫn theo một phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (IIIB) để tạo ra hợp chất có công thức (IIB) được thực hiện bằng CuI_2 và/hoặc CuI và KI . Theo phương án khác, phản ứng được thực hiện bằng CuI_2 và/hoặc CuI và NaI . Theo phương án khác nữa, phản ứng được thực hiện bằng CuI_2 và/hoặc CuI và LiI . Theo phương án khác, phản ứng được thực hiện bằng CuI_2 và/hoặc CuI và CsI .

Theo một phương án của sáng chế, quá trình chuyển hóa hợp chất có công thức (IIIB) thành hợp chất có công thức (IIB) sử dụng kết hợp khoảng từ 2 đến 5 đương lượng T-ONO cùng với khoảng từ 3 đến 8 đương lượng axit hydrohalogenic HX (trong đó X là Br, Cl hoặc I) trên mol của hợp chất có công thức (IIIB). Theo phương án khác, quy trình sẽ sử dụng khoảng từ 3 đến 5 đương lượng T-ONO và khoảng từ 3 đến 6 đương lượng HX. Vẫn theo phương án khác, quy trình sẽ sử dụng khoảng 3 đương lượng T-ONO và khoảng 3 đương lượng HX. Theo phương án khác, quy trình sẽ sử dụng khoảng 3 đương lượng T-ONO và khoảng 5 đương lượng of HX.

Phản ứng halogen hóa tạo ra muối diazoni có thể được thực hiện ở khoảng nhiệt độ bất kỳ trong đó quá trình chuyển hóa phản ứng thích hợp được tiến hành mà không tạo ra quá nhiều sản phẩm phụ. Nhiệt độ phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nằm trong khoảng từ -78°C đến điểm sôi dung môi sử dụng, bao gồm khoảng từ -78°C đến 80°C , nằm trong khoảng từ -20°C đến 80°C , nằm trong khoảng từ -10°C đến 60°C hoặc nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C . Theo các phương án khác, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C , nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C , hoặc nằm trong

khoảng từ 0°C đến 40°C. Vẫn theo các phương án khác, phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 80°C, nằm trong khoảng từ 30°C đến 60°C hoặc nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C. Theo một phương án, phản ứng được thực hiện ở khoảng 50°C.

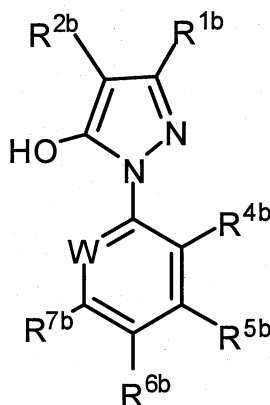
Cần hiểu rằng theo một số phương án nhất định, tốt hơn nếu bắt đầu phản ứng ở nhiệt độ thấp hơn và tiếp đó làm ấm hỗn hợp này để tạo ra tốc độ chuyển hóa thích hợp. Ví dụ, mong muốn nếu bổ sung các chất phản ứng ở nhiệt độ thấp, như thấp hơn so với nhiệt độ trong phòng, kể cả khoảng 0°C, và tiếp đó làm ấm hỗn hợp phản ứng tới khoảng nhiệt độ thích hợp (một trong các khoảng nhiệt độ nêu trên, bao gồm khoảng 50°C) để cải tiến tốc độ chuyển hóa và thu được quá trình chuyển hóa phản ứng thích hợp.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể xác định được nhiệt độ phản ứng tối ưu để đạt được tốc độ phản ứng thích hợp đồng thời giữ ở mức tối thiểu việc tạo ra tạp chất bằng cách kiểm soát thành phần của hỗn hợp phản ứng và quá trình chuyển hóa phản ứng như các quy trình tiến hành phản ứng. Việc này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật sắc ký tiêu chuẩn như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và các kỹ thuật tương tự.

Theo một số phương án, các phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi không tương tác với phản ứng hoặc phản ứng với nguyên liệu, sản phẩm hoặc các chất phản ứng ban đầu. Các dung môi hữu ích bao gồm dung môi hữu cơ không hoạt động và/hoặc không cho điện tử đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các dung môi không cho điện tử bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung môi hydrocacbon, dung môi thơm, ete, dung môi được halogen hóa, dung môi este, dung môi keton, dung môi amit, dung môi nitril, và các dung môi tương tự. Các dung môi hydrocacbon bao gồm heptan, xyclohexan, metylxyclohexan, isooctan, và các dung môi tương tự, Dung môi thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen, xylen, etylbenzen, anisol, và các dung môi tương tự. Các ete bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, etyl ete, metyl tert-butyl ete, butyl ete, và các dung môi tương tự. Các dung môi este bao gồm alkyl este như etyl axetat, n-propyl axetat, isopropyl axetat, n-butyl axetat, isobutyl axetat, và các dung môi tương tự. Dung môi nitril bao gồm axetonitril và các dung môi tương tự. Các dung môi keton bao gồm axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, metyl isopropyl keton, và các dung môi khác. Các dung môi amit bao gồm đimetylformamit, đimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon, và các dung môi tương tự.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là haloalkylsulfonat có thể được tạo ra bằng phản ứng hợp chất có công thức (IVB) như nêu

dưới đây có, nhóm hydroxyl ở vị trí 5, trong đó các biến đổi R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB), với hợp chất có công thức $R^T S(O)_2-L$, trong đó R^T là nhóm haloalkyl và L là nhóm dimer chuyển.



(IVB)

Các hợp chất phenylpyrazol có nhóm 5-hydroxy trên vòng pyrazol là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, trong WO 01/40195, US 6,569,886, EP 0 385 809 và US 5,047,550, toàn bộ chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Hơn nữa, các hợp chất phenylpyrazol có nhóm 5-hydroxyl ở vị trí 5 của vòng pyrazol có thể được điều chế bằng cách cho muối diazoni trung gian phản ứng với nước trong môi trường axit (xem Advanced Organic Chemistry, Third Edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York, pp. 601). Đương nhiên, các phương pháp điều chế hợp chất thế 5-hydroxyl khác có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, L có thể là nhóm triflat $-OS(O)_2CF_3$. Các chất phản ứng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit triflometanesulfonic anhydrit, N-Phenyl-bis(triflometan)sulfonimit, N-(5-clo-2-pyridyl)bis(triflometan)sulfonimit, 2-clopyridi triflat (bao gồm trên chất mang nhựa) và N-(4-tert-Butylphenyl)bis(triflometansulfonimit, và các loại tương tự.

Phản ứng của hợp chất có công thức (IVB) với $R^T S(O)_2-L$ có thể được thực hiện trong dung môi không hoạt động thích hợp bao gồm các dung môi hydrocarbon không hoạt động, dung môi thơm, các ete, dung môi được halogen hóa, dung môi este, dung môi keton, dung môi amit, dung môi nitril, và các dung môi tương tự, như đã nêu trên.

Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp để đạt được quá trình chuyển hóa mong muốn thành sản phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến điểm sôi của dung môi. Khoảng nhiệt độ thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $100^\circ C$, nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $80^\circ C$, nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $50^\circ C$, nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $30^\circ C$, nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $20^\circ C$, nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $0^\circ C$, nằm

trong khoảng từ -78°C đến -20°C . Theo các phương án khác, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 20°C , nằm trong khoảng từ -20°C đến 10°C hoặc nằm trong khoảng từ -20°C đến 0°C . Như đã nêu trên, cần hiểu rằng theo một số phương án nhất định tốt hơn nếu bắt đầu tiến hành phản ứng ở nhiệt độ thấp hơn và tiếp đó làm ấm hỗn hợp để tạo ra tốc độ chuyển hóa thích hợp.

Sau khi hoàn thành phản ứng đối với hợp chất có công thức (IIIB) để tạo ra hợp chất có công thức (IIB), hỗn hợp phản ứng có thể được xử lý để làm nguội các chất phản ứng và tinh chế sản phẩm mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Quy trình xử lý thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng để loại bỏ các chất phản ứng đã nguội và loại bỏ chất phản ứng còn dư và tách sản phẩm. Quy trình xử lý thích hợp đối với các phản ứng của aryl hoặc heteroaryl amin để thu được halogenua tương ứng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ có thể xác định được quy trình thích hợp.

Theo một phương án, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để loại bỏ dung môi phản ứng dư và/hoặc thay dung môi phản ứng bằng dung môi khác để tinh chế và tách sản phẩm. Ví dụ, mong muốn thay dung môi dễ trộn với nước bằng dung môi không dễ trộn sao cho hỗn hợp có thể được chiết bằng nước để loại bỏ thành phần dễ tan trong nước. Do đó, theo một phương án, hỗn hợp phản ứng được chưng cất để loại bỏ một phần dung môi phản ứng và dung môi không dễ trộn trong nước thứ hai được bổ sung. Dung môi không dễ trộn trong nước đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và bao gồm dung môi hydrocacbon, dung môi ete, dung môi este, dung môi thơm, dung môi được clo hóa, và các dung môi tương tự. Theo một phương án, dung môi phản ứng được loại bỏ bằng cách chưng cất và thay bằng dung môi ete như methyl tert-Butyl ete.

Tiếp đó, hỗn hợp thu được có thể được rửa bằng nước rửa để làm nguội và loại bỏ các thành phần oxy hóa và có tính axit ra khỏi hỗn hợp. Theo một phương án, hỗn hợp có thể được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat nước ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) để loại bỏ sản phẩm oxy hóa như brom. Theo phương án khác, hỗn hợp có thể được rửa bằng dung dịch nước bazơ pha loãng để loại bỏ thành phần có tính axit. Các bazơ thích hợp bao gồm các cacbonat và bicarbonat, hydroxit của kim loại kiềm và các bazơ khác. Vẫn theo phương án khác, hỗn hợp còn được rửa bằng nước và nước muối.

Theo phương án khác, hỗn hợp phản ứng có thể được xử lý bằng cách lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc thích hợp để loại bỏ nguyên liệu rắn và sản phẩm có thể được tinh chế bằng kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Phụ thuộc vào quy mô, dung dịch hữu cơ thu được có thể được cô đặc để tạo ra chất rắn, có thể được tinh chế tiếp bằng sắc ký hoặc tái kết tinh, hoặc hỗn hợp có thể được xử lý để kết tinh chất rắn trực tiếp ra khỏi dung dịch.

