



(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
1-0049814
(51)^{2020.01} C07D 231/16; C07D 405/04; C07D 401/04 (13) B

(21) 1-2022-02764 (22) 16/10/2020
(86) PCT/US2020/055894 16/10/2020 (87) WO2021/076838 22/04/2021
(30) 62/916,827 18/10/2019 US
(45) 25/08/2025 449 (43) 25/08/2022 413A
(73) 1. FMC Agro Singapore Pte. Ltd. (SG)
10 Marina Boulevard, #40-01 Marina Bay, Financial Centre, Singapore 018983,
Singapore
2. FMC Corporation (US)
2929 Walnut Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104, United States of America
(72) Yuzhong CHEN (US); John Herbert FREUDENBERGER (US); James WRIGHT
(US).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ AXIT 5-BROMO-2-(3-CLORO-PYRIDIN-2-YL)-2H-PYRAZOL-3-CARBOXYLIC

(21) 1-2022-02764

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp mới để tổng hợp axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic từ pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến phương pháp mới để tổng hợp axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic. 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.

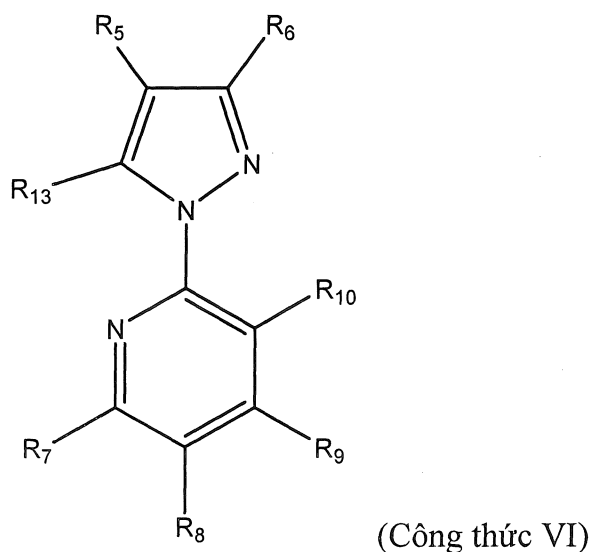
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp mới hữu dụng để điều chế axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic và 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 hiệu suất chung được cải thiện, chi phí giảm, rác thải giảm, độ phức tạp hoạt động được đơn giản hóa, và ít bước hơn trong trình tự tuyến tính (tức là sự tổng hợp hội tụ cao hơn).

Phương pháp được bộc lộ tạo ra hiệu suất chung bằng khoảng 50% với các chất phản ứng có sẵn trên thị trường và được xử lý dễ dàng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

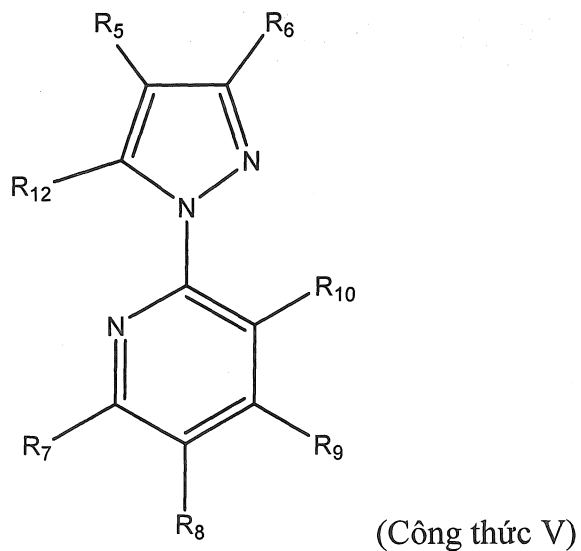


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{13} là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



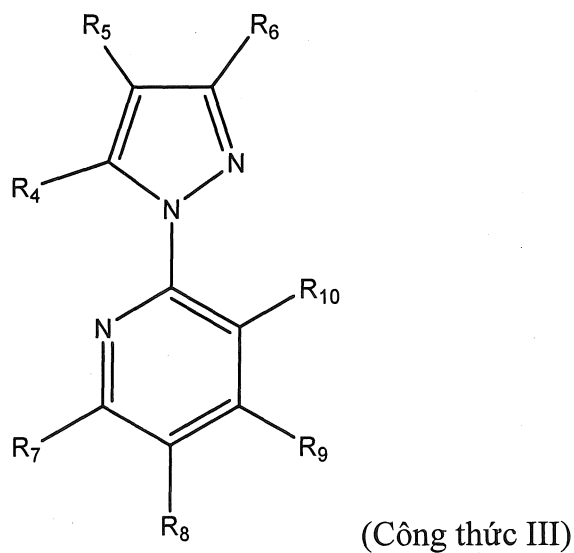
mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

R_{12} được chọn từ ete, este, và nitril; và

trong đó hợp chất có Công thức V được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức III, trong đó

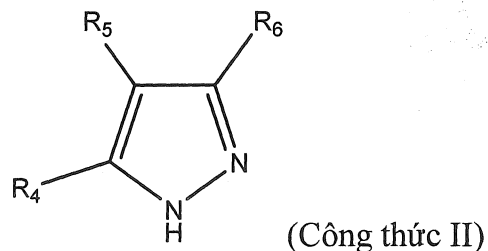


R_4 là hydro;

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức II, trong đó



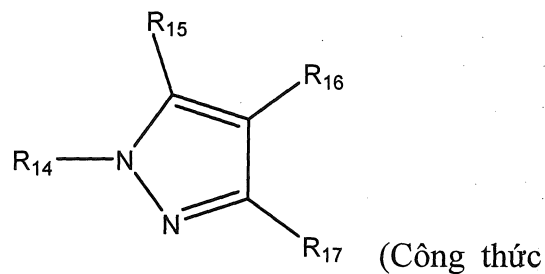
mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



VIII)

R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập
được chọn từ hydro và halogen;
và

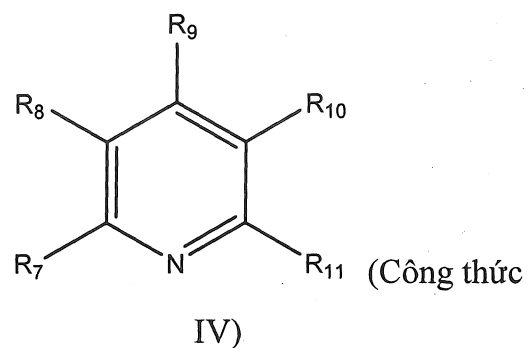
trong đó ít nhất là một trong số
 R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và
halogen;

CC) dung môi;

DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) dung môi;

c) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất;

d) tùy ý chất phụ gia; và

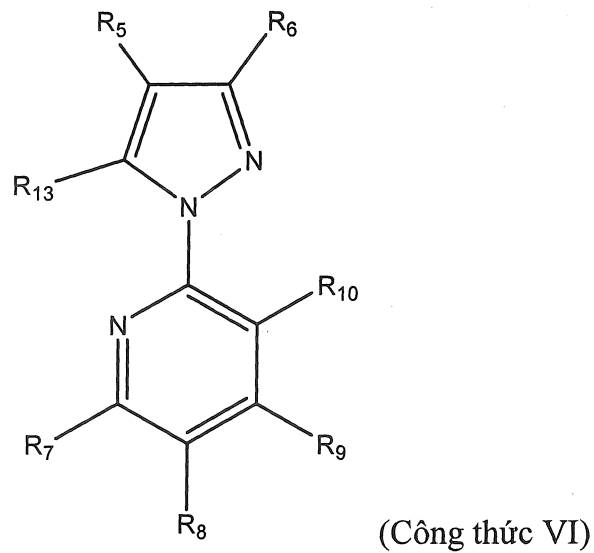
e) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất hữu cơ; và

B) hydroxit kim loại; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

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

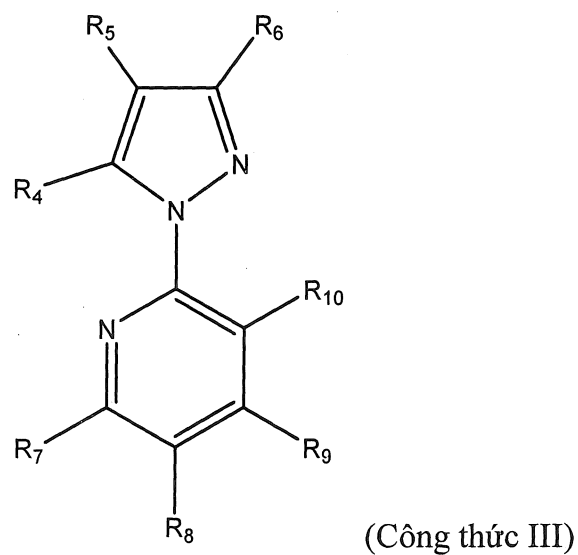


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{13} là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức III, trong đó

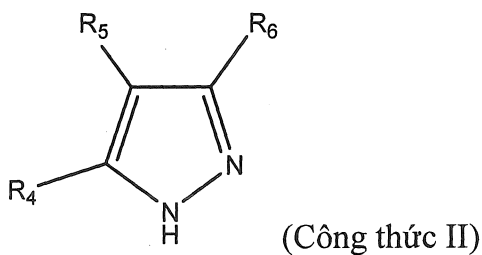


R_4 là hydro;

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và
 trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

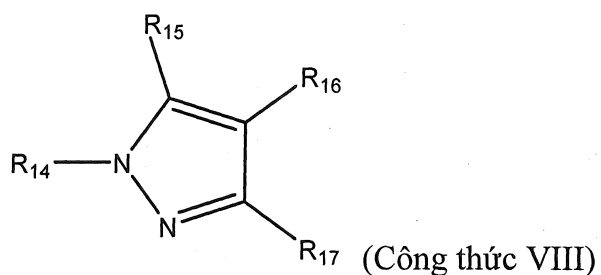
a) hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;
 trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và
 trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

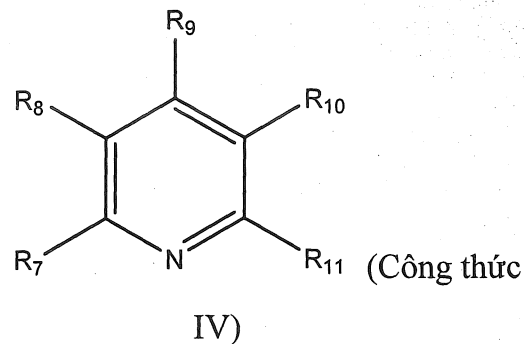
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

BB) dung môi; và

CC) axit; và

IIa) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

c) dung môi;

d) bazơ vô cơ; và

e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

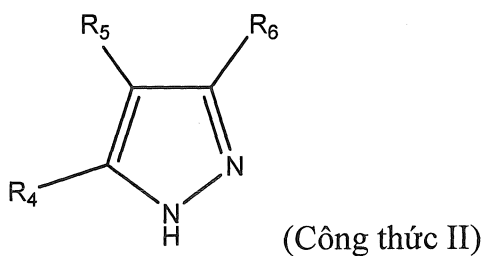
tùy ý bazơ amin thứ nhất;

D) tùy ý chất phụ gia; và

E) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất chứa carbonyl.

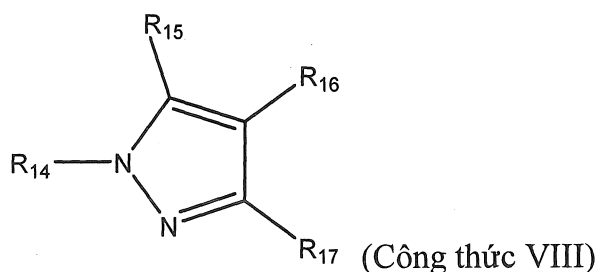
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen; và trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

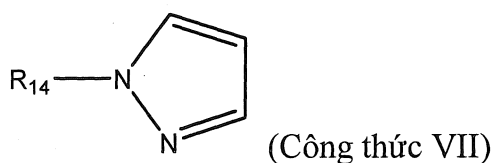
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

B) dung môi; và

C) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

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



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;

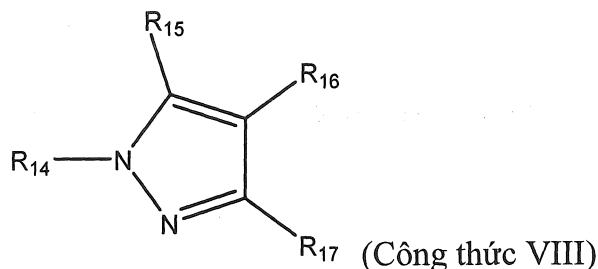
B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;

C) tùy ý dung môi; và

D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

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



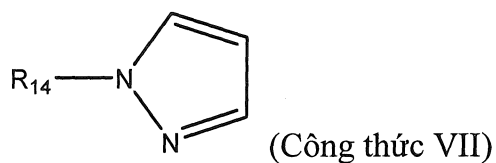
R₁₄ được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R₁₅, R₁₆, và R₁₇ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó ít nhất là một trong số R₁₅, R₁₆, và R₁₇ là halogen, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R₁₄ được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

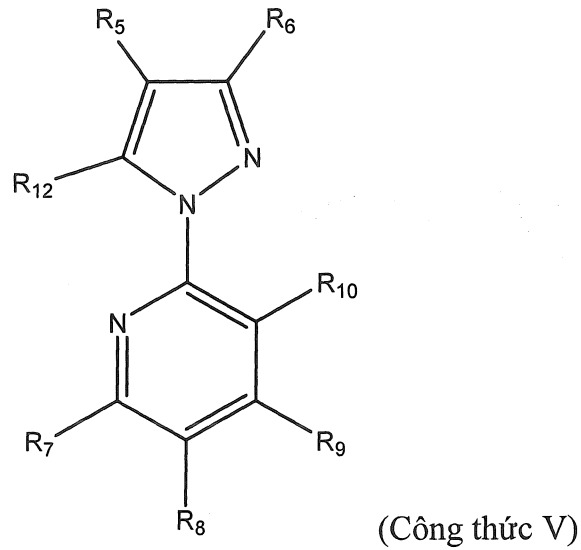
hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

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

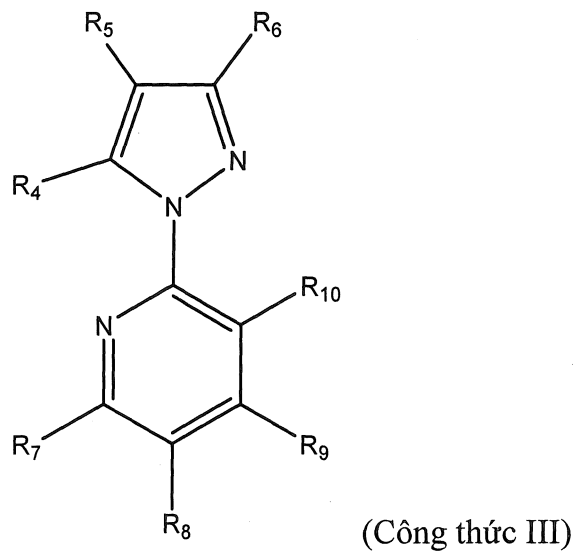


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{12} được chọn từ ete, este, và nitril, phương pháp này bao gồm bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức III, trong đó



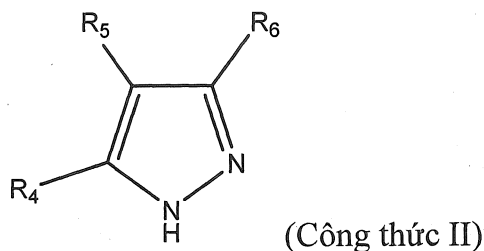
R_4 là hydro;

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

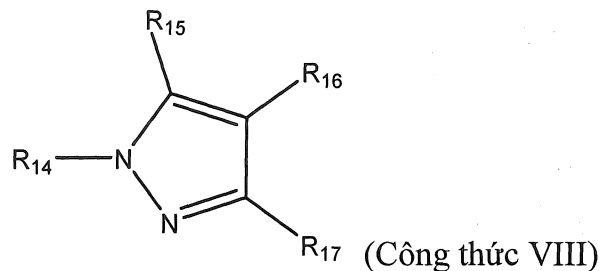
AA) hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;
 trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và
 trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo
 phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc
 không được thế và dị vòng được thế hoặc
 không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ
 hydro và halogen; và

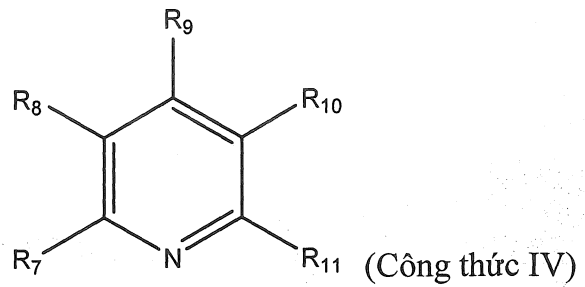
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17}
 là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

CC) dung môi;

DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) dung môi;

c) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

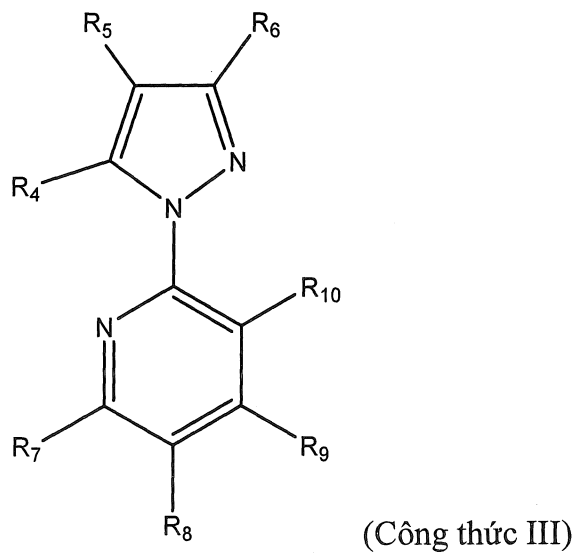
tùy ý bazơ amin thứ nhất;

d) tùy ý chất phụ gia; và

e) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất hữu cơ.

