



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

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

(11)



1-0049366

(51)^{2021.01} C07D 401/04

(13) B

(21) 1-2022-03474

(22) 11/11/2020

(86) PCT/US2020/059923 11/11/2020

(87) WO/2021/096903 20/05/2021

(30) 62/933,553 11/11/2019 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/08/2022 413A

(73) 1. FMC CORPORATION (US)

2929 Walnut Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104, United States of America

2. FMC Agro Singapore Pte. Ltd. (SG)

10 Marina Boulevard, #40-01 Marina Bay, Financial Centre, Singapore 018983,
Singapore

(72) Shuren JI (CN); Jie LUAN (CN); Jianhua MAO (US); Hao WANG (CN); Yihui XU
(CN).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ ETYL 3-BROMO-1-(3-CLOPYRIDIN-2-YL)-1H-
PYRAZOL-5-CARBOXYLAT

(21) 1-2022-03474

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp mới để tổng hợp Etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp mới để tổng hợp Etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat. Hợp chất được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này hữu dụng để điều chế các hợp chất anthranilamit nhất định mà được quan tâm làm chất diệt côn trùng, chẳng hạn như, ví dụ như, chất diệt côn trùng chlorantraniliprol và cyantraniliprol.

TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat là hợp chất trung gian trong việc sản xuất 3-bromo-N-[4-clo-2-metyl-6-[(metylamino)carbonyl]phenyl]-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit và 3-Bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-N-[4-cyano-2-metyl-6-[N-metylcarbamoyl]phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit.

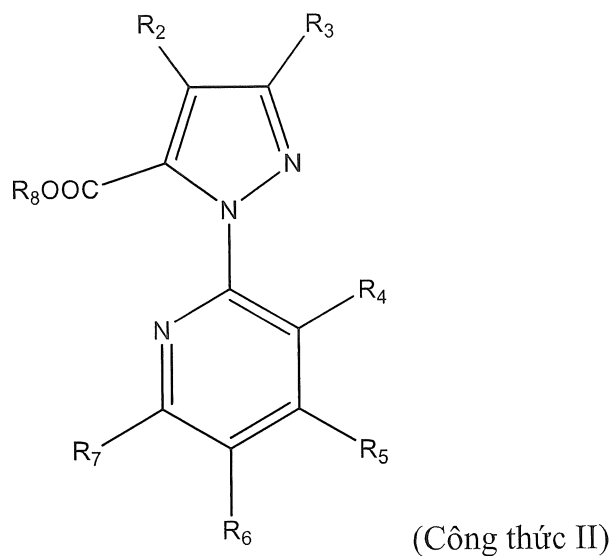
Như bộc lộ trong sáng chế WO03016283A1, 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat được sản xuất từ etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-carboxylat thông qua phản ứng oxy hóa trong hệ thống axetonitril trong sự có mặt của kali persulfat bằng cách sử dụng axit sulfuric làm chất xúc tác. Hiệu suất được báo cáo là khoảng 75-80%.

Sáng chế đề xuất phương pháp mới hữu dụng để điều chế Etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat và các dẫn xuất của nó. Các lợi ích của phương pháp theo sáng chế so với các phương pháp trước đây là rất nhiều và bao gồm năng suất chung được cải thiện, chi phí giảm, và mối nguy hại quy trình giảm đi.

Phương pháp được bộc lộ mang lại tổng hiệu suất bằng khoảng 88%.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II, trong đó

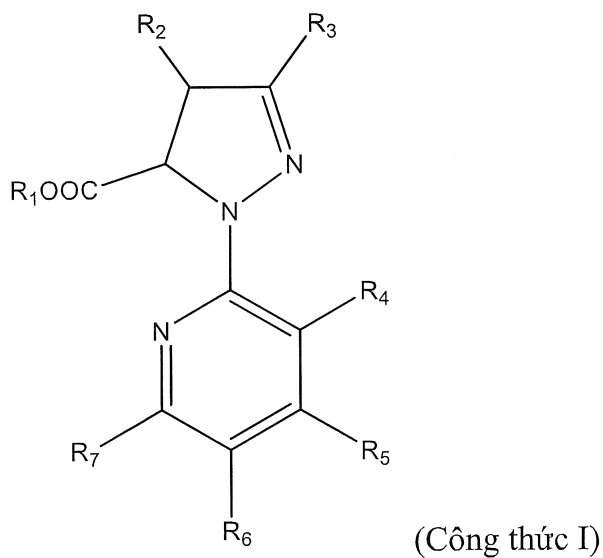


R_8 được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl; và

mỗi trong số $R_2 - R_7$ độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 alkyl đã được halogen hóa, phương pháp này bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I, trong đó



