



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



1-0053860

-
- (21) 1-2022-02837 (22) 16/10/2020
(86) PCT/US2020/055897 16/10/2020 (87) WO/2021/076839 22/04/2021
(30) 62/916,840 18/10/2019 US; 62/982,248 27/02/2020 US
(45) 25/11/2025 452 (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) Yanchun CAO (CN); Xin LIU (CN); Jianhua MAO (US); Zhijian XU (CN).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

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

(21) 1-2022-02837

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp mới để tổng hợp axit 5-bromo-2-(3-cloropyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic từ pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol. Sáng chế còn đề cập đến chất trung gian phản ứng mới.

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

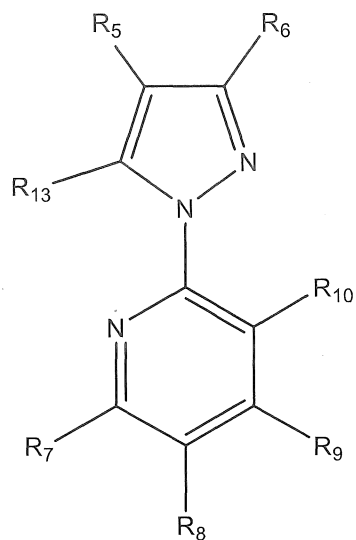
Quy trình thông thường để sản xuất axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic là đối tượng của một vài vấn đề quan tâm trong công nghiệp, chẳng hạn như khả năng xử lý, sự nguy hại đối với môi trường, chi phí cao, khả năng phản ứng của chất phản ứng, và thiết bị chuyên dụng cần thiết.

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 năng suất chung được cải thiện, chi phí giảm, nhu cầu tách dung môi trộn lẫn được loại bỏ, rác thải giảm, độ phức tạp hoạt động được đơn giản hóa, và mối nguy hiểm quy trình được làm giảm.

Phương pháp được bộc lộ tạo ra năng 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



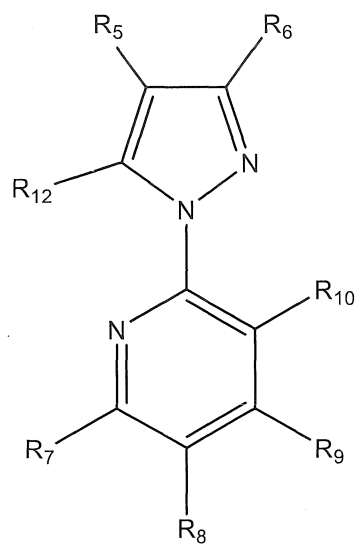
(Công thức VI)

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

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



(Công thức V)

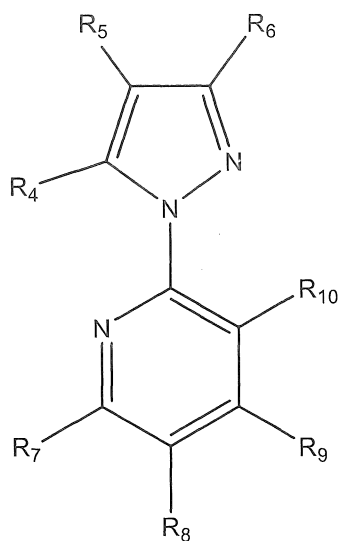
mỗi trong số R₅ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

R₁₂ 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



(Công thức III)

mỗi trong số R₄ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và trong đó ít nhất là một trong số R₄, R₅, và R₆ là hydro;

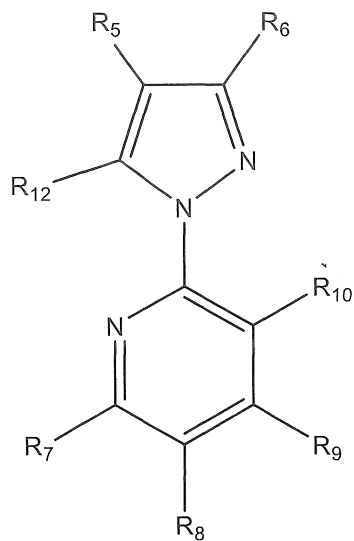
- b) dung môi thứ nhất;
- c) dung môi thứ hai;
- d) hợp chất có chứa kim loại; và
- e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng; 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 V, trong đó



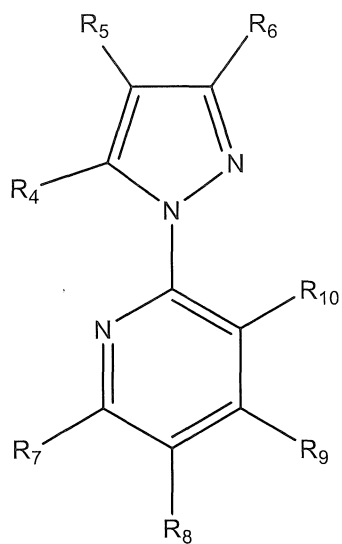
(Công thức V)

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

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức III, trong đó



(Công thức III)

R₄ là halogen; và

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

B) dung môi thứ nhất;

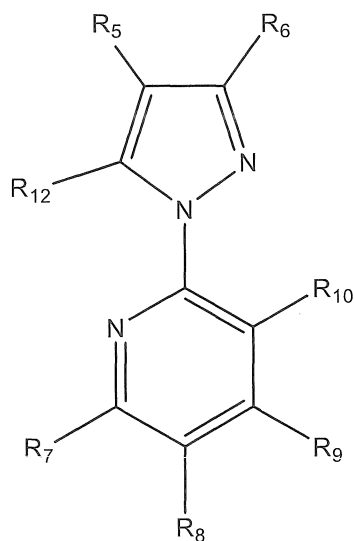
C) dung môi thứ hai;

D) hợp chất có chứa kim loại; và

E) tùy ý chất phụ gia; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

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



(Công thức V)

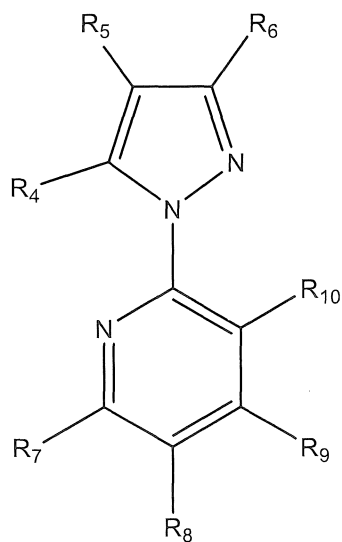
R₅ là hydro;

mỗi trong số R₆ và R₁₀ độc lập là halogen;

mỗi trong số R₇ – R₉ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R₁₂ là nitril.

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



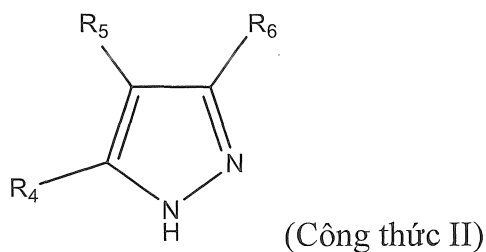
(Công thức III)

mỗi trong số R₄ – R₁₀ 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 các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức II, trong đó



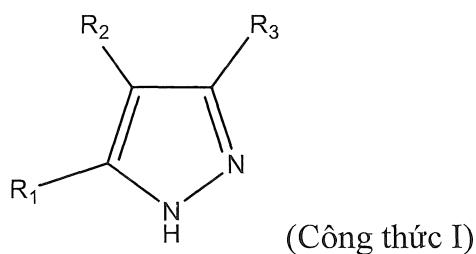
mỗi trong số R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;

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

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức I, trong đó



mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen;

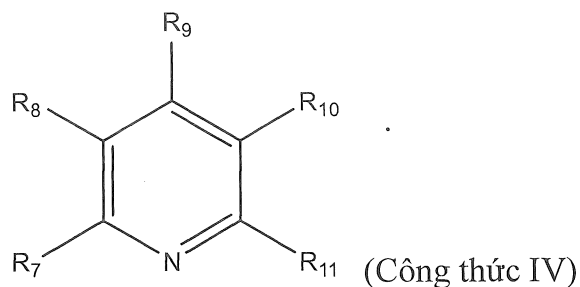
b) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

c) tác nhân khử; và

d) dung môi; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

B) hợp chất có Công thức IV, trong đó

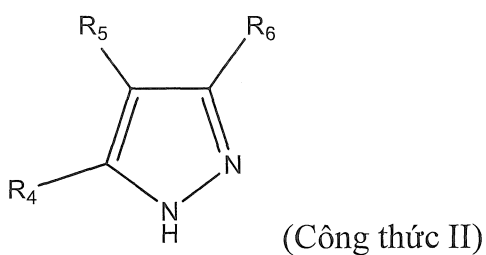


mỗi trong số $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

- C) dung môi;
- D) bazơ vô cơ; và
- E) tùy ý chất phụ gia; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

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

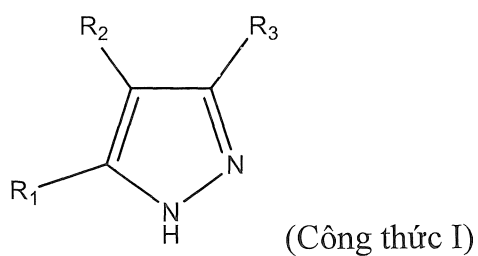


mỗi trong số R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro, phương pháp này bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức I, trong đó



mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen; và

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

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

- a) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- b) chất phản ứng halogen hóa;
- c) nước;
- d) tùy ý dung môi; và
- e) tùy ý bazơ vô cơ; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

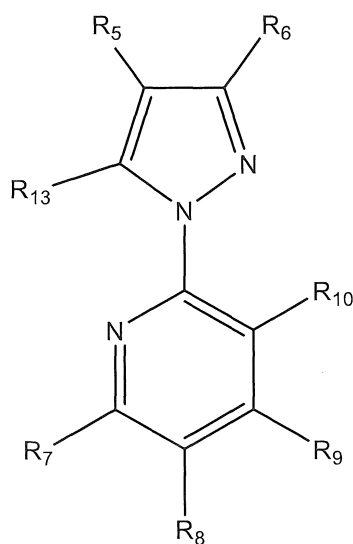
B) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