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

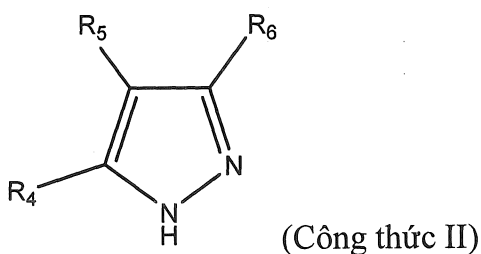


R_4 là hydro; và

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen, phương pháp này bao gồm bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức II, trong đó



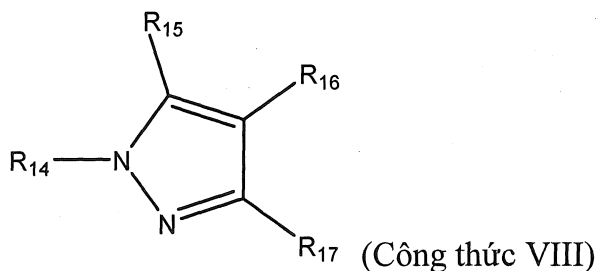
mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

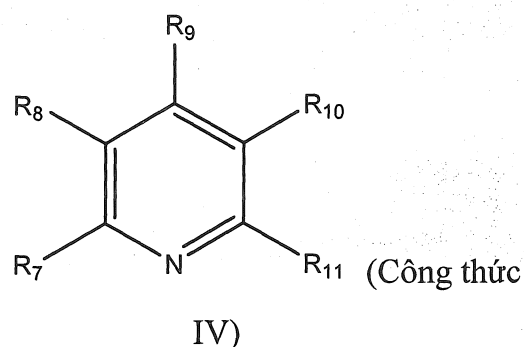
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

BB) dung môi; và

CC) axit; và

IIa) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

c) dung môi;

d) bazơ vô cơ; và

e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng.

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 phần 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 phần 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 "halogen", một mình hoặc trong các từ kết hợp chẳng hạn như "haloalkyl", bao gồm flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, khi dùng trong các từ kết hợp chẳng hạn như "haloalkyl", 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 phần tử thế mà có thể là hydro, ví dụ như R^4 , thì khi phần tử thế này là hydro, nhận ra rằng nó tương đương với việc nhóm này không được thế.

Thuật ngữ "bazơ hữu cơ" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp chất amin (ví dụ như, amin bậc một, bậc hai và bậc ba), dị vòng bao gồm dị vòng chứa nitơ, và amoni hydroxit.

Thuật ngữ "bazơ vô cơ" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp chất vô cơ có khả năng phản ứng với, hoặc làm trung hòa, axit để tạo thành muối, chẳng hạn như, ví dụ như, muối kim loại của hydroxit, carbonat, bicarbonat và photphat.

Thuật ngữ "chất phản ứng halogen hóa" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen và hợp chất vô cơ, chẳng hạn như, ví dụ như, brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng.

Thuật ngữ "chất xúc tác chuyển pha" bao gồm hợp chất mà làm thuận lợi cho sự di chuyển của chất phản ứng từ pha này sang pha khác khi phản ứng xảy ra. Sự xúc tác chuyển pha dùng để chỉ sự tăng tốc của phản ứng khi bổ sung chất xúc tác chuyển pha.

Thuật ngữ "este" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa liên kết este ($C(=O)-O-$). Theo một số khía cạnh, nhóm chức có chứa liên kết este là alkyl (hoặc cycloalkyl) có từ một đến tám nguyên tử cacbon, như methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 1-methylheptyl (meptyl), v.v..

Thuật ngữ "ete" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa liên kết ete ($C-O-C$).

Thuật ngữ "nitril" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa liên kết nitril ($-C\equiv N$).

Thuật ngữ "axit carboxylic" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa liên kết axit carboxylic ($C(=O)-OH$).

Thuật ngữ "axit hữu cơ" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức mà mang lại tính axit và gồm có các nguyên tử được chọn từ cacbon, nitơ, oxy, và hydro.

Thuật ngữ "vòng cacbon" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa vòng hoặc hệ vòng trong đó các nguyên tử tạo thành khung vòng được chọn chỉ từ cacbon.

Thuật ngữ "dị vòng" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa vòng hoặc hệ vòng trong đó ít nhất là một nguyên tử tạo thành khung vòng không phải là cacbon, ví dụ như, nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Thuật ngữ "no" dùng để chỉ nhóm chức có chứa khung gồm có các nguyên tử liên kết với nhau bằng liên kết đơn; trừ khi có chỉ dẫn khác, hóa trị nguyên tử còn lại được chiếm giữ bởi các nguyên tử hydro.

Thuật ngữ "không no" dùng để chỉ nhóm chức có chứa khung có chứa ít nhất là một liên kết đôi. Trừ khi có chỉ dẫn khác, nhóm chức "không no" có thể là không no một phần hoặc không no hoàn toàn.

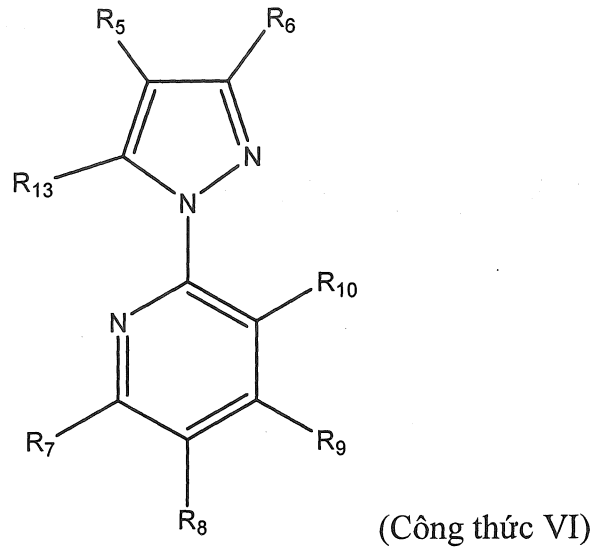
Thuật ngữ "xycloalken" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa vòng hoặc hệ vòng trong đó các nguyên tử tạo thành khung vòng được chọn chỉ từ cacbon, và trong đó vòng hoặc hệ vòng có chứa ít nhất là một liên kết đôi.

Thuật ngữ "heteroxycloalken" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa vòng hoặc hệ vòng trong đó ít nhất là một nguyên tử tạo thành khung vòng không phải là cacbon, ví dụ như, nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và trong đó vòng hoặc hệ vòng có chứa ít nhất là một liên kết đôi.

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 hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này 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 hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này 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 VI, trong đó

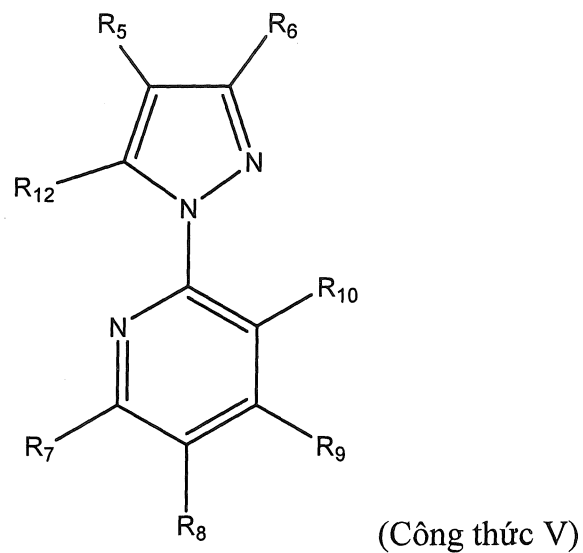


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{13} là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



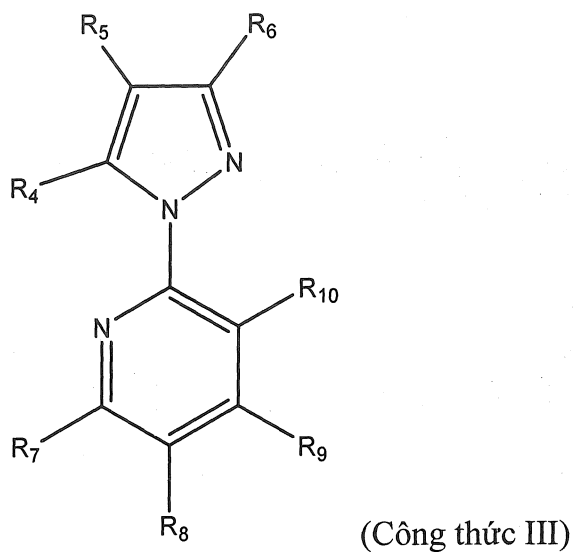
mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

R_{12} được chọn từ ete, este, và nitril; và

trong đó hợp chất có Công thức V được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức III, trong đó

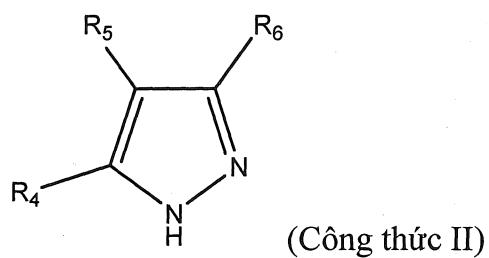


R₄ là hydro;

mỗi R₅ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và
trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo
phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức II, trong đó



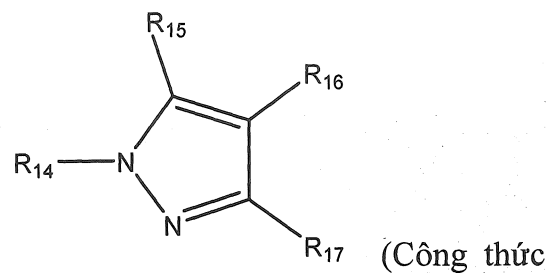
mỗi R₄, R₅, và R₆ độc lập được chọn từ hydro
và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R₄, R₅, và R₆
là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều
chế theo phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII,
trong đó



VIII)

R_{14} được chọn từ vòng cacbon
được thế hoặc không được thế
và dị vòng được thế hoặc không
được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập
được chọn từ hydro và halogen;
và

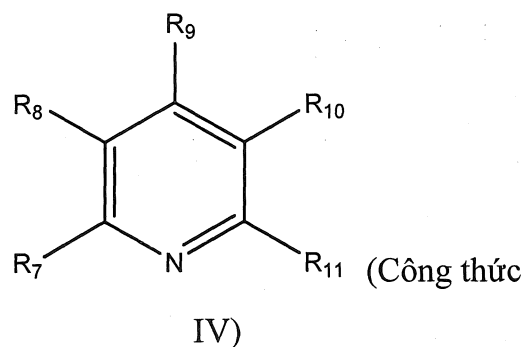
trong đó ít nhất là một trong số
 R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và
halogen;

CC) dung môi;

DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) dung môi;

c) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất;

d) tùy ý chất phụ gia; và

e) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất hữu cơ; và

B) hydroxit kim loại; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 2. Phương pháp theo phương án 1, trong đó hydroxit kim loại được chọn từ hydroxit kiềm, hydroxit kim loại kiềm thổ, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 3. Phương pháp theo phương án 2, trong đó hydroxit kiềm được chọn từ lithi hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit.

Phương án 4. Phương pháp theo phương án 2, trong đó hydroxit kim loại kiềm thổ được chọn từ canxi hydroxit và bari hydroxit.

Phương án 5. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước II) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 90 °C.

Phương án 6. Phương pháp theo phương án 1, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 7. Phương pháp theo phương án 1, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}\cdot\text{LiCl}$, MeMgCl , MeMgBr , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 8. Phương pháp theo phương án 1, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP, hexametyldisilazan, Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2\text{NH}$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 9. Phương pháp theo phương án 1, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tỷ lệ hoặc xúc tác tương quan với hợp chất có chứa kim loại.

Phương án 10. Phương pháp theo phương án 1 trong đó bazơ là $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$.

Phương án 11. Phương pháp theo phương án 1 trong đó bazơ có chứa MeMgCl và $i\text{Pr}_2\text{NH}$.

Phương án 12. Phương pháp theo phương án 1, trong đó dung môi b) được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 13. Phương pháp theo phương án 1, trong đó hợp chất hữu cơ được chọn từ dimethyl carbonat, N,N-dimetyaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 14. Phương pháp theo phương án 13, trong đó hợp chất hữu cơ là dimethyl carbonat.

Phương án 15. Phương pháp theo phương án 1, trong đó chất phụ gia d) được chọn từ LiCl, TMEDA, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 16. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 17. Phương pháp theo phương án 16, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C.

Phương án 18. Phương pháp theo phương án 17, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 10 °C đến khoảng 25 °C.

Phương án 19. Phương pháp theo phương án 1, trong đó mỗi R_5 và R_6 của Công thức III độc lập là hydro.

Phương án 20. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bazơ vô cơ DD) được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, kali photphat, natri metoxit dạng bột, kali *t*-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 21. Phương pháp theo phương án 1, trong đó dung môi CC) được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, axetonitril, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 22. Phương pháp theo phương án 1, trong đó chất phụ gia EE) được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 23. Phương pháp theo phương án 22, trong đó chất xúc tác chuyển pha được chọn từ butyl amoni clorua, tetra butyl amoni bromua, aliquat-336, 18-crown-6, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 24. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp IIA) cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 100 °C đến khoảng 200 °C.

Phương án 25. Phương pháp theo phương án 1, trong đó dung môi bb) được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 26. Phương pháp theo phương án 1, trong đó axit cc) được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, axit metylsulfonic, axit trifloaxetic, axit hydrobromic, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 27. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước phương pháp iia) cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng 150 °C.

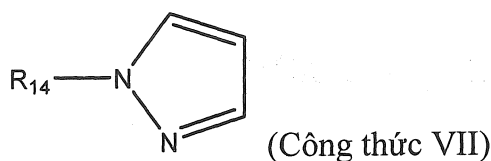
Phương án 28. Phương pháp theo phương án 1, trong đó R₁₄ là tetrahydropyranyl.

Phương án 29. Phương pháp theo phương án 1, trong đó R₁₂ được chọn từ este và nitril.

Phương án 30. Phương pháp theo phương án 1, trong đó hợp chất có Công thức VIII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

Phương án 31. Phương pháp theo phương án 30, trong đó chất phản ứng halogen hóa được chọn từ brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 32. Phương pháp theo phương án 30, trong đó dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 33. Phương pháp theo phương án 30, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 34. Phương pháp theo phương án 30, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 35. Phương pháp theo phương án 30, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ iPr_2NH , TMP , Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2NH$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 36. Phương pháp theo phương án 30, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 90 % mol.

Phương án 37. Phương pháp theo phương án 36, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 5 % mol đến khoảng 50 % mol.