R_1 được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl; và

mỗi trong số $R_2 - R_7$ độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 alkyl đã được halogen hóa;

B) tác nhân oxy hóa; và

C) dung môi hữu cơ;

- II) gia nhiệt hỗn hợp;
- III) bổ sung axit vào hỗn hợp;
- IV) bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp; và
- V) hoàn thành phản ứng của hỗn hợp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "chứa," "có chứa," "gồm," "bao gồm," "có," "đặc trưng bởi" hoặc biến thể khác bất kỳ của chúng, được dự định bao hàm sự bao gồm không loại trừ, có giới hạn bất kỳ được chỉ ra rõ ràng. Ví dụ như, hợp phần, hỗn hợp, quy trình hoặc phương pháp mà có chứa danh sách của các phần tử không nhất thiết chỉ giới hạn ở các phần tử đó mà có thể bao gồm các phần tử khác không được liệt kê rõ ràng hoặc vốn thuộc về hợp phần, hỗn hợp, quy trình hoặc phương pháp này.

Cụm từ chuyển tiếp "gồm có" không bao gồm phần tử, bước, hoặc thành phần bất kỳ không được chỉ ra. Nếu trong yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ này làm cho yêu cầu bảo hộ không bao gồm các nguyên liệu không phải là các nguyên liệu được chỉ ra ngoại trừ các tạp chất đã kết hợp từ đầu với chúng. Khi cụm từ "gồm có" xuất hiện trong mệnh đề của phần thân của yêu cầu bảo hộ, chứ không phải là ngay sau phần mở đầu, nó chỉ giới hạn phần tử nêu trong mệnh đề đó; các phần tử khác không bị loại trừ khỏi toàn bộ yêu cầu bảo hộ.

Cụm từ chuyển tiếp "về cơ bản gồm có" được sử dụng để xác định hợp phần hoặc phương pháp mà bao gồm nguyên liệu, bước, dấu hiệu, thành phần, hoặc phần tử, ngoài những gì được bộc lộ trong tài liệu, với điều kiện là các nguyên liệu, bước, dấu hiệu, thành phần, hoặc phần tử bổ sung này không ảnh hưởng thiết yếu đến (các) đặc điểm cơ bản và mới của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Thuật ngữ "về cơ bản gồm có" có nghĩa trung gian giữa "có chứa" và "gồm có".

Khi sáng chế hoặc phần của nó được định nghĩa bằng thuật ngữ mở chẳng hạn như "có chứa," dễ dàng hiểu được rằng (trừ khi có chỉ dẫn khác) việc mô tả này cần được hiểu là cũng mô tả sáng chế này bằng cách sử dụng các thuật ngữ "về cơ bản gồm có" hoặc "gồm có."

Ngoài ra, trừ khi được chỉ định rõ ràng là ngược lại, "hoặc" dùng để chỉ hoặc bao gồm và không dùng để chỉ hoặc loại trừ. Ví dụ, điều kiện A hoặc B được thỏa mãn bởi một trong các điều bất kỳ sau đây: A là đúng (hoặc có mặt) và B là sai (hoặc không có mặt), A là sai (hoặc không có mặt) và B là đúng (hoặc có mặt), và cả A và B đều đúng (hoặc có mặt).

Ngoài ra, các mạo từ bất định ("a" và "an") đứng trước phân tử hoặc thành phần theo sáng chế được dự định là không làm giới hạn số lượng trường hợp (tức là, số lần xuất hiện) của phân tử hoặc thành phần này. Do đó các mạo từ ("a" hoặc "an") cần được hiểu là bao gồm một hoặc ít nhất một, và dạng từ số ít của yếu tố hoặc thành phần cũng bao gồm số nhiều trừ khi con số này có nghĩa rõ ràng là số ít.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là cộng hoặc trừ 10% của giá trị.