C) tác nhân khử; và

D) dung môi; 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



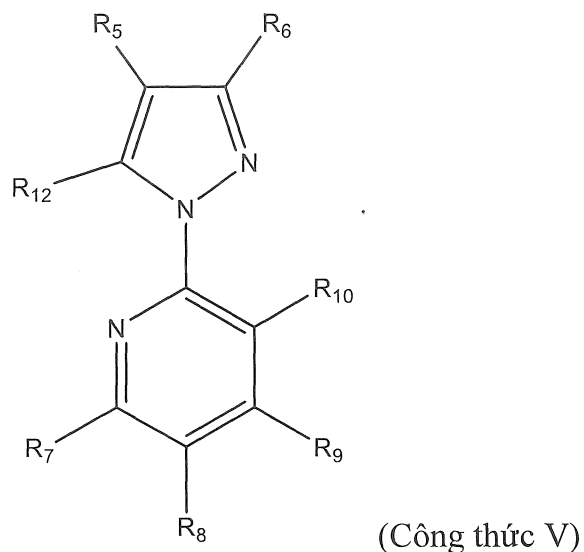
(Công thức VI)

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

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



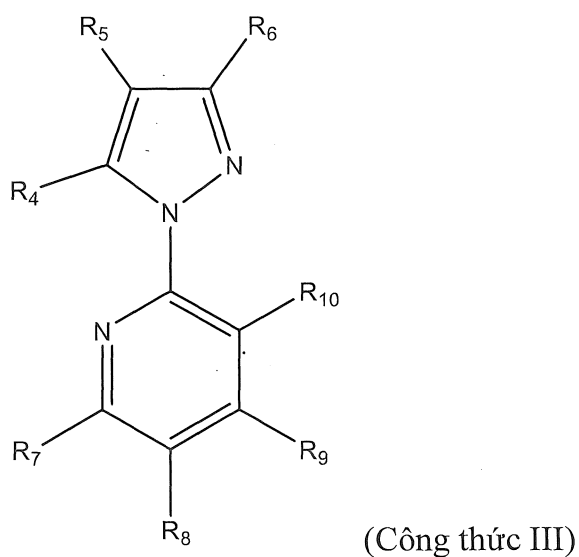
mỗi trong số $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

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



mỗi trong số $R_4 - R_{10}$ 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;

b) chất phản ứng xyanua;

c) dung môi;

d) hợp chất có chứa kim loại; và

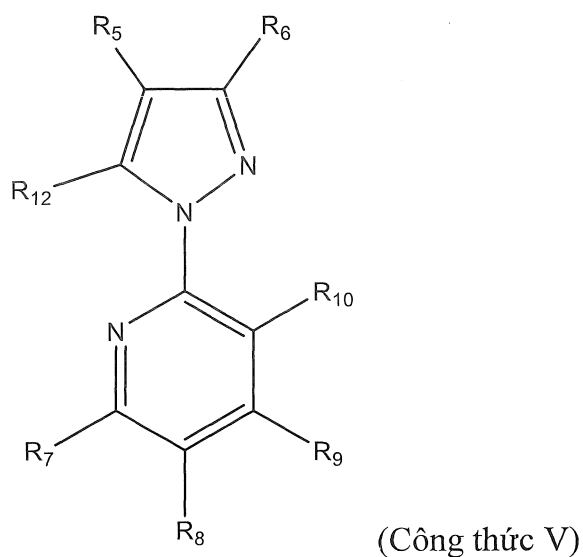
e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng; và

B) 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 V, trong đó

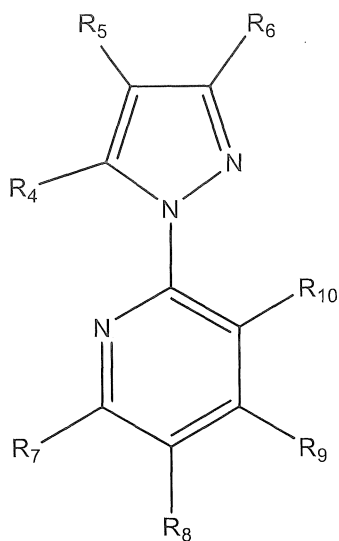


mỗi trong số $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức III, trong đó



(Công thức III)

R₄ là halogen; và

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

B) chất phản ứng xyanua;

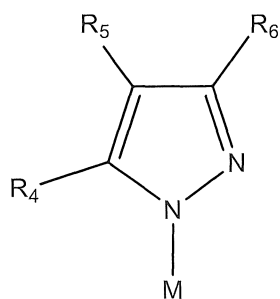
C) dung môi;

D) hợp chất có chứa kim loại; và

E) tùy ý chất phụ gia; 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 II-A, trong đó



(Công thức II-A)

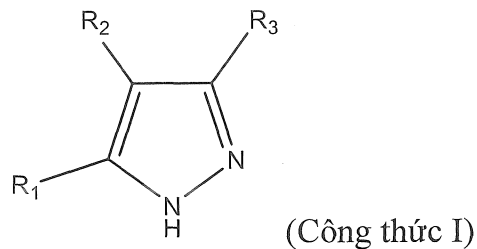
M được chọn từ kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ;

mỗi trong số 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 các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức I, trong đó



mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen; và

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

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;

b) chất phản ứng halogen hóa;

c) nước;

d) tùy ý dung môi; và

e) tùy ý bazơ vô cơ; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

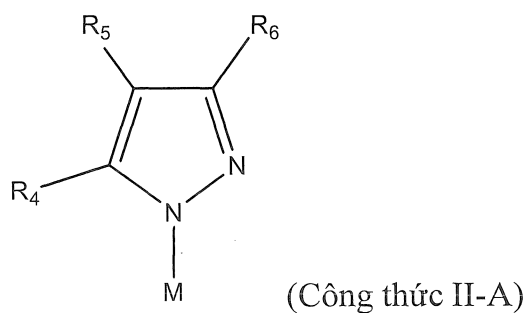
B) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

C) tác nhân khử; và

D) dung môi; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức II-A, trong đó



M được chọn từ kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ;
mỗi trong số 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.

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 xác định 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 phosphat.

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, NBS, và 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin.

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

xycloalkyl) 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 ($\text{-C}\equiv\text{N}$).

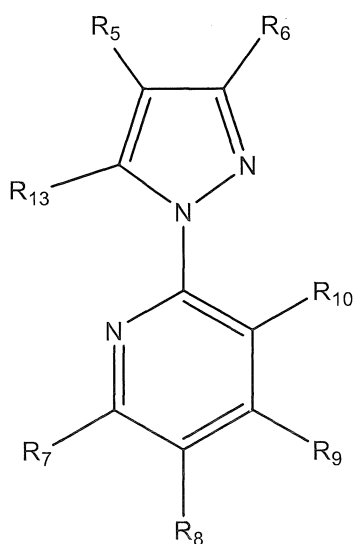
Thuật ngữ "axit carboxylic" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức có chứa liên kết axit carboxylic (C(=O)-OH).

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.

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

Các phương án của sáng chế này bao gồm:

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



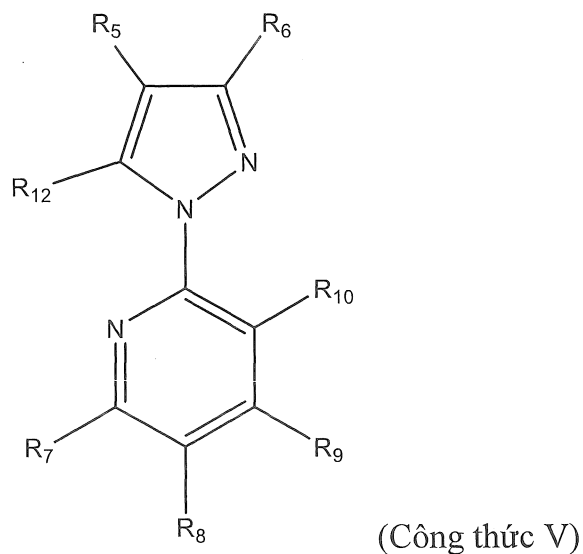
(Công thức VI)

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

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



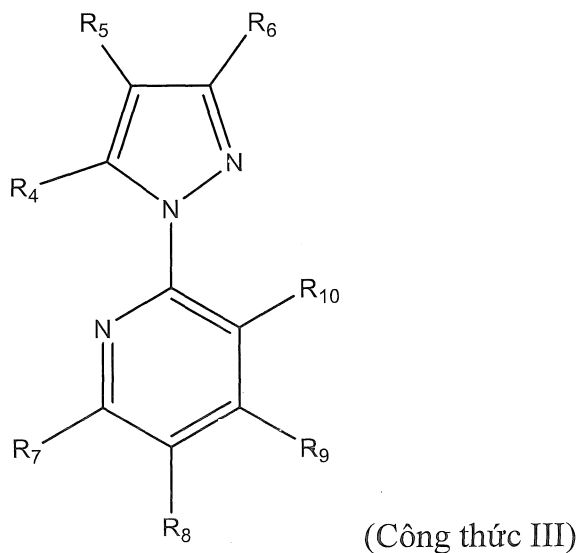
mỗi trong số $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

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



mỗi trong số $R_4 - R_{10}$ 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;

- b) dung môi thứ nhất;
- c) dung môi thứ hai;
- d) hợp chất có chứa kim loại; và
- e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng; 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 này 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 được chọn từ chất phản ứng Grignard, và hợp chất chứa lithi.

Phương án 7. Phương pháp theo phương án 6, trong đó chất phản ứng Grignard được chọn từ MeMgCl , $i\text{PrMgCl}$, $i\text{PrMgBr}$, EtMgCl , và sự kết hợp của chúng.

Phương án 8. Phương pháp theo phương án 7, trong đó chất phản ứng Grignard là $i\text{PrMgBr}$.

Phương án 9. Phương pháp theo phương án 6, trong đó hợp chất chứa lithi là $n\text{BuLi}$.

Phương án 10. Phương pháp theo phương án 1, trong đó dung môi thứ nhất được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 11. Phương pháp theo phương án 10, trong đó dung môi thứ nhất là THF.

Phương án 12. Phương pháp theo phương án 1, trong đó dung môi thứ hai được chọn từ dimetyl carbonat, N,N-dimetyaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 13. Phương pháp theo phương án 12, trong đó dung môi thứ hai là dimetyl carbonat.