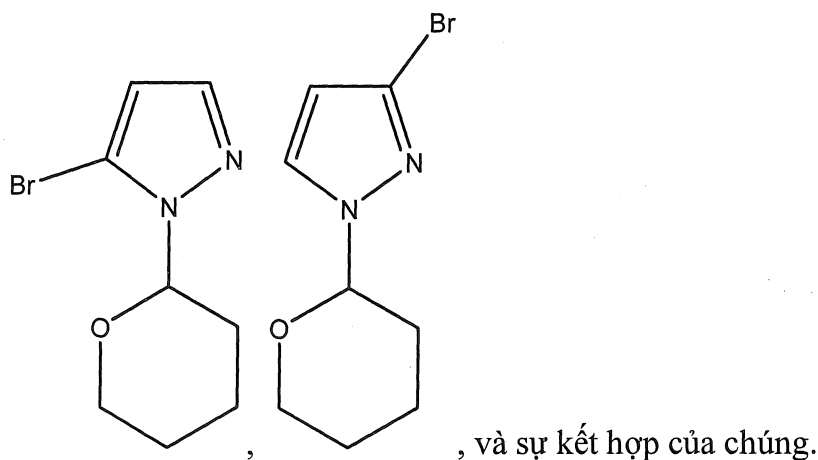
Phương án 38. Phương pháp theo phương án 37, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 10 % mol đến khoảng 20 % mol.

Phương án 39. Phương pháp theo phương án 30, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

Phương án 40. Phương pháp theo phương án 39, trong đó bước phương pháp cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 41. Phương pháp theo phương án 30, trong đó phương pháp này tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có Công thức VIII.

Phương án 42. Phương pháp theo phương án 30, trong đó phương pháp này tạo ra hợp chất được chọn từ



Phương án 43. Phương pháp theo phương án 30, trong đó R_{14} là tetrahydropyranyl.

Phương án 44. Phương pháp theo phương án 30, trong đó hợp chất có Công thức VII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;
- C) tùy ý dung môi; và
- D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 45. Phương pháp theo phương án 44, trong đó xycloalken hoặc heteroxycloalken được chọn từ 3,4-dihydropyran, 3,6-dihydropyran, xyclohexen, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 46. Phương pháp theo phương án 44, trong đó dung môi được chọn từ toluen, xylên, heptan, và sự kết hợp của chúng.

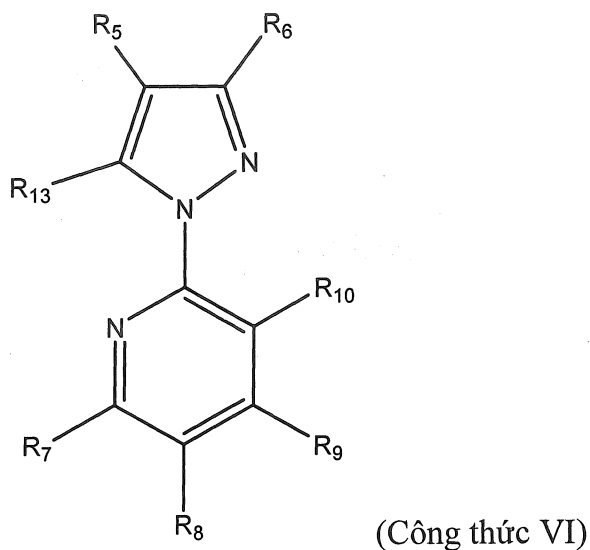
Phương án 47. Phương pháp theo phương án 44, trong đó axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 48. Phương pháp theo phương án 44, trong đó axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 49. Phương pháp theo phương án 44, trong đó bước phương pháp cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C.

Phương án 50. Phương pháp theo phương án 49, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

Phương án 51. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức VI, trong đó

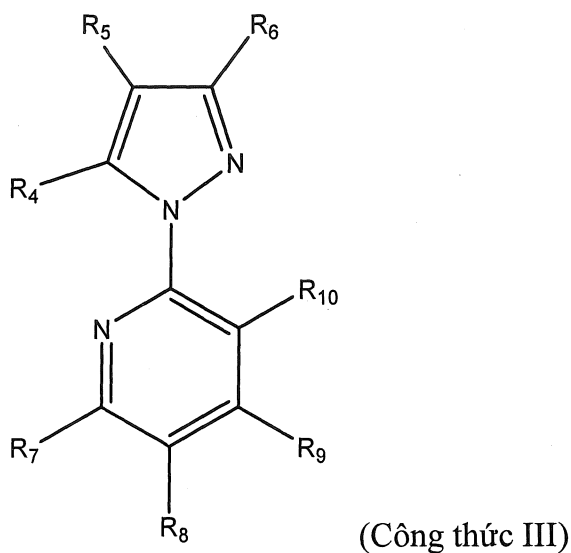


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{13} là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức III, trong đó



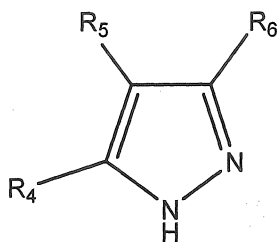
R_4 là hydro;

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức II, trong đó

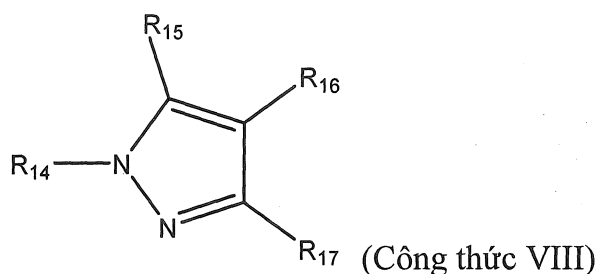


(Công thức II)

mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;
 trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và
 trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo
 phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



(Công thức VIII)

R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc
 không được thế và dị vòng được thế hoặc
 không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ
 hydro và halogen; và

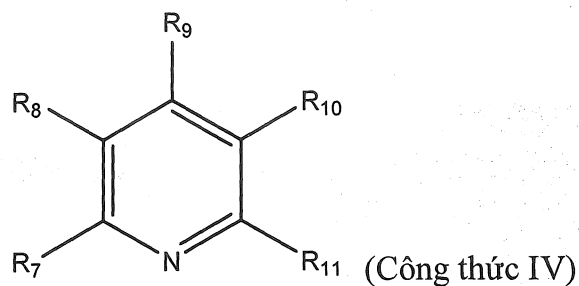
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17}
 là halogen;

BB) dung môi; và

CC) axit; và

IIa) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

c) dung môi;

d) bazơ vô cơ; và

e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

B) hợp chất chứa carbonyl;

C) dung môi;

D) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất;

E) tùy ý chất phụ gia; và

F) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 52. Phương pháp theo phương án 51, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 53. Phương pháp theo phương án 51, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 54. Phương pháp theo phương án 51, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ iPr_2NH , TMP , hexametyldisilazan, Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2NH$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 55. Phương pháp theo phương án 51, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tỷ lệ hoặc xúc tác tương quan với hợp chất có chứa kim loại.

Phương án 56. Phương pháp theo phương án 51 trong đó bazơ là $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$.

Phương án 57. Phương pháp theo phương án 51 trong đó bazơ có chứa MeMgCl và $i\text{Pr}_2\text{NH}$.

Phương án 58. Phương pháp theo phương án 51, trong đó dung môi C) được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 59. Phương pháp theo phương án 51, trong đó hợp chất chứa carbonyl được chọn từ dimethylcarbonat, N,N-dimethylacetamid, carbon dioxit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 60. Phương pháp theo phương án 59, trong đó hợp chất chứa carbonyl là carbon dioxit.

Phương án 61. Phương pháp theo phương án 51, trong đó chất phụ gia E) được chọn từ LiCl , TMEDA, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 62. Phương pháp theo phương án 51, trong đó bước II) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng $0\text{ }^\circ\text{C}$ đến khoảng $50\text{ }^\circ\text{C}$.

Phương án 63. Phương pháp theo phương án 62, trong đó bước II) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng $0\text{ }^\circ\text{C}$ đến khoảng $30\text{ }^\circ\text{C}$.

Phương án 64. Phương pháp theo phương án 63, trong đó bước II) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng $10\text{ }^\circ\text{C}$ đến khoảng $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Phương án 65. Phương pháp theo phương án 51, trong đó bazơ vô cơ d) được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, kali photphat, natri metoxit dạng bột, kali *t*-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 66. Phương pháp theo phương án 51, trong đó dung môi c) được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, axetonitril, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 67. Phương pháp theo phương án 51, trong đó chất phụ gia e) được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 68. Phương pháp theo phương án 67, trong đó chất xúc tác chuyển pha được chọn từ butyl amoni clorua, tetra butyl amoni bromua, aliquat-336, 18-crown-6, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 69. Phương pháp theo phương án 51, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 100 °C đến khoảng 180 °C.

Phương án 70. Phương pháp theo phương án 51, trong đó dung môi BB) được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và sự kết hợp của chúng.

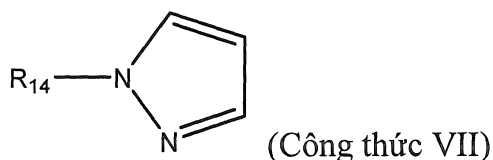
Phương án 71. Phương pháp theo phương án 51, trong đó axit CC) được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, axit metylsulfonic, axit trifloaxetic, axit hydrobromic, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 72. Phương pháp theo phương án 51, trong đó bước phương pháp IIa) cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng 150 °C.

Phương án 73. Phương pháp theo phương án 51, trong đó hợp chất có Công thức VIII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R₁₄ được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

Phương án 74. Phương pháp theo phương án 73, trong đó chất phản ứng halogen hóa được chọn từ brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 75. Phương pháp theo phương án 73, trong đó dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 76. Phương pháp theo phương án 73, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 77. Phương pháp theo phương án 73, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr} \cdot \text{LiCl}$, MeMgCl , MeMgBr , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 78. Phương pháp theo phương án 73, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP , Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2\text{NH}$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 79. Phương pháp theo phương án 73, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 90 % mol.

Phương án 80. Phương pháp theo phương án 79, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 5 % mol đến khoảng 50 % mol.

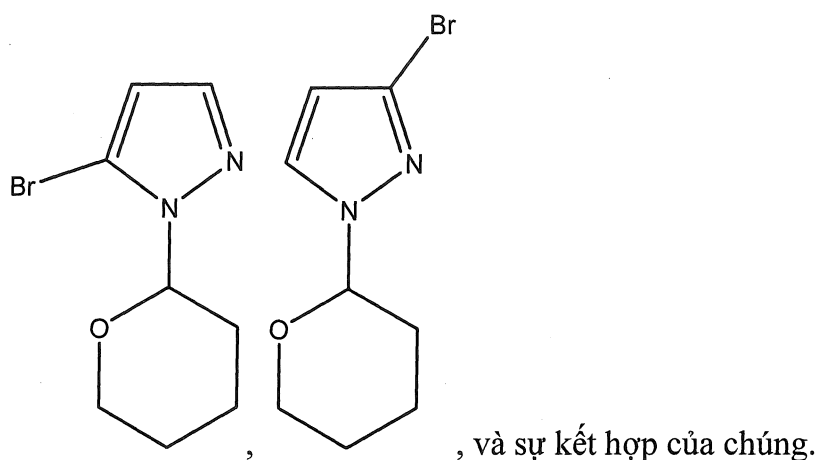
Phương án 81. Phương pháp theo phương án 80, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 10 % mol đến khoảng 20 % mol.

Phương án 82. Phương pháp theo phương án 73, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

Phương án 83. Phương pháp theo phương án 82, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 84. Phương pháp theo phương án 73, trong đó phương pháp này tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có Công thức VIII.

Phương án 85. Phương pháp theo phương án 73, trong đó phương pháp này tạo ra hợp chất được chọn từ



Phương án 86. Phương pháp theo phương án 73, trong đó R₁₄ là tetrahydropyranyl.

Phương án 87. Phương pháp theo phương án 73, trong đó hợp chất có Công thức VII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;
- C) tùy ý dung môi; và

D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 88. Phương pháp theo phương án 87, trong đó xycloalken hoặc heteroxycloalken được chọn từ 3,4-dihydropyran, 3,6-dihydropyran, xyclohexen, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 89. Phương pháp theo phương án 87, trong đó dung môi được chọn từ toluen, xylen, heptan, và sự kết hợp của chúng.

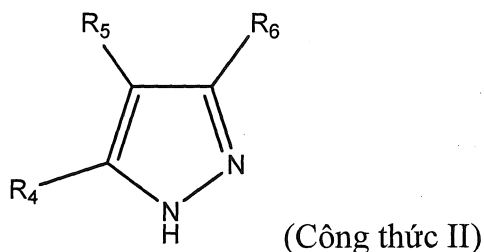
Phương án 90. Phương pháp theo phương án 87, trong đó axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 91. Phương pháp theo phương án 87, trong đó axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 92. Phương pháp theo phương án 87, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C.

Phương án 93. Phương pháp theo phương án 92, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

Phương án 94. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II, trong đó

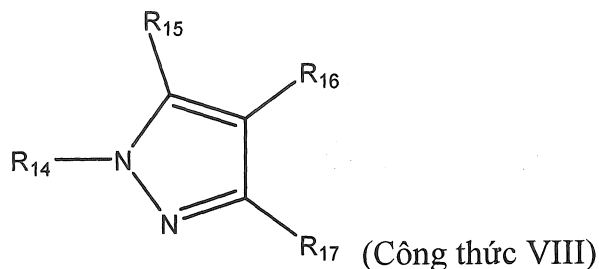


mỗi R₄, R₅, và R₆ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó ít nhất là một trong số R₄, R₅, và R₆ là hydro, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

B) dung môi; và

C) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 95. Phương pháp theo phương án 94, trong đó dung môi được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và sự kết hợp của chúng.

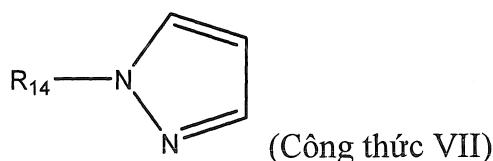
Phương án 96. Phương pháp theo phương án 94, trong đó axit được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, axit metylsulfonic, axit trifloaxetic, axit hydrobromic, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 97. Phương pháp theo phương án 94, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng 150 °C.

Phương án 98. Phương pháp theo phương án 94, trong đó hợp chất có Công thức VIII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

Phương án 99. Phương pháp theo phương án 98, trong đó chất phản ứng halogen hóa được chọn từ brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 100. Phương pháp theo phương án 98, trong đó dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 101. Phương pháp theo phương án 98, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 102. Phương pháp theo phương án 98, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 103. Phương pháp theo phương án 98, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ iPr_2NH , TMP , Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2NH$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 104. Phương pháp theo phương án 98, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 90 % mol.

Phương án 105. Phương pháp theo phương án 104, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 5 % mol đến khoảng 50 % mol.

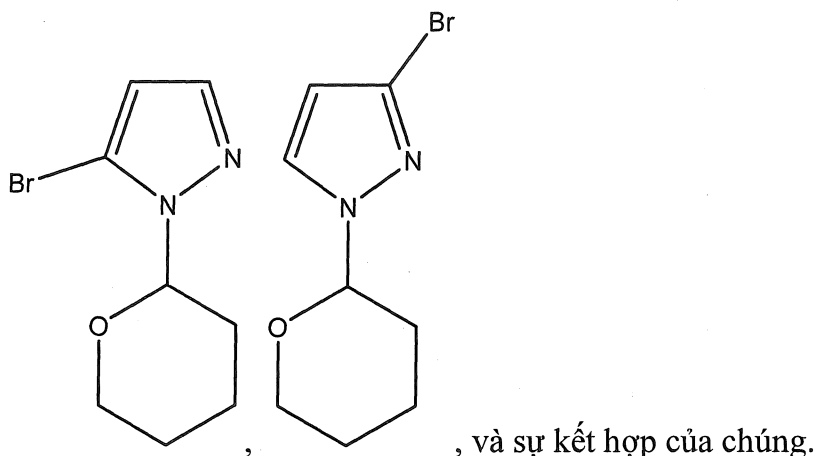
Phương án 106. Phương pháp theo phương án 105, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 10 % mol đến khoảng 20 % mol.

Phương án 107. Phương pháp theo phương án 98, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

Phương án 108. Phương pháp theo phương án 107, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 109. Phương pháp theo phương án 98, trong đó phương pháp này tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có Công thức VIII.

Phương án 110. Phương pháp theo phương án 98, trong đó phương pháp này tạo ra hợp chất được chọn từ



Phương án 111. Phương pháp theo phương án 98, trong đó R_{14} là tetrahydropyranyl.