Theo phương án khác, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và tiếp đó, được cô đặc bằng cách chưng cất một phần dung môi phản ứng. Dung môi có thể được thay thế bằng dung môi khác để sản phẩm được kết tinh trong quá trình làm lạnh. Ngay khi dung môi được thay đổi, hỗn hợp có thể được gia nhiệt để hòa tan toàn bộ các chất rắn và tiếp đó làm lạnh để kết tinh sản phẩm. Theo một phương án, dung môi phản ứng được loại bỏ và thay bằng isopropanol. Theo một phương án, sản phẩm mong muốn được kết tinh ra khỏi isopropanol ở nồng độ thích hợp khi hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ thấp hơn. Phản ứng cặp đôi có xúc tác kim loại chuyển tiếp của các hợp chất aryl hoặc heteroaryl được thể halo bằng các chất ái nhân khác nhau để thu được các hợp chất được thể aryl hoặc heteroaryl là cũng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật (xem ví dụ: “Metal-Catalyzed Cross Couple Reactions”, Wiley-VCH publishers, 1998, F. Diedrich and P.J. Stang, chapter 4 by T.N. Mitchell; “Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis”, Eds. L. Kurti, B. Czako, Elsevier Academic Press, 2005; Suzuki et al., Tetrahedron Letters 20 (36): 3437–3440; Corriu, R. J. P. and Masse, J. P., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 1972, (3): 144a; Suzuki, A. et al. Chem. Rev., 1995, 95, 2457; Kumada, Makoto et al., J. Am. Chem. Soc. 94 (12): 4374–4376; Stille, J. K. et al., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3636; E-I. Negishi et al., Journal of the Chemical Society Chemical Communications 1977, (19): 683; Heck, R.F. et al., J. Org. Chem., 1972, 37 (14): 2320–2322; Heck, R.F., Acc. Chem. Res. 1979, 12, 146; Heck, R.F. Chem. Rev. 2000, 100, 3009; Sonogashira, K., J. Organomet. Chem., 2002, 653: 46–49; Hartwig, J.F., Pure Appl. Chem 1999, 71 (8): 1416–1423; Muci, A.R.; Buchwald, S.L. Topics in Curr. Chem. 2002, 219: 131–209; Buchwald et al., Acc. Chem. Res., 1998, 31, 805–818; Hartwig, Acc. Chem. Res., 1998, 31, 852–860). WO 2008/005489 và US 2008/0031902 mô tả phản ứng của hợp chất pyrazol thế 5-brom bằng tributylvinyl stannan với sự có mặt của tetrakis(triphenylphosphin)paladi để thu được hợp chất thế 5-vinyl, tiếp đó được khử để tạo ra hợp chất thế 5-etyl. Tuy nhiên, phản ứng có xúc tác kim loại này không được dùng trực tiếp trong một bước đưa các phân tử thế alkyl ở vị trí 5 của vòng pyrazol.

Theo một phương án, chất xúc tác kim loại chuyển ở bước (i) của quy trình là chất xúc tác paladi. Theo phương án khác, chất xúc tác kim loại là chất xúc tác đồng. Vẫn theo

phương án khác, chất xúc tác kim loại là chất xúc tác niken hoặc rodi. Theo phương án khác nữa, chất xúc tác là chất xúc tác mangan bao gồm, nhưng không giới hạn ở, MnCl_2 .

Chất xúc tác paladi đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và bao gồm các nguồn $\text{Pd}(0)$ và P(II) . Theo một phương án, paladi trên cacbon có thể được sử dụng làm chất xúc tác. Theo phương án khác, các loại chất xúc tác paladi có thể được sử dụng thường bao gồm một hoặc nhiều phối tử gắn kết với kim loại paladi.

Rất nhiều phối tử đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm phối tử phosphin, thường được ưu tiên (xem, ví dụ, C. Amatore and A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* 1998, 178-180 and 511-528). Phối tử phosphin thích hợp trong quy trình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triphenylphosphin, tri(o-tolyl)phosphin (CAS # 6163-58-2), tri(2-furyl)phosphin (CAS # 5518-52-5), 1,2-bis(diphenylphosphin)etan (dppe, CAS # 1663-45-2), 1,4-bis(diphenylphosphin)butan (dppb), 2,3-bis(diphenylphosphin)butan (Chiraphos), 4,5-Bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanten (Xantphos), 1,2-bis(2,5-dimetylphospholano)benzen (Me-DuPhos), diphenylphosphinferrocenyl]etylđixyclohexylphosphin (Josiphos), bis(diphenylphosphin)metan (dppm, CAS # 2071-20-7), 1,4-bis(diphenylphosphin)butan (CAS # 7688-25-7), 1,3-bis(diphenylphosphin)propan (dppp, CAS # 6737-42-4), 1,2-bis(đixyclohexylphosphino)etan (dcpe, CAS # 23743-26-2), trixyclohexylphosphin (CAS # 2622-14-2), tributylphosphin (CAS # 998-40-3), tri-tertbutylphosphin (CAS # 13716-12-6), tris(pentaflorphenylphosphin) (CAS # 1259-35-4), tris(2,4,6-trimetylphenyl)phosphin (CAS # 23897-15-6), 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl (binap), (2-biphenyl)đi-tert-butylphosphin (CAS # 224311-51-7), (2-biphenyl)đixyclohexylphosphin (CAS # 247940-06-3), 2-đi-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl ("tert-Butyl XPhos", CAS # 564483-19-8), 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxybiphenyl ("Sphos", CAS # 657408-07-6), 2-đixyclohexylphosphino-2'-(N,N-đimetylamino)biphenyl ("DavePhos", CAS # 213697-53-1), 2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl ("Xphos", CAS # 564483-18-7), và các phối tử tương tự.

Ngoài ra, phản ứng cặp đôi paladi có thể được thực hiện bằng phối tử carben dị vòng N (xem ví dụ, Hillier, A.C. et al., *J. Organomet. Chem.* 2002, 69-82) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1,3-Bis(2,4,6-trimetylphenyl)imidazol clorua (CAS # 141556-45-8), 1,3-Bis(2,6-điisopropylphenyl)imidazol clorua (CAS # 250285-32-6), 1,3-Bis(2,6-điisopropylphenyl)imidazolidini tetraflororat (CAS # 282109-83-5), 1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)imidazolidini tetraflororat (CAS # 141556-45-8), và các loại tương tự.

Chất xúc tác có thể có nguồn gốc từ phức hợp đã tạo ra trước đó, như $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$ ([1,1'-Bis(diphenylphosphin)feroxe-

n]paladi(II) diclorua) và các loại tương tự, hoặc chất xúc tác có thể được tạo ra tại chỗ từ việc kết hợp các nguồn paladi bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, và các loại tương tự, và phối tử thích hợp. Theo một phương án, chất xúc tác là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Theo phương án khác, bazơ amin như diisopropyletylamin, trietylamin hoặc các bazơ tương tự được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để ổn định chất xúc tác.

Theo phương án khác, chất xúc tác paladi có thể là paladi trên than. Các loại chất xúc tác paladi trên than khác nhau là có sẵn trên thị trường do Johnson-Matthey cung cấp và các nguồn khác.

Theo phương án khác, chất xúc tác sẽ là chất xúc tác paladi mang. Các chất xúc tác này bao gồm kim loại, như paladi, được mang trên nền mang polyme bao gồm gốc gắn kết kim loại. Theo một phương án, polyme mang là paladi trên sợi polyme bazơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sợi polyolefin bazơ như sợi polyolefin bazơ Smopex[®] do Johnson-Matthey cung cấp.

Theo phương án khác, chất xúc tác mang là chất xúc tác đồng nhất được giữ bởi polyme trong đó kim loại paladi được gắn kết cộng hóa trị với mạch polyme có thể được liên kết tiếp với sợi polyolefin trơ, không tan trong dung môi hữu cơ thông thường. Các chất xúc tác mang thích hợp bao gồm các chất được bán dưới tên thương mại FibreCat[®] do Johnson-Matthey cung cấp, đặc biệt chuỗi 1000 của polyme mang FibreCat[®] được bán bởi Johnson-Matthey. Đương nhiên, các loại chất xúc tác paladi khác được mang trên nền mang polyme có thể được sử dụng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất xúc tác mang chứa polystyren và các chất xúc tác tương tự.

Theo một số phương án, mong muốn loại bỏ oxy ra khỏi dung môi và/hoặc dung dịch trong đó chất xúc tác có mặt để tránh oxy hoá phối tử và tính không ổn định của chất xúc tác. Quá trình này có thể được thực hiện theo cách bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, như loại khí hỗn hợp bằng cách đưa lần lượt chân không vào hỗn hợp, tiếp đó đưa nitơ hoặc khí trơ thích hợp khác. Theo cách khác, nitơ hoặc khí trơ khác có thể được sục qua dung môi hoặc dung dịch chứa chất xúc tác.

Theo một số phương án của quy trình khi phản ứng của bước (i) được thực hiện bằng hợp chất có công thức (IIc) trong đó M là BY_2 hoặc hợp chất có công thức (IId), thì ngoài chất xúc tác, cần bổ sung bazơ thích hợp vào hỗn hợp phản ứng. Các bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxit của kim loại kiềm hoặc các alkoxit như NaOH , LiOH và KOH ; các hydroxit hoặc alkoxit của kim loại kiềm thổ, cacbonat của kim loại kiềm bao gồm natri, kali, và xesi cacbonat, cacbonat của kiềm thổ, phosphat của kim loại kiềm và kiềm thổ, axetat của kim loại kiềm, axetat của kiềm thổ, và các bazơ amin như

trialkylamin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triethylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU); 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-3-en (DBN); 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), và các loại tương tự.

Theo một phương án, bước (i) của quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là brom hoặc iot. Theo phương án khác, bước (i) của quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là triflat.

Theo phương án khác, bước (i) của quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là brom, iot hoặc triflat, với hợp chất có công thức (IIc) trong đó M là ZnX RZn hoặc BY_2 ; X là brom hoặc clo; R là metyl hoặc etyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và Y là OH hoặc alkoxy.

Theo phương án khác, bước (i) của quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là brom, iot hoặc triflat, với hợp chất có công thức (IId) trong đó R^{1d} , R^{2d} và R^{3d} độc lập là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkyl.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rõ rằng quy trình theo sáng chế có thể được điều chỉnh phù hợp để điều chế một số hợp chất arylpyrazol có công thức (IB) nhất định có các cách phương thức thể ưu tiên nhất định bằng cách lựa chọn các nhóm thích hợp đối với các biến đổi R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W trong các hợp chất có công thức (IIB), (IIIB) hoặc (IVB).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rõ rằng trong phạm vi của các quy trình đã nêu trong bản mô tả, thứ tự của các bước tổng hợp đã dùng có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào các yếu tố, không kể các yếu tố khác, như bản chất của các nhóm chức khác có mặt trong chất cụ thể, tính có sẵn của các sản phẩm trung gian quan trọng, và cách thức bảo vệ (nếu có thể) cần được điều chỉnh phù hợp (xem ví dụ “Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition)”, eds. Greene and Wuts, Wiley-Interscience, (1999)). Rõ ràng là các yếu tố này cũng ảnh hưởng tới việc lựa chọn các chất phản ứng để sử dụng trong các bước tổng hợp này.

Phản ứng cặp đôi paladi ở bước (i) thường được thực hiện trong dung môi không tương tác với phản ứng. Các dung môi hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung môi hydrocacbon, dung môi thơm, các ete, dung môi được halogen hóa, dung môi este, dung môi keton, dung môi amit, dung môi nitril, và các loại tương tự. Dung môi hydrocacbon bao gồm heptan, xyclohexan, metylxyclohexan, isooctan và các loại tương tự. Dung môi thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen, xylen, etylbenzen, anisol, và các loại tương tự. Các ete bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, etyl ete, metyl tert-Butyl ete, butyl ete, đioxan, và các loại tương tự.

Dung môi este bao gồm alkyl este như etyl axetat, n-propylaxetat, isopropyl axetat, n-butylaxetat, isobutylaxetat, và các loại tương tự. Dung môi nitril bao gồm axetonitril và các loại tương tự. Dung môi keton bao gồm axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, metyl isopropyl keton, và các dung môi khác. Dung môi amit bao gồm đimetylformamit, đimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon, và các loại tương tự.