Phương án 14. Phương pháp theo phương án 1, trong đó bước ii) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 60 °C.

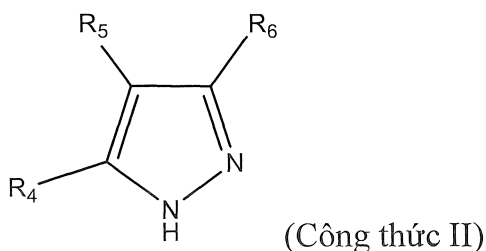
Phương án 15. Phương pháp theo phương án 14, trong đó bước ii) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 30 °C.

Phương án 16. Phương pháp theo phương án 1, trong đó mỗi R₄, R₅, và R₆ của Công thức III độc lập là hydro.

Phương án 17. Phương pháp theo phương án 1, 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

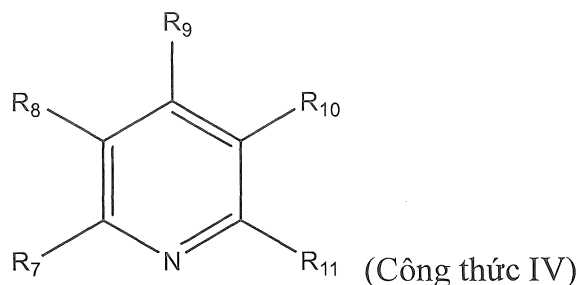
A) hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi trong số 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;

B) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi trong số $R_7 - R_{11}$ 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 18. Phương pháp theo phương án 17, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, natri carbonat, kali phosphat, natri metoxit dạng bột, kali t-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 19. Phương pháp theo phương án 17, trong đó dung môi được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, NMP, sulfolan, triglyme, diglyme và sự kết hợp của chúng.

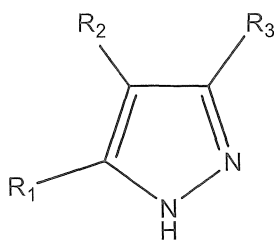
Phương án 20. Phương pháp theo phương án 17, trong đó chất phụ gia được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 21. Phương pháp theo phương án 17, 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 22. Phương pháp theo phương án 17, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 140 °C đến khoảng 200 °C.

Phương án 23. Phương pháp theo phương án 17, trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

- I) tạo thành hỗn hợp có chứa
 - A) hợp chất có Công thức I, trong đó



(Công thức I)

mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen;

B) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

C) tác nhân khử; và

D) dung môi; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 24. Phương pháp theo phương án 23, trong đó dung môi được chọn từ axit axetic, nước, toluen, p-diclorobenzen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, sulfolan, N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), và sự kết hợp của chúng.

Phương án 25. Phương pháp theo phương án 23, trong đó tác nhân khử được chọn từ natri sulfit, natri bisulfit, natri hyposulfit, natri thiosulfat, natri hydrosulfua, natri sulfat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 26. Phương pháp theo phương án 23, trong đó chất phản ứng khử halogen được chọn từ natri iodua, iot, kali iodua, tetra-n-butyl amoni iodua, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 27. Phương pháp theo phương án 23, trong đó bước II) của phương pháp này 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 28. Phương pháp theo phương án 23, trong đó hợp chất có Công thức I được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;

B) chất phản ứng halogen hóa;

C) nước; và

D) tùy ý dung môi; và

E) tùy ý bazơ vô cơ; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 29. Phương pháp theo phương án 28, trong đó chất phản ứng halogen hóa có chứa

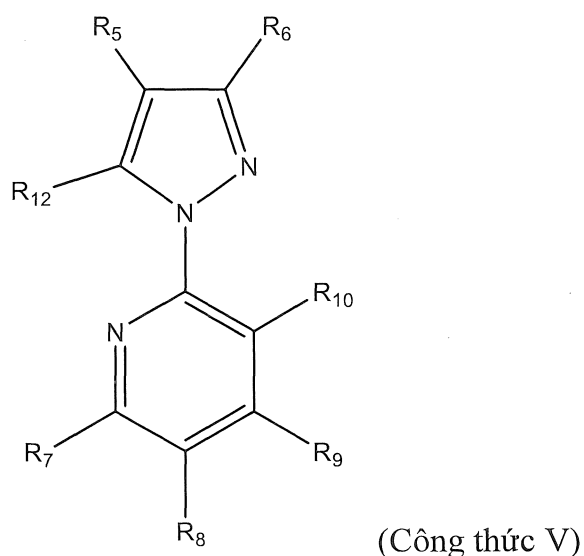
A) chất phản ứng được chọn từ hydro bromua, brom, N-bromosuccinimit, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, natri bromua, kali bromua, và sự kết hợp của chúng; và

B) tùy ý hydro peroxit.

Phương án 30. Phương pháp theo phương án 28, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, dung dịch natri hydroxit, natri axetat dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 31. Phương pháp theo phương án 28, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 70 °C.

Phương án 32. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức V, trong đó

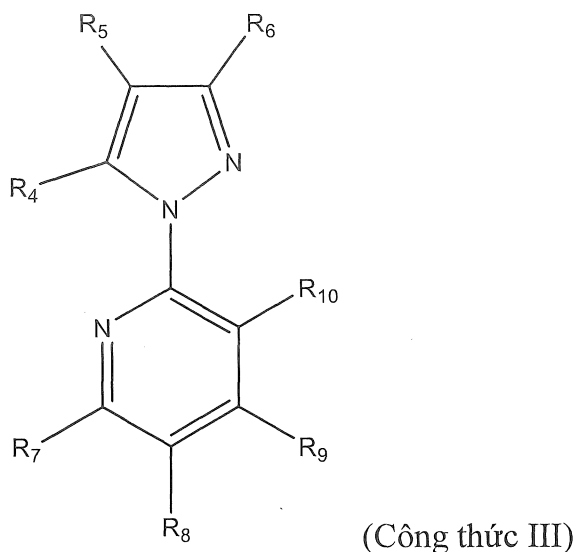


mỗi trong số $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức III, trong đó



R₄ là halogen; và

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

B) dung môi thứ nhất;

C) dung môi thứ hai;

D) hợp chất có chứa kim loại; và

E) tùy ý chất phụ gia; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 33. Phương pháp theo phương án 32, trong đó hợp chất có chứa kim loại được chọn từ chất phản ứng Grignard và hợp chất chứa lithi.

Phương án 34. Phương pháp theo phương án 33, trong đó chất phản ứng Grignard được chọn từ MeMgCl, *i*PrMgCl, *i*PrMgBr, EtMgCl, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 35. Phương pháp theo phương án 34, trong đó chất phản ứng Grignard là *i*PrMgBr.

Phương án 36. Phương pháp theo phương án 33, trong đó hợp chất chứa lithi là *n*BuLi.

Phương án 37. Phương pháp theo phương án 32, trong đó dung môi thứ nhất được chọn từ THF, toluen, 1,4-dioxan, Me-THF, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 38. Phương pháp theo phương án 37, trong đó dung môi thứ nhất là THF.

Phương án 39. Phương pháp theo phương án 32, trong đó dung môi thứ hai được chọn từ dimethyl carbonat, N,N-dimetyaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

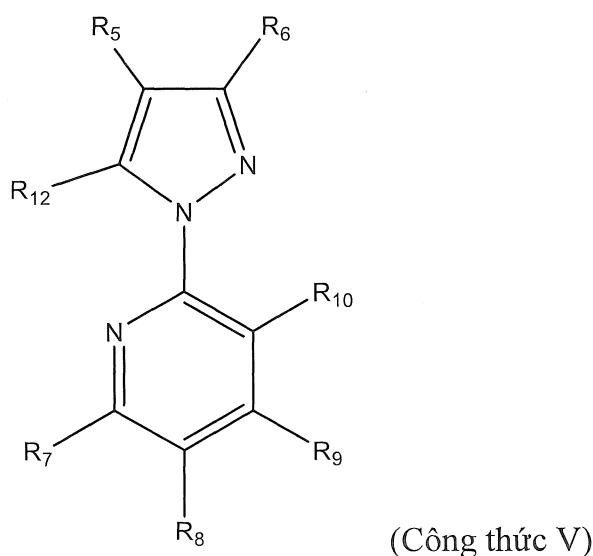
Phương án 40. Phương pháp theo phương án 39, trong đó dung môi thứ hai là dimethyl carbonat.

Phương án 41. Phương pháp theo phương án 32, trong đó bước II) của phương pháp này là 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 42. Phương pháp theo phương án 41, trong đó bước II) của phương pháp này 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 43. Phương pháp theo phương án 32, trong đó mỗi R₄, R₅, và R₆ của Công thức III độc lập là hydro.

Phương án 44. Hợp chất có Công thức V, trong đó



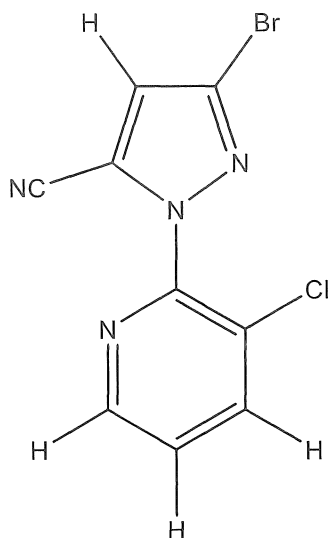
R₅ là hydro;

mỗi trong số R₆ và R₁₀ độc lập là halogen;

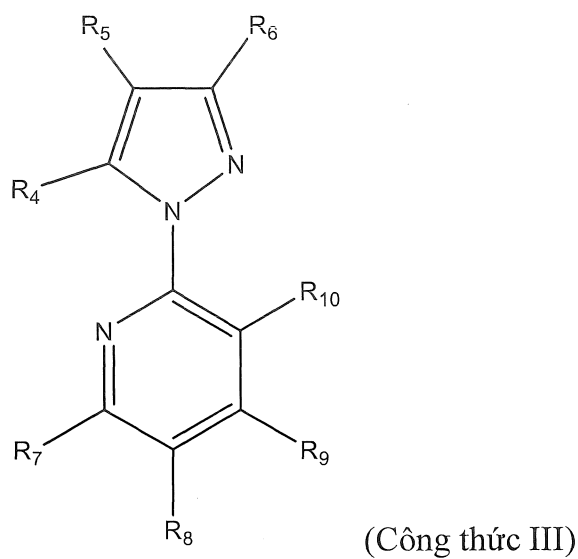
mỗi trong số R₇ – R₉ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R₁₂ là nitril.