Phương án 112. Phương pháp theo phương án 98, trong đó hợp chất có Công thức VII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;
- C) tùy ý dung môi; và

D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 113. Phương pháp theo phương án 112, trong đó xycloalken hoặc heteroxycloalken được chọn từ 3,4-dihydropyran, 3,6-dihydropyran, xyclohexen, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 114. Phương pháp theo phương án 112, trong đó dung môi được chọn từ toluen, xylen, heptan, và sự kết hợp của chúng.

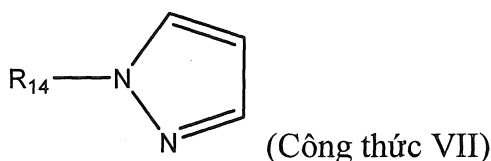
Phương án 115. Phương pháp theo phương án 112, trong đó axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 116. Phương pháp theo phương án 112, trong đó axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 117. Phương pháp theo phương án 112, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C.

Phương án 118. Phương pháp theo phương án 117, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

Phương án 119. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức VII, trong đó



R₁₄ được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;
- C) tùy ý dung môi; và

D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 120. Phương pháp theo phương án 119, trong đó xycloalken hoặc heteroxycloalken được chọn từ 3,4-dihydropyran, 3,6-dihydropyran, xyclohexen, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 121. Phương pháp theo phương án 119, trong đó dung môi được chọn từ toluen, xylen, heptan, và sự kết hợp của chúng.

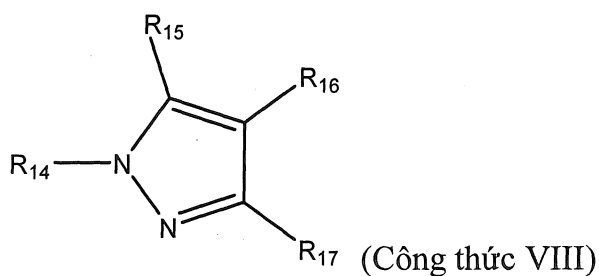
Phương án 122. Phương pháp theo phương án 119, trong đó axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 123. Phương pháp theo phương án 119, trong đó axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 124. Phương pháp theo phương án 119, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C.

Phương án 125. Phương pháp theo phương án 124, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

Phương án 126. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức VIII, trong đó



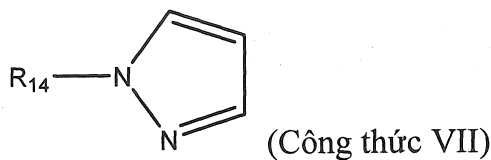
R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

Phương án 127. Phương pháp theo phương án 126, trong đó chất phản ứng halogen hóa được chọn từ brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 128. Phương pháp theo phương án 126, trong đó dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 129. Phương pháp theo phương án 126, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 130. Phương pháp theo phương án 126, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 131. Phương pháp theo phương án 126, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ iPr_2NH , TMP , Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2NH$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 132. Phương pháp theo phương án 126, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 90 % mol.

Phương án 133. Phương pháp theo phương án 132, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 5 % mol đến khoảng 50 % mol.

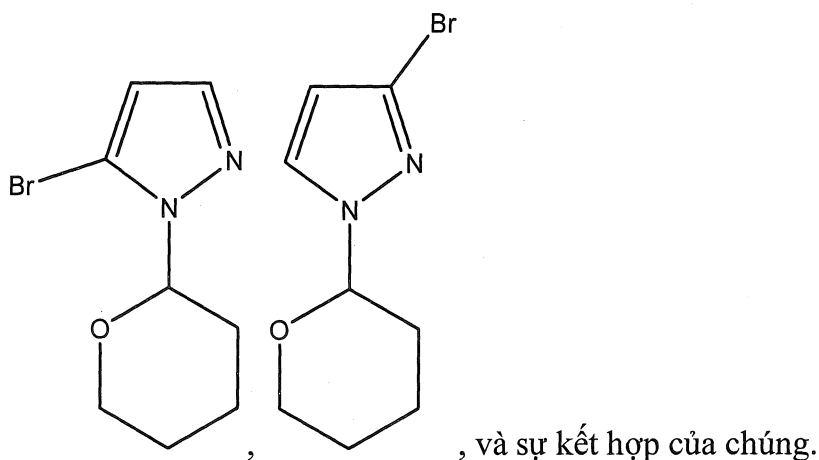
Phương án 134. Phương pháp theo phương án 133, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 10 % mol đến khoảng 20 % mol.

Phương án 135. Phương pháp theo phương án 126, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

Phương án 136. Phương pháp theo phương án 135, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 137. Phương pháp theo phương án 126, trong đó phương pháp này tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có Công thức VIII.

Phương án 138. Phương pháp theo phương án 126, trong đó phương pháp này tạo ra hợp chất được chọn từ



Phương án 139. Phương pháp theo phương án 126, trong đó R₁₄ là tetrahydropyranyl.

Phương án 140. Phương pháp theo phương án 126, trong đó hợp chất có Công thức VII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;
- C) tùy ý dung môi; và
- D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 141. Phương pháp theo phương án 140, trong đó xycloalken hoặc heteroxycloalken được chọn từ 3,4-dihydropyran, 3,6-dihydropyran, xyclohexen, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 142. Phương pháp theo phương án 140, trong đó dung môi được chọn từ toluen, xylen, heptan, và sự kết hợp của chúng.

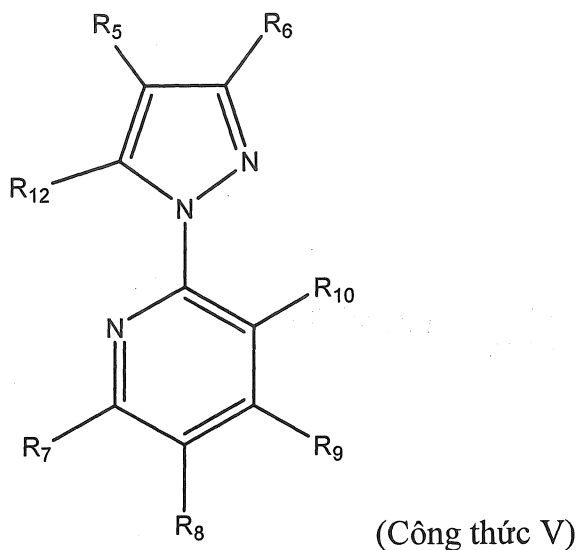
Phương án 143. Phương pháp theo phương án 140, trong đó axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 144. Phương pháp theo phương án 140, trong đó axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 145. Phương pháp theo phương án 140, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C.

Phương án 146. Phương pháp theo phương án 145, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

Phương án 147. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức V, trong đó

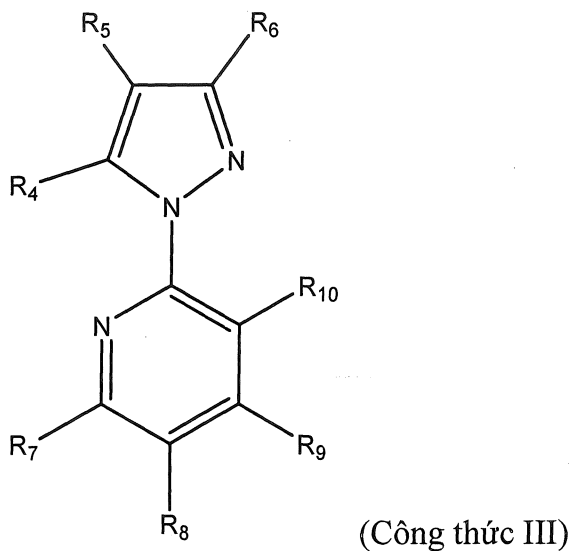


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{12} được chọn từ ete, este, và nitril, phương pháp này bao gồm bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức III, trong đó



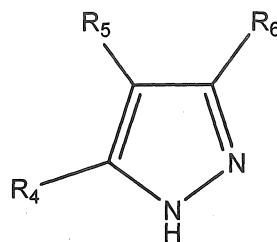
R_4 là hydro;

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức II, trong đó

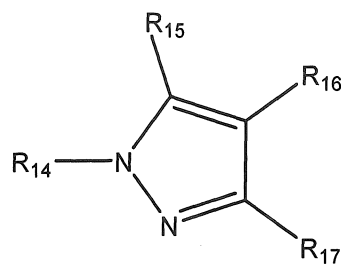


(Công thức II)

mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;
 trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và
 trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo
 phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



(Công thức VIII)

R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc
 không được thế và dị vòng được thế hoặc
 không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ
 hydro và halogen; và

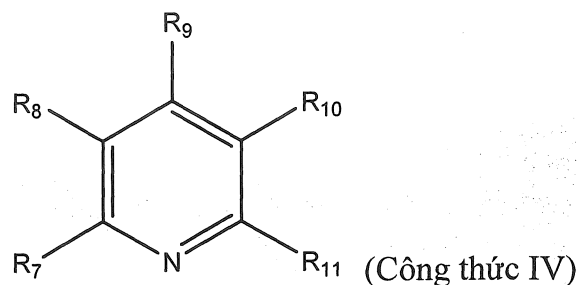
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17}
 là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

CC) dung môi;

DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) dung môi;

c) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất;

d) tùy ý chất phụ gia; và

e) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất hữu cơ.

Phương án 148. Phương pháp theo phương án 147, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 149. Phương pháp theo phương án 147, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 150. Phương pháp theo phương án 147, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ iPr_2NH , TMP , hexametyldisilazan, Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2NH$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 151. Phương pháp theo phương án 147, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tỷ lệ hoặc xúc tác tương quan với hợp chất có chứa kim loại.

Phương án 152. Phương pháp theo phương án 147 trong đó bazơ là $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$.

Phương án 153. Phương pháp theo phương án 147 trong đó bazơ có chứa MeMgCl và $i\text{Pr}_2\text{NH}$.

Phương án 154. Phương pháp theo phương án 147, trong đó dung môi b) được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 155. Phương pháp theo phương án 147, trong đó hợp chất hữu cơ được chọn từ dimethyl carbonat, N,N-dimetyaxetamid, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 156. Phương pháp theo phương án 155, trong đó hợp chất hữu cơ là dimethyl carbonat.

Phương án 157. Phương pháp theo phương án 147, trong đó chất phụ gia d) được chọn từ LiCl, TMEDA, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 158. Phương pháp theo phương án 147, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 159. Phương pháp theo phương án 158, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C.

Phương án 160. Phương pháp theo phương án 159, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 10 °C đến khoảng 25 °C.

Phương án 161. Phương pháp theo phương án 147, trong đó mỗi R_5 và R_6 của Công thức III độc lập là hydro.

Phương án 162. Phương pháp theo phương án 147, trong đó bazơ vô cơ DD) được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, kali photphat, natri metoxit dạng bột, kali *t*-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 163. Phương pháp theo phương án 147, trong đó dung môi CC) được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, axetonitril, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 164. Phương pháp theo phương án 147, trong đó chất phụ gia EE) được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 165. Phương pháp theo phương án 164, trong đó chất xúc tác chuyển pha được chọn từ butyl amoni clorua, tetra butyl amoni bromua, aliquat-336, 18-crown-6, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 166. Phương pháp theo phương án 147, trong đó bước phương pháp IIA) cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 100 °C đến khoảng 200 °C.

Phương án 167. Phương pháp theo phương án 147, trong đó dung môi bb) được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 168. Phương pháp theo phương án 147, trong đó axit cc) được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, axit metylsulfonic, axit trifloaxetic, axit hydrobromic, và sự kết hợp của chúng.

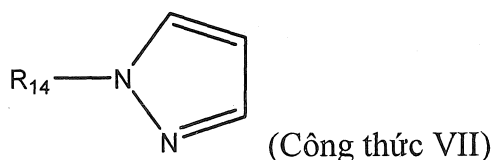
Phương án 169. Phương pháp theo phương án 147, trong đó bước phương pháp iia) cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng 150 °C.

Phương án 170. Phương pháp theo phương án 147, trong đó R₁₂ được chọn từ este và nitril.

Phương án 171. Phương pháp theo phương án 147, trong đó hợp chất có Công thức VIII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

Phương án 172. Phương pháp theo phương án 171, trong đó chất phản ứng halogen hóa được chọn từ brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 173. Phương pháp theo phương án 171, trong đó dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 174. Phương pháp theo phương án 171, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 175. Phương pháp theo phương án 171, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 176. Phương pháp theo phương án 171, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ iPr_2NH , TMP , Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2NH$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 177. Phương pháp theo phương án 171, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 90 % mol.

Phương án 178. Phương pháp theo phương án 177, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 5 % mol đến khoảng 50 % mol.

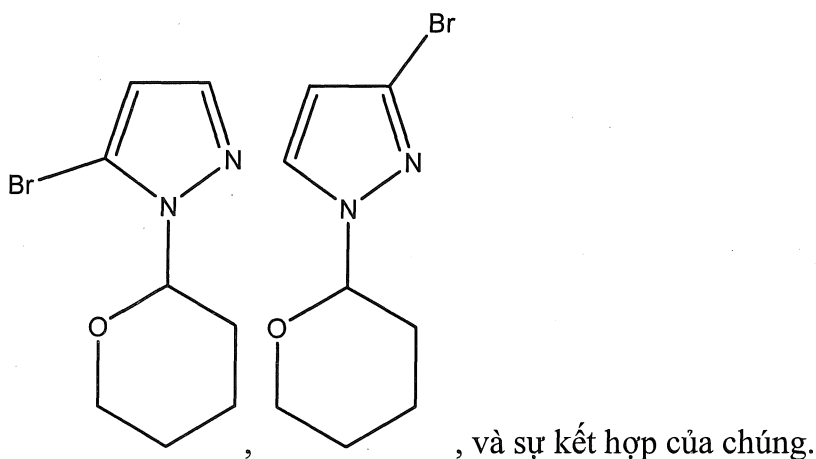
Phương án 179. Phương pháp theo phương án 178, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 10 % mol đến khoảng 20 % mol.

Phương án 180. Phương pháp theo phương án 171, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

Phương án 181. Phương pháp theo phương án 180, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 182. Phương pháp theo phương án 171, trong đó phương pháp này tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có Công thức VIII.

Phương án 183. Phương pháp theo phương án 171, trong đó phương pháp này tạo ra hợp chất được chọn từ



Phương án 184. Phương pháp theo phương án 171, trong đó R₁₄ là tetrahydropyranyl.

Phương án 185. Phương pháp theo phương án 171, trong đó hợp chất có Công thức VII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;

B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;

C) tùy ý dung môi; và

D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 186. Phương pháp theo phương án 185, trong đó xycloalken hoặc heteroxycloalken được chọn từ 3,4-dihydropyran, 3,6-dihydropyran, xyclohexen, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 187. Phương pháp theo phương án 185, trong đó dung môi được chọn từ toluen, xylen, heptan, và sự kết hợp của chúng.

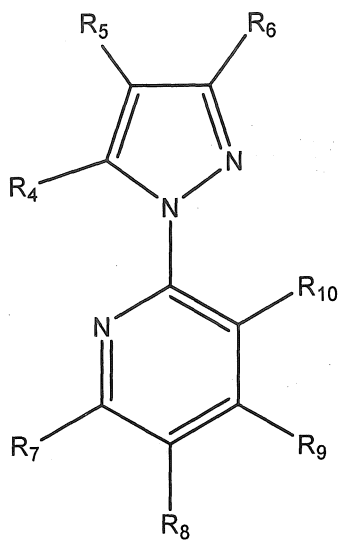
Phương án 188. Phương pháp theo phương án 185, trong đó axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 189. Phương pháp theo phương án 188, trong đó axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 190. Phương pháp theo phương án 185, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C.