Theo một số phương án, ở bước (i) của quy trình hợp chất có công thức (IIc) sẽ có mặt trong khoảng từ 0,8 đến 5 mol đương lượng tính theo lượng hợp chất có công thức (IIB). Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức (IIc) sử dụng ở bước (i) của quy trình sẽ ở dạng dư mol so với hợp chất có công thức (IIB) sao cho thu được quá trình chuyển hóa phản ứng và hiệu suất tốt nhất. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IIc) sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5 mol đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 mol đương lượng. Theo phương án khác nữa, lượng hợp chất có công thức (IIc) nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,3 mol đương lượng.

Theo các phương án khác, ở bước (i) của quy trình hợp chất có công thức (IId) có mặt trong khoảng từ 0,3 đến 5 mol đương lượng tính theo lượng hợp chất có công thức (IIB). Theo phương án khác, hợp chất có công thức (IId) có mặt trong khoảng từ 0,3 đến 2 đương lượng. Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức (IId) sử dụng ở bước (i) của quy trình ở dạng dư ít mol hơn so với hợp chất có công thức (IIB) sao cho thu được quá trình chuyển hóa phản ứng và hiệu suất tốt nhất. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IId) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2 mol đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,3 mol đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,2 mol đương lượng.

Theo phương án khác nữa, lượng hợp chất có công thức (IId) ở bước (i) có mặt nhỏ hơn 1 mol đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IIB), do hợp chất có công thức (IId) chứa ba nhóm metyl có thể tham gia vào phản ứng. Theo một phương án, hợp chất có công thức (IId) có mặt trong khoảng từ 0,3 đến 1,0 mol đương lượng hợp chất có công thức (IIB). Theo phương án khác, hợp chất có công thức (IId) có mặt trong khoảng từ 0,3 đến 0,9 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 0,9 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,7 đến 0,9 mol đương lượng hợp chất có công thức (IIB),

Theo một số phương án, lượng chất xúc tác sử dụng đối với bước (i) của quy trình nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5 mol đương lượng hợp chất pyrazol có công thức (IIB), nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,25 đương lượng, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,15 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,01 đến

0,1 đương lượng. Theo các phương án khác, lượng chất xúc tác sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,025 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,025 đến 0,075 đương lượng. Theo một phương án, chất xúc tác paladi với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mol đương lượng được sử dụng.

Theo một số phương án trong đó bazơ được sử dụng trong hỗn hợp phản ứng, mong muốn sử dụng lượng dư bazơ. Theo một số phương án, lượng bazơ sử dụng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20 mol đương lượng hợp chất pyrazol có công thức (IIB). Theo các phương án khác, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 8 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng. Theo các phương án khác, lượng bazơ sử dụng nằm trong khoảng từ 2 đến 8 đương lượng, nằm trong khoảng từ 3 đến 7 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 3 đến 5 đương lượng.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (IB) có thể được điều chế từ hợp chất 5-amino có công thức (IIIB) trong một bước mà không cần tách hoặc tinh chế các sản phẩm trung gian bất kỳ. Theo một phương án, hợp chất có công thức (IIIB) được chuyển hóa thành muối diazoni, có thể tham gia vào phản ứng cặp đôi với hợp chất có công thức (IIc) hoặc (IId) với sự có mặt của chất xúc tác paladi. Theo phương án khác, hợp chất có công thức (IIB) có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (IIIB) và được phản ứng trực tiếp với hợp chất có công thức (IIc) hoặc (IId) mà không cần tách.

Sau khi hoàn thành phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (IB), hỗn hợp phản ứng có thể được xử lý để loại bỏ các chất phản ứng dư và tinh chế sản phẩm mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Quy trình xử lý thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng để làm nguội và loại bỏ các chất phản ứng dư và để tinh chế và tách sản phẩm.

Theo một phương án, hỗn hợp có thể được bổ sung vào nước hoặc dung dịch nước và được trộn để chiết các thành phần không mong muốn vào lớp nước. Các lớp có thể được tách riêng và lớp nước được chiết lại bằng dung môi hữu cơ. Lớp hữu cơ gom lại có thể được rửa tiếp bằng nước muối.

Phụ thuộc vào quy mô, dung dịch hữu cơ thu được có thể được cô đặc để tạo ra chất rắn, có thể được tinh chế tiếp bằng sắc ký hoặc tái kết tinh. Theo phương án khác, hỗn hợp xử lý có thể được xử lý tiếp để kết tinh trực tiếp chất rắn ra khỏi dung dịch.

Theo một phương án, hỗn hợp phản ứng có thể được xử lý bằng cacbon hoạt tính để loại bỏ tạp chất và chất xúc tác paladi. Sau khoảng thời gian thích hợp, hỗn hợp có thể được lọc để loại bỏ cacbon hoạt tính và các tạp chất. Theo một số phương án, quá trình lọc có thể

được thực hiện qua bánh của môi trường lọc thích hợp như diatomit (Celite®) để giúp loại bỏ cacbon hoạt tính và các tạp chất.

Theo phương án khác, dịch lọc được cô đặc bằng cách chưng cất một phần dung môi. Hỗn hợp có thể được gia nhiệt để hòa tan chất rắn và tiếp đó làm lạnh từ từ để kết tinh sản phẩm ra khỏi dung dịch. Theo phương án khác, dung môi có thể được thay bằng dung môi khác để sản phẩm sẽ kết tinh trong quá trình làm lạnh. Ngay khi sản phẩm được trộn với dung môi thích hợp ở nồng độ thích hợp, hỗn hợp có thể được gia nhiệt để hòa tan toàn bộ các chất rắn và tiếp đó làm lạnh từ từ để kết tinh sản phẩm. Theo một phương án, sản phẩm mong muốn kết tinh ra khỏi isopropanol ở nồng độ thích hợp khi hỗn hợp được làm lạnh ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ thấp hơn.

Theo một phương án, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là hydro, xyano, halogen, R^{8b} , formyl, $-CO_2H$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ hoặc $-C(S)NH_2$;

R^{2b} is R^{8b} hoặc $-S(O)_mR^{11b}$;

R^{3b} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_3 - C_8 haloxycycloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_6 - C_{14} aryl, C_5 - C_{14} heteroaryl, C_5 - C_{14} heterocyclyl, $R^{8b}NH$, $(R^{8b})_2N$, $R^{8b}O$, $R^{8b}S$ hoặc $R^{8b}C(O)CH_2-$, trong đó mỗi C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_6 - C_{14} aryl, C_5 - C_{14} heterocyclyl hoặc C_5 - C_{14} heteroaryl nhóm tùy ý có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, amino, C_1 - C_6 alkylamino, C_1 - C_6 đialkylamino, nitro, xyano hoặc $-C(S)NH_2$;

R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} và R^{13b} mỗi độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xyano hoặc nitro;

R^{6b} là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, xyano, nitro, $-C(O)R^{12b}$, $-S(O)_nR^{12b}$ hoặc SF_5 ;

W là nitơ hoặc $C-R^{13b}$;

R^{8b} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_3 - C_8 haloxycycloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkynyl, C_6 - C_{14} aryl, C_5 - C_{14} heterocyclyl hoặc C_5 - C_{14} heteroaryl;

R^{9b} và R^{10b} độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, hydroxy hoặc C_1 - C_6 alkoxy;

R^{11b} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl hoặc C_3 - C_8 haloxycycloalkyl;

R^{12b} là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

m bằng 0, 1 hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác, quy trình có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ hoặc $-C(S)NH_2$;

R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$;

R^{3b} là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkyl;

mỗi R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} và R^{13b} độc lập là hydro hoặc halogen;

R^{6b} là C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy hoặc SF_5 ;

W là $C-R^{13b}$;

R^{8b} là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{9b} và R^{10b} độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

R^{11b} là C_1 - C_3 haloalkyl;

R^{12b} là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl;

m bằng 0, 1 hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, quy trình có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano hoặc $-C(S)NH_2$;

R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$;

R^{3b} là metyl hoặc etyl, tùy ý được thế với một đến năm nguyên tử halogen;

mỗi R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} và R^{13b} độc lập là hydro hoặc halogen;

R^{6b} là C_1 - C_6 haloalkyl;

W là $C-R^{13b}$;

R^{11b} là CF_3 , $CClF_2$ hoặc CCl_2F ;

m bằng 0, 1 hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ hoặc $-C(S)NH_2$.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{3b} là C_1 - C_6 alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{3b} là metyl hoặc etyl tùy ý được thế bằng từ một đến năm nguyên tử halogen.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó R^{11b} là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkyl.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{3b} là methyl, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , etyl, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, hoặc $-CHFCF_3$; W là CR^{13b} ; R^{4b} và R^{13b} là halogen; R^{5b} và R^{7b} are hydro; và R^{6b} is CF_3 .

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó R^{11b} là methyl, etyl, $-CF_3$, $-CCl_2F$ hoặc $-CF_2Cl$.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^9R^{10}$ hoặc $-C(S)NH_2$; và R^{3b} is C_1 - C_6 alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano, $-C(O)OR^8$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$; và R^3 là methyl hoặc etyl tùy ý được thế bằng từ một đến năm nguyên tử halogen.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano; R^3 là methyl hoặc etyl tùy ý được thế bằng từ một đến năm nguyên tử halogen; và R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó R^{11b} là C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkyl.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano; R^{3b} là methyl, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , etyl, $-CHFCH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, hoặc $-CHFCF_3$; và R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó R^{11b} là methyl, etyl, $-CF_3$, $-CCl_2F$ hoặc $-CF_2Cl$.

Theo một phương án ưu tiên của khía cạnh thứ hai của sáng chế, quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano; R^{3b} là methyl hoặc etyl; và R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó R^{11b} là CF_3 , $-CCl_2F$ hoặc $-CF_2Cl$.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng hiểu rằng, một số hợp chất có công thức (I) và (IB) nhất định có thể được điều chế bằng cách tạo ra tiếp nhóm chức có mặt trong các hợp chất, ví dụ, bằng cách chuyển hóa este $-C(O)OR^{8b}$ ở vị trí 3 hoặc 5 của vòng pyrazol thành axit carboxylic, nhóm hydroxymethyl, amit và các loại tương tự bằng

cách sử dụng quá trình biến đổi các nhóm chức đã biết. Hơn nữa, như đã mô tả trong sáng chế Mỹ số 7,759,381, nhóm este có thể được chuyển hóa thành nhóm xiano bằng cách thủy phân thành axit carboxylic, tạo amit và cho amit phản ứng với chất khử nước như SOCl_2 . Nhóm $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ có thể được tạo ra từ nhóm xiano tương ứng bằng cách cho phản ứng với hydro sulfua, như đã mô tả trong các sáng chế Mỹ số 6,265,430 và 6,518,296, cả hai tài liệu này đều được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo phương án khác của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) và (IB) trong đó R^3 và R^{3b} là halometyl, được tạo ra bằng cho các hợp chất có công thức (I) và (IB) tương ứng trong đó R^3 và R^{3b} lần lượt là hydroxymetyl, phản ứng với chất phản ứng halogen, bao gồm bước brom hóa các chất phản ứng như hỗn hợp chứa brom hoặc N-bromsuccinimit và triphenylphosphin, axit bromhydric; hoặc flo hóa các chất phản ứng như dimethylaminosulfua triflorua, diethylaminosulfua triflorua (DAST™) hoặc bis(2-metoxyletyl)aminosulfua triflorua (Deoxofluor™). Phản ứng thường được tiến hành trong dung môi như metylen clorua, cloform và thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -100°C đến 40°C . Việc tóm tắt các phương pháp này được tìm thấy trong Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, R.C. Larock, pp. 353-360.