Phương án 45. Hợp chất theo phương án 44, trong đó hợp chất này là



Phương án 46. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức III, trong đó

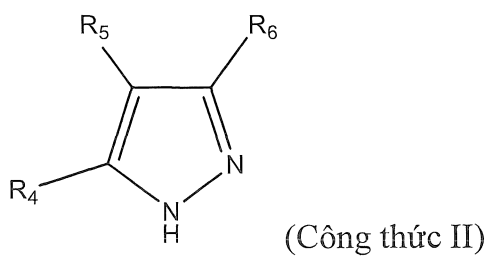


mỗi trong số $R_4 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

trong đó ít nhất là một trong số R_4 , R_5 , và R_6 là hydro, phương pháp này bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức II, trong đó

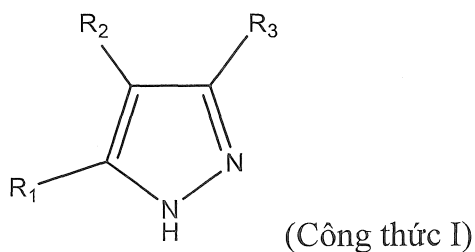


mỗi trong số R_4 , R_5 , và R_6 độc lập được chọn từ hydro và halogen;

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

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

a) hợp chất có Công thức I, trong đó



mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen;

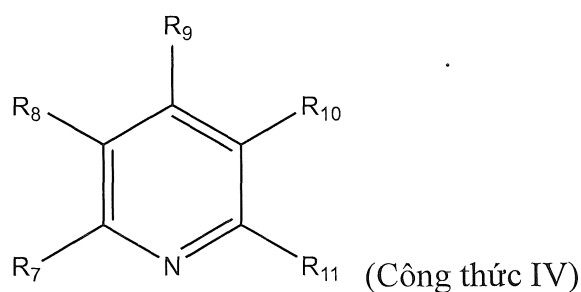
b) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

c) tác nhân khử; và

d) dung môi; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

B) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi trong số $R_7 - R_{11}$ 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 47. Phương pháp theo phương án 46, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, natri carbonat, kali phosphat, natri metoxit dạng bột, kali t-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 48. Phương pháp theo phương án 46, trong đó dung môi C) được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, NMP, sulfolan, diglyme, triglyme và sự kết hợp của chúng.

Phương án 49. Phương pháp theo phương án 46, trong đó chất phụ gia được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 50. Phương pháp theo phương án 49, 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 51. Phương pháp theo phương án 46, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 140 °C đến khoảng 200 °C.

Phương án 52. Phương pháp theo phương án 46, trong đó dung môi d) được chọn từ axit axetic, nước, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 53. Phương pháp theo phương án 46, trong đó tác nhân khử được chọn từ natri sulfit, natri bisulfit, natri hyposulfit, natri thiosulfat, natri hydrosulfua, natri sulfat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 54. Phương pháp theo phương án 46, trong đó chất phản ứng khử halogen được chọn từ natri iodua, iot, kali iodua, tetra-n-butyl amoni iodua, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 55. Phương pháp theo phương án 46, trong đó bước ii) của phương pháp này 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 56. Phương pháp theo phương án 46, trong đó hợp chất có Công thức I được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) chất phản ứng halogen hóa;
- C) nước; và
- D) tùy ý dung môi; và
- E) tùy ý bazơ vô cơ; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

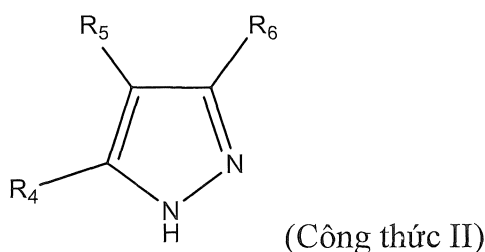
Phương án 57. Phương pháp theo phương án 56, trong đó chất phản ứng halogen hóa có chứa

- A) chất phản ứng được chọn từ hydro bromua, brom, N-bromosuccinimit, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, natri bromua, kali bromua, và sự kết hợp của chúng; và
- B) tùy ý hydro peroxit.

Phương án 58. Phương pháp theo phương án 56, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, dung dịch natri hydroxit, natri axetat dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 59. Phương pháp theo phương án 56, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 70 °C.

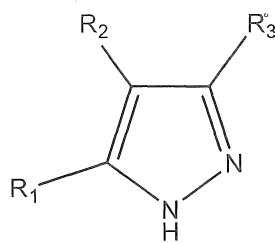
Phương án 60. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi trong số 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 các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) hợp chất có Công thức I, trong đó



(Công thức I)

mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen; và

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

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

- a) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- b) chất phản ứng halogen hóa;
- c) nước; và
- d) tùy ý dung môi; và
- e) tùy ý bazơ vô cơ; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

B) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

C) tác nhân khử; và

D) dung môi; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 61-I. Phương pháp theo phương án 60, trong đó dung môi trong d) được chọn từ alkan, ete, dung môi đã halogen hóa, este, nước, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi đã halogen hóa được chọn từ diclorometan, metylen clorua, trichloroetylen, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi este được chọn từ butyl axetat, sec-butyl axetat, tert-butyl axetat, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi là dung môi ete được chọn từ metyl tert-butyl ete (MTBE), dietyl ete (Et₂O), và sự kết hợp của chúng.

Phương án 61-II. Phương pháp theo phương án 60, trong đó dung môi D) được chọn từ axit axetic, nước, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 62. Phương pháp theo phương án 60, trong đó tác nhân khử được chọn từ natri sulfit, natri bisulfit, natri hyposulfit, natri thiosulfat, natri hydrosulfua, natri sulfat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 63. Phương pháp theo phương án 60, trong đó chất phản ứng khử halogen được chọn từ natri iodua, iot, kali iodua, tetra-n-butyl amoni iodua, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 64. Phương pháp theo phương án 60, trong đó bước II) của phương pháp này 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 65. Phương pháp theo phương án 60, trong đó chất phản ứng halogen hóa có chứa

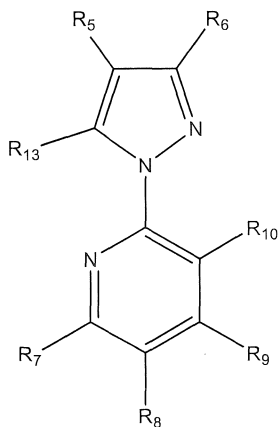
A) chất phản ứng được chọn từ hydro bromua, brom, N-bromosuccinimit, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, natri bromua, kali bromua, và sự kết hợp của chúng; và

B) tùy ý hydro peroxit.

Phương án 66. Phương pháp theo phương án 60, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, dung dịch natri hydroxit, natri axetat dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 67. Phương pháp theo phương án 60, trong đó bước ii) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 70 °C.

Phương án 68. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức VI, trong đó



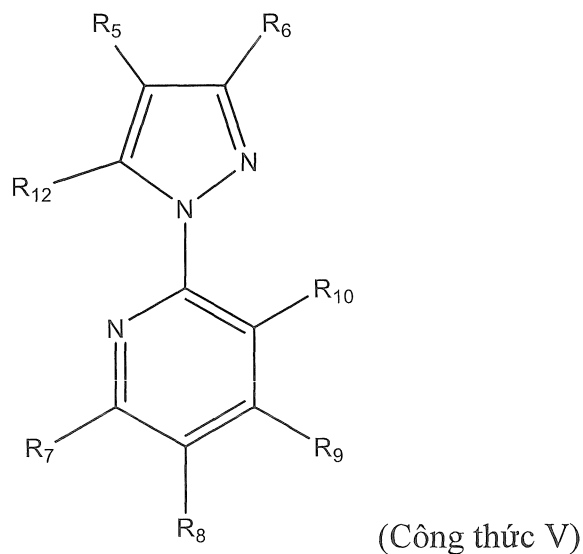
(Công thức VI)

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

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



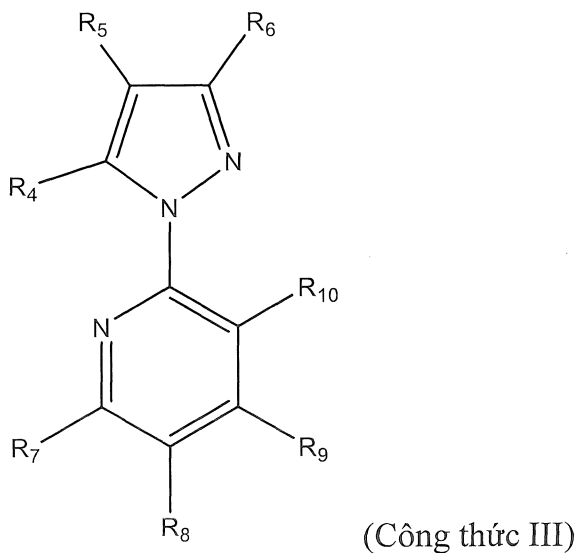
mỗi trong số $R_5 - R_{10}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

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



mỗi trong số $R_4 - R_{10}$ 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;

- b) chất phản ứng xyanua;
- c) dung môi;
- d) hợp chất có chứa kim loại; và
- e) tùy ý chất phụ gia; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng; và

B) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 69. Phương pháp theo phương án 68, trong đó axit được chọn từ H_2SO_4 , HCl , và sự kết hợp của chúng.

Phương án 70. Phương pháp theo phương án 68, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng $50\text{ }^{\circ}C$ đến khoảng $100\text{ }^{\circ}C$.

Phương án 71. Phương pháp theo phương án 68, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Phương án 72. Phương pháp theo phương án 71, trong đó chất xúc tác kim loại chuyển tiếp là đồng (I) iodua.

Phương án 73. Phương pháp theo phương án 68, trong đó chất phản ứng xyanua được chọn từ natri xyanua, đồng(I) xyanua, kẽm xyanua, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 74. Phương pháp theo phương án 73, trong đó chất phản ứng xyanua là natri xyanua.