Thuật ngữ "đương lượng" dùng để chỉ lượng của chất mà phản ứng với (hoặc tương đương với) lượng tùy ý của chất khác trong phản ứng hóa học nhất định.

Thuật ngữ "% thử nghiệm" dùng để chỉ hàm lượng của hợp chất mong muốn chia cho tổng khối lượng của mẫu.

Thuật ngữ "halogen", một mình hoặc trong các từ hoặc cụm từ kết hợp chẳng hạn như "haloalkyl" hoặc "alkyl đã được halogen hóa", bao gồm flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, khi dùng trong các từ hoặc cụm từ kết hợp chẳng hạn như "haloalkyl" hoặc "alkyl đã được halogen hóa", alkyl này có thể được thế một phần hoặc toàn bộ bằng các nguyên tử halogen mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

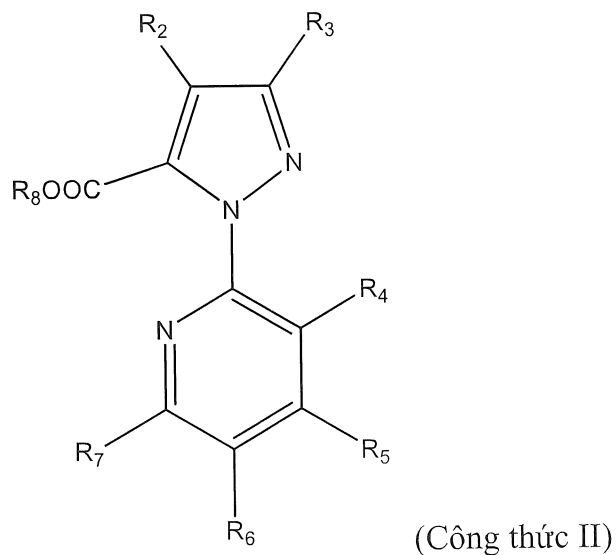
Khi nhóm chứa phân tử thế mà có thể là hydro, ví dụ như R^4 , thì khi phân tử thế này là hydro, nhận ra rằng nó tương đương với việc nhóm này không được thế.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều đồng phân lập thể. Các đồng phân lập thể khác nhau bao gồm đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, đồng phân atropisomer và đồng phân hình học. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng một đồng phân lập thể có thể có hoạt tính hơn và/hoặc có thể thể hiện tác dụng có lợi khi được làm giàu tương quan với (các) đồng phân lập thể khác hoặc khi tách khỏi (các) đồng phân lập thể khác. Ngoài ra, người có

trình độ trung bình trong lĩnh vực biết làm thế nào để tách, làm giàu, và/hoặc điều chế chọn lọc các đồng phân lập thể này.

Các phương án của sáng chế này bao gồm:

Phương án 1. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II, trong đó

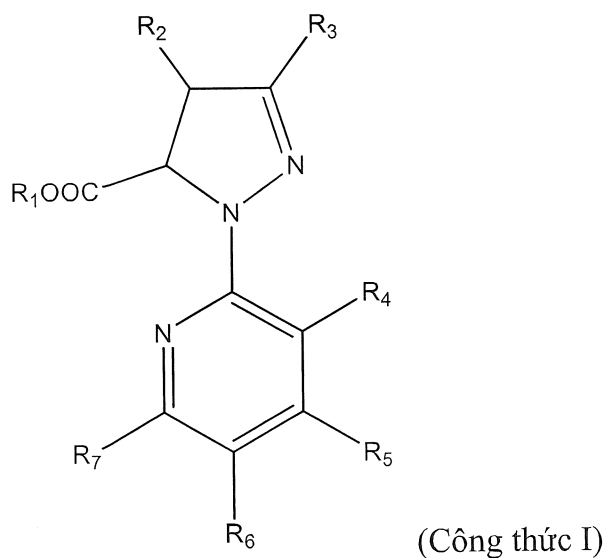


R_8 được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl; và

mỗi trong số $R_2 - R_7$ độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 alkyl đã được halogen hóa, phương pháp này bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I, trong đó



R_1 được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl; và

mỗi trong số $R_2 - R_7$ độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_4 alkyl, và C_1-C_4 alkyl đã được halogen hóa;

B) tác nhân oxy hóa; và

C) dung môi hữu cơ;

II) gia nhiệt hỗn hợp;

III) bổ sung axit vào hỗn hợp;

IV) bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp; và

V) hoàn thành phản ứng của hỗn hợp.