Các bước cải tiến nhóm chức để biến đổi nhóm chức trong các hợp chất có công thức (I) và (IB) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

- (a) thủy phân este hoặc amit thành axit carboxylic $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (b) bước khử carboxyl hóa;
- (c) cặp đôi axit carboxylic với amin để tạo ramit;
- (d) chuyển hóa axit carboxylic thành axyl halogenua;
- (e) (i) khử gốc $-\text{CO}_2\text{H}$ thành $-\text{CH}_2\text{OH}$;
- (ii) bước oxy hóa để tạo ra-CHO;

(iii) phản ứng của nhóm formyl, nhóm este hoặc nhóm amit với chất ái nhân kim loại alkyl hoặc aryl như chất phản ứng Grignard (ví dụ, $\text{R}^8\text{-Mg-halogen}$ hoặc $\text{R}^{8b}\text{-Mg-halogen}$) hoặc chất phản ứng organolithi (ví dụ, $\text{R}^8\text{-Li}$ hoặc $\text{R}^{8b}\text{-Mg-halogen}$, trong đó R^8 và R^{8b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) hoặc (IB));

(iv) bước oxy hóa bổ sung; hoặc

(ia) cho gốc $-\text{CO}_2\text{H}$ phản ứng với chất để tạo ra amit N-metoxyletyl tương ứng (amit Weinreb); và

(iia) phản ứng với chất ái nhân kim loại alkyl hoặc aryl như chất phản ứng Grignard (ví dụ, $\text{R}^8\text{-Mg-halogen}$ hoặc $\text{R}^{8b}\text{-Mg-halogen}$, trong đó R^8 và R^{8b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) hoặc (IB)) hoặc chất phản ứng organolithi

(ví dụ, R^8 -Li hoặc R^{8b} -Li, trong đó R^8 và R^{8b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) hoặc (IB)).

Quá trình tạo keton thông thường từ các amit Weinreb được mô tả trong March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), trang 1448, (2007).

Theo một phương án, quá trình khử carboxyl hóa hợp chất có công thức (I) hoặc (IB) có nhóm carboxyl $-CO_2H$ trên vị trí 3- và/hoặc 5- của vòng pyrazol tạo ra hợp chất trong đó vị trí tương ứng là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, bước khử carboxyl được tiến hành bằng bước halogen hóa để tạo ra hợp chất có công thức (I) hoặc (IB) trong đó vị trí tương ứng trên vòng pyrazol là nguyên tử halogen. Ví dụ về quy trình thông thường để khử carboxyl hóa được thực hiện bằng cách halogen hóa được nêu trong Morimoto et al, "Synthesis of Halosulfuron-metyl via Selective Clo hóa at 3- and/or 5-position of Pyrazole-4-carboxylates", J. Het. Chem., 34: 537-540 (1997).

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc (IB) có phần tử thể axit carboxylic được cho phản ứng với amin HNR^9R^{10} hoặc $HNR^{9b}R^{10b}$, trong đó R^9 , R^{10} , R^{9b} và R^{10b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và (IB), với sự có mặt của chất cặp đôi như dicyclohexylcarbodiimide và các chất tương tự, để tạo ra hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và/hoặc R^3 là $CONR^9R^{10}$; hoặc hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} và/hoặc R^{3b} là $CONR^{9b}R^{10b}$. Việc mô tả quá trình biến đổi thông thường này được mô tả trong March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), trang 1430-1434 (16-74 – Acylation of Amines by Carboxylic Acids - Amino-de-hydroxylation), (2007).

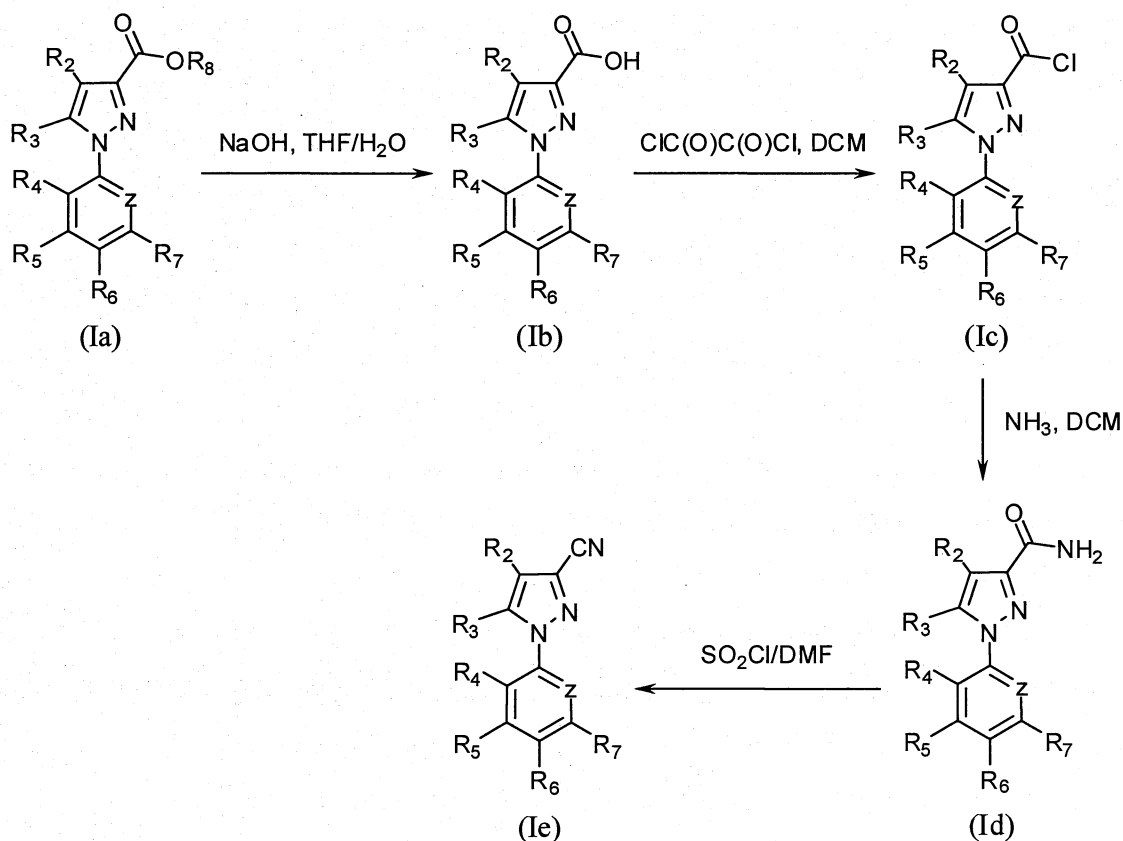
Theo phương án khác của sáng chế, quá trình cải tiến nhóm chức bao gồm cho hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và/hoặc R^3 là $C(O)NH_2$ hoặc hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là $C(O)NH_2$ phản ứng với chất khử nước như thionyl clorua, oxalyl clorua và các chất tương tự, để tạo ra hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và/hoặc R^3 là xyano hoặc hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là xyano. Việc mô tả quá trình biến đổi thông thường này được mô tả trong March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), trang 1549-1550 (17-30 - Dehydration of Unsubstituted Amides - N,N-di-hydro-C-oxo-bielimination), (2007).

Theo phương án khác của sáng chế, quy trình còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và/hoặc R^3 là amit $-C(O)NH_2$ hoặc hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là $-C(O)NH_2$ phản ứng với 2,4-bis(4-metoxypheyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua (được biết là chất phản ứng Lawesson) và các chất phản ứng liên quan để tạo ra thioamit có công thức (I) trong đó R^1 và/hoặc R^3 là $C(S)NH_2$ hoặc hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là $C(S)NH_2$. Việc mô tả quá trình biến đổi thông thường này được mô tả trong March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure (6th Edition), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), trang 1277-1278 (16-11 - The Addition of H_2S and Thiols to Carbonyl Compounds - O-Hydro-C-mercapto-addition), (2007).

Theo phương án khác của sáng chế, quy trình bao gồm các bước: (i) khử gốc $-CO_2H$ trên vòng pyrazol thành $-CH_2OH$; (ii) oxy hóa gốc $-CH_2OH$ để tạo ra gốc $-CHO$; (iii) cho gốc $-CHO$ phản ứng với chất phản ứng Grignard (ví dụ, R^8-Mg -halogen hoặc $R^{8b}-Mg$ -halogen) hoặc chất phản ứng organolithi (R^8-Li hoặc $R^{8b}-Li$); và (iv) oxy hóa bổ sung.

Theo phương án khác của sáng chế, quy trình còn bao gồm: (i) khử gốc $-CO_2H$ trên vòng pyrazol thành $-CH_2OH$; (ii) oxy hóa gốc $-CH_2OH$ để tạo ra gốc $-CHO$ trong hợp chất có công thức (IIa); (iii) cho phản ứng với chất phản ứng Grignard (ví dụ, R^8-Mg -halogen hoặc $R^{8b}-Mg$ -halogen) hoặc chất phản ứng organolithi (ví dụ, R^8-Li hoặc $R^{8b}-Li$); và (iv) các bước khử bổ sung gốc hydroxyl thu được để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và/hoặc R^3 là R^8 hoặc hợp chất có công thức (IB) trong đó R^{1b} là R^{8b} .

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, trong đó R^1 trong hợp chất có công thức (I) là $-C(O)OR^8$ hoặc R^{1b} trong hợp chất có công thức (IB) là $-C(O)OR^8$, hợp chất còn được tạo dẫn xuất tiếp để chuyển hóa nhóm este thành nhóm CN thông qua quy trình bốn bước trong đó bước một bao gồm thủy phân nhóm este để tạo ra axit carboxylic, bước hai bao gồm bước cho axit carboxylic phản ứng với chất halogen hoá để tạo ra axyl halogenua, bước ba bao gồm bước cho axyl halogenua phản ứng với amoniac để tạo ra nhóm không được thế $-C(O)NH_2$, và bước bốn bao gồm bước cho hợp chất mang nhóm không được thế phản ứng với chất khử nước như $SOCl_2$ để tạo ra hợp chất có công thức (I) hoặc (IB) được thế với nhóm xyano ở vị trí 3 của vòng pyrazol. Quy trình này được mô tả trong sáng chế Mỹ số 7,759,381 B2 của Lee et al., được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, và được minh họa đối với hợp chất có công thức (I) trong sơ đồ dưới đây:



Các axit, bazơ và dung môi và bước xử lý riêng rẽ như quá trình alkyl hóa, phản ứng/chất phản ứng Grignard, quá trình halogen hóa và oxy hóa sử dụng trong sáng chế là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật (ví dụ, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (Fifth Edition), Furniss et al., Longman Scientific & Technical (1989); Protective in Organic Synthesis (Third Edition), Greene & Wuts, Wiley Interscience (1999); March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6th Edition), March & Smith, Wiley, (2007); Advanced Organic Chemistry (Part A - Structure and Mechanisms - 4th Edition), Carey & Sundberg, Springer Science (2000); Advanced Organic Chemistry (Part B – Reaction and Synthesis - 4th Edition), Carey & Sundberg, Springer Science (2001); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Kurti and Czako, Academic Press (2005).