Phương án 191. Phương pháp theo phương án 190, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

Phương án 192. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức III, trong đó



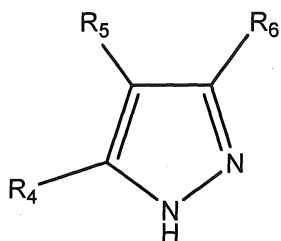
(Công thức III)

R₄ là hydro; và

mỗi R₅ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen, phương pháp này bao gồm bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức II, trong đó



(Công thức II)

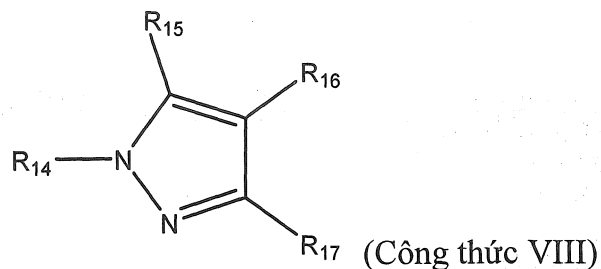
mỗi R₄, R₅, và R₆ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R₄, R₅, và R₆ là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

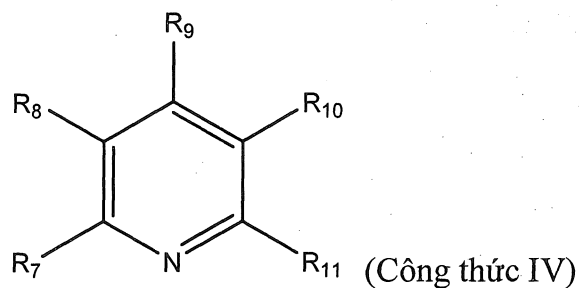
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

BB) dung môi; và

CC) axit; và

IIa) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

c) dung môi;

d) bazơ vô cơ; và

e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 193. Phương pháp theo phương án 192, trong đó mỗi R_5 và R_6 của Công thức III độc lập là hydro.

Phương án 194. Phương pháp theo phương án 192, trong đó bazơ vô cơ d) được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, kali photphat, natri metoxit dạng bột, kali *t*-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 195. Phương pháp theo phương án 192, trong đó dung môi c) được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, axetonitril, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 196. Phương pháp theo phương án 192, trong đó chất phụ gia e) được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 197. Phương pháp theo phương án 196, trong đó chất xúc tác chuyển pha được chọn từ butyl amoni clorua, tetra butyl amoni bromua, aliquat-336, 18-crown-6, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 198. Phương pháp theo phương án 192, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 100 °C đến khoảng 180 °C.

Phương án 199. Phương pháp theo phương án 192, trong đó dung môi BB) được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và sự kết hợp của chúng.

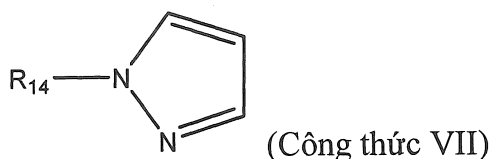
Phương án 200. Phương pháp theo phương án 192, trong đó axit CC) được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, axit metylsulfonic, axit trifloaxetic, axit hydrobromic, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 201. Phương pháp theo phương án 192, trong đó bước phương pháp IIa) cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng 150 °C.

Phương án 202. Phương pháp theo phương án 192, trong đó hợp chất có Công thức VIII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

Phương án 203. Phương pháp theo phương án 202, trong đó chất phản ứng halogen hóa được chọn từ brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 204. Phương pháp theo phương án 202, trong đó dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 205. Phương pháp theo phương án 202, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

Phương án 206. Phương pháp theo phương án 202, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ iPr_2NMgCl , iPr_2NMgBr , Et_2NMgCl , $TMPMgCl$, $TMPMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$, $iPr_2NMgBr \cdot LiCl$, $MeMgCl$, $MeMgBr$, $iPrMgCl$, $iPrMgBr$, $nBuMgCl$, $nBuMgBr$, $tBuMgCl$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 207. Phương pháp theo phương án 202, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ iPr_2NH , TMP , Et_2NH , $c\text{-hexyl}_2NH$, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 208. Phương pháp theo phương án 202, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 90 % mol.

Phương án 209. Phương pháp theo phương án 208, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 5 % mol đến khoảng 50 % mol.

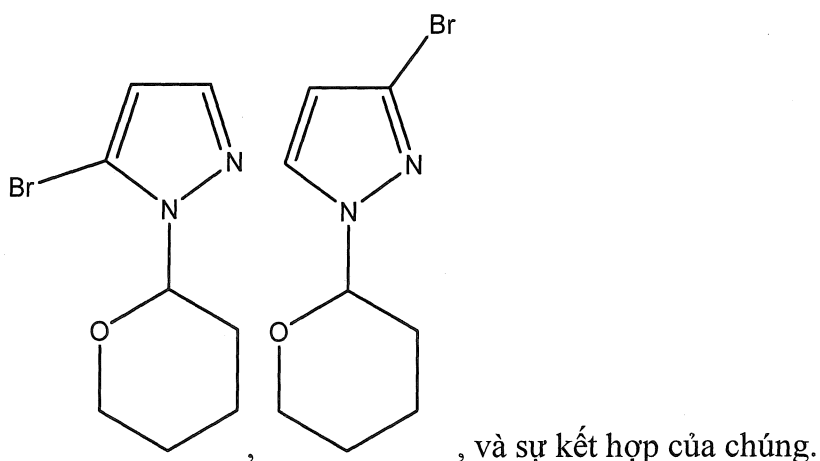
Phương án 210. Phương pháp theo phương án 209, trong đó ít nhất là một trong số bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai có mặt ở lượng tương quan với hợp chất có chứa kim loại nằm trong khoảng từ khoảng 10 % mol đến khoảng 20 % mol.

Phương án 211. Phương pháp theo phương án 202, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

Phương án 212. Phương pháp theo phương án 211, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 50 °C.

Phương án 213. Phương pháp theo phương án 202, trong đó phương pháp này tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có Công thức VIII.

Phương án 214. Phương pháp theo phương án 202, trong đó phương pháp này tạo ra hợp chất được chọn từ



Phương án 215. Phương pháp theo phương án 202, trong đó R₁₄ là tetrahydropyranyl.

Phương án 216. Phương pháp theo phương án 202, trong đó hợp chất có Công thức VII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) xycloalken hoặc heteroxycloalken;
- C) tùy ý dung môi; và
- D) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 217. Phương pháp theo phương án 216, trong đó xycloalken hoặc heteroxycloalken được chọn từ 3,4-dihydropyran, 3,6-dihydropyran, xyclohexen, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 218. Phương pháp theo phương án 216, trong đó dung môi được chọn từ toluen, xylen, heptan, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 219. Phương pháp theo phương án 216, trong đó axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng.

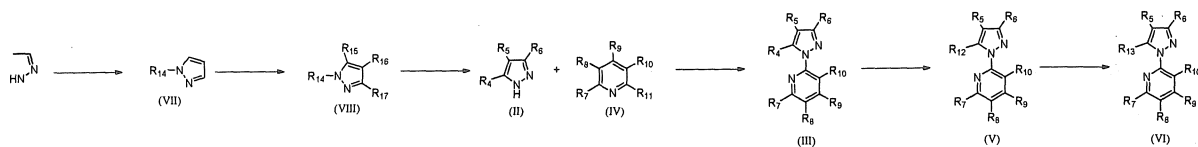
Phương án 220. Phương pháp theo phương án 216, trong đó axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 221. Phương pháp theo phương án 216, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C.

Phương án 222. Phương pháp theo phương án 221, trong đó bước phương pháp mà cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

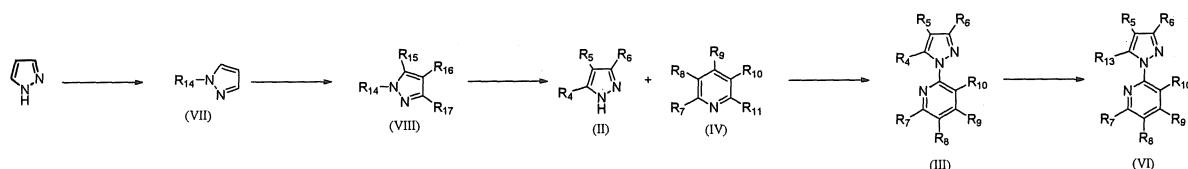
Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VI được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 1. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 1.



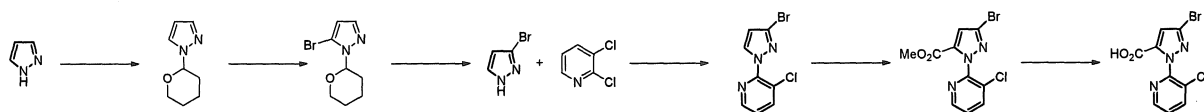
Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VI được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 2. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 2.



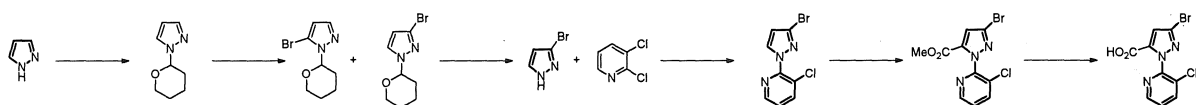
Theo một khía cạnh, axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3.



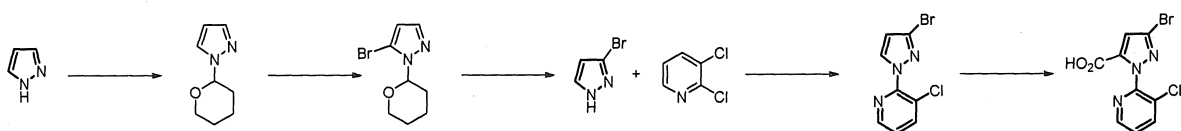
Theo một khía cạnh, axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4.



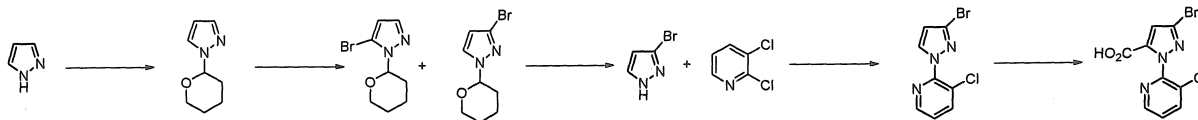
Theo một khía cạnh, axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 5.

Sơ đồ 5.



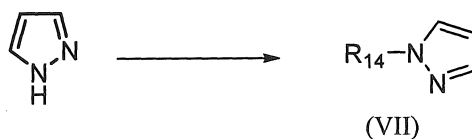
Theo một khía cạnh, axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 6.

Sơ đồ 6.



Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VII được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 7. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

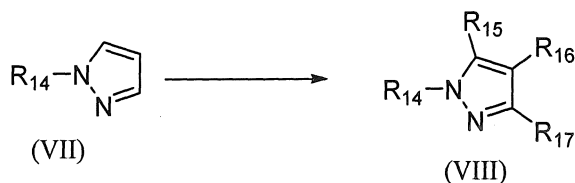
Sơ đồ 7.



Khía cạnh này bao gồm bước cho pyrazol phản ứng với 3,4-dihydropyran (DHP) với sự có mặt của axit và tùy ý trong dung môi hữu cơ. Theo một phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ toluen, xylen, heptan, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi hữu cơ là toluen. Theo một phương án, axit được chọn từ axit hữu cơ, axit vô cơ, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, axit được chọn từ axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit metylsulfonic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit photphoric, và sự kết hợp của chúng. Theo một phương án, axit được sử dụng ở lượng xúc tác. Theo phương án khác, axit được sử dụng ở lượng xúc tác nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 10 % mol. Theo phương án khác, axit là lượng xúc tác của axit trifloaxetic hoặc axit sulfuric. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 25 °C đến khoảng 120 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 95 °C.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VIII được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 8. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 8.



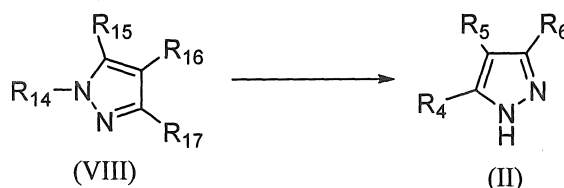
Khía cạnh này bao gồm bước cho hợp chất có Công thức VII phản ứng với chất phản ứng bazơ trong dung môi hữu cơ, sau đó là chất phản ứng halogen hóa. Theo một

phương án, hợp chất có Công thức VII, dung môi hữu cơ, và chất phản ứng bazơ được trộn trước hết là để tạo thành hợp chất trung gian được kim loại hóa, và sau đó hỗn hợp thu được được cho phản ứng với chất phản ứng halogen hóa. Theo một phương án, chất phản ứng halogen hóa được chọn từ Br_2 , N-bromosuccinimide, 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin, DBTCE, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng halogen hóa được chọn từ brom, N-bromosuccinimide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, 1,2-dibromotetrachloroetan, tetrabutylamoni tribromua, muối amoni bậc bốn của tribromua, 1,2-dibromotrichloroetan, diethyl dibromomalonat, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng halogen hóa là DBTCE. Theo một phương án, dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, 2-Me-THF, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là THF. Theo một phương án, chất phản ứng bazơ được chọn từ $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr} \cdot \text{LiCl}$, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ là $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard, chẳng hạn như MeMgCl , MeMgBr , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$, và sự kết hợp của chúng và bazơ amin, chẳng hạn như $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP , Et_2NH , $c\text{-Hexyl}_2\text{NH}$, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và lượng xúc tác của bazơ amin. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và lượng xúc tác của bazơ amin, trong đó lượng xúc tác của bazơ amin nằm trong khoảng từ khoảng 1 % mol đến khoảng 90 % mol. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và lượng xúc tác của bazơ amin, trong đó lượng xúc tác của bazơ amin nằm trong khoảng từ khoảng 5 % mol đến khoảng 50 % mol. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và lượng xúc tác của bazơ amin, trong đó lượng xúc tác của bazơ amin nằm trong khoảng từ khoảng 10 % mol đến khoảng 20 % mol. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ là sự kết hợp của MeMgCl với lượng xúc tác của $i\text{Pr}_2\text{NH}$. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 50 °C. Theo một phương án, khía cạnh này tạo ra hai hợp chất khác biệt có Công thức VIII. Theo phương án khác, khía cạnh này tạo ra hai hợp chất khác biệt có Công thức

VIII, trong đó các hợp chất khác biệt có Công thức VIII là các đồng phân. Theo phương án khác, hai hợp chất khác biệt có Công thức VIII là 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol và 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 9. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

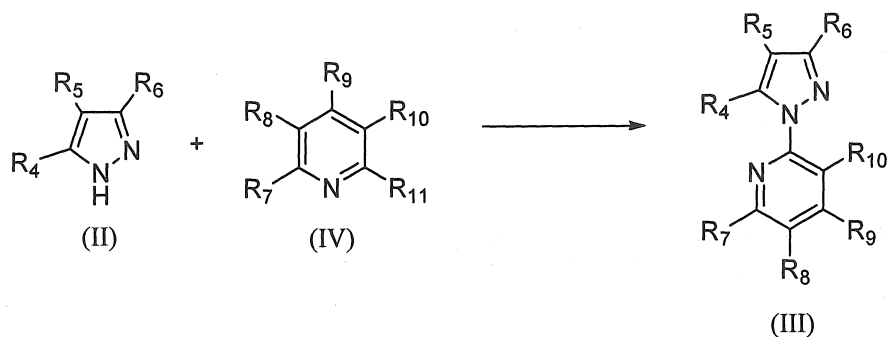
Sơ đồ 9.



Khía cạnh này bao gồm bước cho hợp chất có Công thức VIII phản ứng với axit trong dung môi hữu cơ. Theo một phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ MeOH, EtOH, *i*PrOH, toluen, 1,4-dioxan, THF, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là MeOH. Theo một phương án, axit được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, axit metylsulfonic, axit trifloaxetic, axit hydrobromic, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, axit là MeSO₃H. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến 150 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến 50 °C. Theo một phương án, khía cạnh này bao gồm bước cho ít nhất là hai hợp chất khác biệt có Công thức VIII phản ứng. Theo phương án khác, khía cạnh này bao gồm bước cho 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol và 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol phản ứng.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 10. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

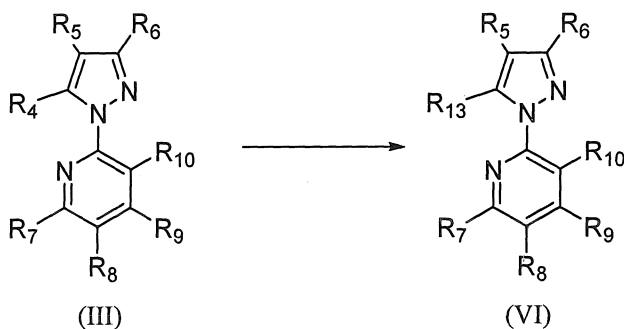
Sơ đồ 10.