Phương án 75. Phương pháp theo phương án 68, trong đó dung môi được chọn từ N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), axetonitril, diglyme, triglyme, etylen glycol, propylen glycol, etanol, isobutanol, và rượu và sulfolan, dimetyl carbonat, N,N-dimetyaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 76. Phương pháp theo phương án 75, trong đó dung môi là N,N-dimetyaxetamit hoặc diglyme.

Phương án 77. Phương pháp theo phương án 68, trong đó bước ii) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 120 °C đến khoảng 150 °C.

Phương án 78. Phương pháp theo phương án 77, trong đó bước ii) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 130 °C đến khoảng 140 °C.

Phương án 79. Phương pháp theo phương án 68, trong đó chất phụ gia được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

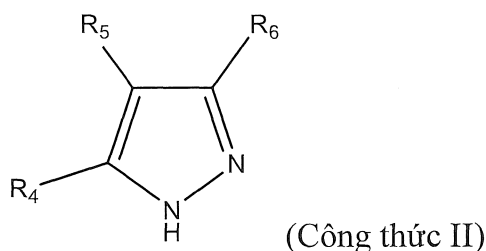
Phương án 80. Phương pháp theo phương án 79, trong đó chất phụ gia là kali iodua.

Phương án 81. Phương pháp theo phương án 68, trong đó mỗi R₄, R₅, và R₆ của Công thức III độc lập là hydro.

Phương án 82. Phương pháp theo phương án 68, 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

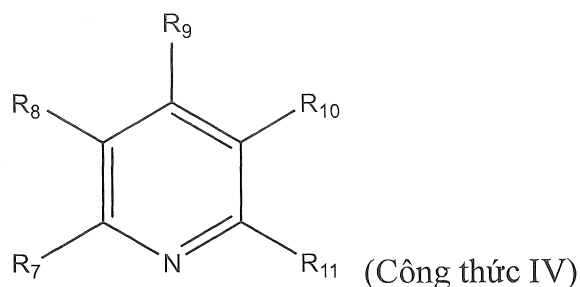
A) hợp chất có Công thức II, trong đó



mỗi trong số 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;

B) hợp chất có Công thức IV, trong đó



mỗi trong số $R_7 - R_{11}$ 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 83. Phương pháp theo phương án 82, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, kali carbonat, kali phosphat, natri metoxit dạng bột, kali t-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 84. Phương pháp theo phương án 82, trong đó dung môi được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, và sự kết hợp của chúng.

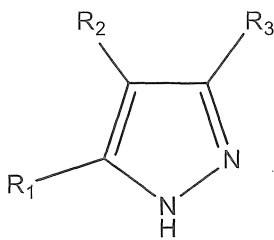
Phương án 85. Phương pháp theo phương án 82, trong đó chất phụ gia được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 86. Phương pháp theo phương án 85, 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 87. Phương pháp theo phương án 82, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 140 °C đến khoảng 200 °C.

Phương án 88. Phương pháp theo phương án 82, trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

- I) tạo thành hỗn hợp có chứa
 - A) hợp chất có Công thức I, trong đó



(Công thức I)

mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen;

B) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

C) tác nhân khử; và

D) dung môi; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 89. Phương pháp theo phương án 88, trong đó dung môi được chọn từ axit axetic, nước, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 90. Phương pháp theo phương án 88, trong đó tác nhân khử được chọn từ natri sulfit, natri bisulfit, natri hyposulfit, natri thiosulfat, natri hydrosulfua, natri sulfat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 91. Phương pháp theo phương án 88, trong đó chất phản ứng khử halogen được chọn từ natri iodua, iot, kali iodua, tetra-n-butyl amoni iodua, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 92. Phương pháp theo phương án 88, trong đó bước II) của phương pháp này 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 93. Phương pháp theo phương án 88, trong đó hợp chất có Công thức I được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;

B) chất phản ứng halogen hóa;

C) nước; và

D) tùy ý dung môi; và

E) tùy ý bazơ vô cơ; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 94. Phương pháp theo phương án 93, trong đó chất phản ứng halogen hóa có chứa

A) chất phản ứng được chọn từ hydro bromua, brom, N-bromosuccinimit, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, natri bromua, kali bromua, và sự kết hợp của chúng; và

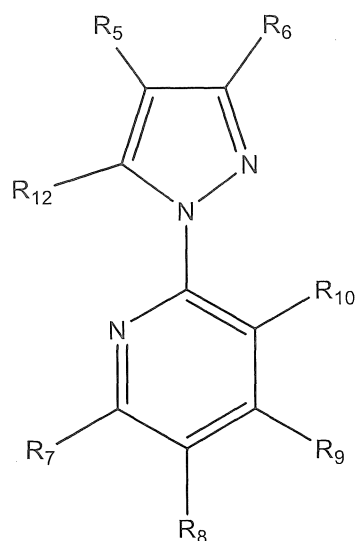
B) tùy ý hydro peroxit.

Phương án 95. Phương pháp theo phương án 93, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, dung dịch natri hydroxit, natri axetat dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 95-I. Phương pháp theo phương án 93, trong đó dung môi được chọn từ alkan, ete, dung môi đã halogen hóa, este, nước, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi đã halogen hóa được chọn từ diclorometan, metylen clorua, trichloroetylen, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi este được chọn từ butyl axetat, sec-butyl axetat, tert-butyl axetat, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi là dung môi ete được chọn từ metyl tert-butyl ete (MTBE), dietyl ete (Et₂O), và sự kết hợp của chúng.

Phương án 96. Phương pháp theo phương án 93, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 70 °C.

Phương án 97. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức V, trong đó



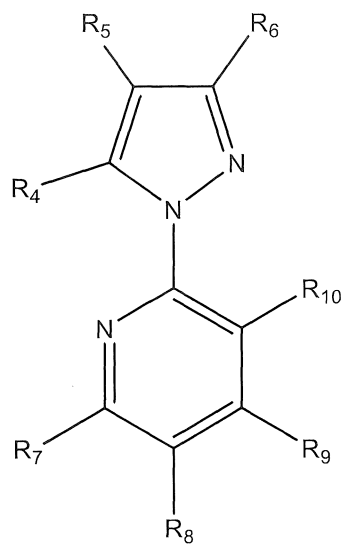
(Công thức V)

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

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

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức III, trong đó



(Công thức III)

R₄ là halogen; và

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

B) chất phản ứng xyanua;

C) dung môi;

D) hợp chất có chứa kim loại; và

E) tùy ý chất phụ gia; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 98. Phương pháp theo phương án 97, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Phương án 99. Phương pháp theo phương án 98, trong đó chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được chọn từ đồng (I) iodua, đồng (I) bromua, đồng (I) oxit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 100. Phương pháp theo phương án 99, trong đó chất xúc tác kim loại chuyển tiếp là đồng (I) iodua.

Phương án 101. Phương pháp theo phương án 97, trong đó chất phản ứng xyanua được chọn từ natri xyanua, đồng(I) xyanua, kẽm xyanua, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 102. Phương pháp theo phương án 101, trong đó chất phản ứng xyanua là natri xyanua.

Phương án 103. Phương pháp theo phương án 97, trong đó dung môi được chọn từ N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), axetonitril, diglyme, triglyme, etylen glycol, propylen glycol, etanol, isobutanol, và rượu và sulfolan, dimetyl carbonat, N,N-dimetyaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 104. Phương pháp theo phương án 103, trong đó dung môi là N,N-dimetyaxetamit hoặc diglyme.

Phương án 105. Phương pháp theo phương án 97, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 120 °C đến khoảng 150 °C.

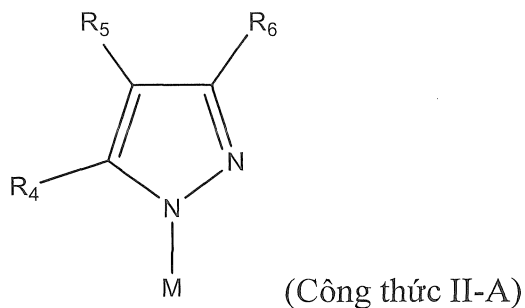
Phương án 106. Phương pháp theo phương án 105, trong đó bước II) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 130 °C đến khoảng 140 °C.

Phương án 107. Phương pháp theo phương án 97, trong đó chất phụ gia được chọn từ kali iodua, chất xúc tác chuyển pha, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 108. Phương pháp theo phương án 107, trong đó chất phụ gia là kali iodua.

Phương án 109. Phương pháp theo phương án 97, trong đó mỗi R_4 , R_5 , và R_6 của Công thức III độc lập là hydro.

Phương án 110. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II-A, trong đó



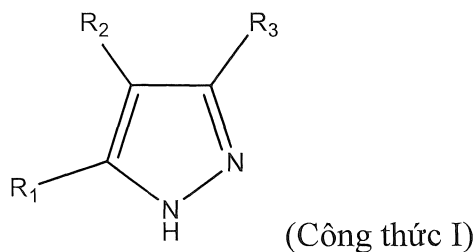
M được chọn từ kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ;

mỗi trong số 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 các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức I, trong đó



mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen; và

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

i) tạo thành hỗn hợp có chứa

- a) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- b) chất phản ứng halogen hóa;
- c) nước; và
- d) tùy ý bazơ vô cơ; và

ii) cho hỗn hợp này phản ứng;

B) tùy ý chất phản ứng khử halogen;

C) tác nhân khử; và

D) dung môi; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

Phương án 111-I. Phương pháp theo phương án 60, trong đó dung môi trong d) được chọn từ alkan, ete, dung môi đã halogen hóa, este, nước, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi đã halogen hóa được chọn từ diclorometan, metylen clorua, trichloroetylen, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi este được chọn từ butyl axetat, sec-butyl axetat, tert-butyl axetat, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi là dung môi ete được chọn từ metyl tert-butyl ete (MTBE), dietyl ete (Et₂O), và sự kết hợp của chúng.

Phương án 111-II. Phương pháp theo phương án 110, trong đó dung môi D) được chọn từ axit axetic, nước, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 112. Phương pháp theo phương án 110, trong đó tác nhân khử được chọn từ natri sulfít, natri bisulfít, natri hyposulfít, natri thiosulfat, natri hydrosulfua, natri sulfat, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 113. Phương pháp theo phương án 110, trong đó chất phản ứng khử halogen được chọn từ natri iodua, iot, kali iodua, tetra-n-butyl amoni iodua, và sự kết hợp của chúng.

Phương án 114. Phương pháp theo phương án 110, trong đó bước II) của phương pháp này 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 115. Phương pháp theo phương án 110, trong đó chất phản ứng halogen hóa có chứa

A) chất phản ứng được chọn từ hydro bromua, brom, N-bromosuccinimit, 1,3-dibromo-5,5-dimetylhyldantoin, natri bromua, kali bromua, và sự kết hợp của chúng; và

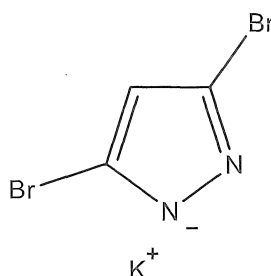
B) tùy ý hydro peroxit.

Phương án 116. Phương pháp theo phương án 110, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, dung dịch natri hydroxit, natri axetat dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

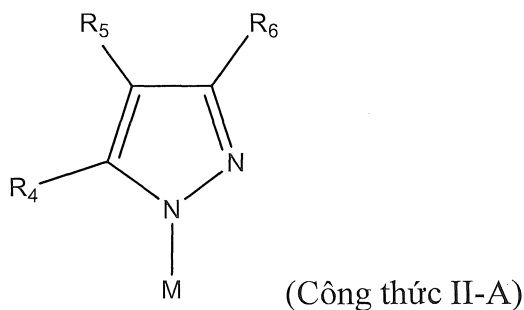
Phương án 117. Phương pháp theo phương án 110, trong đó bước ii) của phương pháp này là cho hỗn hợp này phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 70 °C.

Phương án 118. Phương pháp theo phương án 110, trong đó M được chọn từ lithi, natri, kali, canxi, và magie.

Phương án 119. Phương pháp theo phương án 110, trong đó hợp chất có Công thức II-A là



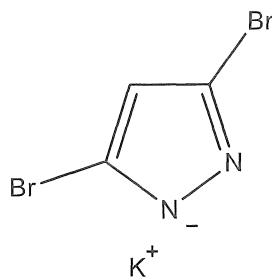
Phương án 120. Hợp chất có Công thức II-A, trong đó



M được chọn từ kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ;

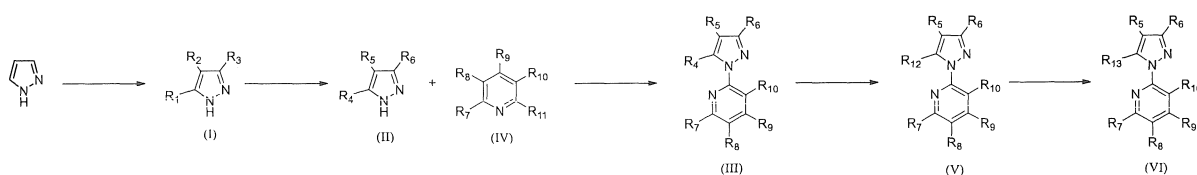
mỗi trong số R₄, R₅, và R₆ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và trong đó ít nhất là một trong số R₄, R₅, và R₆ là hydro.

Phương án 121. Hợp chất theo điểm 120, trong đó hợp chất này là



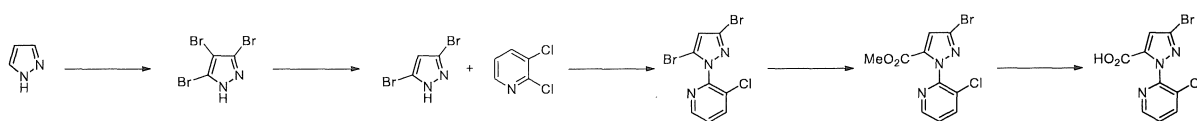
Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VI được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 1. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 1.



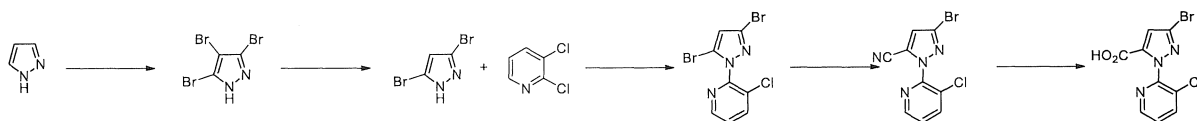
Theo một khía cạnh, axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2.



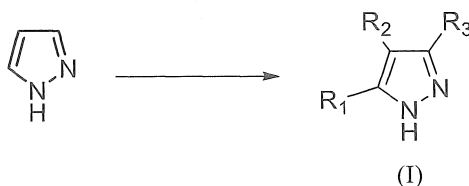
Theo một khía cạnh, axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3.



Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức I được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 4. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

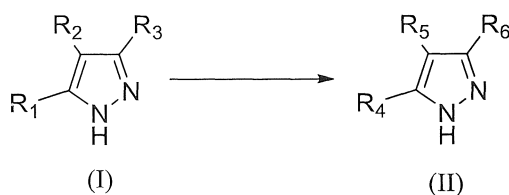
Sơ đồ 4.



Khía cạnh này bao gồm bước cho phản ứng pyrazol với chất phản ứng halogen hóa trong nước, và tùy ý dung môi và còn tùy ý với sự có mặt của bazơ vô cơ. Theo một phương án, chất phản ứng halogen hóa được chọn từ hydro peroxit/HBr, brom (Br_2), N-bromosuccinimit, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, hydro peroxit/NaBr, hydro peroxit/KBr, hydro peroxit/ Br_2 , và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng halogen hóa là hydro peroxit/HBr. Theo một phương án, bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, dung dịch natri hydroxit, natri axetat dạng bột, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác không có bazơ. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 70°C . Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 30°C . Theo phương án khác nữa, dung môi được chọn từ alkan, ete, dung môi đã halogen hóa, este, nước, và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi là dung môi ete được chọn từ methyl tert-butyl ete (MTBE), diethyl ete (Et_2O), và sự kết hợp của chúng.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 5. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 5.

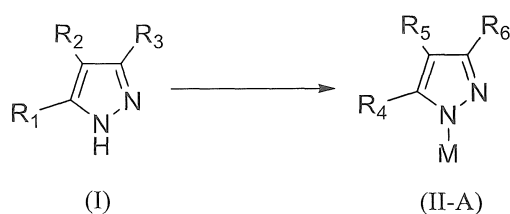


Khía cạnh này bao gồm bước cho phản ứng hợp chất có Công thức I với chất phản ứng khử halogen trong dung môi với sự có mặt của tác nhân khử. Theo một phương án, dung môi được chọn từ dung môi thơm, dung môi thơm đã halogen hóa, và sự kết hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi được chọn từ axit axetic, nước, toluen, N,N-dimethylformamit (DMF), N,N-dimethylaxetamit (DMAc), N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), sulfolan và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là N,N-dimethylaxetamit (DMAc). Theo phương án khác nữa, dung môi là sulfolan. Theo một

phương án, chất phản ứng khử halogen được chọn từ natri iodua, iot, kali iodua, tetra-n-butyl amoni iodua (TBAI), và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng khử halogen là kali iodua. Theo một phương án, tác nhân khử được chọn từ natri sulfit, natri bisulfit, natri hyposulfit, natri thiosulfat, natri hydrosulfua, natri sulphat, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, tác nhân khử là natri sulfit. Theo một phương án, 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 160 °C đến khoảng 180 °C.

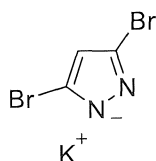
Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức II-A được điều chế theo phương pháp được thể hiện bằng Sơ đồ 6. Các nhóm R như được xác định ở chỗ bất kỳ trong bản mô tả này.

Sơ đồ 6.



Theo một phương án, hợp chất có Công thức II-A là muối kim loại của Công thức II. Theo một phương án, liên kết giữa M và N là liên kết ion. Theo một phương án, M được chọn từ kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ. Theo một phương án, M được chọn từ lithi, natri, và kali. Theo phương án khác, M là kali. Theo phương án khác, M được chọn từ canxi và magie.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức II-A là

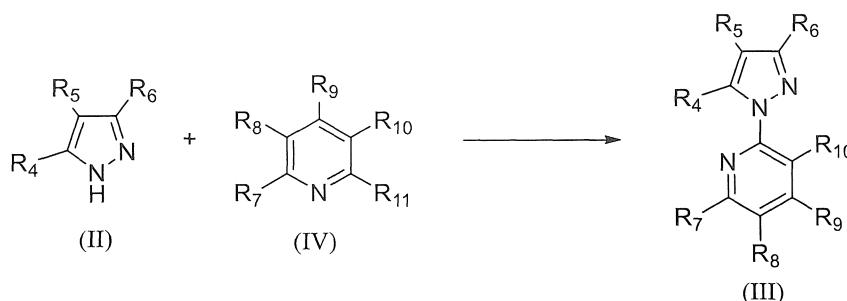


Khía cạnh này bao gồm bước cho phản ứng hợp chất có Công thức I với chất phản ứng khử halogen trong dung môi với sự có mặt của tác nhân khử. Theo một phương án, dung môi được chọn từ dung môi thơm, dung môi thơm đã halogen hóa, và sự kết hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi được chọn từ axit axetic, nước, toluen, N,N-dimetylformamit (DMF), N,N-dimetylaxetamit (DMAc), N-metyl-2-pyrolidon

(NMP), sulfolan và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là N,N-dimetylaxetamit (DMAc). Theo phương án khác nữa, dung môi là sulfolan. Theo một phương án, chất phản ứng khử halogen được chọn từ natri iodua, iot, kali iodua, tetra-n-butyl amoni iodua (TBAI), và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng khử halogen là kali iodua. Theo một phương án, tác nhân khử được chọn từ natri sulfit, natri bisulfit, natri hyposulfit, natri thiosulfat, natri hydrosulfua, natri sulphat, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, tác nhân khử là natri sulfit. Theo một phương án, 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 160 °C đến khoảng 180 °C.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức III 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.

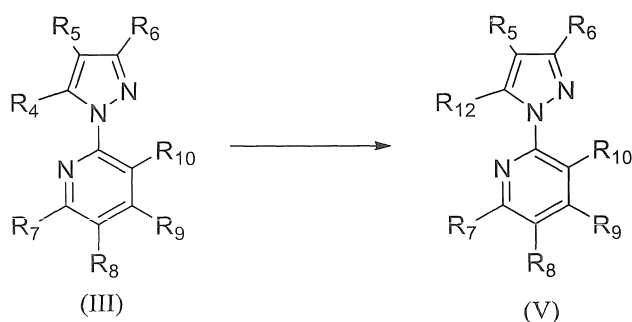


Khía cạnh này bao gồm bước trộn hợp chất có Công thức II với hợp chất có Công thức IV trong dung môi với sự có mặt của bazơ vô cơ và tùy ý chất phụ gia. Theo một phương án, bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, natri carbonat, kali carbonat, kali phosphat natri metoxit dạng bột, kali *t*-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng. Theo một phương án, bazơ vô cơ là natri carbonat. Theo một phương án, dung môi được chọn từ toluen, N,N-dimetylformamit (DMF), N,N-dimetylaxetamit (DMAc), N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), sulfolan, diglyme, triglyme và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là N,N-dimetyl-axetamit (DMAc). Theo phương án khác nữa, dung môi là sulfolan. Theo một phương án, chất phụ gia là chất xúc tác pha được chọn từ butyl amoni clorua (TBAC), tetra butyl amoni bromua (TBAB), aliquat-336, 18-crown-6, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất xúc tác pha là 18-crown-6. Theo phương án khác, chất phụ gia là kali iodua.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 140 °C đến khoảng 200 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 155 °C đến khoảng 175 °C.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức V 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.

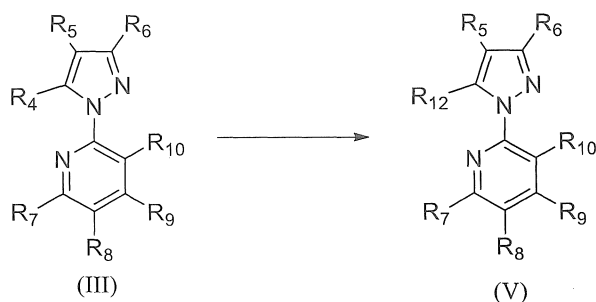
Sơ đồ 8.



Khía cạnh này bao gồm bước 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, chất phản ứng bazơ được chọn từ MeMgCl, *i*PrMgCl, *i*PrMgBr, EtMgCl, *n*BuLi, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng bazơ là *i*PrMgBr. Theo một phương án, dung môi được chọn từ tetrahydrofuran (THF), toluen, 1,4-dioxan, 2-metyltetrahydrofuran (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 60 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 °C đến khoảng 30°C.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức V 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.

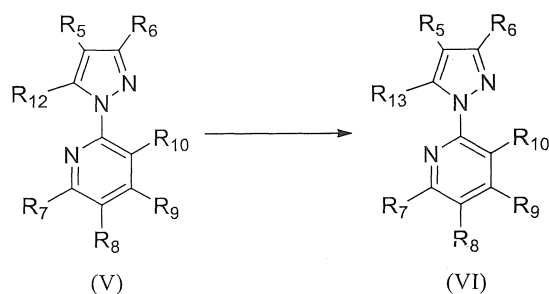
Sơ đồ 9.



Khía cạnh này bao gồm bước trộn hợp chất có Công thức III với chất phản ứng xyanua trong dung môi phân cực, không proton như N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), axetonitril, diglyme, triglyme, etylen glycol, propylen glycol, etanol, isobutanol, và rượu và sulfolan, dimetyl carbonat, N,N-dimetyaxetamid, và sự kết hợp của chúng. Theo một khía cạnh, dung môi là diglyme với sự có mặt của muối đồng và tùy ý chất phụ gia. Theo một phương án, chất phản ứng xyanua được chọn từ natri xyanua, kali xyanua, đồng(I) xyanua, kẽm xyanua, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, chất phản ứng xyanua là natri xyanua. Theo một phương án, muối đồng được chọn từ đồng (I) iodua, đồng (I) bromua, đồng (I) oxit, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, muối đồng là đồng (I) iodua. Theo một phương án, chất phụ gia là kali iodua. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 120 °C đến khoảng 150 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 130 °C đến khoảng 140 °C.

Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức VI 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.

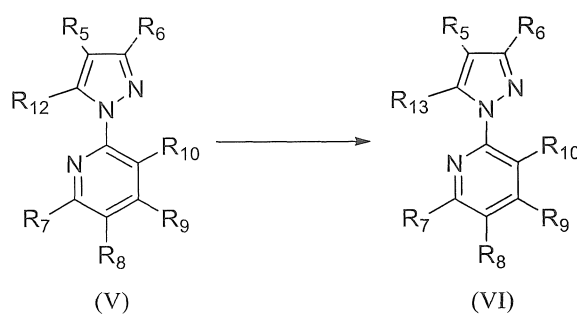


Khía cạnh này bao gồm bước cho phản ứng hợp chất có Công thức V với dung dịch hydroxit kim loại trong nước. Theo một phương án, hydroxit kim loại được chọn từ hydroxit kiềm, hydroxit kim loại kiềm thổ, và sự kết hợp của chúng. Theo một phương

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 60 °C đến khoảng 80 °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 cho phản ứng 3-bromo-1-(3-cloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carbonitril với sự có mặt của dung dịch axit chứa nước. Theo một phương án, axit được chọn từ H₂SO₄ đặc, HCl, và sự kết hợp của chúng. Theo phương án khác, axit là H₂SO₄. Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 100 °C. Theo phương án khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng 75 °C đến khoảng 85 °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. Hydro peroxit/HBr làm chất phản ứng halogen hóa.

Nạp 34 gam pyrazol và 505,8 g dung dịch hydro bromua 48% vào bình phản ứng. Bổ sung từng giọt 170 gam hydro peroxit 30% ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 2 giờ. Kiểm soát nhiệt độ phản ứng ở 0-30 °C. Sau phản ứng, sản phẩm được kết tủa dưới dạng chất rắn, và sau đó đập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri sulfit 10%. Sau khi lọc và làm khô, thu được 142 g độ tinh khiết cao (95%, Diện tích LC) của 3,4,5-tribromo-1H-pyrazol.

Ví dụ 2. Brom/natri hydroxit làm chất phản ứng halogen hóa.

Hòa tan 34 gam pyrazol trong nước và sau đó bổ sung natri hydroxit ở nhiệt độ 0 °C để thu được muối pyrazol natri tương ứng. Tiếp theo, bổ sung từng giọt 239,7 g brom ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 2 giờ. Kiểm soát nhiệt độ phản ứng ở 20-40 °C. Sau phản ứng, sản phẩm được kết tủa dưới dạng chất rắn, và sau đó đập tắt hỗn hợp phản ứng bằng natri sulfit 10%. Sau khi lọc và làm khô, thu được 147 g độ tinh khiết cao (98%, Diện tích LC) của 3,4,5-tribromo-1H-pyrazol.

Ví dụ 3. Kali iodua/natri sulfit làm chất phản ứng khử halogen.

Cho 100 gam 3,4,5-tribromo-1H-pyrazol, 1,1 g KI, và 62 g Na₂SO₃ trong 300 ml DMAc phản ứng ở nhiệt độ 160-180 °C trong thời gian 5 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc hỗn hợp phản ứng, và sau đó chưng cất DMAc ra trong chân không. Tiếp theo, bổ sung nước vào sản phẩm thô. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút. Sản phẩm, 3,5-dibromo-1H-pyrazol, được kết tủa dưới dạng chất rắn. Sau khi lọc và làm khô, thu được 68 g độ tinh khiết cao (98%, Diện tích LC) của 3,5-dibromo-1H-pyrazol.

Ví dụ 4. Phản ứng liên hợp.

Cho 22,6 gam 3,5-dibromo-1H-pyrazol và 4,2 g NaOH phản ứng với sự có mặt của toluen ở nhiệt độ 150-160 °C. Loại bỏ nước bằng cách chưng cất đồng sôi dưới nhiệt độ hồi lưu để thu được muối 3,5-dibromo-1H-pyrazol natri tương ứng. Sau đó, bổ sung

DMAc và 15,5 g 2,3-dicloropyridin và cho hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ 150-170 °C trong nồi hấp để tạo ra 3-cloro-2-(3,5-dibromo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin. Sau phản ứng, lọc hỗn hợp phản ứng. Có thể sử dụng dung dịch DMAc chứa 3-cloro-2-(3,5-dibromo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin trong các bước tiếp theo.

Ví dụ 5. Phản ứng với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Bổ sung 0,95 gam CuI, 3,32 g KI, và 5,4 g NaCN vào dung dịch của 33,8 g 3-cloro-2-(3,5-dibromo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin trong DMAc ở nhiệt độ 10-25 °C. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 130-140 °C trong thời gian 6 giờ để hoàn thành phản ứng. Chung cất DMAc ra trong chân không. Bổ sung toluen và khuấy trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, lọc dung dịch và loại bỏ toluen trong chân không. Sau khi lọc và làm khô, thu được 23,2 g (94%, Diện tích LC) của 3-bromo-1-(3-cloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carbonitril.

Ví dụ 6. Axit hóa.

Hòa tan 28,4 gam độ tinh khiết cao (94%, Diện tích LC) 3-bromo-1-(3-cloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carbonitril trong dung dịch H₂SO₄ 50% và nạp vào bình thót cổ. Gia nhiệt hỗn hợp lên 80-85 °C và giữ ở nhiệt độ trong thời gian 3-4 giờ để hoàn thành phản ứng. Sử dụng dung dịch NaOH để điều chỉnh độ pH đến giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 9 đến khoảng 10 để làm kết tủa muối natri của axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic tương ứng. Sau đó sử dụng H₂SO₄ để điều chỉnh độ pH đến giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 2 để làm kết tủa axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic. Sau khi lọc và làm khô, thu được 28,6 g (98%, Diện tích LC) của axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic.

Ví dụ 7. Phản ứng với sự có mặt của chất phản ứng Grignard.

Bổ sung 33,7 gam 3-cloro-2-(3,5-dibromo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin được hòa tan trong THF sau đó iPrMgCl ở nhiệt độ 0 °C để thu được muối magie của 3-cloro-2-(3,5-dibromo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin tương ứng. Sau 2,5 giờ, bổ sung từng giọt 52,0 g DMC ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Kiểm soát nhiệt độ phản ứng ở 20-40 °C. Sau phản ứng, chung cất THF và DMC ra dưới áp suất giảm, và sau đó đập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước. Tiếp theo, bổ sung toluen. Sau khi tách và cô, thu được

33 g độ tinh khiết cao (90%, Diện tích LC) của methyl 3-bromo-1-(3-cloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat.

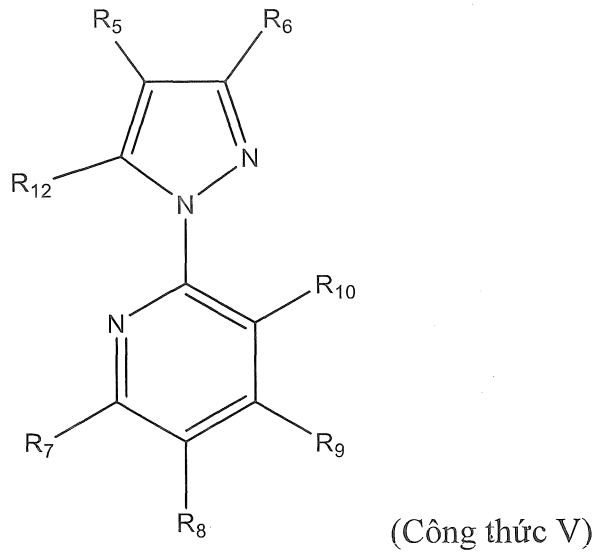
Ví dụ 8. Thủy phân.

Nạp 33 gam độ tinh khiết cao (90%, Diện tích LC) của methyl 3-bromo-1-(3-cloropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat, 12 g dung dịch NaOH 33%, và 90 g toluen vào bình thốt cổ và gia nhiệt hỗn hợp lên 80-85 °C và giữ ở nhiệt độ trong thời gian 1-2 giờ để hoàn thành phản ứng. Sử dụng H₂SO₄ để điều chỉnh độ pH đến giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 2 để làm kết tủa axit 5-bromo-2-(3-cloro-pyridin-2-yl)-2H-pyrazol-3-carboxylic.

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức V, trong đó



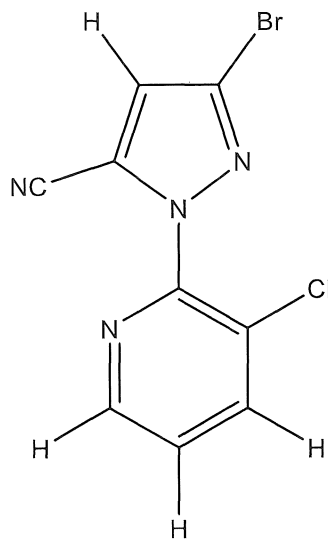
R_5 là hydro;

mỗi trong số R_6 và R_{10} độc lập là halogen;

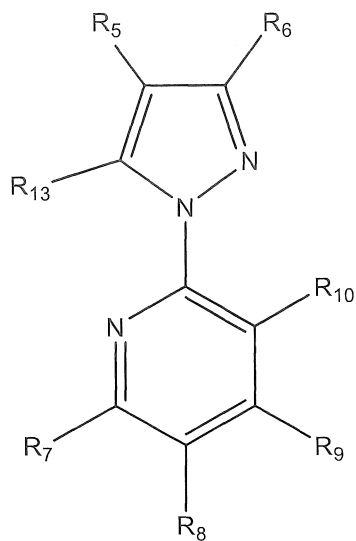
mỗi trong số $R_7 - R_9$ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và

R_{12} là nitril.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là



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

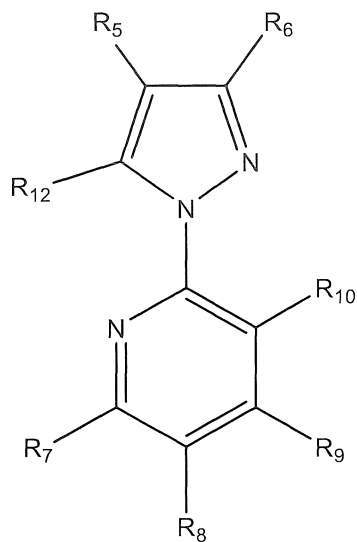


(Công thức VI)

mỗi trong số R₅ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và R₁₃ là axit hữu cơ, phương pháp này bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

A) hợp chất có Công thức V, trong đó



(Công thức V)

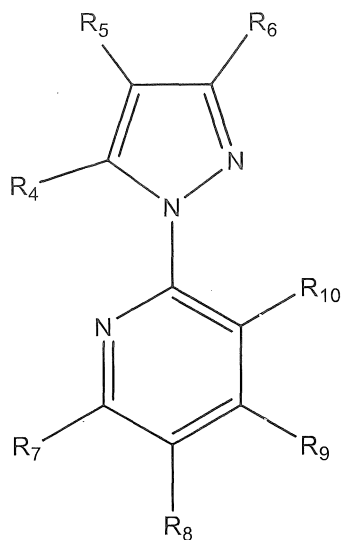
mỗi trong số R₅ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen;

R₁₂ là 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



(Công thức III)

mỗi trong số R₄ – R₁₀ độc lập được chọn từ hydro và halogen; và trong đó ít nhất là một trong số R₄, R₅, và R₆ là hydro;

b) chất phản ứng xyanua;

c) dung môi;

d) hợp chất có chứa kim loại; và

e) tùy ý chất phụ gia; và

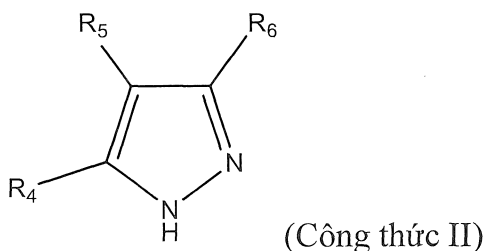
ii) cho hỗn hợp này phản ứng; và

B) axit; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó hợp chất có Công thức III được điều chế bằng cách 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,

trong đó hợp chất có Công thức II có cấu trúc sau

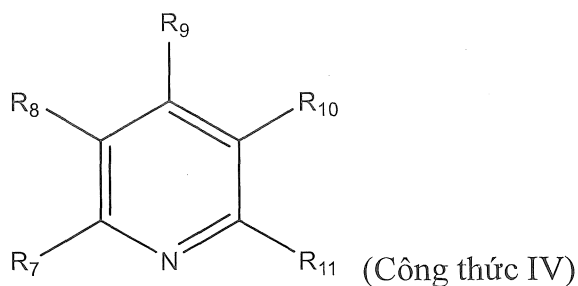


(Công thức II)

trong đó mỗi trong số 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;

và trong đó hợp chất có Công thức IV có cấu trúc sau



trong đó mỗi trong số $R_7 - R_{11}$ độc lập được chọn từ hydro và halogen.

5. Phương pháp theo điểm 4, 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;
- B) hợp chất có Công thức IV;
- C) dung môi;
- D) bazơ vô cơ; và
- E) tùy ý chất phụ gia; và

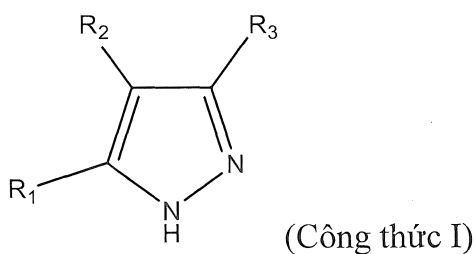
II) cho hỗn hợp này phản ứng.

6. Phương pháp theo điểm 4 hoặc điểm 5, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ natri hydroxit dạng bột, kali hydroxit dạng bột, natri carbonat, kali carbonat, kali phosphat, natri metoxit dạng bột, kali t-butoxit dạng bột, và sự kết hợp của chúng.

7. Phương pháp theo điểm 4 hoặc điểm 5, trong đó hợp chất có Công thức II được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) hợp chất có Công thức I, trong đó



mỗi trong số R_1 , R_2 , và R_3 độc lập là halogen;

- B) tùy ý chất phản ứng khử halogen;
- C) tác nhân khử; và
- D) dung môi; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất có Công thức I được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

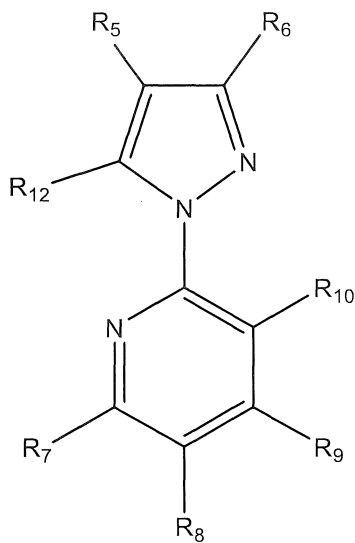
- A) pyrazol hoặc dẫn xuất pyrazol;
- B) chất phản ứng halogen hóa;
- C) nước;
- D) tùy ý dung môi; và
- E) tùy ý bazơ vô cơ; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó chất phản ứng halogen hóa bao gồm

- A) chất phản ứng được chọn từ hydro bromua, brom, N-bromosuccinimit, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin, natri bromua, kali bromua, và sự kết hợp của chúng; và
- B) tùy ý hydro peroxit.

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



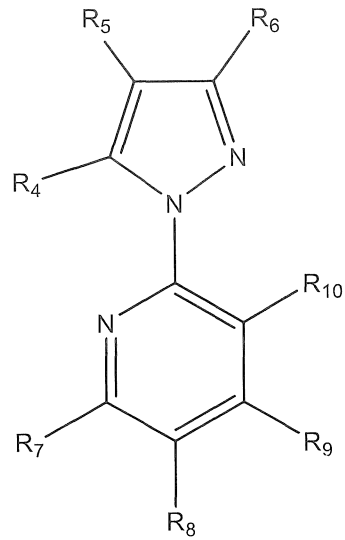
(Công thức V)

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

R₁₂ là nitril, phương pháp này bao gồm các bước

I) tạo thành hỗn hợp có chứa

- A) hợp chất có Công thức III, trong đó



(Công thức III)

R₄ là halogen; và

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

- B) chất phản ứng xyanua;
- C) dung môi;
- D) hợp chất có chứa kim loại; và
- E) tùy ý chất phụ gia; và

II) cho hỗn hợp này phản ứng.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó hợp chất có chứa kim loại là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.