Sáng chế được mô tả tiếp bằng các ví dụ không giới hạn nhằm minh họa cụ thể sáng chế, chứ không được dự định làm sáng tỏ nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Toàn bộ nhiệt độ được đưa ra ở dạng độ bách phân; nhiệt độ trong phòng có nghĩa là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C. Các chất phản ứng được mua từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo quy trình đưa ra dưới đây.

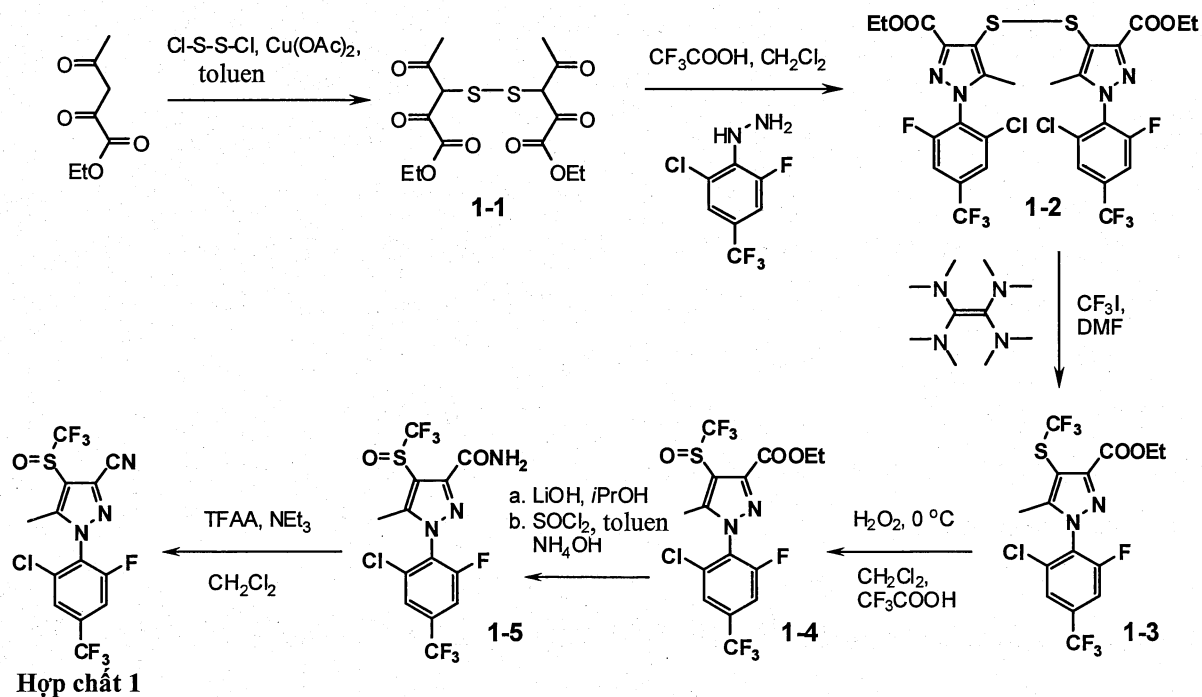
Trừ khi có chỉ dẫn khác, quá trình tinh chế bằng sắc ký cột được thực hiện bằng cách hoà tan cặn trong thể tích nhỏ dung môi thích hợp, tốt hơn nếu dung môi sử dụng trong quá trình tinh chế, và rửa giải hỗn hợp qua cột đã gói bằng silicagel. Trong một số trường hợp, các hợp chất được tinh chế bằng hệ thống tinh chế HPLC được quản lý bởi phần mềm Chromeleon™ bằng cách sử dụng cột 50mm Varian Dynamax HPLC 21,4 mm Microsorb Guard-8 C8. Các phân đoạn thu được được phân tích, kết hợp khi cần, và tiếp đó làm bay hơi để tạo ra nguyên liệu tinh chế.

Phổ cộng hưởng từ proton và flo (lần lượt là ^1H NMR và ^{19}F NMR) được ghi trên quang phổ kế Varian INOVA NMR [400 MHz (^1H) và 377 MHz (^{19}F)]. Toàn bộ các phổ được xác định trong các dung môi đã định. Độ chuyển dịch hóa học được ghi ở dạng từ trường thấp ppm của tetrametylsilan (TMS), so với đỉnh proton còn lại của đỉnh dung môi tương ứng đối với ^1H NMR. Hằng số ghép interproton được ghi bằng Hertz (Hz). Phổ LC-MS thu được bằng cách sử dụng thiết bị Thermofinnigan AQA MS ESI, sử dụng cột Phenomenex Aqua 5 micron C18 125A 50 x 4,60 mm và gradient tuyến tính từ 55% MeOH: 1% CH_3CN trong H_2O đến 100% MeOH trong 3 phút. 100% MeOH được duy trì trong 2 phút. Các điểm nóng chảy được xác định bằng cách sử dụng thiết bị nóng chảy mao dẫn Thomas Hoover và được sai số.

Ví dụ 1: Điều chế 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 1)

Hợp chất 1 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế như được minh họa trong Sơ đồ 1 và mô tả dưới đây.

Sơ đồ 1



Etyl este của axit 3-(1-etoxyoxalyl-2-oxo-propylđisulfanyl)-2,4-đioxo-pentanoic (1-1)

Bổ sung đồng (II) axetat (27,5 g, 151 mmol) vào dung dịch đã khuấy kỹ chứa etyl đioxovalerat (20 g, 126 mmol) trong toluen (300 mL) ở 7°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở 7°C trong 1,5 giờ, tiếp đó làm lạnh đến 0°C . Sulfua monoclorua (9,4 g, 70 mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2,5 giờ tiếp. Dung dịch axit clohydric (1 N, 350 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, các lớp dịch lọc được tách và lớp nước được chiết bằng toluen. Lớp hữu cơ gom lại được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etanol (110 mL). Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc hút và được rửa bằng etanol để thu được etyl este của axit 3-(1-etoxyoxalyl-2-oxo-propylđisulfanyl)-2,4-đioxo-pentanoic dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây (13,5 g, 36 mmol, 56%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,37 (t, $J=7,1$ Hz, 6H), 2,46 (s, 6H), 3,74 (m, 2H), 4,33 (q, $J=7,1$ Hz, 4H).

Phenylpyrazol đisulfua (1-2)

Bổ sung axit trifloaxetic (18,6 g, 160 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenylhydrazin (7,3 g, 42 mmol) trong diclometan (50 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và etyl este của axit 3-(1-Etoxyoxalyl-2-oxo-propylđisulfanyl)-2,4-đioxo-pentanoic (7,2 g, 19 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng heptan/EtOAc, để tạo ra sản phẩm mong muốn (2) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7,5 g, 11 mmol, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 -1,43 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,37 - 4,50 (m, 4H), 7,47 (dd, $J=8,2$, 1,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -113,8 (d, $J=7,9$ Hz, 1F), -113,5 (d, $J=8,6$ Hz, 1F), -63,7 (s, 3F), -63,7 (s, 3F).

Etyl este của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometylsulfanyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1-3)

Bổ sung tetradimetylaminioetylen (2,1 g, 10,5 mmol) vào dung dịch đã khuấy kỹ chứa đisulfua 2 (3,9 g, 5,9 mmol) trong DMF (20 mL) ở -60°C, tiếp đó là iottriflometan (5,0 g, 25,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ lên -5°C. Bình phản ứng thốt cổ được chuyển vào bể băng và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ tiếp. Phản ứng được làm nguội bằng ete và nước. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được sấy (MgSO_4) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng heptan/EtOAc, để tạo ra etyl este của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometylsulfanyl-1H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng màu trắng nhạt (3,6 g, 8,0 mmol, 77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,43 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,47 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,52 (dd, $J=8,3$, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -113,3 (d, $J=7,9$ Hz, 1F), -63,8 (s, 3F), -44,4 (s, 3F)

Etyl este axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1-4)

Bổ sung axit trifloaxetic (2,4 mL) vào dung dịch etyl este của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometylsulfanyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1,2 g, 2,7 mmol) trong điclotetan (6 mL) được ở 0°C. Bổ sung dung dịch nước hydro peroxit (30% khối lượng, 0,9 g, 8,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 6 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch natri bisulfit (0,8 g) trong nước (12 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng điclotetan. Lớp hữu cơ được sấy (Na_2SO_4) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng heptan/EtOAc, để tạo ra etyl este của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 2,6 mmol, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,36 - 4,55 (m, 2H), 7,54 (dd, $J=8,3$, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3)

δ ppm -113,2 (d, $J=7,9$ Hz, 0,5F), -112,8 (d, $J=9,2$ Hz, 0,5F), -74,0 (s, 1,5F), -73,8 (s, 1,5F), -63,8 (s, 3F).

Amit của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1-5)

- a. Axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit (0,2 g, 8,4 mmol) vào dung dịch etyl este của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1,2 g, 2,6 mmol) trong isopropanol (10 mL) và nước (2,5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch axit clohydric (37% khối lượng, 0,9 mL) và nước (7 mL) vào hỗn hợp phản ứng được. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô (MgSO_4) và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,1 g). Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,52 (s, 3H), 7,56 (dd, $J=8,3$, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -113,4 (d, $J=8,6$ Hz, 0,5F), -112,9 (d, $J=7,9$ Hz, 0,5F), -73,9 (s, 1,5F), -73,7 (s, 1,5F), -63,8 (s, 3F).