Khía cạnh này bao gồm bước trộn hợp chất có Công thức II với hợp chất có Công thức IV trong dung môi với sự có mặt của bazơ vô cơ và tùy ý chất phụ gia. Theo một phương án, bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, kali photphat natri metoxit dạng bột, kali *t*-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, bazơ vô cơ là kali photphat dạng bột. Theo một phương án, dung môi được chọn từ toluen, N,N-Dimetylformamit (DMF), N,N-Dimetylaxetamit (DMAc), N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), axetonitril, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là axetonitril. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 100 °C đến khoảng 200 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 100 °C đến khoảng 180 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 130 °C đến khoảng 180 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 145 °C đến khoảng 160 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 135 °C đến khoảng 145 °C.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VI được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 11. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

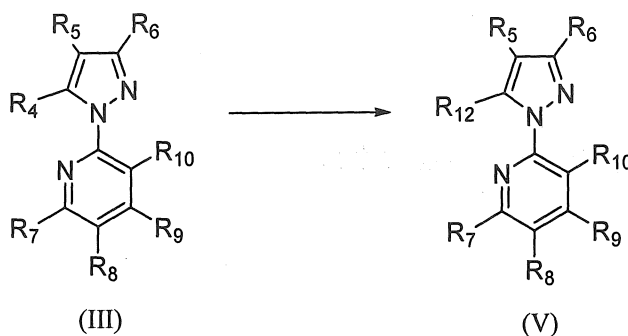
Sơ đồ 11.



Khía cạnh này bao gồm bước trộn hợp chất có Công thức III với CO₂ trong dung môi với sự có mặt của chất phản ứng bazơ và tùy ý chất phụ gia. Theo một phương án, hợp chất có Công thức III, dung môi, chất phản ứng bazơ, và tùy ý chất phụ gia được trộn trước hết là để tạo thành hợp chất trung gian được kim loại hóa, và sau đó hỗn hợp thu được được cho phản ứng với CO₂. Theo một phương án, hợp chất có Công thức III, dung môi, chất phản ứng bazơ, tùy ý chất phụ gia, và CO₂ được trộn đồng thời và tiếp đó được cho phản ứng. Theo một phương án, chất phản ứng bazơ được chọn từ *i*Pr₂NMgCl, *i*Pr₂NMgBr, Et₂NMgCl, TMPMgCl, TMPMgCl•LiCl, *i*Pr₂NMgCl•LiCl, *i*Pr₂NMgBr•LiCl, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ là *i*Pr₂NMgCl. Theo một phương án, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và bazơ amin. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và lượng xúc tác của bazơ amin. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard được chọn từ MeMgCl, MeMgBr, *i*PrMgCl, *i*PrMgBr, *n*BuMgCl, *n*BuMgBr, *t*BuMgCl, và sự kết hợp của chúng, và lượng xúc tác của bazơ amin được chọn từ *i*Pr₂NH, TMP, Et₂NH, hexametyldisilazan (HMDS), *c*-Hexyl₂NH, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ là sự kết hợp của MeMgCl và *i*Pr₂NH. Theo một phương án, dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là THF. Theo phương án khác, dung môi là THF. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 10 °C đến khoảng 20 °C. Theo một phương án, chất phụ gia được chọn từ LiCl, TMEDA, và sự kết hợp của chúng.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức V được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 12. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 12.

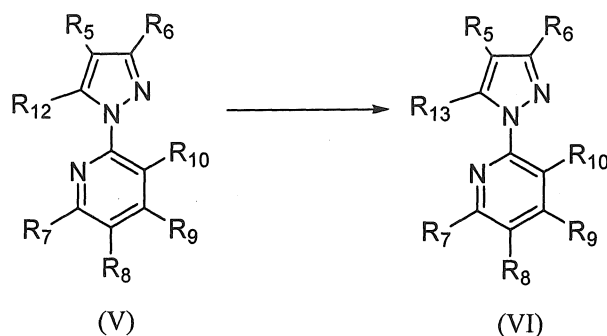


Khía cạnh này bao gồm bước trộn hợp chất có Công thức III với dimethyl carbonat (DMC) trong dung môi với sự có mặt của chất phản ứng bazơ và tùy ý chất phụ gia. Theo một phương án, hợp chất có Công thức III, dung môi, chất phản ứng bazơ, và tùy ý chất phụ gia được trộn trước hết là để tạo thành hợp chất trung gian được kim loại hóa, và sau đó hỗn hợp thu được được cho phản ứng với dimethyl carbonat. Theo một phương án, hợp chất có Công thức III, dung môi, chất phản ứng bazơ, tùy ý chất phụ gia, và dimethyl carbonat được trộn đồng thời và tiếp đó được cho phản ứng.

Theo một phương án, chất phản ứng bazơ được chọn từ $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$, Et_2NMgCl , TMPMgCl , $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgCl} \cdot \text{LiCl}$, $i\text{Pr}_2\text{NMgBr} \cdot \text{LiCl}$, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ là $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$. Theo một phương án, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và bazơ amin. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard và lượng xúc tác của bazơ amin. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ được chọn từ sự kết hợp của chất phản ứng Grignard được chọn từ MeMgCl , MeMgBr , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, $n\text{BuMgCl}$, $n\text{BuMgBr}$, $t\text{BuMgCl}$, và sự kết hợp của chúng, và lượng xúc tác của bazơ amin được chọn từ $i\text{Pr}_2\text{NH}$, TMP , Et_2NH , hexametyldisilazan (HMDS), $c\text{-Hexyl}_2\text{NH}$, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ là sự kết hợp của MeMgCl và $i\text{Pr}_2\text{NH}$. Theo một phương án, dung môi được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là THF. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 50°C . Theo phương án khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 10°C đến khoảng 25°C . Theo một phương án, chất phụ gia được chọn từ LiCl , TMEDA, và sự kết hợp của chúng.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VI được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 13. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 13.



Khía cạnh này bao gồm bước cho hợp chất có Công thức V phản ứng với dung dịch hydroxit kim loại trong nước. Theo một phương án, hydroxit kim loại được chọn từ hydroxit kiềm, hydroxit kim loại kiềm thổ, và sự kết hợp của chúng. Theo một phương án, hydroxit kiềm được chọn từ lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và sự kết hợp. Theo một phương án, hydroxit kim loại kiềm thổ được chọn từ canxi hydroxit, bari hydroxit, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, hydroxit kim loại là natri hydroxit hoặc kali hydroxit. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 90 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 30 °C đến khoảng 60 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 60 °C đến khoảng 80 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 40 °C đến khoảng 70 °C.

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 sự 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 1. Phản ứng bảo vệ.

Bổ sung 0,2 ml axit trifloraxetic (TFA) vào hỗn hợp của 23,2 g pyrazol và 31,5 g DHP trong thời gian 1 phút. Tự gia nhiệt hỗn hợp thu được lên hơn 130 °C từ đầu. Giữ phản ứng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 1 giờ. Tinh chế dầu màu nâu nhạt thô bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm. Thu lấy 47 gam chất lỏng trong ở nhiệt độ 90 °C.

Ví dụ 2. Phản ứng bảo vệ.

Bổ sung 1,46 gam axit *p*-toluensulfonic monohydrat vào hỗn hợp của 104,7 g pyrazol và 350 ml toluen, và tiếp đó gia nhiệt lên 87 °C. Tiếp theo, bổ sung 145 g 3,4-dihydro-2*H*-pyran trong khoảng thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ từ 90 đến 95 °C trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi nguội xuống 30 °C, rửa dung dịch bằng 300 ml dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước và cô thành dầu màu vàng (242 g).

Ví dụ 3. Halogen hóa.

Bổ sung 5 ml *i*Pr₂NH và 120 ml 1,3 M *i*PrMgCl/LiCl trong THF vào dung dịch của 19,4 g 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol trong 225 ml THF trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19 °C đến 27 °C trong quá trình bổ sung. Khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi nguội xuống 5 °C, bổ sung dung dịch của 1,2-dibromotetracloroetan (51 g trong 100 ml THF) trong khoảng thời gian 30 phút, trong thời gian đó duy trì nhiệt độ dưới 10 °C. Sau khi ấm lên đến nhiệt độ phòng, bổ sung NH₄Cl bão hòa (trong nước). Lớp hữu cơ được phân tách và cô để tạo ra dầu tối màu có chứa 5-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol và 3-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol.

Ví dụ 4. Halogen hóa.

Bổ sung 2,0 ml *i*Pr₂NH và 50 ml MeMgCl 3 M trong THF vào dung dịch của 18,3 g 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol trong 210 ml THF trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 2 giờ. Sau khi nguội xuống 10 °C, bổ sung dung dịch của 1,2-dibromotetracloroetan (43 g

trong 70 ml THF) trong khoảng thời gian 20 phút. Sau khi ấm lên đến nhiệt độ phòng, bổ sung 300 ml nước và 20 ml HCl 2 N. Lốp hữu cơ được phân tách và cô để tạo ra dầu màu nâu có chứa 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol và 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol.

Ví dụ 5. Halogen hóa.

Bổ sung 6,2 ml $i\text{Pr}_2\text{NH}$ vào dung dịch của 71 g 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol trong 800 ml THF ở nhiệt độ phòng. Sau đó bổ sung 200 ml MeMgCl 3 M trong THF trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ. Sau khi nguội xuống 6 °C, bổ sung từng phần 148 g chất rắn 1,2-dibromotetracloroetan trong khoảng thời gian 30 phút, trong thời gian đó duy trì nhiệt độ dưới 15 °C. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 15 °C trong thời gian 1 giờ, và sau đó bổ sung dung dịch của 60 g NaOAc trong 300 ml nước. Lốp hữu cơ được phân tách và cô thành 122,7 g dầu màu nâu đậm có chứa 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol dưới dạng thành phần chính và 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol dưới dạng thành phần phụ. Sau khi để yên ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 ngày, đồng phân hóa 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol thành 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol. Thu được 85,2 g 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol sau khi tinh chế bằng sắc ký cột.

Ví dụ 6. Loại bỏ nhóm bảo vệ.

Bổ sung (5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol chứa 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol), 50 ml MeOH và 50 ml HCl 3 M trong MeOH vào 12 g dầu thô. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian bốn giờ, và sau đó cô trên thiết bị cô quay rotavapor. Pha loãng phần cặn bằng 100 ml EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, và cô để tạo ra 11 g 3-bromo-1H-pyrazol thô.

Ví dụ 7. Loại bỏ nhóm bảo vệ.

Bổ sung (5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol), 20 ml MeOH và 1 ml MeSO_3H vào 2 g dầu thô. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian hai giờ, và sau đó cô trên thiết bị cô quay rotavapor. Pha loãng phần cặn bằng 20 ml EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, và cô để tạo ra 1,6 g 3-bromo-1H-pyrazol thô.

Ví dụ 8. Loại bỏ nhóm bảo vệ.

Bổ sung (5-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol chứa 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol) trong 8000 ml MeOH, 96,2 g MeSO₃H vào dung dịch của 109,7 g dầu thô. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian hai giờ, và sau đó cô thành dầu tối màu. Cùng với việc khuấy trộn, bổ sung NaOH 3 N đến khi độ pH bằng khoảng 8. Tiếp theo, bổ sung NaCl rắn đến khi bão hòa và sau đó chiết bằng 300 ml EtOAc. Lớp hữu cơ được phân tách và cô để tạo ra 64,6 g 3-bromo-1H-pyrazol thô dưới dạng dầu màu nâu.

Ví dụ 9. Phản ứng liên hợp.

Nạp 151 g 2,3-dicloropyridin (151 g), 135,9 g 3-bromo-1H-pyrazol, 210 g K₃PO₄ dạng bột, và 700 ml CH₃CN vào nồi hấp. Bịt kín hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ 140 °C trong thời gian 8 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung 400 ml nước và lớp hữu cơ được phân tách. Loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất để thu được 220 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 10. Phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng Grignard.

Bổ sung 9,3 ml của dung dịch TMPMgCl•LiCl 1,0 M trong THF vào dung dịch của 2,04 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin trong 28 ml THF ở nhiệt độ 8 °C trong khoảng thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 10 °C trong thời gian 2 giờ. Cho CO₂ ở thể khí vào dung dịch trong thời gian 5 phút, và sau đó bổ sung 100 ml nước, và điều chỉnh độ pH đến khoảng 9 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1N. Rửa dung dịch thu được bằng 50 ml toluen và axit hóa lớp nước bằng HCl 2N (trong nước) đến độ pH bằng khoảng 3, và tiếp đó chiết bằng 50 ml EtOAc. Pha hữu cơ được phân tách và cô để tạo ra 1,9 g axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

Ví dụ 11. Phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng Grignard.

Bổ sung 22 ml của dung dịch *i*Pr₂NMgCl•LiCl 0,4 M trong THF (mới được điều chế từ *i*Pr₂NH và *i*PrMgCl.LiCl trong THF qua đêm ở nhiệt độ phòng) vào dung dịch của 2,0 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin trong 20 ml THF ở nhiệt độ 2 °C trong thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 5 °C trong thời gian 3 giờ. Cho CO₂ ở thể khí vào dung dịch trong thời gian 5 phút, và sau đó bổ sung 50 ml nước, và điều chỉnh độ pH đến khoảng 9 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1N. Chiết bằng 30 ml toluen tạo ra 1,23 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin được

thu hồi Axit hóa lớp nước bằng HCl 2N (trong nước) đến độ pH bằng khoảng 2, và tiếp đó chiết bằng 50 ml EtOAc để thu được 0,82 g axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu be.

Ví dụ 12. Phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng Grignard.

Bổ sung 4,0 ml của dung dịch MeMgCl 3 M trong THF vào dung dịch của 2,0 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin trong 20 ml toluen, 0,39 ml HMDS, và 1,3 ml TMEDA ở nhiệt độ 7,5 °C trong thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 7 °C qua đêm (17 giờ). Cho CO₂ ở thể khí vào dung dịch trong thời gian 5 phút, và sau đó bổ sung 50 ml nước, và điều chỉnh độ pH đến khoảng 9. Pha hữu cơ được phân tách và cô để tạo ra 0,71 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin được thu hồi dưới dạng chất rắn màu vàng. Axit hóa lớp nước bằng HCl 2N (trong nước) đến độ pH bằng khoảng 2, và tiếp đó chiết bằng 20 ml EtOAc để thu được 0,77 g axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic.

Ví dụ 13. Phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng Grignard.

Bổ sung hỗn hợp của *i*Pr₂NMgCl trong THF (được điều chế từ 8 ml *i*Pr₂NH và 18 ml của dung dịch MeMgCl 3 M trong THF) vào dung dịch của 10,0 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin trong 40 ml toluen và 6,0 ml TMEDA ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 3 giờ. Cho CO₂ ở thể khí vào dung dịch trong thời gian 10 phút, và sau đó bổ sung 100 ml nước, và điều chỉnh độ pH đến khoảng 9. Pha hữu cơ được phân tách và cô để tạo ra 6,6 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin được thu hồi. Axit hóa lớp nước bằng HCl 2N (trong nước) đến độ pH bằng khoảng 2, và lọc chất sền sệt và làm khô để thu được 3,2 g axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 14. Phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng Grignard.

Bổ sung hỗn hợp của *i*Pr₂NMgCl trong THF (được điều chế từ 32 g *i*Pr₂NH và 98 ml của dung dịch MeMgCl 3 M trong THF) vào dung dịch của 60,0 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin và 11 g LiCl trong 300 ml THF và 50 ml toluen ở nhiệt độ 5 °C trong thời gian 45 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C trong thời gian 6 giờ. Cho CO₂ ở thể khí vào dung dịch trong thời gian 15 phút, và sau đó bổ sung 100 ml nước, và điều chỉnh độ pH đến khoảng 1 bằng HCl 2 N. Pha hữu cơ

được phân tách và cô bằng cách làm bay hơi quay. Xử lý phần cặn bằng 200 ml NaOH 2N và chiết bằng 100 ml toluen để thu được 17,2 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin được thu hồi. Axit hóa lớp nước bằng HCl 2N (trong nước) đến độ pH bằng khoảng 1, và lọc chất sền sệt và làm khô để thu được 46 g axit 5-bromo-2-(3-cloropyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic.

Ví dụ 15. Phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng Grignard và thủy phân.

Bổ sung hỗn hợp của $i\text{Pr}_2\text{NMgCl}$ trong THF (được điều chế từ trộn 10,9 g $i\text{Pr}_2\text{NH}$ và 35 ml của dung dịch MeMgCl 3 M trong THF trong 50 ml THF ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 3 giờ) vào dung dịch của 20,1 g 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-cloropyridin và 3,6 g LiCl trong 100 ml THF ở nhiệt độ 5 °C trong khoảng thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 10 °C trong thời gian 3 giờ, và sau đó bổ sung 60 ml dimetyl carbonat. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 45 °C trong 3 giờ. Bổ sung 200 ml HCl 1 N, và pha hữu cơ được phân tách và cô thành 27 g methyl 3-bromo-1-(3-cloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat thô. Bổ sung 80 ml toluen và 200 ml NaOH 1 N và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ. Pha nước được phân tách và axit hóa bằng HCl đặc đến độ pH bằng khoảng 1, và sau đó lọc chất rắn và làm khô để thu được 16,1 g axit 5-bromo-2-(3-cloropyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic dưới dạng chất rắn.