Phương án 2. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa được chọn từ hydro peroxit, peroxit hữu cơ, kali persulfat, natri persulfat, amoni persulfat, kali monopersulfat, natri monopersulfat, kali permanganat, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 3. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa là kali persulfat.

Phương án 4. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đương lượng đến khoảng 2,0 đương lượng.

Phương án 5. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,3 đương lượng đến khoảng 1,7 đương lượng.

Phương án 6. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 10 μm đến khoảng 200 μm .

Phương án 7. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 20 μm đến khoảng 100 μm .

Phương án 8. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 30 μm đến khoảng 80 μm .

Phương án 9. Phương pháp theo phương án 1, trong đó tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 40 μm đến khoảng 60 μm .

Phương án 10. Phương pháp theo phương án 1, trong đó dung môi được chọn từ ete, este, dung môi hữu cơ không proton, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 11. Phương pháp theo phương án 10, trong đó ete được chọn từ tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, dioxan, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 12. Phương pháp theo phương án 10, trong đó este được chọn từ etyl axetat, isopropyl axetat, dimetyl cacbonat, butyl axetat, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 13. Phương pháp theo phương án 10, trong đó dung môi hữu cơ không proton được chọn từ N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, axetonitril, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 14. Phương pháp theo phương án 10, trong đó dung môi hữu cơ không proton là axetonitril.

Phương án 15. Phương pháp theo phương án 1, trong đó lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là từ khoảng 5 % theo khối lượng đến khoảng 40 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.

Phương án 16. Phương pháp theo phương án 1, trong đó lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I có mặt trong hỗn hợp ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 10 % theo khối lượng đến khoảng 30 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.

Phương án 17. Phương pháp theo phương án 1, trong đó axit được chọn từ axit vô cơ, axit hữu cơ, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 18. Phương pháp theo phương án 17, trong đó axit hữu cơ được chọn từ axit axetic, axit propanoic, axit p-toluensulfonic, axit benzoic, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 19. Phương pháp theo phương án 17, trong đó axit vô cơ được chọn từ axit sulfuric, axit phosphoric, oleum, axit hydrobromic, axit clohydric, và dạng kết hợp của chúng.

Phương án 20. Phương pháp theo phương án 17, trong đó axit vô cơ là axit sulfuric.

Phương án 21. Phương pháp theo phương án 1, trong đó axit có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đương lượng đến khoảng 1,5 đương lượng.

Phương án 22. Phương pháp theo phương án 1, trong đó axit có mặt trong hỗn hợp ở lượng nhỏ hơn khoảng 0,2 đương lượng.

Phương án 23. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

Phương án 24. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 15 °C đến khoảng 35 °C.

Phương án 25. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ trong phòng.

Phương án 26. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp làm tăng nhiệt độ của hỗn hợp lên nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 82 °C.

Phương án 27. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp làm tăng nhiệt độ của hỗn hợp lên nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 55 °C đến khoảng 65 °C.

Phương án 28. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 82 °C.

Phương án 29. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 65 °C đến khoảng 82 °C.

Phương án 30. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung riêng rẽ lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I.

Phương án 31. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung liên tục lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I.

Phương án 32. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung từng giọt lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I.

Phương án 33. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I xảy ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ khoảng 3 giờ đến khoảng 7 giờ.

Phương án 34. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I xảy ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 giờ đến khoảng 4,5 giờ.

Phương án 35. Phương pháp theo phương án 1, trong đó lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I lớn hơn lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I.

Phương án 36. Phương pháp theo phương án 1, trong đó lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I ít nhất là bằng hai lần lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I.