- b. Amit của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1-5)

Bổ sung DMF (0,03 mL) và tiếp đó thionyl clorua (0,49 g, 4,1 mmol) vào dung dịch axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (1,07 g) trong toluen (5,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch nước amoni hydroxit (20%, 3,5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc sau đó nó được pha loãng bằng nước. Lóp hữu cơ được sấy (MgSO_4) và được cô dưới áp suất giảm để thu được amit của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,17 g). Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,49 (s, 3H), 5,89 (br. s.,

1H), 6,72 (br. s., 1H), 7,57 (dd, J=8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113,4 (d, J=7,9 Hz, 0,5F), -113,1 (d, J=8,6 Hz, 0,5F), -74,0 (s, 1,5F), -73,8 (s, 1,5F), -63,8 (d, J=1,3 Hz, 3F)

1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 1)

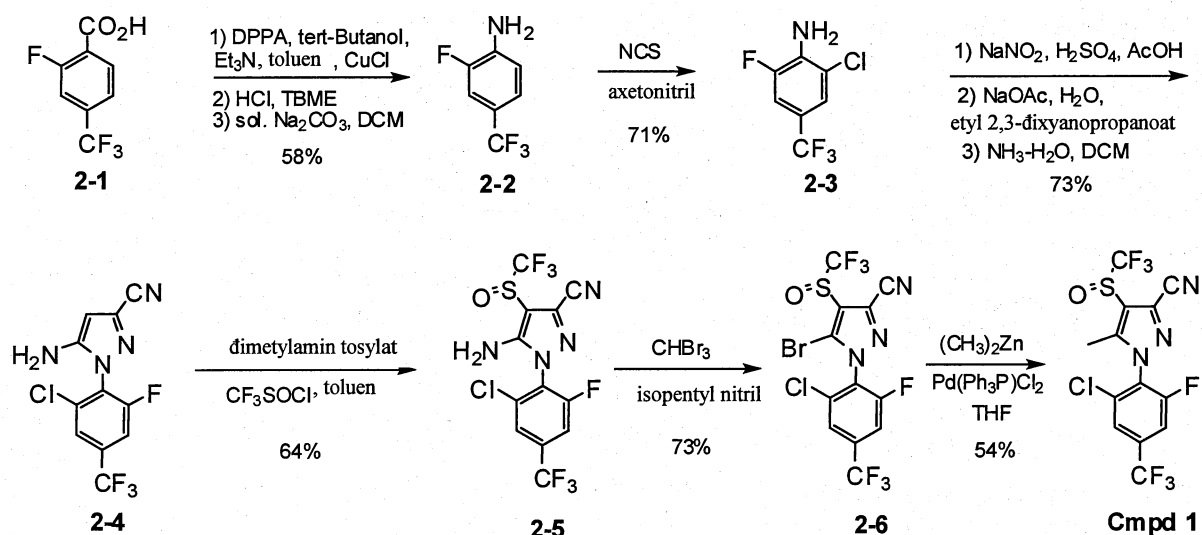
Bổ sung triethylamin (0,63 g, 6,2 mmol) tiếp đó trifloaxetic anhydrit (0,89 g, 4,2 mmol) vào dung dịch amit của axit 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (0,98 g) trong điclotetan (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ và làm nguội bằng cách bổ sung nước (2,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được chiết bằng điclotetan, sau đó nó được làm ấm để nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được sấy (Na₂SO₄) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng heptan/EtOAc, để tạo ra 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (0,85 g, 2,0 mmol, 99% trong ba bước). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,45 (s, 3H), 7,55 - 7,63 (m, 1H), 7,76 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -113,3 (d, J=7,9 Hz, 0,5F), -113,0 (d, J=7,9 Hz, 0,5F), -73,9 (s, 1,5F), -73,8 (s, 1,5F), -63,9 (s, 3F).

Ví dụ 2: Điều chế 1-(2-clo-6-flo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometansulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 1) theo khía cạnh thứ hai của sáng chế

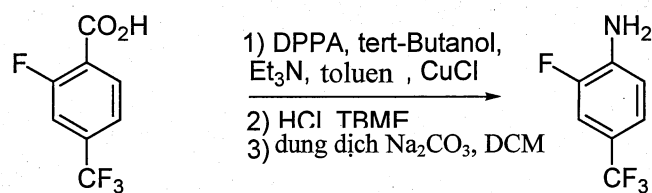
Hợp chất 1 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế như được minh họa trong Sơ đồ 2 và mô tả dưới đây. Như được thể hiện trong Sơ đồ 2, Hợp chất 1, có phần tử thể kết hợp clo-flo trên vòng phenyl, được tổng hợp trong sáu bước bắt đầu từ axit carboxylic 2-1. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng quy trình có thể bắt đầu bằng có thể bắt đầu bằng hợp chất 5-aminophenylpyrazol có công thức (IIIB) có sẵn bất kỳ như fipronil, a 5-halo-1-arylpyrazol hoặc 5-haloalkylsulfonat hợp chất có công thức (IIB) hoặc other thích hợp các hợp chất phenylpyrazol.

Axit carboxylic 2-1 được chuyển hóa thành anilin 2-2 qua sự sắp xếp lại Curtius. Tiếp đó, quá trình clo hóa hợp chất 2-2 bằng NCS tạo ra anilin 2-3. Tiến hành ngưng tụ xycl anilin 2-3 bằng etyl 2,3-đixyanopropanoat, tiếp đó khử hóa để thu được pyrazol 2-4. Tiến hành sulfinyl hóa pyrazol 2-4 bằng CF₃SOCl để thu được hợp chất 2-5. Chuyển hóa nhóm amin 2-5 thành brom để thu được hợp chất 2-6. Cặp đôi chéo đã cặp đôi voi paladi hợp chất 2-6 bằng Me₂Zn để tạo ra sản phẩm là Hợp chất 1 được metyl hóa.

Sơ đồ 2



Bước 1: Tổng hợp 2-flo-4-(triflometyl)anilin

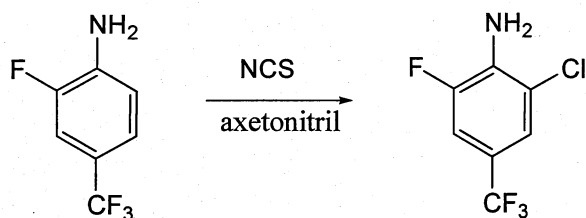


Bổ sung triethylamin (TEA, 533,8 g, 5,286 mol, 1,10 đương lượng) từng giọt vào dung dịch 2-flo-4-(triflometyl)axit benzoic (1 kg, 4,805 mol, 1,00 đương lượng “đương lượng”) và CuCl (14,26 g, 0,144 mol, 0,03 đương lượng) trong t-BuOH (11,7 L) ở nhiệt độ trong phòng (rt). Tiếp đó, dung dịch được gia nhiệt tới 50°C và diphenylphosphoryl azit (DPPA, 1393 g, 5,045 mol, 1,05 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở 50-60°C. Sau khi gia nhiệt ở 80~85°C qua đêm, dung dịch được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong H₂O và được lọc. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong tert-Butyl metyl ete (TBME) và HCl (khí) được súc trong trong 2 giờ. Dịch lọc được thu gom và được hòa tan trong nước và được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 2 M. Dung dịch được chiết bằng TBME. Các lớp hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không để tạo ra 2-flo-4-(triflometyl) anilin (498 g, 58%) dưới dạng dầu màu đỏ.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,05 (bs, 2H)

MS: m/z = 180 [M+H]⁺

Bước 2: Tổng hợp 2-clo-6-flo-4-(triflometyl)anilin



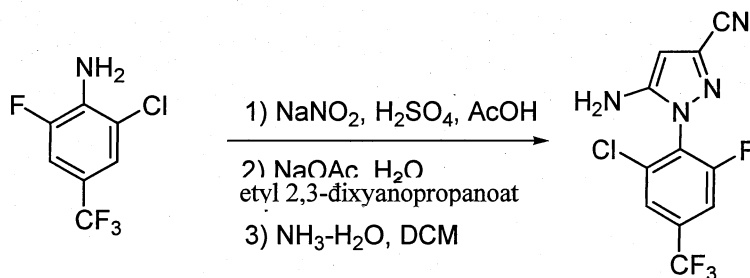
Bổ sung N-closucxinimit (NCS, 408 g, 3,06 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch 2-flo-4-(triflometyl)anilin (498 g, 2,783 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (5 L). Tiếp đó, dung dịch được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ và tiếp đó được cô trong chân không, được pha loãng bằng ete dầu mỏ (PE 1 L) và được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được dầu màu đỏ. Sản phẩm dầu được tinh chế bằng cách chưng cất chân không để tạo ra 2-clo-6-flo-4-(triflometyl)anilin dưới dạng chất lỏng màu vàng (420 g, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 10,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,43 (bs, 2H)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -63,24 (s, 3F), -111,04 (s, 1F)

MS: $m/z = 214$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 3: Tổng hợp 5-amino-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril



Bổ sung một số phần NaNO_2 (81,63 g, 1,18 mol, 1,20 đương lượng) vào dung dịch H_2SO_4 đậm đặc đã khuấy (473 mL) ở $0\sim 5^\circ\text{C}$ u. Tiếp đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến $45\sim 50^\circ\text{C}$ và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp axit này được làm lạnh đến 0°C và bảo quản để sử dụng ở bước tiếp theo.

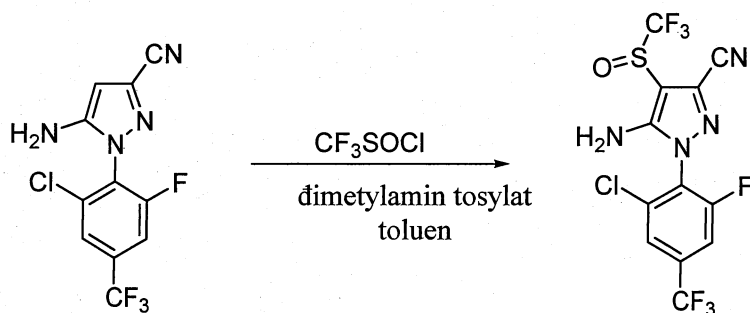
Bổ sung H_2SO_4 (44,45 mL) đậm đặc vào dung dịch 2-clo-6-flo-4-triflometyl-anilin (210 g, 985,9 mmol) trong axit axetic (1,05 L) ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, dung dịch được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-NaNO}_2$ ở 0°C . Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt tới 50°C . Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào vào huyền phù 1,2-dixyano-3-hydroxyprop-2-en (224 g, 1,48 mol, 1,5 đương lượng) và natri axetat khan (1,68 kg, 20,4 mol, 13,78 đương lượng) trong H_2O (1,05 L) ở $5\sim 10^\circ\text{C}$. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng điclometan (DCM). Lớp hữu cơ được khuấy đồng nhất bằng 30% dung dịch amoni hydroxit qua đêm.

Pha hữu cơ được tách, sấy khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn được kết tinh lại ra khỏi etyl axetat (EA) để thu được 5-amino-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)- phenyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng (220 g, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,83 (s, 2H)

MS: $m/z = 305$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 4: Tổng hợp 5-amino-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril



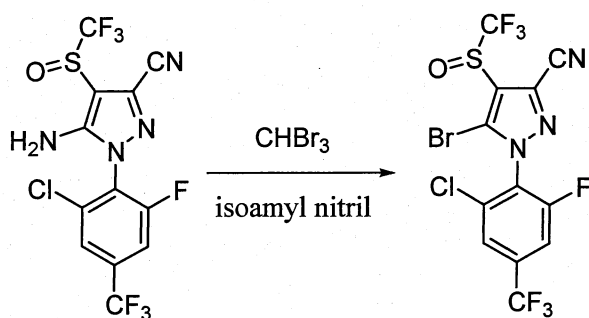
Bổ sung CF_3SOCl (89,7 g, 588,3 mmol, 1,28 đương lượng) vào dung dịch 5-amino-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (140 g, 459,6 mmol, 1,00 đương lượng) và dimethylamin tosylat (151,8 g, 698,6 mmol, 1,52 đương lượng) trong toluen (840 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 16 giờ, nito được sục qua dung dịch và dung dịch này được làm lạnh tới nhiệt độ phòng. Tiếp đó, hỗn hợp được rót vào 2 L nước đá/nước và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được tách bằng cách lọc và được làm khô trong chân không. Chất rắn được kết tinh lại bằng toluen để tạo ra 5-amino-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (125 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 5,26 (s, 2H)

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 63,40 (s, 3F), -74,71 (d, $J = 42,86$ Hz, 3F), -110,96 (s, 1F)

MS: $m/z = 421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 5: Tổng hợp 5-brom-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril

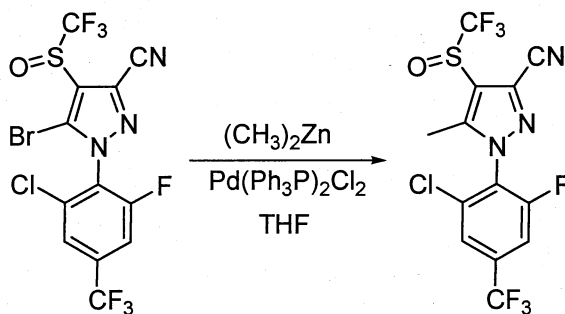


Bổ sung từng giọt isoamyl nitrit (109 g, 930,8 mmol, 3,00 đương lượng) vào dung dịch 5-amino-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (130 g, 310,3 mmol, 1,00 đương lượng) trong CHBr_3 (520 mL) ở $55 \sim 60^\circ\text{C}$. Sau khi toàn bộ isoamyl nitrit được bổ sung, dung dịch được khuấy ở 60°C trong 30 phút. Tiếp đó hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu đỏ. Chất rắn được kết tinh lại bằng rượu isopropylic để tạo ra 5-brom-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (110 g, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,61 (m, 1H).

MS: $m/z = 484 [\text{M}+\text{H}]^+$

Bước 6: 1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 1)



Dung dịch 5-brom-1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (210 g, 432 mol, 1,00 đương lượng) trong THF đã loại khí (600 mL) được bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (15,18 g, 21,63 mmol, 0,05 đương lượng) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gọi bằng nitơ. Tiếp đó, Me_2Zn (1,2 M trong toluen) (300 mL, 360 mmol, 0,83 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến $40\sim 45^\circ\text{C}$ trong 5 giờ. Tiếp đó, dung dịch được làm lạnh tới nhiệt độ phòng và được đổ vào nước đá/ H_2O và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được sấy, được cô trong chân không và tinh chế bằng silicagel (PE: EA = 20:1~10:1) để tạo ra 115 g chất rắn màu vàng. Chất rắn này được kết tinh lại bằng EtOH để thu được 1-(2-clo-6-flo-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-4-(triflometylsulfinyl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril (99 g, 54%)

dưới dạng chất rắn màu trắng.

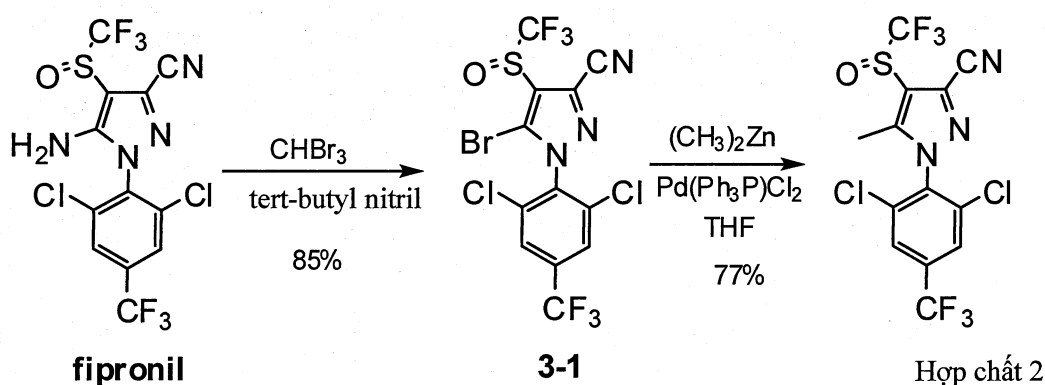
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,45 (s, 3 H), 7,59 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H) và 7,76 (s, 1 H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ - 63,40 (d, $J = 29,61$ Hz, 3F), -73,47 (dd, $J = 6,77$ Hz, $J = 27,64$ Hz, 3F), -112,60 (d, $J = 79,8$ Hz, 1F)

MS: $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 3: Điều chế 1-(2,6-điclo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometylsulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 2) theo khía cạnh thứ hai của sáng chế

Hợp chất 2, được điều chế bằng cách sử dụng quy trình theo khía cạnh thứ hai của sáng chế như được minh họa trong Sơ đồ 3 và mô tả dưới đây. Nguyên liệu ban đầu đối với quy trình được minh họa ở Sơ đồ 3 là fipronil, hợp chất 5-aminopyrazol là đã biết và có sẵn (xem ví dụ, EP 0 295 117). Hợp chất 2 được điều chế chỉ bằng hai bước từ fipronil với hiệu suất toàn phần bằng 65%.

Sơ đồ 3



Bước 1: 5-brom-1-(2,6-điclo-4-triflometylphenyl)-4-triflometylsulfinyl-3--1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 3-1).

1160 g (20 đương lượng) bromform được nạp vào bình phản ứng trong điều kiện khí nitor, tiếp đó 100 g fipronil (1 đương lượng). Tiếp đó, hỗn hợp được gia nhiệt tới $50-60^\circ\text{C}$ và 1344 g tert-Butyl nitrit (2,0 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp được gia tốc trong 3 giờ ở $55-60^\circ\text{C}$, tại thời điểm đó có ít hơn 1% nguyên liệu ban đầu. Sau thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không ở $70-80^\circ\text{C}$ tới một lượng thể tích. Hỗn hợp đã cô được pha loãng bằng 5 thể tích rượu isopropylic và tiếp đó gia nhiệt tới hồi lưu với tốc độ 10°C trong 10 phút và gia tốc trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ với tốc độ 10°C trong 10 phút và gia tốc trong nửa giờ ở nhiệt độ này trước khi lọc bỏ chất rắn. Chất rắn được rửa bằng rượu isopropylic và sấy khô ở nhiệt độ khoảng $40^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ trong chân không để thu được 92 g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng

(hiệu suất 80%, độ tinh khiết 98%).

Bước 2: 1-(2,6-điclo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometylsulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 2).

600 ml (3,0 thể tích) tetrahydrofuran được nạp vào bình phản ứng trong điều kiện khí nitơ, tiếp đó nạp 200 g hợp chất 3-1 (1,0 đương lượng). Hỗn hợp được loại khí trong 30 phút bằng cách đưa nitơ vào dung dịch. Tiếp đó, 43 g $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (0,018 đương lượng) được bổ sung vào bình này và hỗn hợp được làm ấm để 25-30°C. Tiếp đó, bổ sung từng giọt 320 ml dung dịch dimethylzinc 1M trong toluene ở 25-35°C. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 35-45°C và gia tốc trong 16 giờ, tại thời điểm đó có mặt < 1% nguyên liệu ban đầu. Sau phản ứng xảy ra hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp đến 20-25°C và tiếp đó bổ sung từ từ vào nước (1,5 L). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần và lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (hai lần). Tiếp đó, lớp hữu cơ được khuấy bằng cacbon hoạt tính trong 30 phút ở 20-25°C và được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không ở 40-45°C đến 1 thể tích và bảy thể tích rượu isopropylic được bổ sung. Hỗn hợp pha loãng được gia nhiệt tới hồi lưu trong một giờ và tiếp đó làm lạnh đến 10-15°C, gia tốc trong 5 giờ và được lọc. Chất rắn được rửa bằng rượu isopropylic và sấy khô ở 35°C trong chân không để thu được 105 g chất rắn màu vàng (độ tinh khiết 98%, hiệu suất 60%).

Ví dụ 4: Điều chế 5-brom-1-(2,6-điclo-4-triflometyl-phenyl)-4-triflometylsulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 3-1)

Hợp chất 3-1, được điều chế bằng cách sử dụng phương án khác của khía cạnh thứ hai của sáng chế như được mô tả dưới đây.

Sáu mươi g fipronil (137 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 60 ml axetonitril ở 20°C trong bình phản ứng bằng cách khuấy. Tiếp đó, bổ sung 78 ml dung dịch HBr 48% trong nước (686 mmol, 5 đương lượng) trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C và 28 g NaNO_2 (412 mmol, 3,0 đương lượng) trong 180 ml nước được bổ sung. Sau 30 phút ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 50°C trong 50 phút và gia tốc trong một giờ nữa ở 50°C, tại thời điểm đó lượng fipronil là nhỏ hơn 1%. Hỗn hợp được cô để loại bỏ axetonitril ở 50°C, trong thời gian này sản phẩm bắt đầu được kết tinh. Tiếp đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống 20°C. Rượu isopropylic (10 ml, 0,2 thể tích) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 20°C. Hỗn hợp thu được được lọc ở 20°C và chất rắn được rửa bằng nước (3 x 50 ml). Chất rắn được sấy ở 50°C trong chân không để thu được 72,2 g sản phẩm mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách tái kết tinh ra khỏi rượu isopropylic (2,0 thể tích) bằng cách gia nhiệt hỗn hợp tới hồi lưu, tiếp đó làm lạnh tới

20°C, lọc sản phẩm và rửa chất rắn bằng rượu isopropylic (2 x 0,5 thể tích). Chất rắn đã tách được sấy ở 50°C trong chân không để thu được 37,66 g sản phẩm với hiệu suất 61,0% (độ tinh khiết 97,4%).

Ví dụ 5: Điều chế 5-brom-1-(2,6-điclo-4-triflometyl-phenyl)-4-triflometylsulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 3-1)

Hợp chất 3-1, được điều chế bằng cách sử dụng phương án khác của khía cạnh thứ hai của sáng chế như được mô tả dưới đây.

Trong điều kiện khí nitơ, 102,2 g CuBr₂ (2,5 đương lượng) được bổ sung vào 200 ml (2,5 thể tích) axetonitril. Tiếp đó, bổ sung 28,31 g tert-Butyl nitrit (1,5 đương lượng) và 40 ml (0,5 thể tích) axetonitril. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới 60°C và fipronil (80 g, 1 đương lượng) trong 400 ml (5 thể tích) được bổ sung bằng cách khuấy trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đến 3 thể tích bằng cách loại bỏ axetonitril bằng cách chưng cất (5 thể tích) và hỗn hợp tiếp đó được làm lạnh tới 25°C. Metyl tert-Butyl ete (400 ml, 5 thể tích), nước (80 ml, 2 thể tích) và 1 N HCl (140 ml, 3 thể tích) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy. Các pha được để yên và lớp nước axit được loại bỏ. Tiếp đó, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng 20% amoni hydroxit (400 ml, 5 thể tích) và nước muối (400 ml, 5 thể tích). Lớp hữu cơ thu được được cô đến 2 thể tích bằng cách chưng cất. Tiếp tục chưng cất dung môi đồng thời bổ sung 5 thể tích (400 ml) rượu isopropylic để thay thế axetonitril. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C và tiếp đó làm lạnh từ từ tới 20°C để kết tinh sản phẩm. Hỗn hợp thu được được lọc và bánh lọc được rửa hai lần bằng 0,5 thể tích isopropanol. Sản phẩm được sấy ở 45°C trong chân không để thu được 72,15 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 78,7%, độ tinh khiết 83%). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách tái kết tinh ra khỏi hai thể tích isopropanol bằng cách gia nhiệt đến 80°C, tiếp đó làm lạnh từ từ đến 20°C. Chất rắn đã tách được sấy ở 45°C trong chân không để thu được 63,06 g (hiệu suất 68,8%, độ tinh khiết 89,3%).

Ví dụ 6: 1-(2,6-điclo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometylsulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 2).

Hợp chất 2, được điều chế từ Hợp chất 3-1 bằng cách sử dụng phương án khác của khía cạnh thứ hai của sáng chế như được mô tả dưới đây.

Ba mươi bảy g hợp chất 3-1 (0,07 mol, 1,0 đương lượng), 40,82 g kali cacbonat (0,30 mol, 4 đương lượng), 3,38 g Pd₂(dba)₃ (0,05 đương lượng) và 7,42 g trimetylboroxin (0,06 mol, 0,8 đương lượng) được bổ sung vào bình phản ứng chứa 370 ml (10 thể tích) n-butyl axetat.

Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 120°C trong 1 giờ và 40 phút và gia tốc trong 2,5 giờ nữa, tại thời điểm đó có mặt < 1% nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm lạnh tới 20°C. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh được bổ sung vào bình riêng rẽ, tiếp đó cho 50 ml (1,35 thể tích) n-Butyl axetat vào và khuấy trong 30 phút ở 20°C bằng 1,85 g cacbon hoạt tính. Hỗn hợp thu được tiếp đó được lọc qua diatomit (Celite® 545) và bánh lọc được rửa bằng 50 ml n-Butyl axetat. Nước (150 ml, 4 thể tích) được bổ sung vào dịch lọc và hỗn hợp khuấy trong 5 phút ở 20°C. Các lớp được tách riêng và lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ thu được được cô trong chân không để tạo ra 31,2 g sản phẩm (hiệu suất 97,0%, độ tinh khiết 76,6%). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách kết tinh ra khỏi rượu isopropyl để tạo ra sản phẩm mong muốn với hiệu suất 77,2% ở độ tinh khiết 94,8%.

Ví dụ 7: 1-(2,6-điclo-4-triflometyl-phenyl)-5-metyl-4-triflometylsulfinyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril (Hợp chất 2).

Hợp chất 2, được điều chế từ Hợp chất 3-1 bằng cách sử dụng phương án khác của khía cạnh thứ hai của sáng chế như được mô tả dưới đây.

Phản ứng của Hợp chất 3-1 với 0,8 đương lượng trimethylboroxin bằng cách sử dụng các chất xúc tác mang polymer khác nhau được tiến hành. Chất xúc tác đã thử nghiệm được bán dưới tên thương mại FibreCat® do Johnson-Matthey cung cấp. Kim loại paladi hoạt tính được liên kết đồng hóa trị với mạch polyme và polyme hoạt tính được liên kết tiếp với sợi polyolefin trơ không tan trong dung môi phản ứng. Do đó, Hợp chất 3-1 được trộn với 0,8 đương lượng trimethylboroxin, 4 đương lượng K₂CO₃ và 0,2 đương lượng chất xúc tác paladi mang polyme đồng nhất thích hợp trong n-butyl axetat và được gia nhiệt đến 100°C.

Bảng dưới đây thể hiện kết quả phản ứng sử dụng ba chất xúc tác FibreCat® khác nhau. Sản phẩm có thể được tách riêng bằng cách lọc đơn giản hỗn hợp phản ứng và xử lý tiếp dịch lọc để loại bỏ dung môi hoặc để kết tinh sản phẩm ra khỏi dung dịch.

Chất xúc tác	Thời gian phản ứng (giờ) (100°C)	% Hợp chất 3-1 (HPLC)	% Hợp chất 2 (HPLC)	Hiệu suất dự đoán (thử nghiệm HPLC)
FibreCat® 1001	2	6	55	62
FibreCat® 1001	15	Nd	54	62
FibreCat® 1007	2	24	35	23
FibreCat® 1007	15	0,7	32	23
FibreCat® 1032	2	30	44	45
FibreCat® 1032	15	Nd	50	45

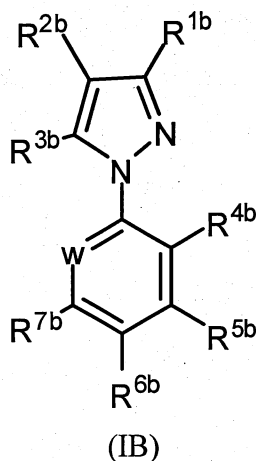
Nd = không được phát hiện

Ví dụ này chứng tỏ rằng khía cạnh thứ hai của sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi mang polyme.

Do đó như được mô tả chi tiết các phương án khác nhau của sáng chế, cần hiểu rằng sáng chế được xác định bằng các đoạn nêu trên mà không làm giới hạn các chi tiết cụ thể đã nêu trong phần mô tả trên đây do nhiều cải tiến hiển nhiên là có thể xảy ra mà không đi chệch ý tưởng hoặc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất 1-aryl-pyrazol có công thức (IB):



trong đó:

R^{1b} là hydro, xyano, halogen, R^{8b} , formyl, $-CO_2H$, $-C(O)R^{8b}$, $-C(O)OR^{8b}$, $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ hoặc $-C(S)NH_2$;

R^{2b} là R^{8b} hoặc $-S(O)_mR^{11b}$;

R^{3b} là alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, xycloalkyl, haloxyaloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $R^{8b}O$, $R^{8b}S$ hoặc $R^{8b}C(O)CH_2-$ trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, xyano hoặc $-C(S)NH_2$;

mỗi R^{4b} , R^{5b} , R^{7b} và R^{13b} độc lập là hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, xyano hoặc nitro;

R^{6b} là halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, xyano, nitro, $-C(O)R^{12b}$, $-S(O)_nR^{12b}$ hoặc SF_5 ;

W là nitơ hoặc $C-R^{13b}$;

R^{8b} là alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, xycloalkyl, haloxyaloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl;

R^{9b} và R^{10b} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, hydroxy hoặc alkoxy;

R^{11b} là alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, xycloalkyl hoặc haloxyaloalkyl;

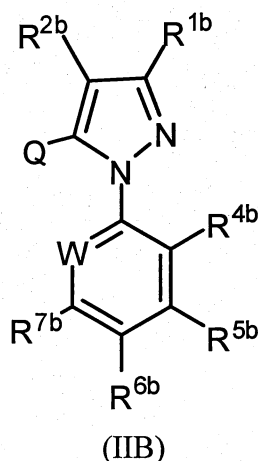
R^{12b} là alkyl hoặc haloalkyl;

m bằng 0, 1 hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2;

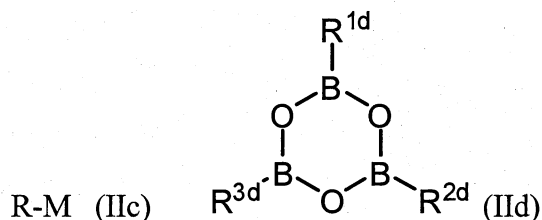
trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất có công thức (IIB):



trong đó R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB) và Q là nhóm iot, brom, clo hoặc haloalkylsulfonat;

phản ứng với hợp chất có công thức (IIc) hoặc (IId):



trong đó R, R^{1d} , R^{2d} và R^{3d} độc lập là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloxyalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halogen, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, xyano hoặc $-C(S)NH_2$; M là MgX , ZnX , RZn , BY_2 , hoặc BF_3 ; X là iot, brom hoặc clo; Y là OH hoặc alkoxy, hoặc mỗi Y có thể là nhóm alkoxy mà là một phần của dẫn xuất glycol $Y-(CR''R''')_a-Y$ trong đó R'' và R''' độc lập là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl và a bằng 2, 3 hoặc 4;

hoặc

cho hợp chất có công thức (IIB) phản ứng với $R^{8b}OH$, $R^{8b}SH$ hoặc anion enolat $R^{8b}C(O)CH_2^-$, trong đó R^{8b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB); với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển để tạo ra hợp chất có công thức (IB);

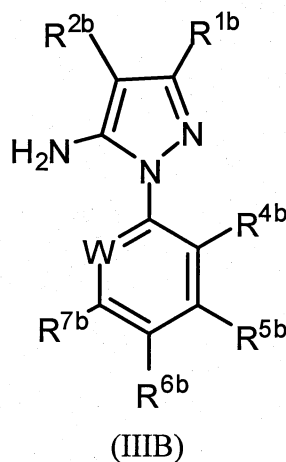
(ii) trong trường hợp khi R^{1b} trong hợp chất có công thức (IB) là $-C(O)OR^{8b}$ hoặc $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$, thì tùy ý chuyển hóa các nhóm $-C(O)OR^{8b}$ hoặc $-C(O)NR^{9b}R^{10b}$ thành xyano, hydroxyalkyl, aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, formyl, $-C(O)R^{8b}$ hoặc $-C(S)NH_2$,

trong đó R^{8b} , R^{9b} và R^{10b} là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (IB), bằng cách cải tiến nhóm chức; và

(iii) trong trường hợp khi R^{2b} là $-S(O)_mR^{11b}$, thì tùy ý oxy hoá nhóm $-S(O)_mR^{11b}$ trong đó m bằng 0 hoặc 1, để tạo ra hợp chất có công thức (IB);

trong đó thứ tự của các bước ii) và iii) có thể đổi chỗ cho nhau.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (IIB) trong đó Q là I, Br hoặc Cl được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (IIIB):



trong đó R^{1b} , R^{2b} , R^{4b} , R^{5b} , R^{6b} , R^{7b} và W là như được xác định trong điểm 1 đối với hợp chất có công thức (IB), phản ứng với nguồn Br, Cl hoặc I và hợp chất nitrit T-ONO, trong đó T là hydro hoặc alkyl, hoặc muối của chúng.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất xúc tác kim loại chuyển là chất xúc tác paladi.
4. Quy trình theo điểm 2, trong đó T-ONO là natri nitrit, isopentyl nitrit, hoặc tert-butyl nitrit.
5. Quy trình theo điểm 1, trong đó Q là brom.
6. Quy trình theo điểm 1, trong đó M là ZnX hoặc RZn .
7. Quy trình theo điểm 1, trong đó M là BY_2 .
8. Quy trình theo điểm 7, trong đó Y là hydroxy.

9. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (IIB) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IIId).
10. Quy trình theo điểm 9, trong đó hợp chất có công thức (IIId) là trimethylboroxin.
11. Quy trình theo điểm 1, trong đó ở bước (i) hợp chất có công thức (IIB) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IIc) trong đó M là BY_2 hoặc hợp chất có công thức (IIId), và trong đó quy trình này còn bao gồm bước bổ sung bazơ vào hỗn hợp phản ứng.
12. Quy trình theo điểm 11, trong đó bazơ là hydroxit của kim loại kiềm hoặc cacbonat của kim loại kiềm.
13. Quy trình theo điểm 3, trong đó chất xúc tác paladi được chọn từ $(Ph_3P)_4Pd$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$ hoặc $(dppf)PdCl_2$.
14. Quy trình theo điểm 1, trong đó ở bước (i), hợp chất có công thức (IIB) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IIId) với sự có mặt của $Pd_2(dba)_3$ và kali cacbonat.
15. Quy trình theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức (IIIB) là fipronil.
16. Quy trình theo điểm 4, trong đó T-ONO là natri nitrit và nguồn Br là HBr.