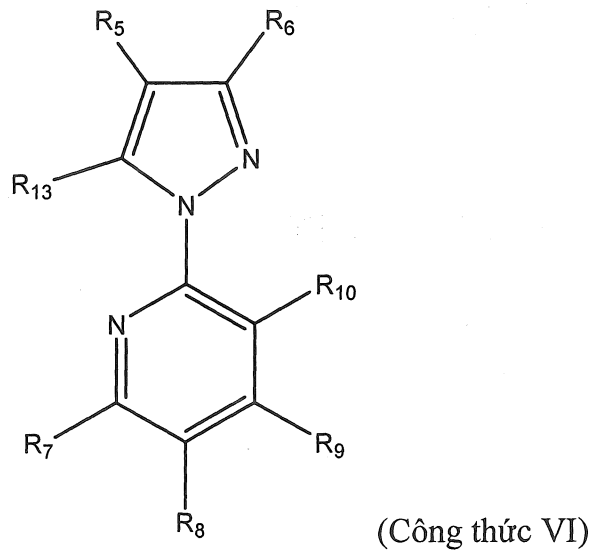
Phần mô tả này sử dụng các ví dụ để minh họa sáng chế, bao gồm phương án tốt nhất, và cũng giúp cho bất kỳ người nào có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hành sáng chế, bao gồm việc tạo ra và sử dụng thiết bị hoặc hệ thống bất kỳ và thực hiện phương pháp kết hợp bất kỳ. Phạm vi có thể bảo hộ của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ, và có thể bao gồm các ví dụ khác có thể nghĩ đến bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các ví dụ khác như vậy được dự định là thuộc phạm vi của các điểm 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 điểm yêu cầu bảo hộ.

Tham khảo chéo đến đơn liên quan

Đơn này hưởng quyền của Đơn Tạm Thời Mỹ số 62/916,827 nộp ngày 18 tháng 10 năm 2019.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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

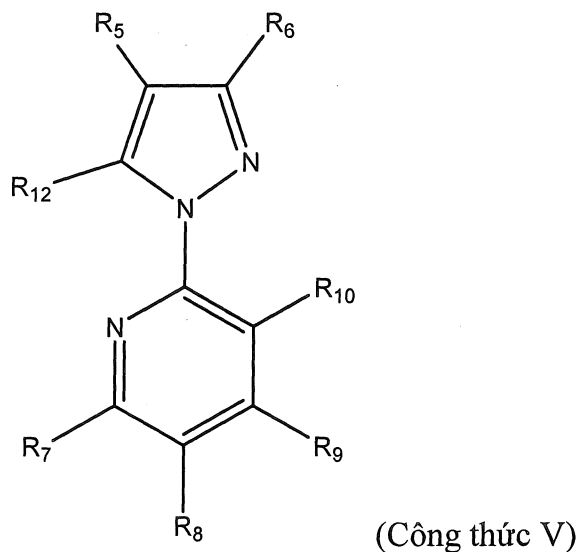


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{13} là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



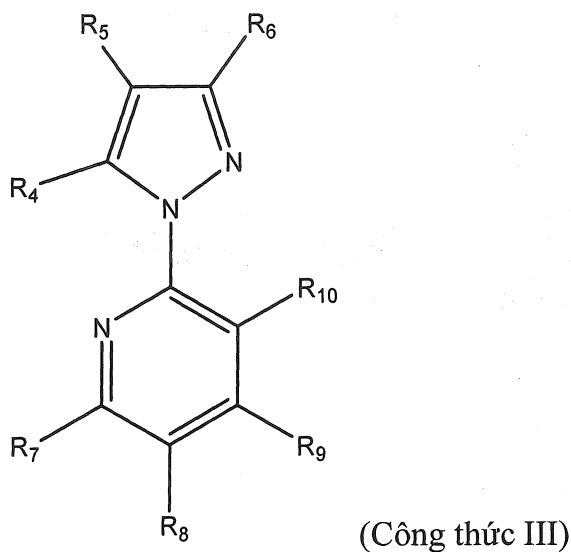
mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

R_{12} được chọn từ este, và nitril; và

trong đó hợp chất có Công thức V được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức III, trong đó

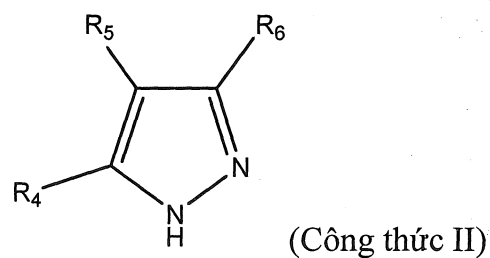


R_4 là hydro;

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và
trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo
phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức II, trong đó



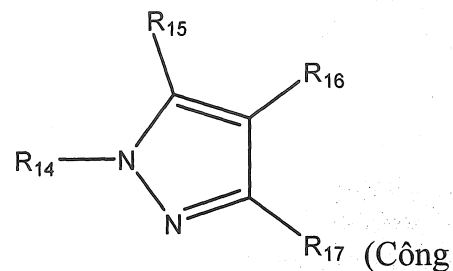
mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro
và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6
là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều
chế theo phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII,
trong đó



thức VIII)

R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

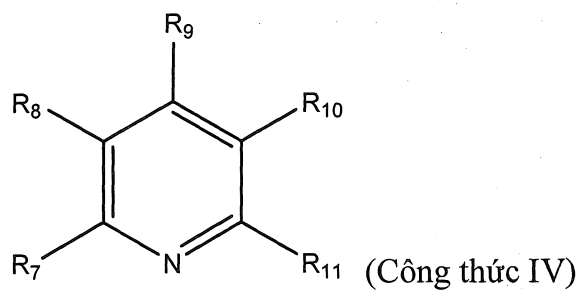
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

CC) dung môi;

DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) dung môi;

c) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất;

d) tùy ý chất phụ gia; và

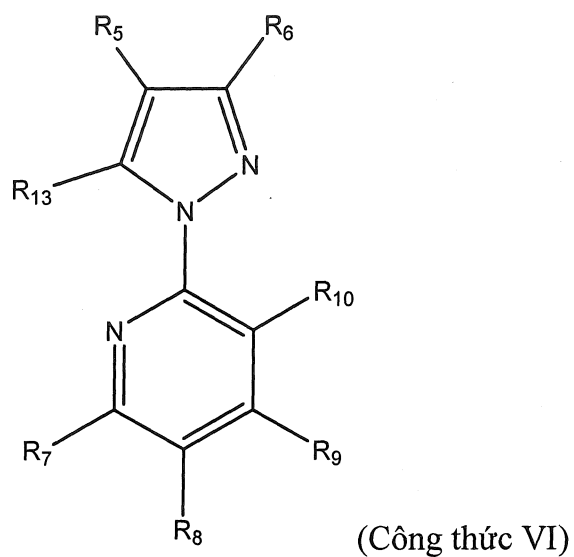
e) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất hữu cơ; và

B) hydroxit kim loại; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

2. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức VI, trong đó

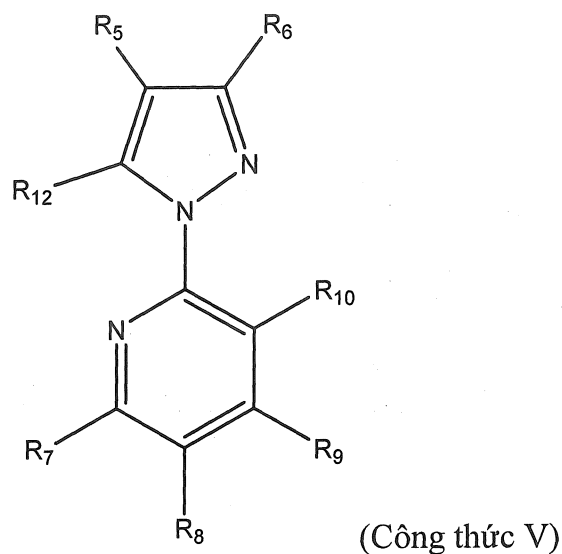


mỗi R₅-R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R₁₃ là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

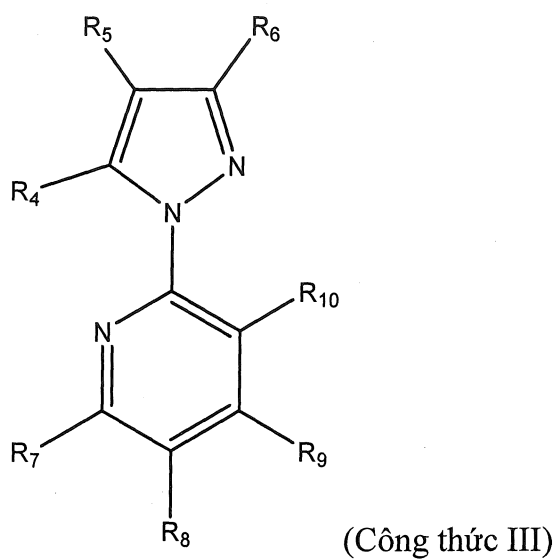
A) hợp chất có Công thức V, trong đó



mỗi R₅-R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R₁₂ là este;

trong đó hợp chất có Công thức V được điều chế bằng cách trộn hợp chất có Công thức III, dung môi, chất phản ứng bazơ, tùy ý chất phụ gia, và dimethyl carbonat đồng thời và tiếp đó cho hỗn hợp này phản ứng, trong đó hợp chất có Công thức III có cấu trúc

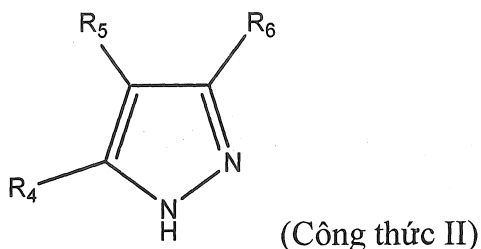


trong đó R₄ là hydro và mỗi R₅-R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

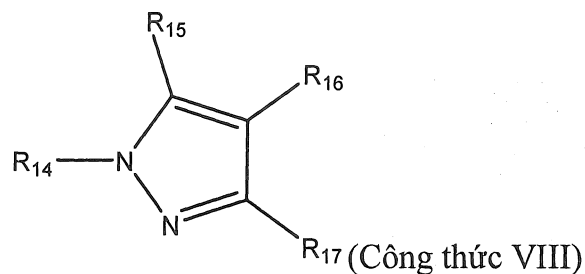
AA) hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;
 trong đó ít nhất một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và
 trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo
 phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc
 không được thế và dị vòng được thế hoặc
 không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ
 hydro và halogen; và

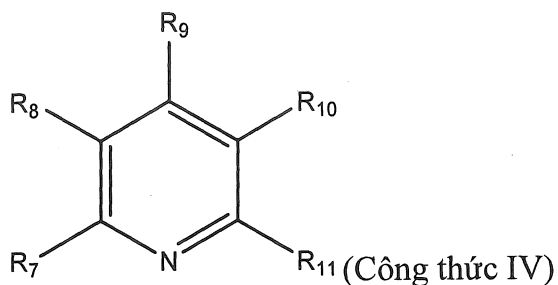
trong đó ít nhất một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17}
 là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi R₇-R₁₁ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

CC) dung môi;

DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng;

và

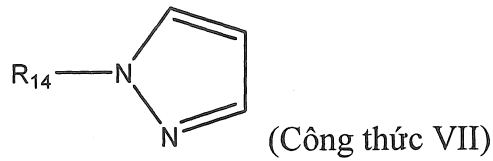
B) hydroxit kim loại; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hydroxit kim loại được chọn từ hydroxit kiềm, hydroxit kim loại kiềm thổ, và sự kết hợp của chúng.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước II) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 90 °C.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó mỗi bazơ amin thứ nhất và bazơ amin thứ hai độc lập được chọn từ *i*Pr₂NH, TMP, hexametyldisilazan, Et₂NH, *c*-hexyl₂NH, và sự kết hợp của chúng.
6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi b) được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.
7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước ii) của phương pháp là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 50 °C.
8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hợp chất có Công thức VIII được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức VII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

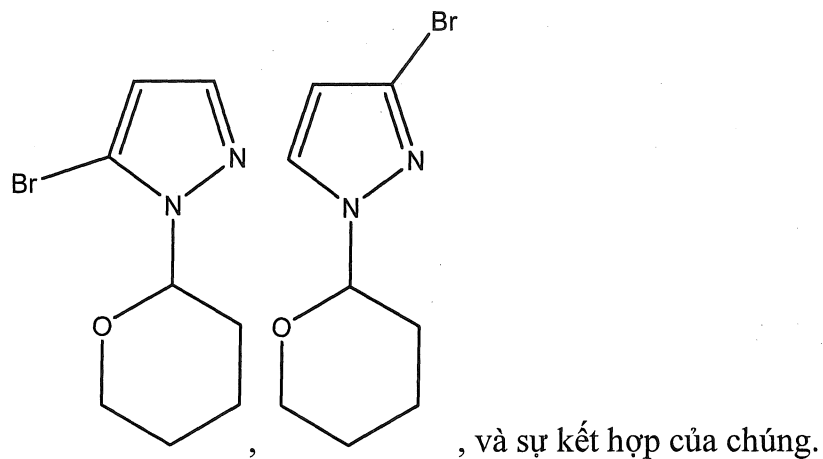
hợp chất có chứa kim loại; và

tùy ý bazơ amin thứ nhất; và

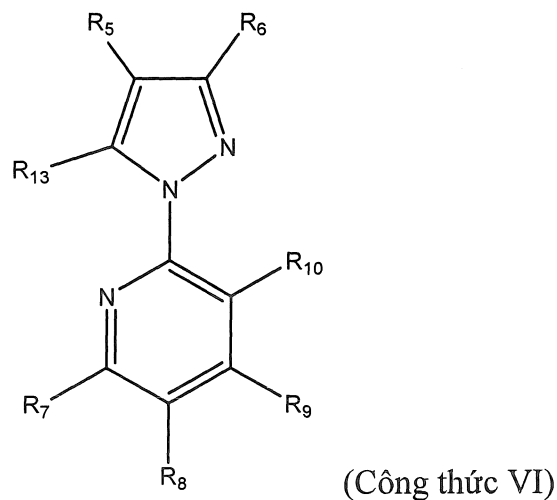
D) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với chất phản ứng halogen hóa.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó phương pháp này tạo ra hợp chất có công thức VIII được chọn từ



10. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức VI, trong đó

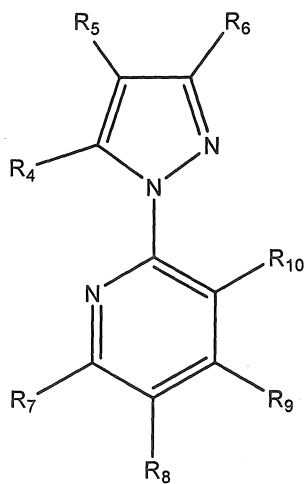


mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{13} là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức III, trong đó



(Công thức III)

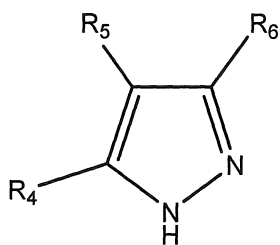
R_4 là hydro;

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức II, trong đó



(Công thức II)

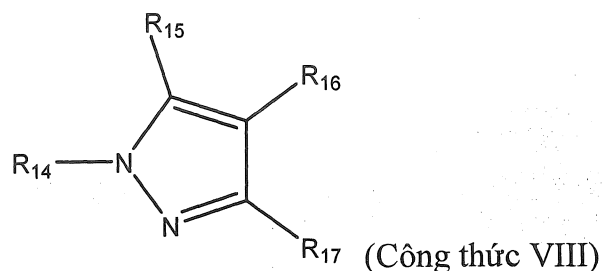
mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

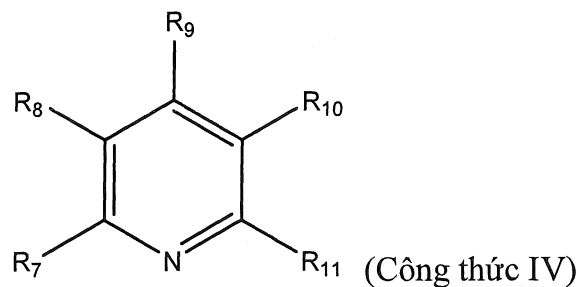
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

BB) dung môi; và

CC) axit; và

IIa) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

c) dung môi;

d) bazơ vô cơ; và

e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

B) dung môi;

C) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

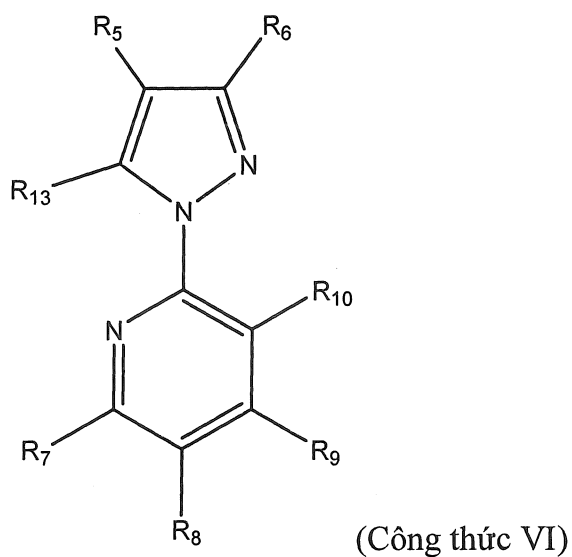
tùy ý bazơ amin thứ nhất;

D) tùy ý chất phụ gia; và

E) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất chứa carbonyl được chọn từ dimethylcarbonat, N,N-dimethylacetamid, carbon dioxit, và sự kết hợp của chúng.