Phương án 37. Phương pháp theo phương án 1, trong đó lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I là khoảng 70 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.

Phương án 38. Phương pháp theo phương án 1, trong đó lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là khoảng 30 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.

Phương án 39. Phương pháp theo phương án 1, trong đó ít nhất là một bước phương pháp còn bao gồm việc phát hiện hàm lượng O_2 của hỗn hợp bằng cảm biến oxy.

Phương án 40. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp xảy ra khi không có mặt O_2 .

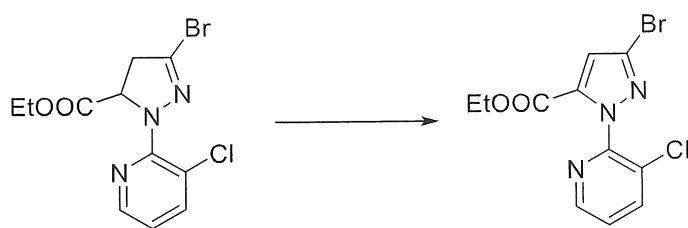
Phương án 41. Phương pháp theo phương án 1, trong đó phương pháp này tạo ra nhỏ hơn khoảng 0,5 % theo khối lượng O_2 .

Phương án 42. Phương pháp theo phương án 1, trong đó phương pháp này không tạo ra O₂.

Phương án 43. Phương pháp theo phương án 1, trong đó ít nhất là một bước phương pháp còn bao gồm việc khuấy hỗn hợp.

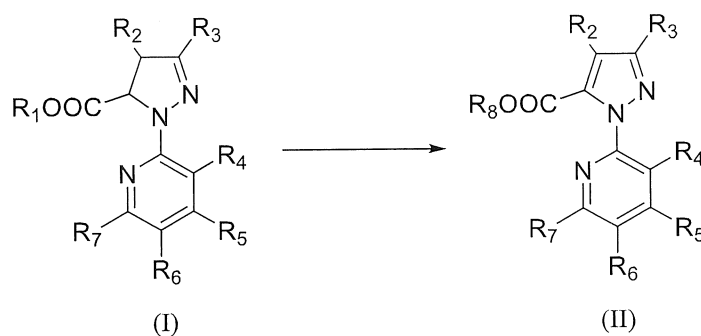
Theo một khía cạnh, Ethyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1.



Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 2. Các nhóm R như được định nghĩa ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 2.



Khía cạnh này bao gồm việc tạo thành hỗn hợp có chứa lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I, tác nhân oxy hóa, và dung môi hữu cơ, gia nhiệt hỗn hợp, bổ sung axit vào hỗn hợp, bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp, và hoàn thành phản ứng của hỗn hợp.

Theo một phương án, tác nhân oxy hóa được chọn từ hydro peroxit, peroxit hữu cơ, kali persulfat, natri persulfat, amoni persulfat, kali monopersulfat, natri monopersulfat, kali permanganat, và dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác, tác nhân oxy hóa là kali persulfat. Theo một phương án, tác nhân oxy hóa có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đương lượng đến khoảng 2,0 đương lượng.

Theo phương án khác, tác nhân oxy hóa có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,3 đương lượng đến khoảng 1,7 đương lượng. Theo một phương án, tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 10 μm đến khoảng 200 μm . Theo phương án khác, tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 20 μm đến khoảng 100 μm . Theo phương án khác, tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 30 μm đến khoảng 80 μm . Theo phương án khác, tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 40 μm đến khoảng 60 μm .

Theo một phương án, dung môi được chọn từ ete, este, dung môi hữu cơ không proton, và dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là ete được chọn từ tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, dioxan, và dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là este được chọn từ etyl axetat, isopropyl axetat, dimetyl cacbonat, butyl axetat, và dạng kết hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là dung môi hữu cơ không proton được chọn từ N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, axetonitril, và dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là axetonitril.

Theo một phương án, lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là từ khoảng 5 % theo khối lượng đến khoảng 40 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo phương án khác, lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là từ khoảng 10 % theo khối lượng đến khoảng 30 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.

Theo một phương án, axit được chọn từ axit vô cơ, axit hữu cơ, và dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác, axit là axit hữu cơ được chọn từ axit axetic, axit propanoic, axit p-toluensulfonic, axit benzoic, và dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác, axit là axit vô cơ được chọn từ axit sulfuric, axit phosphoric, oleum, axit hydrobromic, axit clohydric, và dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác, axit là axit sulfuric. Theo một phương án, axit có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đương lượng đến khoảng 1,5 đương lượng. Theo phương án khác, axit có mặt trong hỗn hợp ở lượng nhỏ hơn khoảng 0,2 đương lượng.

Theo một phương án, bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C. Theo phương án khác, bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 15

°C đến khoảng 35 °C. Theo phương án khác, bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ trong phòng. Theo một phương án, bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp bao gồm việc khuấy hỗn hợp

Theo một phương án, bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp làm tăng nhiệt độ của hỗn hợp lên nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 82 °C. Theo phương án khác, bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp làm tăng nhiệt độ của hỗn hợp lên nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 55 °C đến khoảng 65 °C. Theo một phương án, bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp bao gồm việc khuấy hỗn hợp

Theo một phương án, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 82 °C. Theo phương án khác, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 82 °C. Theo một phương án, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung riêng rẽ lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I. Theo một phương án, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung liên tục lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I. Theo phương án khác, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung từng giọt lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I. Theo một phương án, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I xảy ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ khoảng 3 giờ đến khoảng 7 giờ. Theo phương án khác, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I xảy ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 giờ đến khoảng 4,5 giờ. Theo một phương án, bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc khuấy hỗn hợp

Theo một phương án, lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I lớn hơn lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I. Theo phương án khác, lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I ít nhất là bằng hai lần lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I. Theo một phương án, lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I là khoảng 70 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo phương án khác, lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là khoảng 30 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo một phương án, lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I là khoảng 80 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo

phương án khác, lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là khoảng 20 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo một phương án, lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I là khoảng 90 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo phương án khác, lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là khoảng 10 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo một phương án, lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I là khoảng 95 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I. Theo phương án khác, lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là khoảng 5 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.

Theo một phương án, ít nhất là một bước phương pháp còn bao gồm việc phát hiện hàm lượng O_2 của hỗn hợp bằng cảm biến oxy. Theo một phương án, bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp xảy ra khi không có mặt O_2 . Theo một phương án, phương pháp này tạo ra nhỏ hơn khoảng 0,5 % theo khối lượng O_2 . Theo phương án khác, phương pháp này không tạo ra O_2 . Sự sản xuất O_2 thấp và/hoặc không thể phát hiện được làm tăng độ an toàn quy trình.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Không cần giải thích thêm, tin rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng cách sử dụng phần mô tả nêu trên có thể sử dụng sáng chế đến mức độ đầy đủ nhất. Do đó, các Ví dụ sau đây cần được hiểu là chỉ để minh họa, và không làm giới hạn sáng chế theo bất kỳ cách nào. Nguyên liệu bắt đầu cho các Ví dụ sau đây có thể không cần phải được điều chế bằng mẻ chạy điều chế cụ thể mà quy trình của nó được mô tả trong các Ví dụ khác. Cũng cần hiểu rằng khoảng giá trị bằng số bất kỳ được chỉ ra trong bản mô tả này bao gồm tất cả các giá trị từ giá trị dưới đến giá trị trên. Ví dụ như, nếu khoảng giá trị được nêu dưới dạng 10-50, dự định rằng các giá trị chẳng hạn như 12-30, 20-40, hoặc 30-50, v.v., được liệt kê rõ ràng trong bản mô tả này. Chúng chỉ là các ví dụ về cái được dự định cụ thể và tất cả các dạng kết hợp có thể có của các giá trị bằng số ở giữa và bao gồm giá trị thấp nhất và giá trị cao nhất được liệt kê cần được coi như được nêu một cách rõ ràng trong đơn này.

Ví Dụ So Sánh 1. Phương pháp theo dõi sự tạo ra oxy.

Bổ sung 153 g kali persulfat, 450 g axetonitril, và các nguyên liệu bắt đầu khác vào bình thốt cổ dung tích 2l lắp với bình ngưng, nhiệt kế, phễu nhỏ giọt, và ống dẫn

nitơ đi vào. Bố trí cảm biến oxy bên trên bình ngưng. Thay thế không khí trong bình phản ứng bằng dòng nitơ ở tốc độ 0,55 l/phút. Khi cảm biến oxy thể hiện mức oxy 0,0%, gia nhiệt hỗn hợp lên 60 °C. Sau đó bổ sung 4,0 g axit sulfuric vào hỗn hợp và tiếp tục gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu. Trong toàn bộ quy trình, theo dõi và ghi lại mức oxy.

Ví Dụ So Sánh 2. Bổ sung một lần etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-carboxylat khi bắt đầu phản ứng.

Bổ sung 174 g kali persulfat (1,6 đương lượng), 780 g 17% etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-carboxylat trong axetonitril, và 40 g axit sulfuric đặc (1,0 đương lượng) vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt lên 65 °C. Phản ứng thể hiện sự giải phóng nhiệt rõ ràng và do đó tự gia nhiệt đến hồi lưu. Giữ hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 3-4 giờ nữa để hoàn thành phản ứng. Không phát hiện thấy oxy trong toàn bộ quy trình này. Bổ sung 350 g nước vào hỗn hợp ở nhiệt độ 70 °C và pha này được phân chia với kali bisulfat để loại bỏ nước thải. Sau khi loại bỏ dung môi và tiếp đó làm kết tinh, thu được khoảng 107 g sản phẩm khô Etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat với khoảng 96% thử nghiệm và hiệu suất khoảng 78%.

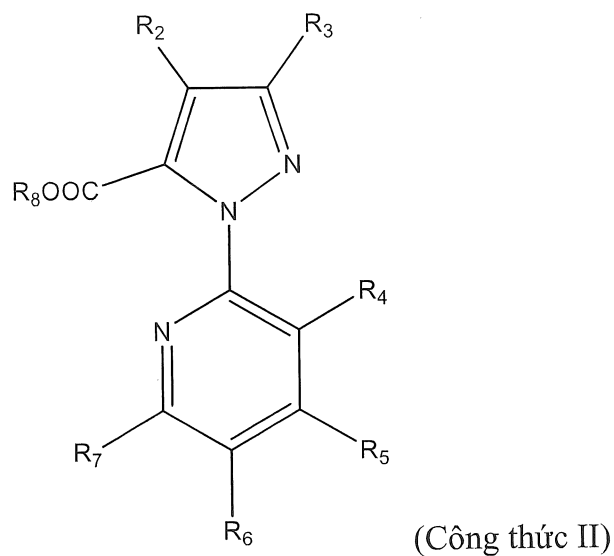
Ví dụ 1. Bổ sung etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-carboxylat khi bắt đầu phản ứng và sau khi bắt đầu phản ứng.

Bổ sung 100 g etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-carboxylat 40% trong axetonitril, 153 g kali persulfat (1,4 đương lượng), và 450 g axetonitril vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt lên 60 °C và sau đó bổ sung 4,0 g axit sulfuric đặc (0,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Giữ hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 1 giờ và sau đó bổ sung từng giọt của 230 g etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-carboxylat 40% trong axetonitril trong khoảng thời gian 3-5 giờ. Sau khi bổ sung tất cả nguyên liệu, giữ hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong 1-2 giờ nữa để hoàn thành phản ứng. Không phát hiện thấy oxy trong toàn bộ quy trình này. Bổ sung 350 g nước vào hỗn hợp ở nhiệt độ 70 °C và pha này được phân chia với kali bisulfat để loại bỏ nước thải. Sau khi loại bỏ dung môi và tiếp đó làm kết tinh, thu được khoảng 120 g sản phẩm khô etyl 3-bromo-1-(3-clopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat với thử nghiệm khoảng 97% và hiệu suất khoảng 88%.

Phần mô tả này sử dụng các ví dụ để minh họa sáng chế, bao gồm phương án tốt nhất, và cũng giúp cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực bất kỳ có thể thực hành sáng chế, bao gồm việc tạo ra và sử dụng thiết bị hoặc hệ thống bất kỳ và thực hiện phương pháp kết hợp bất kỳ. Phạm vi có thể bảo hộ của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ, và có thể bao gồm các ví dụ khác có thể nghĩ đến bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các ví dụ khác này được dự định là thuộc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ nếu chúng có các thành phần cấu trúc không khác với ngôn ngữ của yêu cầu bảo hộ, hoặc nếu chúng bao gồm các thành phần cấu trúc tương đương với sự khác biệt không đáng kể so với từ ngôn ngữ của các yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II, trong đó

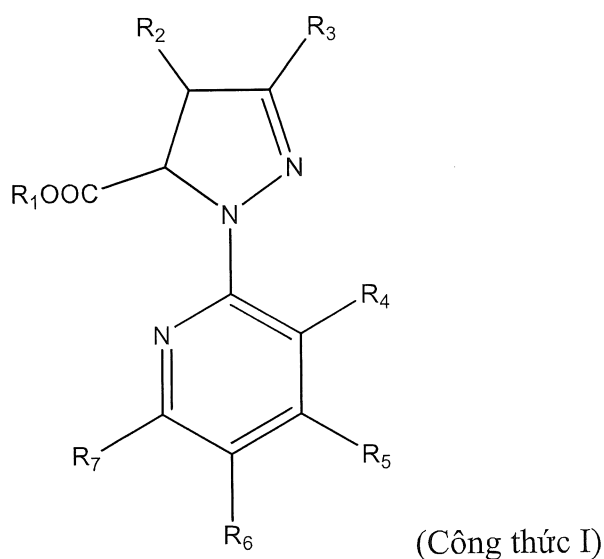


R_8 được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl; và

mỗi trong số $R_2 - R_7$ độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 alkyl đã được halogen hóa, phương pháp này bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I, trong đó



R_1 được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl; và

mỗi trong số $R_2 - R_7$ độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 alkyl đã được halogen hóa;

- B) tác nhân oxy hóa; và
- C) dung môi hữu cơ;
- II) gia nhiệt hỗn hợp;
- III) bổ sung axit vào hỗn hợp;
- IV) bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I vào hỗn hợp; và
- V) hoàn thành phản ứng của hỗn hợp.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tác nhân oxy hóa được chọn từ hydro peroxit, peroxit hữu cơ, kali persulfat, natri persulfat, amoni persulfat, kali monopersulfat, natri monopersulfat, kali permanganat, và dạng kết hợp của chúng.
 3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tác nhân oxy hóa có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đương lượng đến khoảng 2,0 đương lượng.
 4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tác nhân oxy hóa có cỡ hạt D50 nằm trong khoảng từ khoảng 10 μm đến khoảng 200 μm .
 5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi được chọn từ ete, este, dung môi hữu cơ không proton, và dạng kết hợp của chúng.
 6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I là từ khoảng 5 % theo khối lượng đến khoảng 40 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.
 7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó axit được chọn từ axit vô cơ, axit hữu cơ, và dạng kết hợp của chúng.
 8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó axit có mặt trong hỗn hợp ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đương lượng đến khoảng 1,5 đương lượng.
 9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó axit có mặt trong hỗn hợp ở lượng nhỏ hơn khoảng 0,2 đương lượng.
 10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước phương pháp mà tạo thành hỗn hợp xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước phương pháp mà gia nhiệt hỗn hợp làm tăng nhiệt độ của hỗn hợp lên nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 82 °C.
12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung riêng rẽ lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I.
13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung liên tục lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I.
14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bao gồm việc bổ sung từng giọt lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I.
15. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước phương pháp mà bổ sung lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I xảy ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ khoảng 3 giờ đến khoảng 7 giờ.
16. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I lớn hơn lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I.
17. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I ít nhất là bằng hai lần lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I.
18. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lượng thứ hai của hợp chất có Công thức I bằng ít nhất là 70 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.
19. Phương pháp theo điểm 1, trong đó lượng thứ nhất của hợp chất có Công thức I nhỏ hơn 30 % theo khối lượng của tổng lượng của hợp chất có Công thức I.
20. Phương pháp theo điểm 1, trong đó ít nhất là một bước phương pháp còn bao gồm việc khuấy hỗn hợp.