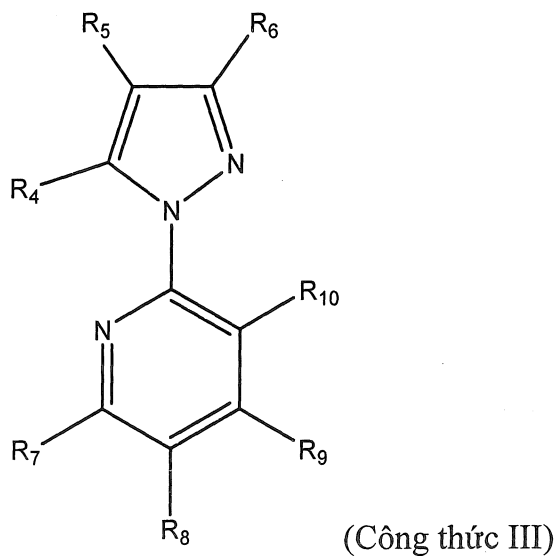
11. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức VI, trong đó



mỗi R₅-R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

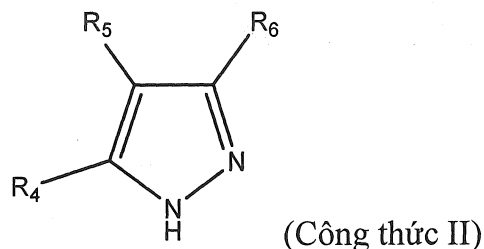
R₁₃ là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm bước

trộn hợp chất có Công thức III, dung môi, chất phản ứng bazơ, tùy ý chất phụ gia, và CO₂ đồng thời và tiếp đó cho hỗn hợp này phản ứng, trong đó hợp chất có Công thức III có cấu trúc



trong đó R_4 là hydro và mỗi R_5 - R_{10} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

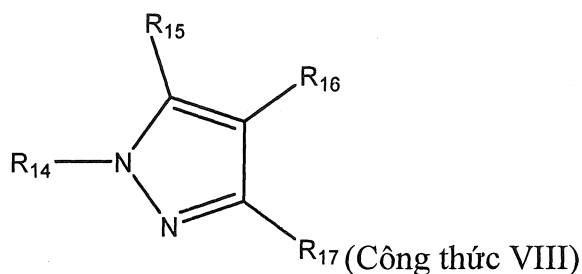
- i) tạo thành hỗn hợp có chứa
a) hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen; trong đó ít nhất một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

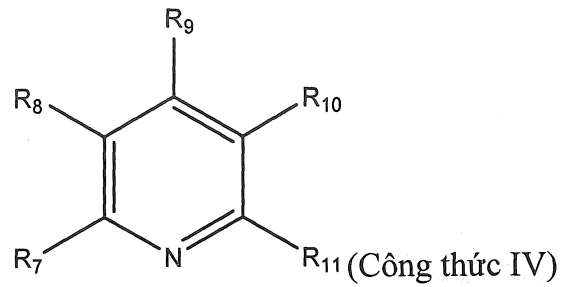
trong đó ít nhất một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

BB) dung môi; và

CC) axit; và

IIa) cho hỗn hợp này phản ứng;

- b) hợp chất có Công thức IV, trong đó

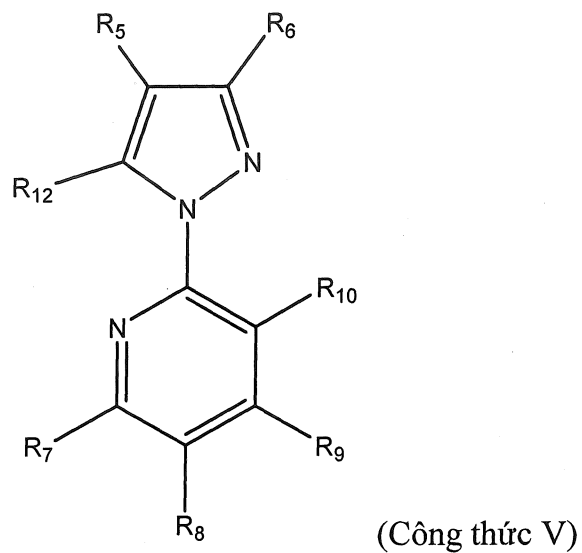


mỗi R₇-R₁₁ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

- c) dung môi;
- d) bazơ vô cơ; và
- e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng.

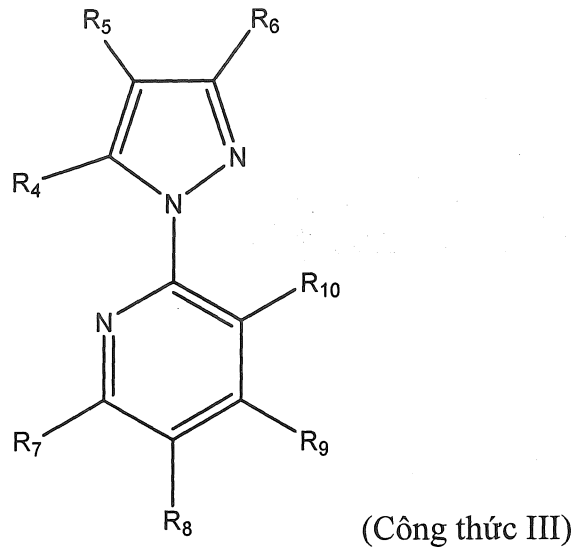
12. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức V, trong đó



mỗi R₅ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R₁₂ được chọn từ este, và nitril, phương pháp này bao gồm bước

- i) tạo thành hỗn hợp có chứa
 - a) hợp chất có Công thức III, trong đó



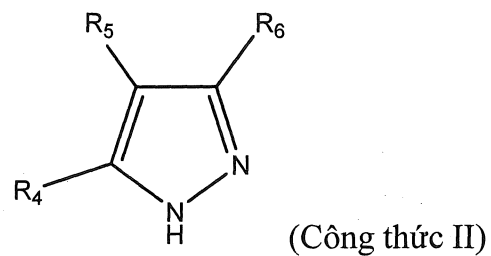
R₄ là hydro;

mỗi R₅ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức II, trong đó



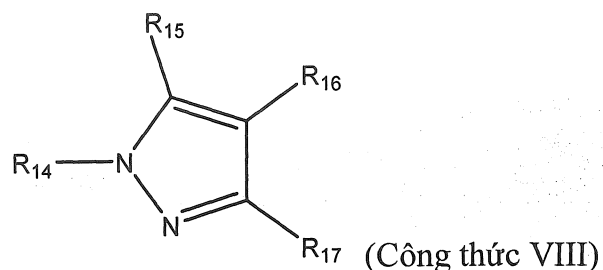
mỗi R₄, R₅, và R₆ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R₄, R₅, và R₆ là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R₁₄ được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R₁₅, R₁₆, và R₁₇ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

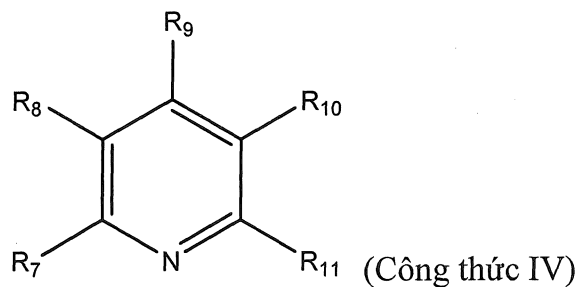
trong đó ít nhất là một trong số R₁₅, R₁₆, và R₁₇ là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi R₇ – R₁₁ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

CC) dung môi;

DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) dung môi;

c) bazơ có chứa

hợp chất có chứa kim loại; và

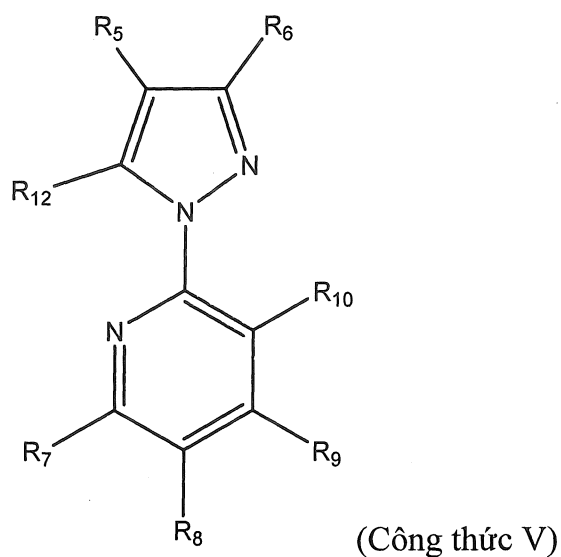
tùy ý bazơ amin thứ nhất;

d) tùy ý chất phụ gia; và

e) tùy ý bazơ amin thứ hai; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng với hợp chất hữu cơ được chọn từ dimethyl carbonat, N,N-dimethylaxetamid, và sự kết hợp của chúng.

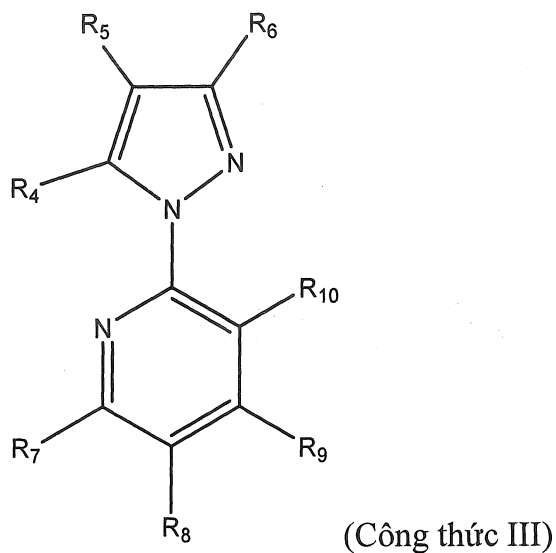
13. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức V, trong đó



mỗi R₅-R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R₁₂ là este, phương pháp này bao gồm bước

trộn hợp chất có Công thức III, dung môi, chất phản ứng bazơ, tùy ý chất phụ gia, và dimethyl carbonat đồng thời và tiếp đó cho hỗn hợp này phản ứng, trong đó hợp chất có Công thức III có cấu trúc

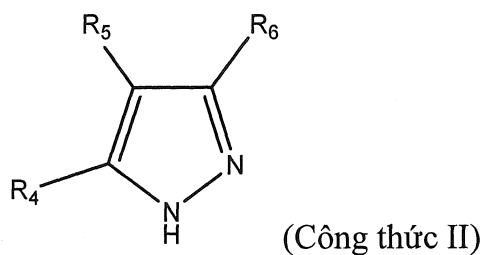


trong đó R₄ là hydro và mỗi R₅-R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức II, trong đó



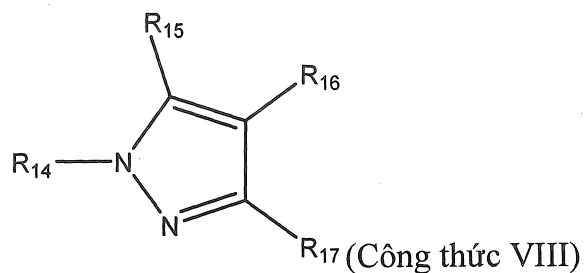
mỗi R₄, R₅, và R₆ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

trong đó ít nhất một trong số R₄, R₅, và R₆ là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

ia) tạo thành hỗn hợp có chứa

aa) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

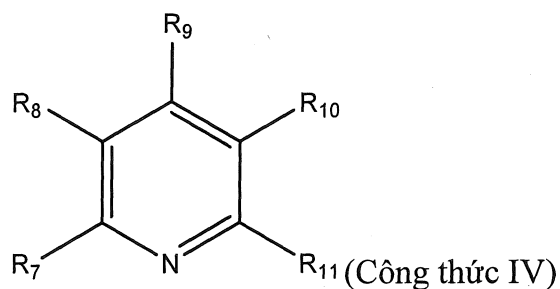
trong đó ít nhất một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

bb) dung môi; và

cc) axit; và

iiia) cho hỗn hợp này phản ứng;

BB) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi R_7 - R_{11} độc lập được chọn từ hydro và halogen;

CC) dung môi;

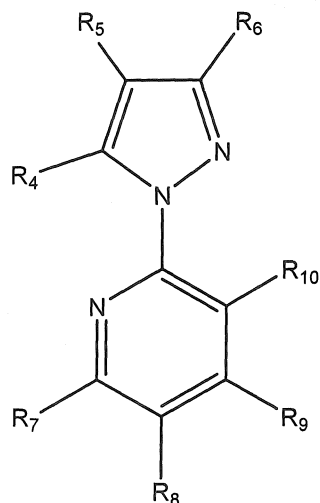
DD) bazơ vô cơ; và

EE) tùy ý chất phụ gia; và

IIA) cho hỗn hợp này phản ứng.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 10, hoặc 12, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất phản ứng Grignard.

15. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức III, trong đó



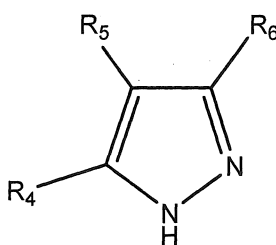
(Công thức III)

R_4 là hydro; và

mỗi $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen, phương pháp này bao gồm bước

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức II, trong đó



(Công thức II)

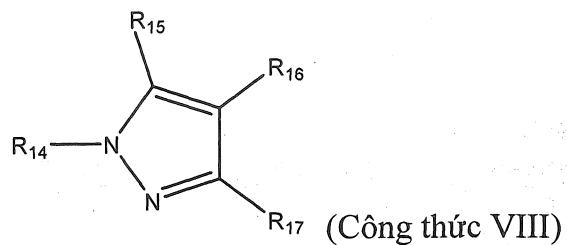
mỗi R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;

trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro; và

trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

IA) tạo thành hỗn hợp có chứa

AA) hợp chất có Công thức VIII, trong đó



R_{14} được chọn từ vòng cacbon được thế hoặc không được thế và dị vòng được thế hoặc không được thế; mỗi R_{15} , R_{16} , và R_{17} độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

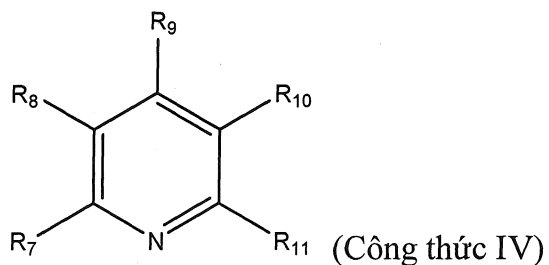
trong đó ít nhất là một trong số R_{15} , R_{16} , và R_{17} là halogen;

BB) dung môi; và

CC) axit; và

IIa) cho hỗn hợp này phản ứng;

b) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

c) dung môi;

d) bazơ vô cơ; và

e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng.