



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

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

(11) 
1-0020616

(51)⁷ C07D 213/803

(13) B

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-00533 | (22) | 23.07.2013 | | |
| (86) | PCT/US2013/051623 | 23.07.2013 | (87) | WO2014/018502 | 30.01.2014 |
| (30) | 61/675,235 | 24.07.2012 | US | | |
| (45) | 25.03.2019 | 372 | (43) | 25.05.2015 | 326 |
| (73) | DOW AGROSCIENCES LLC (US)
9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, United States of America | | | | |
| (72) | RENGA James M. (US), CHENG Yang (US), MUHUHI Joseck M. (KE),
PODHOREZ David E. (US), ROTH Gary A. (US), WEST Scott P. (US),
WHITEKER Gregory T. (US), ZHU Yuanming (US) | | | | |
| (74) | Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES) | | | | |
-

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 4-AMINO-5-FLO-3-HALO-PICOLINAT ĐƯỢC THỂ TẠI VỊ TRÍ 6

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thể tại vị trí 6 bao gồm bước chuyển hóa clopicolinoyl clorua thành flocipicolinoyl fluorua.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thể tại vị trí 6. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thể tại vị trí 6 bao gồm bước chuyển hóa clopicolinoyl clorua thành flopicolinoyl fluorua.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ số 6,297,197 B1 mô tả, không kể những đối tượng khác, một số hợp chất 6-(alkoxy hoặc aryloxy)-4-amino-3-clo-5-flopicolinat và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Các Patent Mỹ số 6,784,137 B2 và 7,314,849 B2 mô tả, không kể những đối tượng khác một số hợp chất 6-(aryl)-4-amino-3-clo-5-flopicolinat và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Patent Mỹ số 7,432,227 B2 mô tả, không kể những đối tượng khác, một số hợp chất 6-(alkyl)-4-amino-3-clo-5-flopicolinat và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Mỗi patent này mô tả việc sản xuất nguyên liệu 4-amino-3-clo-5-flopicolinat bằng cách flo hóa pyridin không được thể tại vị trí 5 tương ứng bằng 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat). Có lợi, nếu tạo ra 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thể tại vị trí 6 mà không cần phải dựa vào phản ứng flo hóa trực tiếp ở vị trí 5 trên vòng pyridin, chất flo hóa đất tiền như 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat).

Đơn Mỹ số 13/356,691 mô tả, không kể những đối tượng khác, quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thể tại vị trí 6 bao gồm việc flo hóa este 5-clo-picolinat bằng nguồn ion florua. Đơn Mỹ số 13/356,686 mô tả, không kể những đối tượng khác, quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thể tại vị trí 6 bao gồm việc flo hóa hợp chất 5-clo-picolinonitril bằng nguồn ion florua.

Do nhóm chức este có khả năng hút điện tử tương đối yếu, nên nguồn ion florua có khả năng phản ứng cao như CsF là được ưu tiên đối với các quy trình flo hóa đã được bộc lộ trong các đơn Mỹ số 13/356,691 và 13/356,686. Khi nguồn ion florua có khả năng phản ứng kém hơn như KF được sử dụng, thì phản ứng flo hóa của các hợp chất

clopicolinat có thể dẫn đến việc làm giảm hiệu suất của sản phẩm mong muốn do quá trình phản ứng flo hóa và phân huỷ không hoàn toàn của nguyên liệu và các sản phẩm trong các điều kiện cưỡng bức.

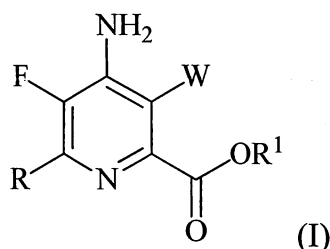
Có lợi, nếu tạo ra được phương pháp cải tiến và hiệu quả hơn về chi phí để điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thế tại vị trí 6 mà không phải sử dụng các chất phản ứng hoá học đắt tiền như CsF.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp cải tiến và hiệu quả về chi phí để điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thế tại vị trí 6 mà không phải sử dụng các chất phản ứng hoá học đắt tiền như CsF.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thế tại vị trí 6. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thế tại vị trí 6 bao gồm bước chuyển hóa clopicolinoyl clorua thành flocolinoyl fluorua.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

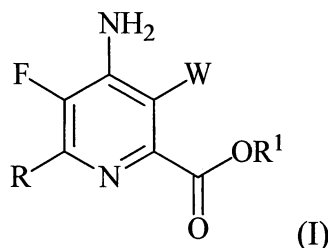
bao gồm các bước:

đưa phần tử thế flo vào vị trí 5 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách flo hóa hợp chất 5-Cl-picolinoyl clorua bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất 5-F-picolinoyl fluorua;

đưa phần tử thế amino vào vị trí 4 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách amin hóa hợp chất 4-halo-pyridin bằng nguồn amoniac;

đưa phần tử thế W vào vị trí 3 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách halogen hóa hợp chất pyridin không được thế tại vị trí 3 bằng nguồn halogen; và đưa phần tử thế R vào vị trí 6 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách liên hợp hợp chất 6-halo-pyridin với hợp chất R-Met, trong đó hợp chất R-Met được xác định như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

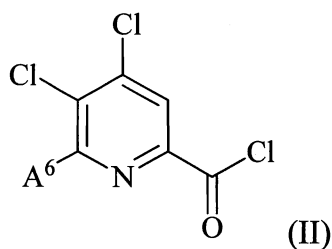
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

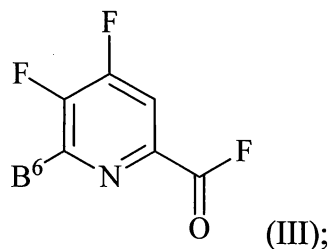
bao gồm các bước:

(a) flo hóa hợp chất có công thức (II):



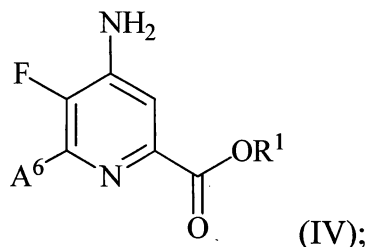
trong đó A⁶ là halogen hoặc R;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (III):

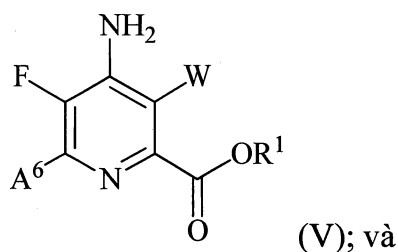


trong đó B⁶ là F hoặc R;

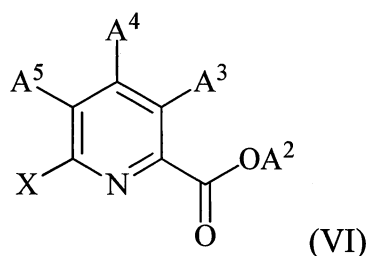
và biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV):



(b) halogen hóa hợp chất có công thức (IV) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (V):



(c) liên hợp hợp chất có công thức (VI)



trong đó

X là Cl, Br, hoặc I;

A² là hydro hoặc R¹;

A³ là hydro hoặc W;

A⁴ là Cl, F, NH₂, NHCOCH₃, hoặc nhóm amino được bảo vệ;

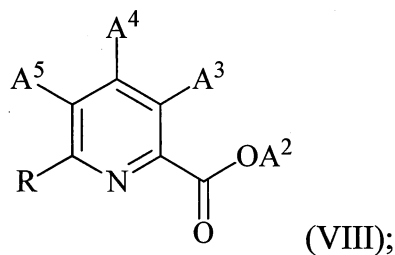
A⁵ là F hoặc Cl;

với hợp chất có công thức (VII)



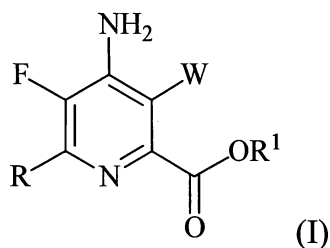
trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):



trong đó bước biến đổi (c) có thể xảy ra trước, giữa, hoặc sau các bước biến đổi (a) và (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

bao gồm các bước:

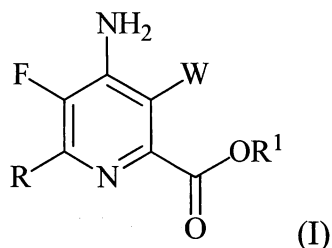
đưa phân tử thế flo vào vị trí 5 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách flo hóa hợp chất 5-Cl-picolinoyl clorua bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất 5-F-picolinoyl florua;

đưa phân tử thế amino vào vị trí 4 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách amin hóa hợp chất 4-halo-pyridin bằng nguồn amoniac;

đưa phân tử thế W vào vị trí 3 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách halogen hóa hợp chất pyridin không được thế tại vị trí 3 bằng nguồn halogen; và

đưa phân tử thế R vào vị trí 6 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách liên hợp hợp chất 6-halo-pyridin với hợp chất R-Met, trong đó hợp chất R-Met được xác định như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



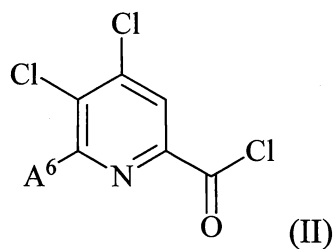
hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

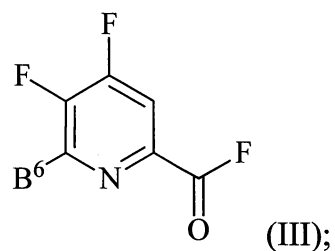
R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;
bao gồm các bước:

(a) flo hóa hợp chất có công thức (II):



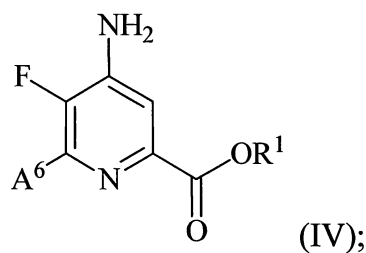
trong đó A⁶ là halogen hoặc R;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (III):

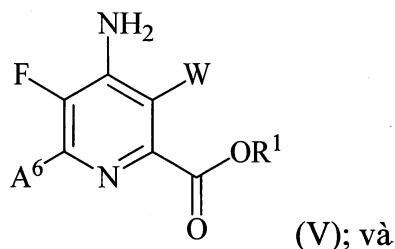


trong đó B⁶ là F hoặc R;

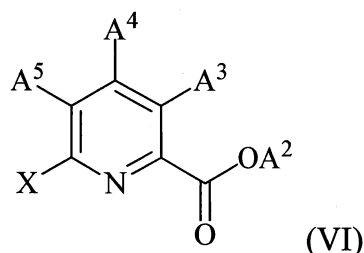
và biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV):



(b) halogen hóa hợp chất có công thức (IV) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (V):



(c) liên hợp hợp chất có công thức (VI)



trong đó

X là Cl, Br, hoặc I;

A² là hydro hoặc R¹;

A³ là hydro hoặc W;

A⁴ là Cl, F, NH₂, NHCOCH₃, hoặc nhóm amino được bảo vệ;

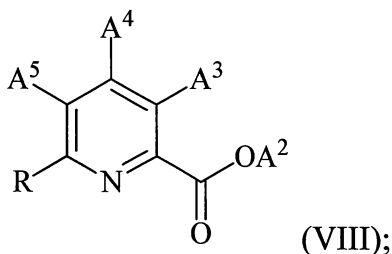
A⁵ là F hoặc Cl;

với hợp chất có công thức (VII)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):



trong đó bước biến đổi (c) có thể xảy ra trước, giữa, hoặc sau các bước biến đổi (a) và (b).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “quy trình” được nêu trong bản mô tả này dùng để chỉ các phương pháp được đề cập trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều chế hợp chất được nêu trong bản mô tả này. Các phương án cải biến của các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, nguyên liệu, chất phản ứng, nhóm bảo vệ, dung môi, nhiệt độ, thời gian phản ứng, tinh chế) cũng được bao gồm trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “bổ sung,” “phản ứng,” “xử lý,” hoặc các cách tương tự cho một chất phản ứng, chất phản ứng, dung môi, chất xúc tác, nhóm phản ứng hoặc các chất tương tự tiếp xúc với chất phản ứng, chất phản ứng, dung môi, chất xúc tác, nhóm phản ứng hoặc các chất tương tự khác. Các chất phản ứng, thuốc thử, dung môi, chất xúc tác, nhóm phản ứng hoặc các chất tương tự có thể được bổ sung một cách riêng biệt, đồng thời hoặc riêng rẽ và có thể được bổ sung theo trình tự bất kỳ. Chúng có thể được bổ sung với sự có mặt hoặc không có mặt của nhiệt và có thể tùy ý được bổ sung trong môi trường khí trơ. “Phản ứng” có thể dùng để chỉ sự tạo ra *tại chỗ* hoặc phản ứng trong phân tử, trong đó các nhóm phản ứng là trong cùng một phân tử.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, phản ứng là “gần như hoàn toàn” hoặc được diễn ra “về cơ bản là hoàn toàn” có nghĩa là phản ứng đạt hiệu suất hơn 80%, theo một phương án phản ứng đạt hiệu suất hơn 90%, theo phương án khác, phản ứng đạt hiệu suất hơn 95%, và theo phương án tiếp theo khác phản ứng đạt hiệu suất hơn 97% sản phẩm mong muốn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “muối” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối của các nhóm axit hoặc bazơ có thể có mặt trong các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Các hợp chất có bản chất là bazơ có khả năng tạo ra nhiều các muối với các axit vô cơ và hữu cơ khác nhau. Các axit này có thể được sử dụng để điều chế các muối của các hợp chất bazơ như vậy là các axit tạo ra các muối chứa các anion bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, bromua, iodua, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolate, esylat,

fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydroxynaphthoat, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylsulfat, muscat, napsylat, nitrat, panthothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salixilat, stearat, succinat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, triethiodua, và pamoat. Ngoài các axit nêu trên, các hợp chất bao gồm nhóm amino cũng có thể tạo ra các muối với các axit amin khác nhau. Các hợp chất có bản chất là axit có khả năng tạo ra các muối bazơ với các cation khác nhau. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về các muối như vậy bao gồm các muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ và, theo một số phương án, các muối canxi, magie, natri, lithi, kẽm, kali, và sắt. Các hợp chất có bản chất là axit cũng có khả năng tạo ra các muối bazơ với các hợp chất bao gồm nhóm amino.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “hydrat” được dùng để chỉ hợp chất hoặc muối của chúng, còn bao gồm lượng theo hệ số tỷ lệ hoặc lượng không theo hệ số tỷ lệ của nước được liên kết bởi lực giữa các phân tử phi cộng hóa trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “solvat” được dùng để chỉ solvat được tạo thành từ sự kết hợp của một hoặc nhiều phân tử dung môi với hợp chất. Thuật ngữ “solvat” bao gồm cả hydrat (ví dụ, mono-hydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và tương tự).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “dạng đa hình” được dùng để chỉ các dạng tinh thể rắn của hợp chất hoặc phức chất của chúng. Các dạng đa hình khác nhau của cùng một hợp chất có thể có các đặc tính vật lý, hoá học và/hoặc quang phổ khác nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “alkyl,” “alkenyl” và “alkynyl,” cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “alkoxy,” “axyl,” “alkylthio” và “alkylsulfonyl,” bao gồm, trong phạm vi của chúng, các gốc mạch thẳng, mạch nhánh và mạch vòng. Trừ khi có quy định cụ thể khác, mỗi có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhưng không chỉ giới hạn ở halogen, hydroxy, alkoxy, alkylthio, C₁-C₆ axyl, formyl, xyano, aryloxy hoặc aryl, với điều kiện các phân tử thế là tương hợp về mặt không gian và thỏa mãn các quy tắc liên kết hoá học và năng lượng biến dạng. Các thuật ngữ “alkenyl” và “alkynyl” được dự định bao gồm một hoặc nhiều liên kết không bão hòa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “arylalkyl,” dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng phenyl có tổng số các nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 7 đến 11, như benzyl ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2-metylnaphtyl ($-\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$) và 1- hoặc 2-phenetyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$). Bản thân nhóm phenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được halogen hoá, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy được halogen hoá, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylthio, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, hoặc nếu hai phần tử thế liền kề cùng nhau tạo thành $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ trong đó $n=1$ hoặc 2, với điều kiện các phần tử thế này là tương hợp về mặt không gian và thỏa mãn các quy tắc liên kết hoá học và năng lượng biến dạng.

Trừ khi có quy định cụ thể, thuật ngữ “halogen,” cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “halo,” dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “amino” hoặc “nhóm amino” được dùng để chỉ nhóm có hoá trị một có công thức $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{aryl})_2$ hoặc $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$.

Các nhóm bảo vệ amino như các nhóm amit (ví dụ, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, formamit, axetamit, cloaxetamit, tricloaxetamit, trifloaxetamit, phenylaxetamit, 3-phenylpropanamit, picolinamit, 3-pyridylcarboxamit, dẫn xuất *N*-benzoylphenylalanyl, benzamit, *p*-phenylbenzamit, *o*-nitrophenylaxetamit, *o*-nitrophenoxyaxetamit, axetoaxetamit, (*N'*-đithiobenzyloxycarbonylamino)axetamit, 3-(*p*-hydroxyphenyl)propanamit, 3-(*o*-nitrophenyl)propanamit, 2-metyl-2-(*o*-nitrophenoxy)propanamit, 2-metyl-2-(*o*-phenylazophenoxy)propanamit, 4-clobutanamit, 3-metyl-3-nitrobutanamit, *o*-nitroxinamit, dẫn xuất *N*-axetylmethionin, *o*-nitrobenzamit và *o*-(benzyloxymetyl)benzamit.

Các nhóm bảo vệ amin như các nhóm carbamat (ví dụ, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl carbamat, etyl carbamat, 9-fluorenylmetyl carbamat (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenylmetyl carbamat, 9-(2,7-đibrom)fluorenylmetyl carbamat, 2,7-di-*t*-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]metyl carbamat (DBD-Tmoc), 4-metoxypheanaxyl carbamat (Phenoc), 2,2,2-tricloetyl carbamat (Troc), 2-trimetylsilyletyl carbamat (Teoc), 2-phenyletyl carbamat (hZ), 1-(1-Adamantyl)-1-metyletyl carbamat (Adpoc), 1,1-đimetyl-2-haloetyl carbamat, 1,1-đimetyl-2,2-đibrometyl carbamat (DB-*t*-BOC), 1,1-đimetyl-2,2,2-tricloetyl carbamat (TCBOC), 1-metyl-1-(4-biphenyl)etyl carbamat (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butylphenyl)-1-metyletyl

carbamat (*t*-Bumeoc), 2-(2'- và 4'-pyridyl)etyl carbamat (Pyoc), 2-(*N,N*-dixyclohexylcarboxamido)etyl carbamat, *t*-butyl carbamat (BOC), 1-*adamantyl* carbamat (Adoc), vinyl carbamat (Voc), alyl carbamat (Alloc), 1-isopropyl alyl carbamat (Ipaoc), xinnamyl carbamat (Coc), 4-nitroxinnamyl carbamat (Noc), 8-quinolyl carbamat, *N*-hydroxypiperidinyl carbamat, alkylidithio carbamat, benzyl carbamat (Cbz), *p*-metoxybenzyl carbamat (Moz), *p*-nitobenzyl carbamat, *p*-brombenzyl carbamat, *p*-clobenzyl carbamat, 2,4-*diclobenzyl* carbamat, 4-metylsulfinylbenzyl carbamat (Msz), 9-anthrylmetyl carbamat, *điphenylmetyl* carbamat, 2-metylthioetyl carbamat, 2-metylsulfonyetyl carbamat, 2-(*p*-toluensulfonyl)etyl carbamat, [2-(1,3-*dithianyl*)]metyl carbamat (Dmoc), 4-metylthiophenyl carbamat (Mtpc), 2,4-*đimetylthiophenyl* carbamat (Bmpc), 2-phosphonioetyl carbamat (Peoc), 2-triphenylphosphonioisopropyl carbamat (Ppoc), 1,1-*đimetyl*-2-xyanoetyl carbamat, *m*-clo-*p*-axyloxybenzyl carbamat, *p*-(*đihydroxyboryl*)benzyl carbamat, 5-benzisoxazolylmetyl carbamat, 2-(triflometyl)-6-chromonylmetyl carbamat (Tcroc), *m*-nitrophenyl carbamat, 3,5-*đimetoxybenzyl* carbamat, *o*-nitrobenzyl carbamat, 3,4-*đimetoxy*-6-nitrobenzyl carbamat, phenyl(*o*-nitrophenyl)metyl carbamat, *t*-amyl carbamat, *S*-benzyl thiocarbamat, *p*-xyanobenzyl carbamat, xyclobutyl carbamat, xyclohexyl carbamat, xyclopentyl carbamat, xyclopropylmetyl carbamat, *p*-*đexyloxybenzyl* carbamat, 2,2-*đimetoxy*carbonylvinyl carbamat, *o*-(*N,N*-*đimetyl*carboxamido)benzyl carbamat, 1,1-*đimetyl*-3-(*N,N*-*đimetyl*carboxamido)propyl carbamat, 1,1-*đimetyl*propynyl carbamat, *đi*(2-pyridyl)metyl carbamat, 2-furanylmetyl carbamat, 2-iodoetyl carbamat, isoborynl carbamat, isobutyl carbamat, isonicotinyl carbamat, *p*-(*p*'-metoxyphenylazo)benzyl carbamat, 1-metylxclobutyl carbamat, 1-metylxclohexyl carbamat, 1-metyl-1-xyclopropylmetyl carbamat, 1-metyl-1-(3,5-*đimetoxyphenyl*)etyl carbamat, 1-metyl-1-(*p*-phenylazophenyl)etyl carbamat, 1-metyl-1-phenyleetyl carbamat, 1-metyl-1-(4-pyridyl)etyl carbamat, phenyl carbamat, *p*-(phenylazo)benzyl carbamat, 2,4,6-tri-*t*-butylphenyl carbamat, 4-(trimetylamonil)benzyl carbamat, và 2,4,6-trimetylbenzyl carbamat.

Các nhóm bảo vệ amin như các nhóm sulfonamit (ví dụ, $-S(=O)_2R^{aa}$) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *p*-toluensulfonamit (Ts), benzensulfonamit, 2,3,6-trimetyl-4-metoxybenzensulfonamit (Mtr), 2,4,6-trimetoxybenzensulfonamit (Mtb), 2,6-*đimetyl*-4-metoxybenzensulfonamit (Pme), 2,3,5,6-tetrametyl-4-

metoxybenzensulfonamit (Mte), 4-metoxybenzensulfonamit (Mbs), 2,4,6-trimetylbenzensulfonamit (Mts), 2,6-đimetoxy-4-metylbenzensulfonamit (iMds), 2,2,5,7,8-pentametylchroman-6-sulfonamit (Pmc), metanesulfonamit (Ms), β -trimetylsilyletansulfonamit (SES), 9-antraxensulfonamit, 4-(4',8'-đimetoxy-naphtylmetyl)benzensulfonamit (DNMBS), benzylsulfonamit, triflometylsulfonamit, và phenaxylsulfonamit.

Các nhóm bảo vệ amino khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dẫn xuất phenothiazinyl-(10)-carbonyl, dẫn xuất *N'*-*p*-toluensulfonylaminocarbonyl, dẫn xuất *N'*-phenylaminothiocarbonyl, dẫn xuất *N*-benzoylphenylalanyl, dẫn xuất *N*-axetylmethionin, 4,5-điphenyl-3-oxazolin-2-on, *N*-phtalimit, *N*-đithiasucxinimit (Dts), *N*-2,3-điphenylmaleimit, *N*-2,5-đimetylpyrol, *N*-1,1,4,4-tetrametylđisilylazaxyclopentan sản phẩm cộng (STABASE), 1,3-đimetyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on được thế tại vị trí 5, 1,3-đibenzyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on được thế tại vị trí 5, 3,5-đinitro-4-pyridon được thế tại vị trí 1, *N*-metylamin, *N*-alylamin, *N*-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metylamin (SEM), *N*-3-axetoxypopylamin, *N*-(1-isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrollin-3-yl)amin, quaba thành phầnamoni các muối, *N*-benzylamin, *N*-đi(4-metoxyphenyl)metylamin, *N*-5-đibenzosuberylamin, *N*-triphenylmetylamin (Tr), *N*-[(4-metoxyphenyl)điphenylmetyl]amin (MMTr), *N*-9-phenylfluorenylamin (PhF), *N*-2,7-điclo-9-fluorenylmetylenamin, *N*-ferrocenylmetylamin (Fcm), *N*-2-picolylamino *N'*-oxit, *N*-1,1-đimetylthiometylenamin, *N*-benzylidenamin, *N*-*p*-metoxybenzylidenamin, *N*-điphenylmetylenamin, *N*-[(2-pyridyl)mesityl]metylenamin, *N*-(*N'*,*N'*-đimetylaminometylen)amin, *N*,*N'*-isopropylidenđiamin, *N*-*p*-nitrobenzylidenamin, *N*-salicylidenamin, *N*-5-closalicylidenamin, *N*-(5-clo-2-hydroxyphenyl)phenylmetylenamin, *N*-xyclohexylidenamin, *N*-(5,5-đimetyl-3-oxo-1-xyclohexenyl)amin, dẫn xuất *N*-boran, dẫn xuất axit *N*-điphenylboric, *N*-[phenyl(pentacarbonylcrom- hoặc vonfram)carbonyl]amin, *N*-đồng chelat, *N*-kẽm chelat, *N*-nitroamin, *N*-nitrosoamin, amin *N*-oxit, điphenylphosphinamit (Dpp), đimetylthiophosphinamit (Mpt), điphenylthiophosphinamit (Ppt), đialkyl phosphoramidat, đibenzyl phosphoramidat, điphenyl phosphoramidat, benzensulfenamit, *o*-nitrobenzensulfenamit (Nps), 2,4-đinitrobenzensulfenamit, pentaclobenzensulfenamit, 2-nitro-4-metoxybenzensulfenamit, triphenylmetylsulfenamit và 3-nitropyridinsulfenamit (Npys).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “được thế” hoặc “việc thay thế,” khi được sử dụng để mô tả cấu trúc hoặc gốc hoá học, dùng để chỉ dẫn xuất của cấu trúc hoặc gốc trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nó được thay bằng phần tử thế như, nhưng không chỉ giới hạn ở: alkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl; alkoxyalkyl; aroyl; đoteri, halo; haloalkyl (ví dụ, triflometyl); heteroxycloalkyl; haloalkoxy (ví dụ, triflometoxy); hydroxy; alkoxy; xycloalkyloxy; heterocylooxy; oxo; alkanoyl; aryl; heteroaryl (ví dụ, indolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, và pyrimidyl); arylalkyl; alkylaryl; heteroaryl; heteroarylalkyl; alkylheteroaryl; heteroxyclo; heteroxycloalkyl-alkyl; aryloxy, alkanoyloxy; amino; alkylamino; arylamino; arylalkylamino; xycloalkylamino; heteroxycloamino; mono- và di-được thế amino; alkanoylamino; aroylamino; aralkanylamino; aminoalkyl; carbamyl (ví dụ, CONH_2); carbamyl được thế (ví dụ, CONH-alkyl , CONH-aryl , CONH-arylalkyl hoặc các ví dụ trong đó có hai phần tử thế trên nito); carbonyl; alkoxy carbonyl; carboxy; xyano; este; ete; guanidino; nitro; sulfonyl; alkylsulfonyl; arylsulfonyl; arylalkylsulfonyl; sulfonamido (ví dụ, SO_2NH_2); sulfonamido được thế; thiol; alkylthio; arylthio; arylalkylthio; xycloalkylthio; heteroxyclothio; alkylthiono; arylthiono; và arylalkylthiono. Theo một số phương án, chính phần tử thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc hoá học như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc đã được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ “khoảng” được dùng để chỉ các giá trị được đưa ra là gần đúng. Ví dụ, thuật ngữ “khoảng,” khi nó được sử dụng liên quan đến nhiệt độ phản ứng, biểu thị rằng sự sai lệch về nhiệt độ trong khoảng 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, hoặc 5% so với nhiệt độ chỉ định. Tương tự, thuật ngữ “khoảng,” khi nó được sử dụng liên quan đến thời gian phản ứng, biểu thị rằng sự sai lệch về thời gian trong khoảng 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, hoặc 5% so với thời gian chỉ định.

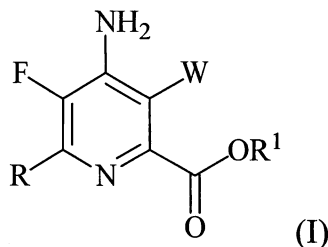
Sáng chế có thể được hiểu một cách đầy đủ hơn qua phần mô tả chi tiết và các ví dụ minh họa dưới đây dùng để minh họa mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các quy trình

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-3-halo-picolinat được thế tại vị trí 6. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 4-amino-5-flo-

3-halo-picolinat được thế tại vị trí 6 bao gồm bước chuyển hóa clopicolinoyl clorua thành fopicolinoyl fluorua.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

bao gồm các bước:

đưa phần tử thế flo vào vị trí 5 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách flo hóa hợp chất 5-Cl-picolinoyl clorua bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất 5-F-picolinoyl florua;

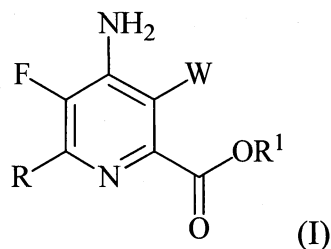
đưa phần tử thế amino vào vị trí 4 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách amin hóa hợp chất 4-halo-pyridin bằng nguồn amoniac;

đưa phần tử thế W vào vị trí 3 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách halogen hóa hợp chất pyridin không được thế tại vị trí 3 bằng nguồn halogen; và

đưa phần tử thế R vào vị trí 6 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách liên hợp hợp chất 6-halo-pyridin với hợp chất R-Met, trong đó hợp chất R-Met được xác định như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án, R là phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy. Theo một phương án, R là phenyl được thế tại vị trí 4, phenyl được thế hai lần ở vị trí 2,4, phenyl được thế ba lần ở vị trí 2,3,4, phenyl được thế ba lần ở vị trí 2,4,5, và phenyl được thế bốn lần ở vị trí 2,3,4,6, trong đó mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



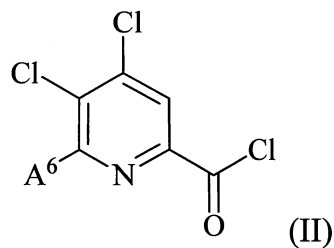
hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

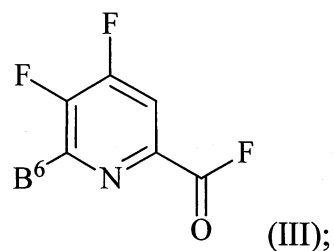
R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;
bao gồm các bước:

(a) flo hóa hợp chất có công thức (II):



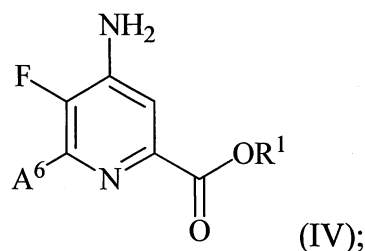
trong đó A⁶ là halogen hoặc R;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (III):

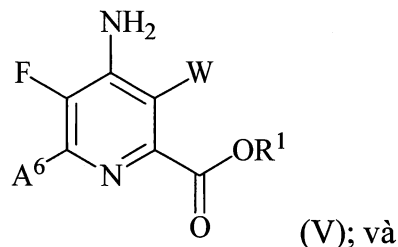


trong đó B⁶ là F hoặc R;

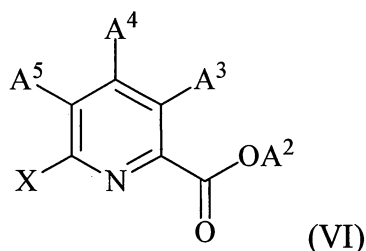
và biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV):



(b) halogen hóa hợp chất có công thức (IV) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (V):



(c) liên hợp hợp chất có công thức (VI)



trong đó

X là Cl, Br, hoặc I;

A² là hydro hoặc R¹;

A³ là hydro hoặc W;

A⁴ là Cl, F, NH₂, NHCOCH₃, hoặc nhóm amino được bảo vệ;

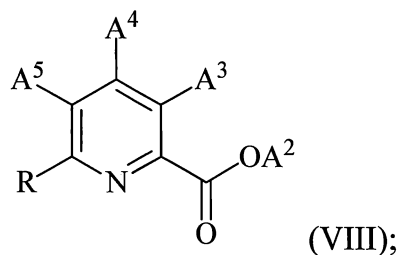
A⁵ là F hoặc Cl;

bằng hợp chất có công thức (VII)



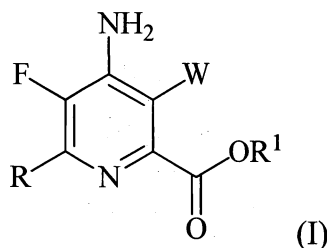
trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):



trong đó bước biến đổi (c) có thể xảy ra trước, giữa, hoặc sau các bước biến đổi (a) và (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

bao gồm các bước:

đưa phần tử thế flo vào vị trí 5 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách flo hóa hợp chất 5-Cl-picolinoyl clorua bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất 5-F-picolinoyl florua;

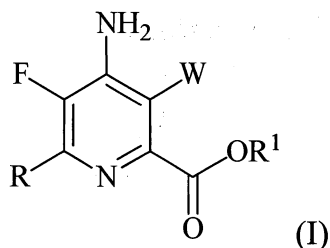
đưa phần tử thế amino vào vị trí 4 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách amin hóa hợp chất 4-halo-pyridin bằng nguồn amoniac;

đưa phần tử thế W vào vị trí 3 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách halogen hóa hợp chất pyridin không được thế tại vị trí 3 bằng nguồn halogen; và

đưa phần tử thế R vào vị trí 6 của cấu trúc pyridin trong Công thức (I) bằng cách liên hợp hợp chất 6-halo-pyridin với hợp chất R-Met, trong đó hợp chất R-Met được xác định như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án, R là phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy. Theo một phương án, R là phenyl được thế tại vị trí 4, phenyl được thế hai lần ở vị trí 2,4, phenyl được thế ba lần ở vị trí 2,3,4, phenyl được thế ba lần ở vị trí 2,4,5, và phenyl được thế bốn lần ở vị trí 2,3,4,6, trong đó mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

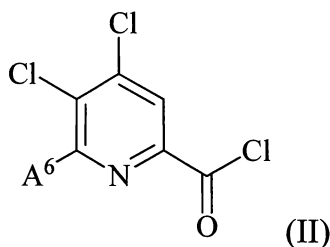
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

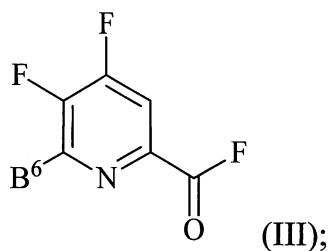
bao gồm các bước:

(a) flo hóa hợp chất có công thức (II):



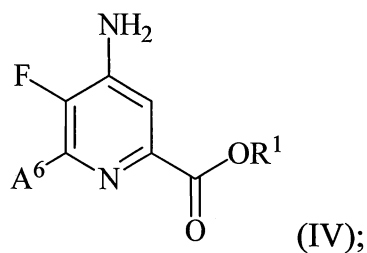
trong đó A⁶ là halogen hoặc R;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (III):

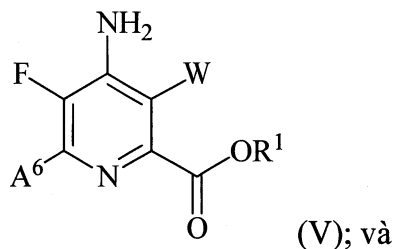


trong đó B⁶ là F hoặc R;

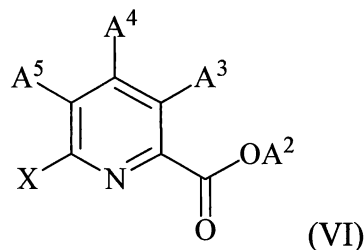
và biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV):



(b) halogen hóa hợp chất có công thức (IV) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (V):



(c) liên hợp hợp chất có công thức (VI)



trong đó

X là Cl, Br, hoặc I;

A² là hydro hoặc R¹;

A³ là hydro hoặc W;

A⁴ là Cl, F, NH₂, NHCOCH₃, hoặc nhóm amino được bảo vệ;

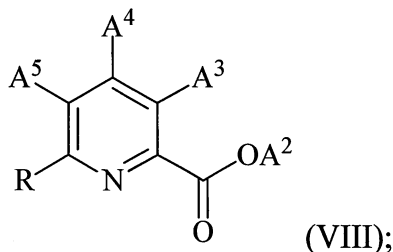
A⁵ là F hoặc Cl;

với hợp chất có công thức (VII)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):

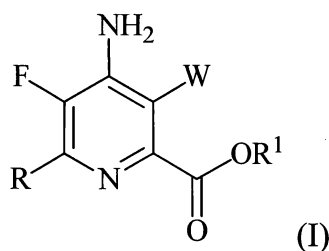


trong đó bước biến đổi (c) có thể xảy ra trước, giữa, hoặc sau các bước biến đổi (a) và

(b).

Trình tự, trong đó bước biến đổi (c) được tiến hành có thể được điều chỉnh dựa trên cơ sở các điều kiện phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, theo một phương án, bước biến đổi (c) có thể xảy ra trước bước biến đổi (a) và bước biến đổi (b). Theo phương án khác, bước biến đổi (c) có thể xảy ra giữa bước biến đổi (a) và bước biến đổi (b). Theo phương án tiếp theo khác, bước (c) có thể xảy ra sau bước biến đổi (a) và bước biến đổi (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

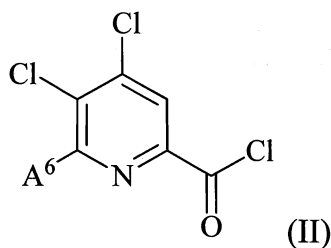
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

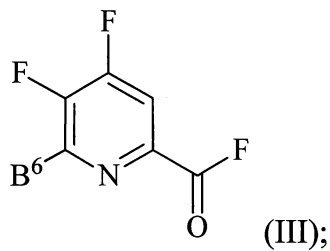
bao gồm các bước:

(a) flo hóa hợp chất có công thức (II):



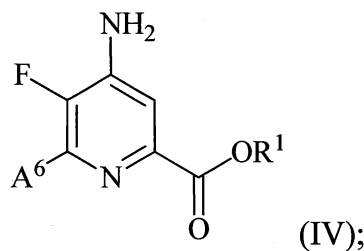
trong đó A⁶ là halogen hoặc R;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (III):

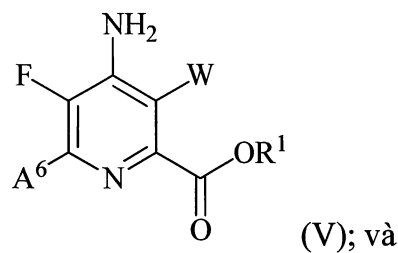


trong đó B⁶ là F hoặc R;

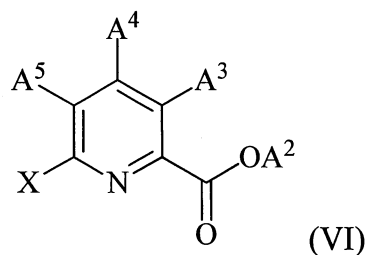
và biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV):



(b) halogen hóa hợp chất có công thức (IV) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (V):



(c) liên hợp hợp chất có công thức (VI)



trong đó

X là Cl, Br, hoặc I;

A² là hydro hoặc R¹;

A³ là hydro hoặc W;

A⁴ là Cl, F, NH₂, NHCOCH₃, hoặc nhóm amino được bảo vệ;

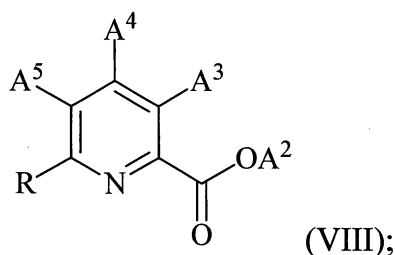
A⁵ là F hoặc Cl;

với hợp chất có công thức (VII)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):



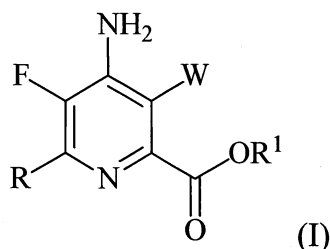
trong đó bước biến đổi xảy ra theo trình tự sau:

(i) bước biến đổi (a) xảy ra trước bước biến đổi (b), bước này xảy ra trước bước biến đổi (c);

(ii) bước biến đổi (a) xảy ra trước bước biến đổi (c), bước này xảy ra trước bước biến đổi (b); hoặc

(iii) bước biến đổi (c) xảy ra trước bước biến đổi (a), bước này xảy ra trước bước biến đổi (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

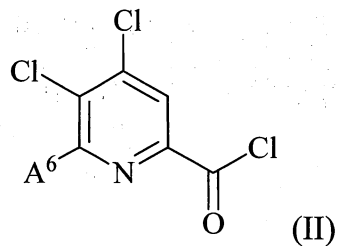
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

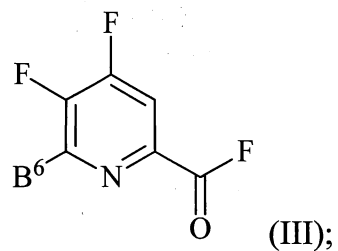
R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

bao gồm các bước:

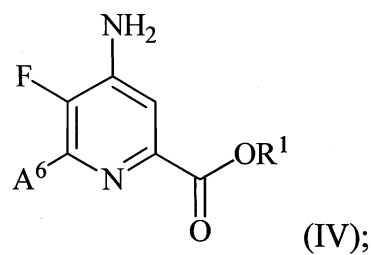
(a) flo hóa hợp chất có công thức (II):



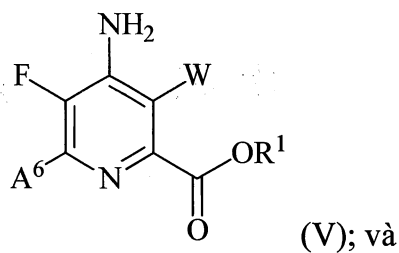
trong đó A^6 là halogen hoặc R;
bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (III):



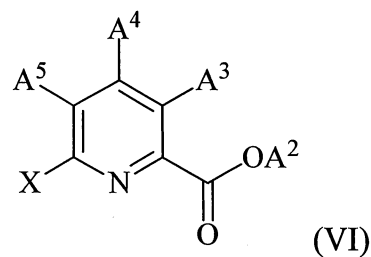
trong đó B^6 là F hoặc R;
và biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV):



(b) halogen hóa hợp chất có công thức (IV) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (V):



(c) liên hợp hợp chất có công thức (VI)



trong đó

X là Cl, Br, hoặc I;

A² là hydro hoặc R¹;

A³ là hydro hoặc W;

A⁴ là Cl, F, NH₂, NHCOCH₃, hoặc nhóm amino được bảo vệ;

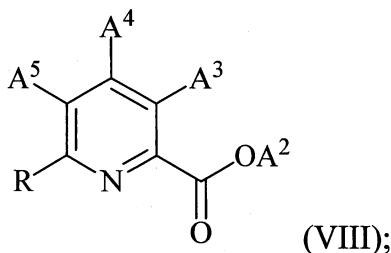
A⁵ là F hoặc Cl;

với hợp chất có công thức (VII)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):



trong đó bước biến đổi xảy ra theo trình tự sau:

(i) bước biến đổi (a) xảy ra trước bước biến đổi (b), bước này xảy ra trước bước biến đổi (c);

(ii) bước biến đổi (a) xảy ra trước bước biến đổi (c), bước này xảy ra trước bước biến đổi (b); hoặc

(iii) bước biến đổi (c) xảy ra trước bước biến đổi (a), bước này xảy ra trước bước biến đổi (b).

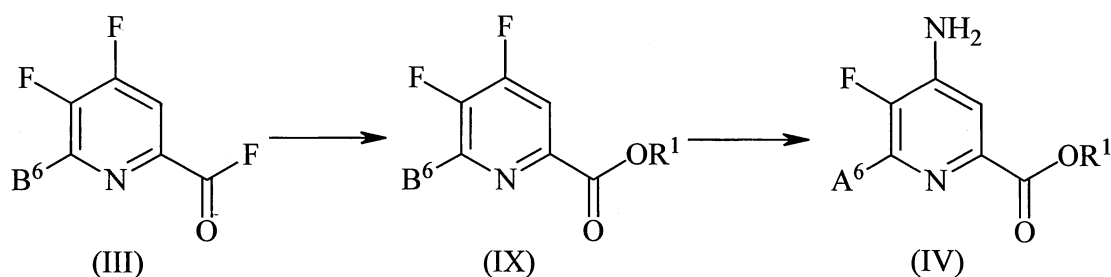
Các quy trình theo sáng chế có thể còn bao gồm bước bổ sung liên quan đến các nhóm chức trên cấu trúc pyridin có các công thức được nêu trong bản mô tả này (ví dụ, este hóa và/hoặc thủy phân nhóm axit carboxylic ở vị trí 2 của cấu trúc pyridin, sự bảo vệ và/hoặc khử bảo vệ nhóm amino ở vị trí 4 của cấu trúc pyridin; và sự trao đổi halogen ở vị trí 6 của cấu trúc pyridin). Thao tác như vậy đối với các nhóm chức có thể xảy ra trong các điều kiện thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, đơn patent Mỹ số 13/356,691 và 13/356,686, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án flo hóa hợp chất có công thức (II) để tạo ra hợp chất có công thức (III), A^6 là halogen và B^6 là F. Theo một phương án flo hóa hợp chất có công thức (II) để tạo ra hợp chất có công thức (III), A^6 là Cl và B^6 là F. Theo phương án khác để flo hóa hợp chất có công thức (II) để tạo ra hợp chất có công thức (III), cả A^6 lẫn B^6 đều là R.

Bước biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV) có thể bao gồm nhiều bước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, este hóa ở vị trí 2 của cấu trúc pyridin, amin hóa ở vị trí 4 của cấu trúc pyridin, và trao đổi phần tử thế flo ở vị trí 6 của cấu trúc pyridin bằng phần tử thế iodo, brom, hoặc clo. Trình tự, trong đó các bước nêu trên được tiến hành là không quan trọng. Các bước nêu trên có thể xảy ra trong những điều kiện đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này mà là thích hợp đối với bước biến đổi này.

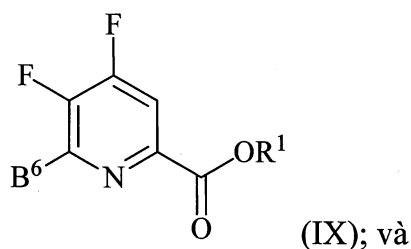
Theo một phương án, bước biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV) được lấy làm ví dụ được minh họa trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



Theo một phương án, bước biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV) bao gồm các công đoạn:

cho hợp chất có công thức (III) tiếp xúc với rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (IX):

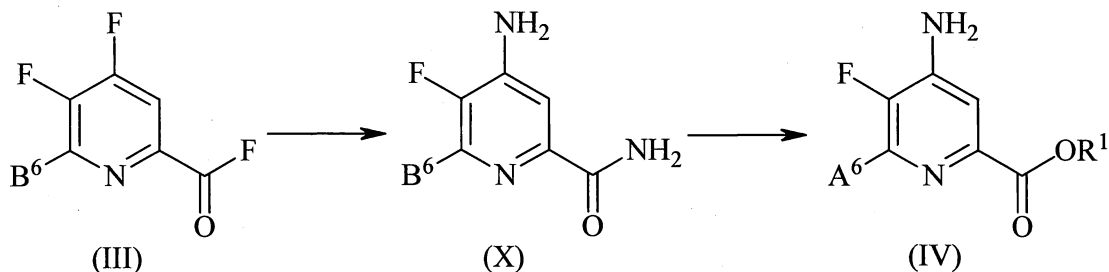


amin hóa hợp chất có công thức (IX) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (IV).

Theo một phương án, bước biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có

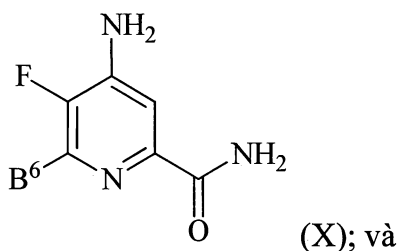
công thức (IV) được lấy làm ví dụ được minh họa trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Theo một phương án, bước biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV) bao gồm các công đoạn:

cho hợp chất có công thức (III) tiếp xúc với nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (X):



cho hợp chất có công thức (X) tiếp xúc với axit HX và rượu R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức (IV), trong đó X là I, Br, hoặc Cl.

Theo một phương án halogen hóa hợp chất có công thức (IV) để tạo ra hợp chất có công thức (V), A⁶ là halogen. Theo một phương án halogen hóa hợp chất có công thức (IV) để tạo ra hợp chất có công thức (V), A⁶ là Cl, Br, hoặc I. Theo phương án khác để halogen hóa hợp chất có công thức (IV) để tạo ra hợp chất có công thức (V), A⁶ là R.

Theo một phương án liên hợp hợp chất có công thức (VI) với R-Met để tạo ra hợp chất có công thức (VIII), A² là hydro. Theo phương án khác để liên hợp hợp chất có công thức (VI) với R-Met để tạo ra hợp chất có công thức (VIII), A² là R¹.

Theo một phương án liên hợp hợp chất có công thức (VI) với R-Met để tạo ra hợp chất có công thức (VIII), A⁴ là Cl. Theo phương án khác để liên hợp hợp chất có công thức (VI) với R-Met để tạo ra hợp chất có công thức (VIII), A⁴ là F. Theo phương án tiếp theo khác để liên hợp hợp chất có công thức (VI) với R-Met để tạo ra hợp chất có công thức (VIII), A⁴ là NH₂. Theo phương án tiếp theo khác để liên hợp hợp chất có

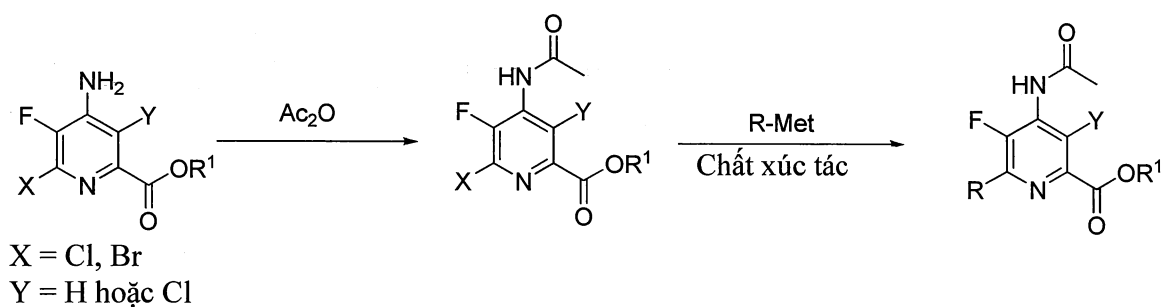
công thức (VI) với R-Met để tạo ra hợp chất có công thức (VIII), A^4 là NHCOCH_3 . Theo phương án tiếp theo khác để liên hợp hợp chất có công thức (VI) với R-Met để tạo ra hợp chất có công thức (VIII), A^4 là NHCOPh , NHCOCH_2Ph , NHCOOMe , NHCOOEt , NHCOOMe_3 , NHCOOPh hoặc $\text{NHCOOCH}_2\text{Ph}$.

Theo một số phương án, các quy trình theo sáng chế có thể còn bao gồm bước bảo vệ và khử bảo vệ phần tử thế amino ở vị trí 4 của cấu trúc pyridin. Theo một số phương án, các quy trình theo sáng chế có thể còn bao gồm bước bảo vệ phần tử thế NH_2 ở vị trí 4 của cấu trúc pyridin trước bước biến đổi (c); và còn bao gồm khử bảo vệ. Các nhóm bảo vệ amino thích hợp là đã biết rõ đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc chọn và sử dụng các nhóm bảo vệ và các điều kiện phản ứng để đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ là đã được mô tả trong *T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis* (Third Ed., Wiley, New York, 1999), nội dung của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, các quy trình theo sáng chế còn bao gồm bước bảo vệ phần tử thế NH_2 ở vị trí 4 của cấu trúc pyridin trong các công thức được mô tả ở đây là NHCOCH_3 . Theo một phương án, bước bảo vệ nêu trên bao gồm việc cho hợp chất 4-aminopyridin được nêu trong bản mô tả này tiếp xúc với Ac_2O .

Theo một phương án, bước biến đổi hợp chất có công thức (VI) thành hợp chất có công thức (VIII) được lấy làm ví dụ được minh họa trong Sơ đồ 3.

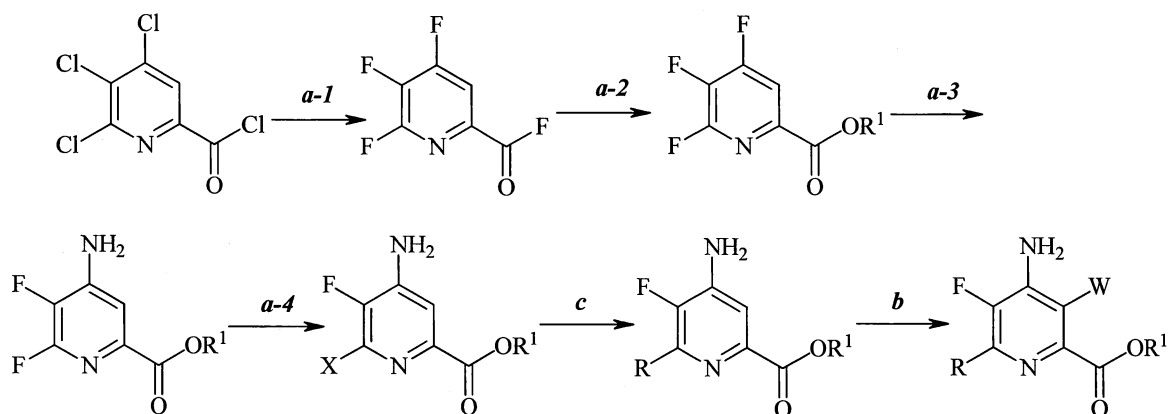
Sơ đồ 3



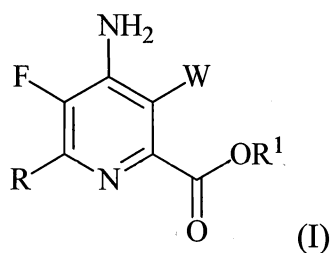
Theo một phương án, việc bảo vệ phần tử thế amino ở vị trí 4 của cấu trúc pyridin cho phép sử dụng chất xúc tác với các mức thấp hơn trong phản ứng liên hợp giữa hợp chất có công thức (VI) và R-Met được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình như được minh họa trong Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4



Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

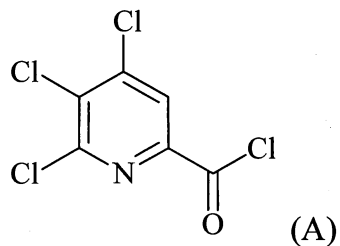
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

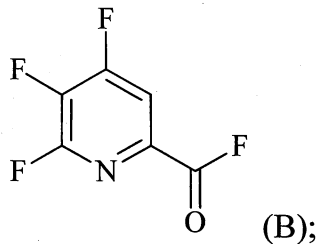
R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;
bao gồm các bước:

bước biến đổi (a), bao gồm:

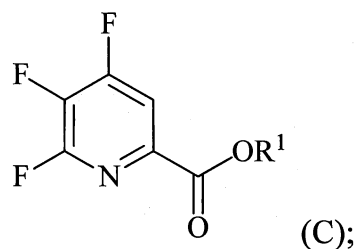
(a-1) flo hóa hợp chất có công thức (A):



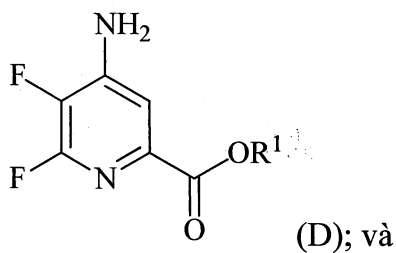
bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (B):



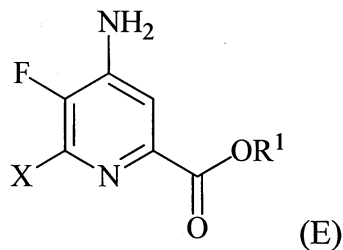
(a-2) cho hợp chất có công thức (B) tiếp xúc với rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (C):



(a-3) amin hóa hợp chất có công thức (C) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (D):



(a-4) cho hợp chất có công thức (D) tiếp xúc với nguồn iotua, bromua hoặc clorua trong những điều kiện thích hợp đối với việc trao đổi halogen để tạo ra hợp chất có công thức (E):



trong đó X là Cl, Br, hoặc I;

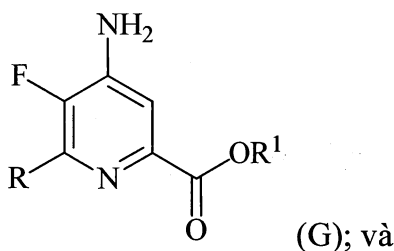
bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

liên hợp hợp chất có công thức (E) với hợp chất có công thức (F)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

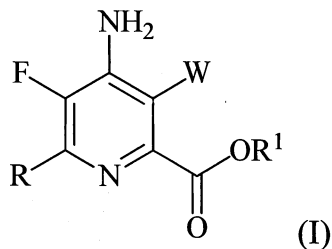
với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (G):



bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa the hợp chất có công thức (G) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

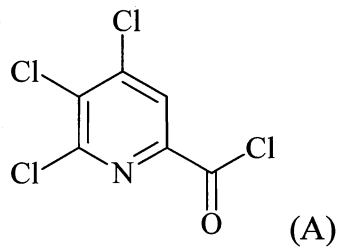
R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

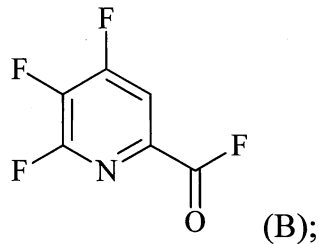
bao gồm các bước:

bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

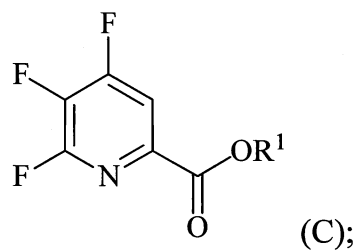
(a-1) flo hóa hợp chất có công thức (A):



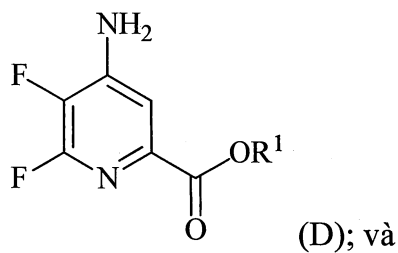
bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (B):



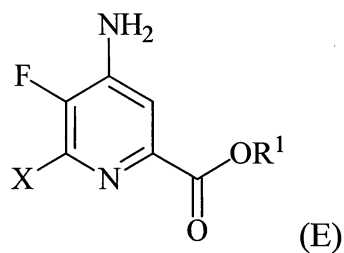
(a-2) cho hợp chất có công thức (B) tiếp xúc với rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (C):



(a-3) amin hóa hợp chất có công thức (C) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (D):



(a-4) cho hợp chất có công thức (D) tiếp xúc với nguồn iotua, bromua hoặc clorua trong những điều kiện thích hợp đối với việc trao đổi halogen để tạo ra hợp chất có công thức (E):



trong đó X là Cl, Br, hoặc I;

bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

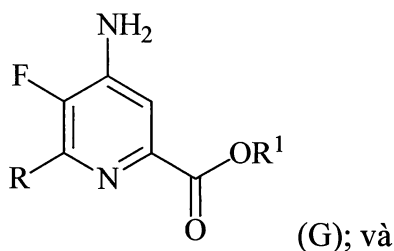
liên hợp hợp chất có công thức (E) với hợp chất có công thức (F)

R-Met

(F)

trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (G):

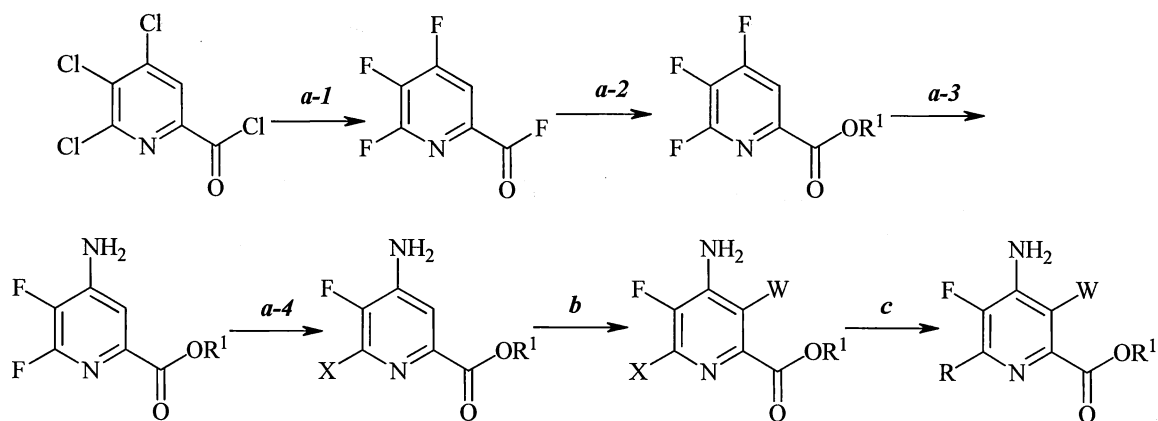


bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn::

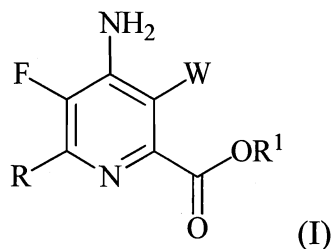
halogen hóa the hợp chất có công thức (G) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình như được minh họa trong Sơ đồ 5.

Sơ đồ 5



Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

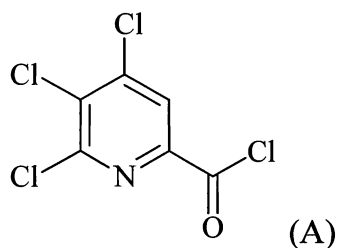
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

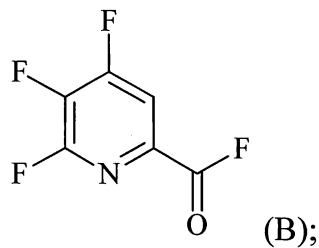
R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;
bao gồm các bước:

bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

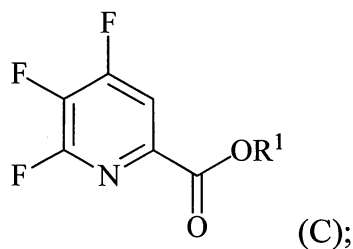
(a-1) flo hóa hợp chất có công thức (A):



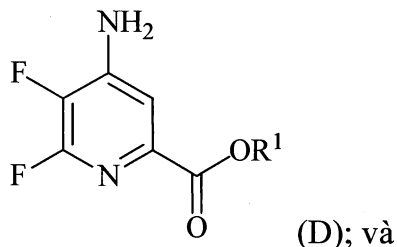
bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (B):



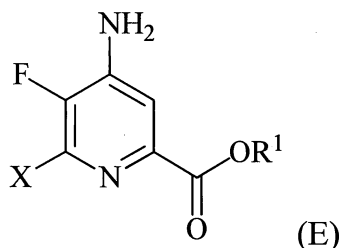
(a-2) cho hợp chất có công thức (B) tiếp xúc với rượu R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức (C):



(a-3) amin hóa hợp chất có công thức (C) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (D):



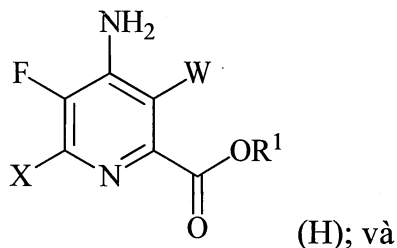
(a-4) cho tiếp xúc với hợp chất có công thức (D) bằng nguồn iotua, bromua hoặc clorua trong những điều kiện thích hợp đối với việc trao đổi halogen để tạo ra hợp chất có công thức (E):



trong đó X là Cl, Br, hoặc I;

bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (E) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (H):



bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

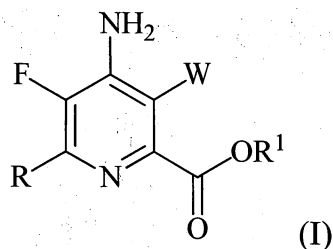
liên hợp hợp chất có công thức (H) bằng hợp chất có công thức (F)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

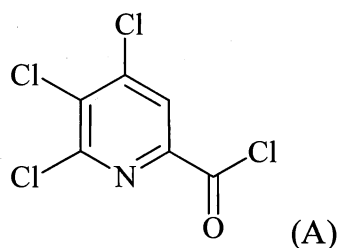
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

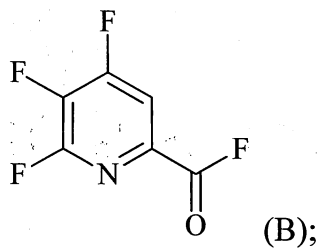
R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;
bao gồm:

bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

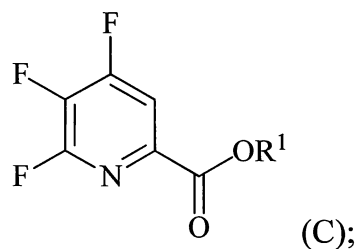
(a-1) flo hóa hợp chất có công thức (A):



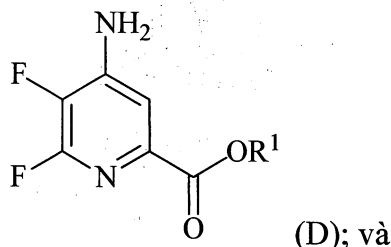
bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (B):



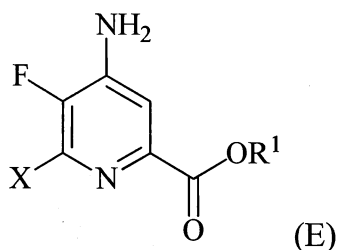
(a-2) cho hợp chất có công thức (B) tiếp xúc với rượu R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức (C):



(a-3) amin hóa hợp chất có công thức (C) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (D):



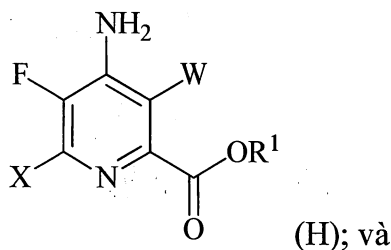
(a-4) cho hợp chất có công thức (D) tiếp xúc với nguồn iotua, bromua hoặc clorua trong những điều kiện thích hợp đối với việc trao đổi halogen để tạo ra hợp chất có công thức (E):



trong đó X là Cl, Br, hoặc I;

bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (E) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (H):



bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

liên hợp hợp chất có công thức (H) bằng hợp chất có công thức (F)

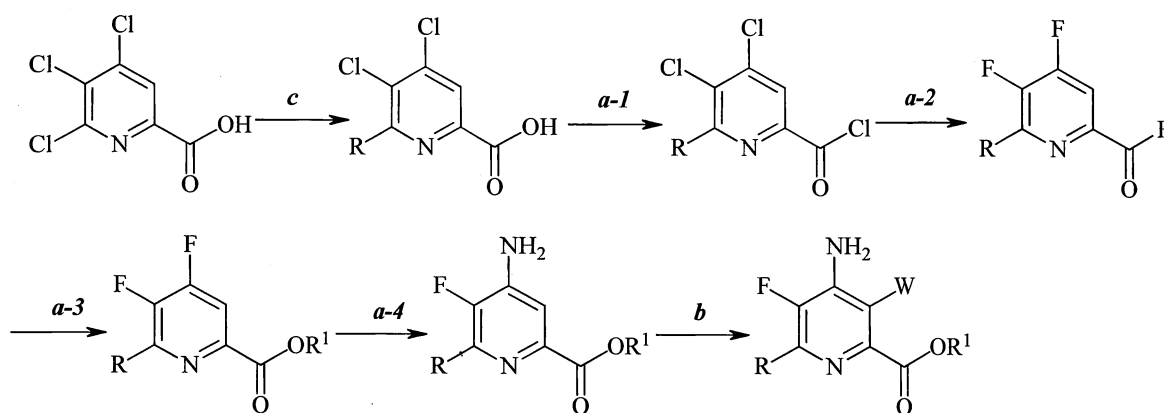


trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

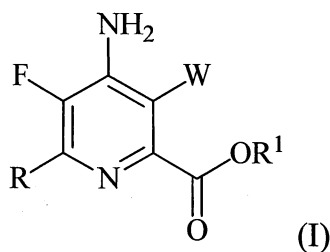
với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, các quy trình theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ 6.

Sơ đồ 6



Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

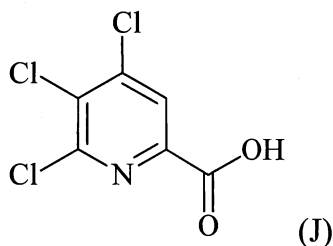
R là C_1 - C_4 alkyl, xyclopropyl, C_2 - C_4 alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 haloalkoxy; và

R^1 là C_1 - C_{12} alkyl hoặc C_7 - C_{11} arylalkyl không được thế hoặc được thế;

bao gồm các bước:

bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

liên hợp hợp chất có công thức (J):

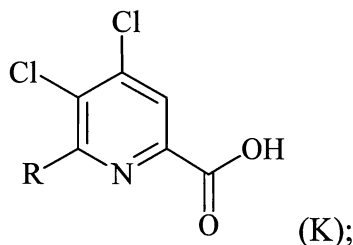


với hợp chất có công thức (F)



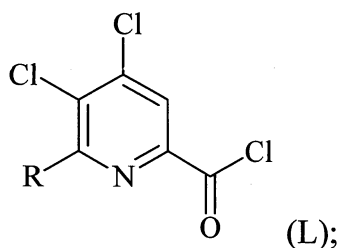
trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (K):



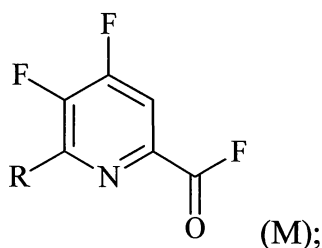
bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

(a-1) biến đổi hợp chất có công thức (K) thành hợp chất có công thức (L):

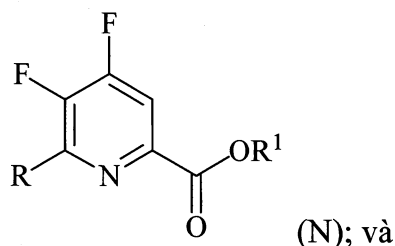


trong những điều kiện thích hợp để tạo ra clorua axit;

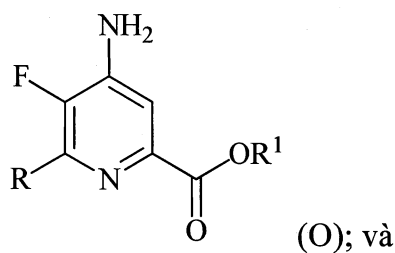
(a-2) flo hóa hợp chất có công thức (L) bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (M):



(a-3) cho hợp chất có công thức (M) tiếp xúc với rượu R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức (N):



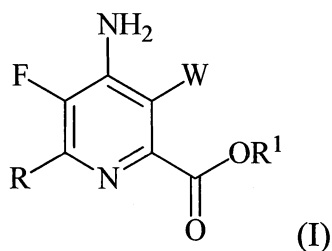
(a-4) amin hóa hợp chất có công thức (N) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (O):



bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (O) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

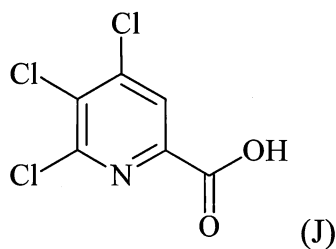
R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

bao gồm các bước:

bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

liên hợp hợp chất có công thức (J):

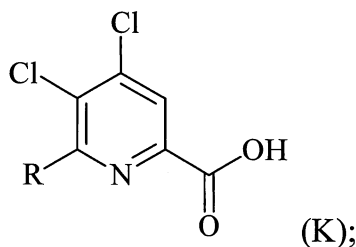


với hợp chất có công thức (F)



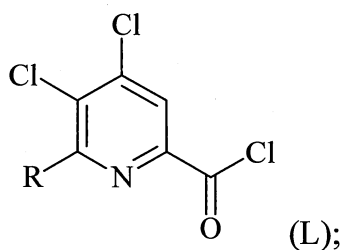
trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (K):



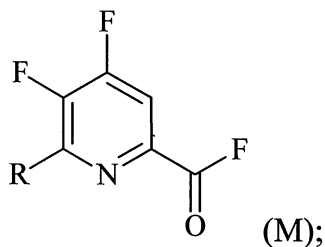
bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

(a-1) biến đổi hợp chất có công thức (K) thành hợp chất có công thức (L):

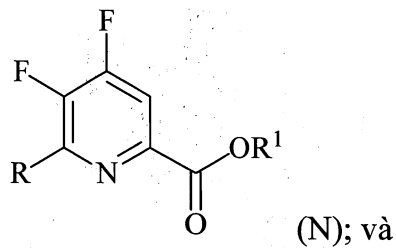


trong những điều kiện thích hợp để tạo ra clorua axit;

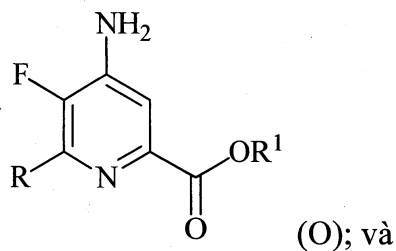
(a-2) flo hóa hợp chất có công thức (L) bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (M):



(a-3) cho hợp chất có công thức (M) tiếp xúc với rượu R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức (N):



(a-4) amin hóa hợp chất có công thức (N) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (O):

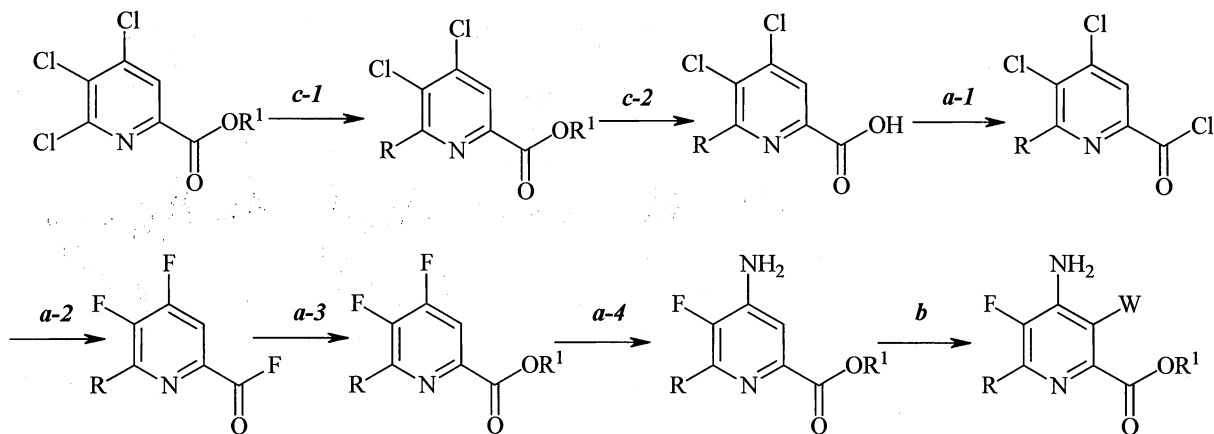


bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

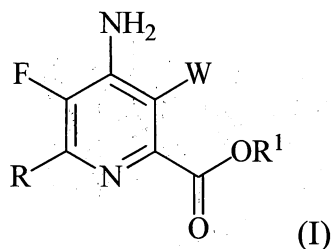
halogen hóa hợp chất có công thức (O) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, các quy trình theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ 7.

Sơ đồ 7



Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

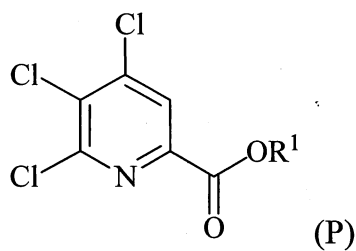
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế; bao gồm các bước:

bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

(c-1) liên hợp hợp chất có công thức (P):

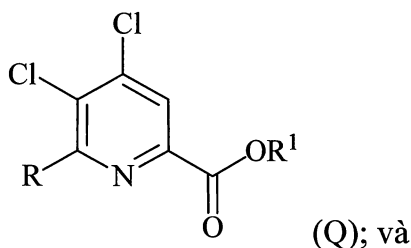


với hợp chất có công thức (F)

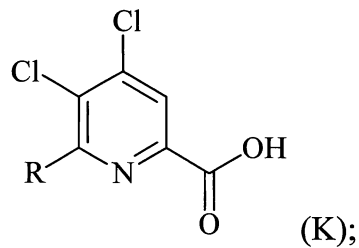


trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (Q):

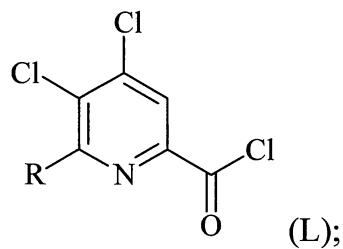


(c-2) thủy phân hợp chất có công thức (Q) thành hợp chất có công thức (K):



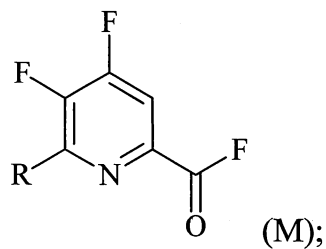
bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

(a-1) biến đổi hợp chất có công thức (K) thành hợp chất có công thức (L):

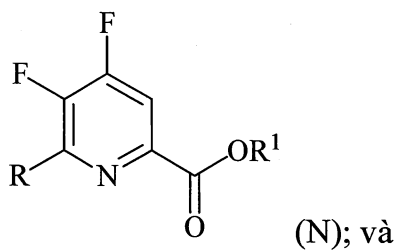


trong những điều kiện thích hợp để tạo ra clorua axit;

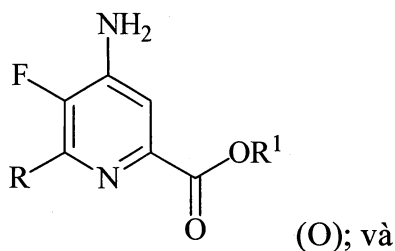
(a-2) flo hóa hợp chất có công thức (L) bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (M):



(a-3) cho hợp chất có công thức (M) tiếp xúc với rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (N):



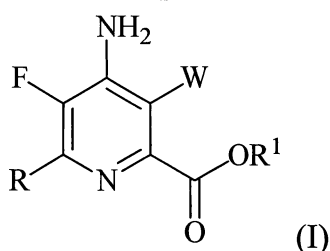
(a-4) amin hóa hợp chất có công thức (N) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (O):



bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (O) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

W là Cl, Br hoặc I;

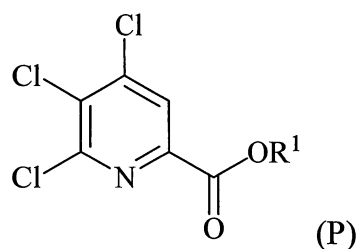
R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

bao gồm:

bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

(c-1) liên hợp hợp chất có công thức (P):

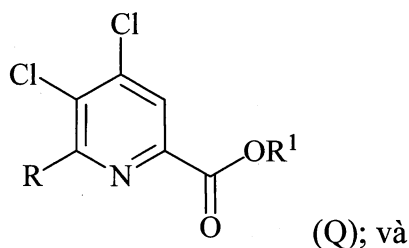


với hợp chất có công thức (F)

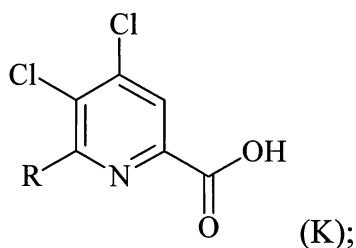


trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (Q):

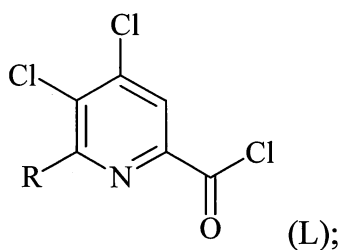


(c-2) thủy phân hợp chất có công thức (Q) thành hợp chất có công thức (K):



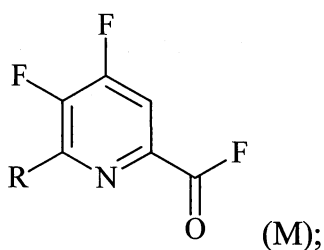
bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

(a-1) biến đổi hợp chất có công thức (K) thành hợp chất có công thức (L):

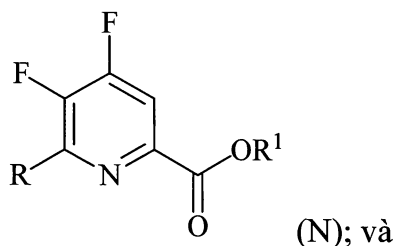


trong những điều kiện thích hợp để tạo ra clorua axit;

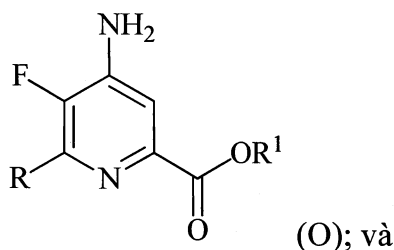
(a-2) flo hóa hợp chất có công thức (L) bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (M):



(a-3) cho hợp chất có công thức (M) tiếp xúc với rượu R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức (N):



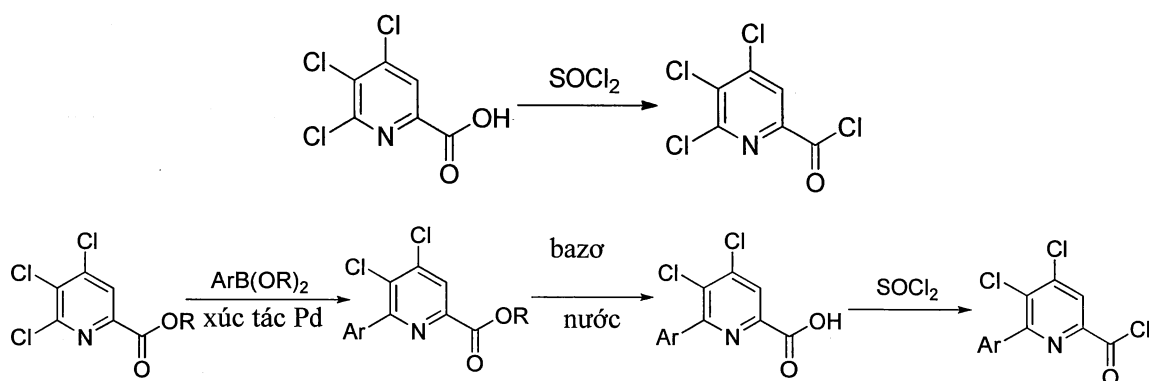
(a-4) amin hóa hợp chất có công thức (N) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (O):



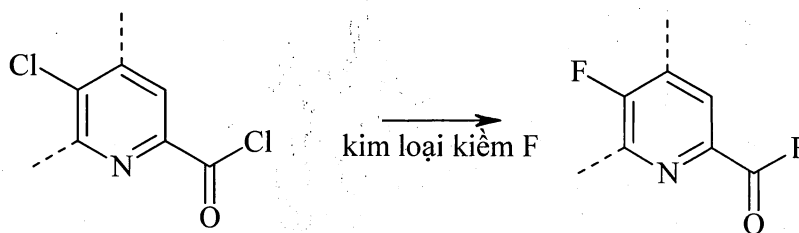
bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (O) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất clopicolinoyl clorua (ví dụ, hợp chất có công thức (II)) là các hợp chất đã biết, và/hoặc có thể được điều chế từ hợp chất clopicolinat đã biết bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 6,784,137 B2. Hai sơ đồ được lấy làm ví dụ để điều chế hợp chất 6-aryl-picolinoyl clorua được thể hiện ở dưới đây:



Trong phản ứng trao đổi flo (ví dụ, bước biến đổi hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (III)), picolinat đã được flo hóa được điều chế bằng cách cho picolinat đã được clo hóa tương ứng với ít nhất một đương lượng ion florua đối với mỗi phân tử thể clo cần được trao đổi.



Các nguồn ion florua thông thường bao gồm các florua kim loại kiềm (“M-F”), bao gồm natri florua (NaF), kali florua (KF) và xesi florua (CsF). Các muối florua như tetrabutylamonium florua ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$) cũng có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, phản ứng trao đổi flo được tiến hành trong dung môi hoặc môi trường phản ứng như, axetonitril, sulfolan, alkyl nitril, polyete, hoặc alkyl sulfon, bao gồm hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi được sử dụng là alkyl nitril hoặc alkyl sulfon. Theo một số phương án, dung môi được sử dụng là axetonitril hoặc sulfolan.

Các chất xúc tác như các ete crown hoặc các tác nhân chuyển pha đã biết để làm tăng tốc độ trao đổi florua cũng có thể được sử dụng. Theo một số phương án, chất xúc tác là ete crown, phospho halogenua, polyete, muối phosphat, hoặc amoni halogenua được thể ba lần. Theo một số phương án, chất xúc tác là ete crown, ví dụ, 18-crown-6.

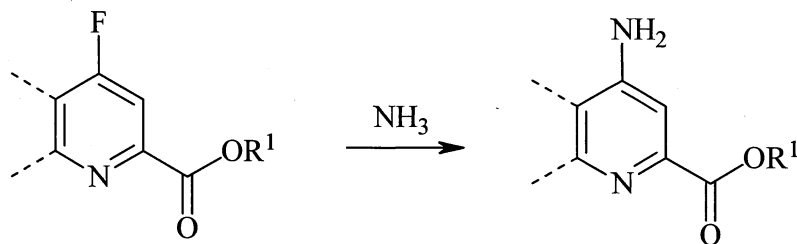
Nhiệt độ mà tại đó phản ứng trao đổi flo được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 50°C đến 200 °C, và theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 80°C đến 140°C. Tùy thuộc vào dung môi được sử dụng trong phản ứng cụ thể, nhiệt độ tối ưu sẽ thay đổi. Nói chung, nhiệt độ càng thấp thì phản ứng sẽ diễn ra càng chậm. Các phản ứng này thường được tiến hành với việc khuấy đủ mạnh để duy trì hỗn hợp các chất phản ứng được phân tán một cách hầu như đồng đều.

Trong khi tiến hành phản ứng trao đổi flo, mức độ cũng như trình tự bổ sung các chất phản ứng thường là không quan trọng. Thông thường, dung môi và florua kim loại kiềm, và tùy ý, chất xúc tác, được trộn trước khi picolinoyl clorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Nói chung, phản ứng thông thường cần từ khoảng 2 đến 100 giờ và thường được tiến hành ở áp suất môi trường. Theo một số phương án, phản ứng này được tiến hành ở áp suất cao tới 500 psi.

Lượng chính xác các chất phản ứng là không quan trọng. Theo một phương án, lượng florua kim loại kiềm sẽ cung cấp các nguyên tử flo với lượng ít nhất là lượng

đẳng phân tử tính theo số nguyên tử clo được trao đổi trong nguyên liệu, tức là ít nhất lượng đẳng phân tử của florua kim loại kiềm, được sử dụng.

Trong quá trình amin hóa, 4-flopicolinat được cho phản ứng với amoniac để thay thế nguyên tử flo bằng nhóm amino.



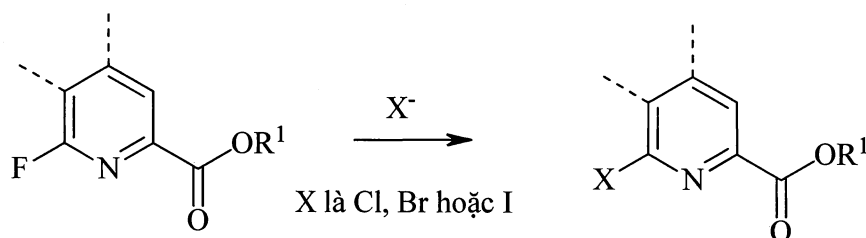
Mặc dù chỉ cần sử dụng amoniac với lượng theo hệ số tỷ lệ, nhưng thường thuận lợi nếu sử dụng amoniac với lượng dư. Theo một số phương án, phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ, dung môi không proton phân cực hoặc môi trường phản ứng như DMSO, NMP, DMF, HMPA hoặc sulfolan. Theo cách khác, có thể sử dụng dung dịch nước amoni hydroxit, có thể hoặc không sử dụng dung môi hữu cơ. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 45°C và, theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C.

Trong quá trình tiến hành phản ứng amin hóa, 4-flopicolinat được hoà tan trong dung môi, và amoniac được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cùng với việc làm lạnh. Khí amoniac với lượng dư thường được sục vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng thông thường nói chung cần từ khoảng 0,5 đến 5 giờ và thường được tiến hành ở áp suất môi trường. Phản ứng này có thể được tiến hành dưới áp suất amoniac đến 30 psi. Phản ứng cũng có thể được tiến hành bằng cách sử dụng dung dịch nước amoniac.

Các sản phẩm chứa amin hoặc hợp chất trung gian thu được bằng quy trình bất kỳ trong số các quy trình này có thể được thu hồi bằng các cách thông thường, như làm bay hơi hoặc chiết, và có thể được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn, như tái kết tinh hoặc sắc ký. Việc tinh chế các sản phẩm chứa amin hoặc hợp chất trung gian cũng có thể được thực hiện bằng cách proton hóa bằng axit để tạo ra muối, muối này được tách ra với độ tinh khiết cao hơn bằng cách kết tinh, kết tủa hoặc chiết. Nhiều axit, như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit axetic hoặc axit sulfuric, có thể được sử dụng. Theo một phương án, axit là axit clohydric khan. Sau đó, muối đã được tinh chế được trung hòa bằng bazơ để tạo ra sản phẩm chứa amin hoặc hợp chất trung gian trung

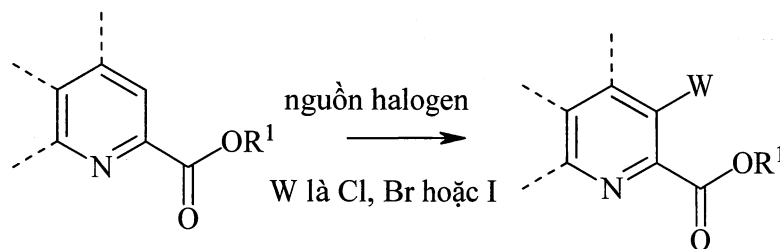
tính. Các bazơ vô cơ, như natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat hoặc natri bicarbonat có thể được sử dụng. Theo một phương án, bazơ là bazơ hữu cơ như triethylamin. Việc tinh chế sản phẩm chứa amin hoặc hợp chất trung gian có thể được tiến hành theo cách này ngay sau bước amin hóa, hoặc sau khi các phản ứng tiếp đó, ví dụ halogen hoá, liên hợp được tiến hành.

Trong phản ứng trao đổi halogen (iot, brom hoặc clo), picolinat được iot hóa ở vị trí 6, được brom hoá ở vị trí 6, hoặc được clo hóa ở vị trí 6 được điều chế bằng cách cho picolinat đã được flo hóa ở vị trí 6 tương ứng phản ứng với ít nhất một đương lượng iotua, bromua hoặc clorua.



Thông thường, phản ứng trao đổi halogen được tiến hành với sự có mặt của lượng lớn hydro iotua khan (HI), hydro bromua (HBr) hoặc hydro clorua (HCl). Phản ứng thường được tiến hành với sự không có mặt của nước để làm giảm đến mức tối thiểu mức độ tạo thành các sản phẩm phụ. Phản ứng trao đổi halogen nói chung cần từ khoảng 5 đến 50 đương lượng HI, HBr hoặc HCl, theo một số phương án, cần từ 10 đến 20 đương lượng. Theo một số phương án, phản ứng này được tiến hành trong dung môi trơ, dung môi phân cực như dioxan hoặc axit axetic. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 75°C đến 150°C và, theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 100°C đến 125°C. Phản ứng thường được tiến hành trong bình phản ứng có áp kín có khả năng chứa khí HI, HBr hoặc HCl. Nói chung, phản ứng thông thường cần từ khoảng 0,5 đến 5 giờ.

Trong phản ứng halogen hoá, nguyên tử clo, brom hoặc iot được đưa vào vị trí 3 của picolinat bằng cách cho picolinat không được thế tại vị trí 3 phản ứng với nguồn halogen trong dung môi trơ.



Khi nguyên tử halogen ở vị trí 3 là Cl, nguồn clo có thể chính là clo (Cl_2) hoặc các chất phản ứng như sulfuryl clorua, *N*-closucxinimit hoặc 1,3-điclo-5,5-đimetylhydantoin. Khi clo hoặc sulfuryl clorua được sử dụng, chất clo hóa với lượng dư lớn được sử dụng. Khi khí clo được sử dụng, phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ, theo một số phương án, dung môi như điclotetan, điclotetan–nước hoặc axit axetic. Khi sulfuryl clorua được sử dụng, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi trơ, như điclotetan hoặc trong sulfuryl clorua nguyên chất. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 45°C và, theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C . Nói chung, phản ứng thường cần từ khoảng 0,5 đến 5 giờ. Phản ứng clo hóa thường được tiến hành ở áp suất môi trường.

Khi chất clo hóa được sử dụng là *N*-closucxinimit hoặc 1,3-điclo-5,5-đimetylhydantoin, phản ứng được tiến hành bằng cách sử dụng lượng theo hệ số tỷ lệ của chất phản ứng clo hóa. Đối với các phản ứng clo hóa sử dụng chất clo hóa là 1,3-điclo-5,5-đimetylhydantoin, thì cả hai phân tử clo trong hydantoin đều phản ứng. Phản ứng được tiến hành trong dung môi phân cực trơ, như DMF hoặc axetonitril. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 20°C đến 85°C và, theo một số phương án, nằm trong khoảng từ khoảng 50°C đến 80°C . Khi axetonitril được sử dụng làm dung môi, thuận tiện nếu tiến hành phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu. Nói chung, phản ứng thông thường cần từ khoảng 0,5 đến 5 giờ. Phản ứng clo hóa thường được tiến hành ở áp suất môi trường.

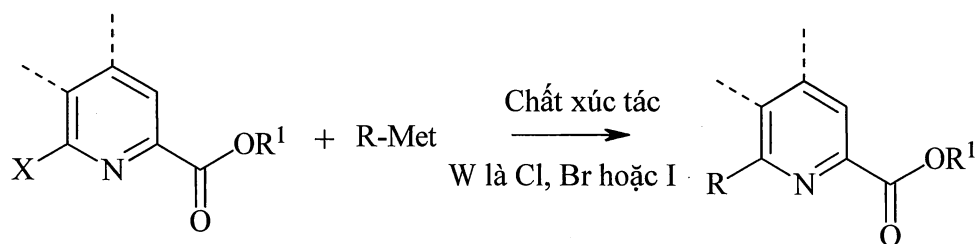
Khi nguyên tử halogen ở vị trí 3 là Br, nguồn brom có thể là chính brom (Br_2) hoặc các chất phản ứng như sulfuryl bromua, *N*-bromsucxinimit hoặc 1,3-đibrom-5,5-đimetylhydantoin. Khi Br_2 được sử dụng làm chất brom hóa, có thể sử dụng lượng dư lớn, và phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ, theo một số phương án, dung môi như điclotetan, điclotetan–nước hoặc axit axetic. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 45°C và,

theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C. Nói chung, phản ứng thường cần từ khoảng 0,5 đến 5 giờ. Phản ứng brom hóa thường được tiến hành ở áp suất môi trường.

Khi chất brom hóa được sử dụng là *N*-bromosuccinimit hoặc 1,3-đibrom-5,5-đimetylhydantoin, phản ứng được tiến hành bằng cách sử dụng lượng theo hệ số tỷ lệ của chất phản ứng brom hóa. Phản ứng được tiến hành trong dung môi phân cực trơ, như DMF hoặc axetonitril. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng, nhưng thường nằm trong khoảng từ 20°C đến 85°C và, theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C. Khi axetonitril được sử dụng làm dung môi, thuận tiện nếu tiến hành phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu. Nói chung, phản ứng thông thường cần từ khoảng 0,5 đến 5 giờ. Phản ứng brom hóa thường được tiến hành ở áp suất môi trường.

Khi nguyên tử halogen ở vị trí 3 là I, nguồn iot có thể là chính iot (I_2) hoặc các chất phản ứng như iot monoclorua hoặc *N*-iodosuccinimit. Axit periodic có thể được sử dụng kết hợp với I_2 . Khi I_2 được sử dụng làm chất iot hóa, I_2 với lượng dư lớn có thể được sử dụng, và phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ, theo một số phương án, dung môi như diclometan, diclometan-nước, rượu metylic hoặc axit axetic. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 45°C và, theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C. Nói chung, phản ứng thông thường cần từ khoảng 0,5 đến 5 giờ. Phản ứng iot hóa thường được tiến hành ở áp suất môi trường.

Trong phản ứng liên hợp, 6-iodo, brom hoặc clopicolinat được phản ứng với hợp chất aryl, alkyl hoặc alkenyl kim loại, trong đó kim loại là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.



“Chất xúc tác” khi được sử dụng trong phản ứng liên hợp là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, cụ thể chất xúc tác paladi như paladi điaxetat hoặc bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua, hoặc chất xúc tác niken như niken(II) axetylaxetonat hoặc bis(triphenylphosphin)niken(II) điclorua. Ngoài ra, các chất xúc tác có thể được điều chế *tại chỗ* từ các muối kim loại và các phối tử, như paladi axetat và triphenylphosphin hoặc niken(II) clorua và triphenylphosphin. Các chất xúc tác *tại chỗ* này có thể được điều chế bằng cách cho muối kim loại và phối tử phản ứng trước, tiếp đó là bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, hoặc bổ sung riêng rẽ muối kim loại và phối tử một cách trực tiếp vào hỗn hợp phản ứng.

Thông thường, phản ứng liên hợp được tiến hành với sự không có mặt của oxy bằng cách sử dụng khí trơ, như nitơ hoặc argon. Kỹ thuật được sử dụng để loại oxy ra khỏi hỗn hợp phản ứng liên hợp, như sục khí trơ, là đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Ví dụ về kỹ thuật như vậy là đã được mô tả trong tài liệu: *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2nd ed.; Shriver, D. F., Drezdson, M. A., Eds.; Wiley-Interscience, 1986. Lượng nhỏ hơn lượng theo hệ số tỷ lệ của chất xúc tác được sử dụng, thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đương lượng đến 0,1 đương lượng. Lượng phối tử bổ sung có thể tùy ý được bổ sung để làm tăng độ ổn định và hoạt tính của chất xúc tác. Ngoài ra, các chất phụ gia như Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KF, CsF, K_2HPO_4 , K_3PO_4 và NaF thường được bổ sung vào phản ứng liên hợp. Nói chung, phản ứng liên hợp cần từ khoảng 1 đến 5 đương lượng chất phụ gia như vậy, theo một số phương án, cần từ 1 đến 2 đương lượng. Nước có thể tùy ý được bổ sung vào phản ứng liên hợp để làm tăng độ tan của các chất phụ gia này. Nói chung, phản ứng liên hợp cần từ 1 đến 3 đương lượng hợp chất aryl, alkyl hoặc alkenyl kim loại, theo một số phương án, từ 1 đến 1,5 đương lượng. Phản ứng được tiến hành trong dung môi trơ, như toluen, tetrahydrofuran (THF), đioxan hoặc axetonitril. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành là không quan trọng nhưng thường nằm trong khoảng từ 25°C đến 150°C và, theo một số phương án, nằm trong khoảng từ 50°C đến 125°C. Nói chung phản ứng thông thường cần từ khoảng 0,5 đến 24 giờ. Thường không cần trình tự cụ thể để bổ sung các chất phản ứng. Nó thường tiến hành đơn giản hơn so với việc kết hợp tất cả các chất phản ứng, trừ chất xúc tác và sau đó loại oxy ra khỏi dung dịch phản ứng. Sau khi loại oxy, chất xúc tác có thể được bổ sung để bắt đầu phản ứng liên hợp.

Khi phần Met của hợp chất aryl, alkyl hoặc alkenyl kim loại là Zn-halogenua, Zn-R

hoặc đồng, có thể cần bảo vệ các nhóm phản ứng chức. Ví dụ, nếu phần tử thế amino ($-NHR$ hoặc $-NH_2$) có mặt, có thể cần bảo vệ các nhóm phản ứng này. Nhiều nhóm là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bảo vệ các nhóm amin không cho phản ứng với các chất phản ứng hữu cơ-kim loại. Ví dụ về các nhóm bảo vệ là đã được mô tả trong *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., Eds.; Wiley-Interscience, 1999. Việc lựa chọn kim loại để sử dụng trong R-Met bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố, như chi phí, độ ổn định, khả năng phản ứng và mức độ cần thiết phải bảo vệ các nhóm chức phản ứng.

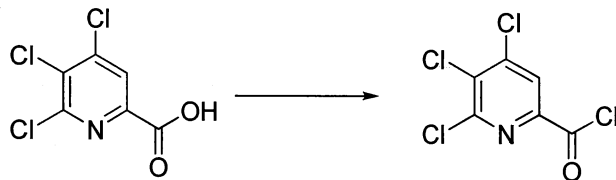
Các sản phẩm thu được bằng quy trình bất kỳ trong số các quy trình này có thể được thu hồi bằng các cách thông thường, như làm bay hơi hoặc chiết, và có thể được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn, như tái kết tinh hoặc sắc ký.

Tất cả các phương án kết hợp của các phương án ở trên đều được bao gồm trong sáng chế.

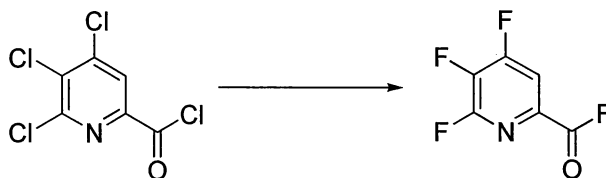
Ví dụ thực hiện sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các ký hiệu và các quy ước được sử dụng trong các quy trình, sơ đồ và ví dụ này, bất kể việc có hay không có các chữ viết tắt cụ thể được xác định một cách cụ thể, là phù hợp với các quy trình, sơ đồ và ví dụ được sử dụng trong tài liệu khoa học đương thời, ví dụ, the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry. Đặc biệt, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong các ví dụ và trong toàn bộ bản mô tả: g (gam); mg (miligam); mL (mililit); μ L (microlit); M (molar); mM (milimol); μ M (micromol); eq. (đương lượng); mmol (milimol); Hz (Hec); MHz (megahec); hr hoặc giờ (h hoặc giờ); min (phút); và MS (Phổ khối).

Trong tất cả các ví dụ sau, trừ khi có quy định cụ thể, các phương pháp xử lý và tinh chế chuẩn đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Trừ khi có quy định cụ thể, tất cả nhiệt độ đều được tính theo độ C ($^{\circ}$ C). Trừ khi có quy định cụ thể, Tất cả các phản ứng đều được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng. Các phương pháp tổng hợp được minh họa trong bản mô tả này được dự định dùng để minh họa phương pháp tổng hợp hóa học có thể áp dụng thông qua việc sử dụng các ví dụ cụ thể mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1. 4,5,6-Triclopicolinoyl clorua

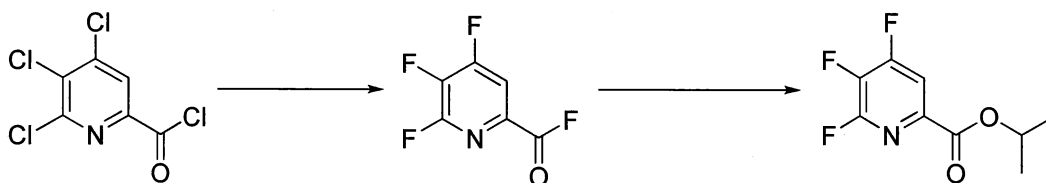
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 500mL có lỗ đo nhiệt được lắp thiết bị ngưng tụ được thông với bể tách và bình rửa chứa dung dịch nước NaOH 10%, thanh khuấy từ, hai nút đậy và nhiệt kế. Bình này được bổ sung axit 4,5,6-triclopicolinic (86g chứa 8,6 g nước, 77,4g hoạt chất, 0,32 mol), toluen (160mL), thionyl clorua (85mL, 1,12 mol) và DMF (0,3mL). Huyền phù này được gia nhiệt đến 70-80°C, được giữ ở nhiệt độ này trong thời gian 7 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Khoảng 0,2mL dung dịch màu vàng nhạt được đặt trong lọ nhỏ và được cô để thu được chất rắn dưới dòng N₂. Chất rắn này được xử lý bằng hỗn hợp trietylamin/metanol (0,3mL/2mL) và sau đó được làm ẩm bằng súng sấy trong thời gian khoảng 1 phút. Phân tích HPLC đã cho thấy rằng lượng axit carboxylic còn lại nhỏ hơn 1% khi so với dẫn xuất metyl este. Dung dịch này được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, thu được chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được làm khô (40°C/20 mmHg) trong thời gian khoảng 1 giờ để tạo ra hợp chất đề mục (92 g): mp 68-70°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,12 (s), chất rắn này chứa khoảng 4% khối lượng toluen như được xác định bằng cách hợp nhất các tín hiệu proton; ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 167,3, 151,0, 145,82, 145,8, 135,7, 125,5.

Ví dụ 2. 4,5,6-Triflopicolinoyl florua

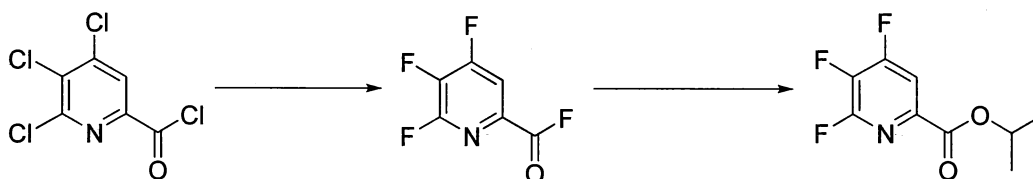
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 1 lít được sục N₂ và được lắp thiết bị ngưng tụ/máy sục khí N₂, máy khuấy cơ học và nút đậy. Bình phản ứng này được bổ sung CsF (172 g, 1,13 mol), axetonitril khan (400mL), 18-crown-6 (6,0 g, 0,023 mol) và 4,5,6-triclopicolinoyl clorua (55 g, 0,23 mol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi

lưu và được giữ ở nhiệt độ này trong thời gian 20 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và các muối được lọc dưới áp suất N_2 . Bánh muối này được rửa bằng axetonitril khô (100mL) để tạo ra chất lỏng màu hổ phách (372 g). Bình đáy tròn ba cổ dung tích 250mL được sục khí N_2 có lỗ đo nhiệt được lắp với hai nút đậy, thanh khuấy từ và cột chưng cất chân không có vỏ bọc Vigruex (15 cm x 1 cm) có bộ gom nối với máy sục khí N_2 . Bình này được bổ sung 140g dung dịch axetonitril thu được trên đây. Bình chưng cất này được gia nhiệt đến 82-85°C trong khi phần cất trong không màu (axetonitril) được thu gom ở đỉnh ở nhiệt độ 80-83°C. Khi nhiệt độ bình chưng cất bắt đầu tăng và nhiệt độ đỉnh bắt đầu giảm, quá trình chưng cất được kết thúc và để nguội đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2 . Cặn bình chưng cất được chuyển đến bình đáy tròn hai cổ dung tích 25mL được sục khí N_2 . Bình này được lắp nhiệt kế, thanh khuấy từ và quá trình chưng cất được bố trí như nêu trên. Hệ thống chưng cất này có thể được thông với chân không hoặc N_2 . Chân không (khoảng 70 mmHg)s được thiết lập và sau đó việc gia nhiệt bình chưng cất được bắt đầu. Sản phẩm được thu gom dưới dạng chất lỏng trong không màu (6,7 g, bp 55-60°C @ 55-60 mmHg). Việc phân tích phần trăm diện tích bằng GC đã cho thấy rằng chất này có độ tinh khiết là 99,1%: 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,08 (ddd, $J=8,4, 4,4, 0,4$ Hz); MS (GC, 70 eV và chạm điện tử) 179 (M^+ , 100%), 160 (8%), 151 (100%), 132 (80%), 82 (63%); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157,71 (dt, $J=269,0, 6,5$ Hz), 152,96 (dd, $J=246,1, 13,4$ Hz), 152,49 (d, $J=348,6$ Hz), 138,69 (ddd, $J=275,3, 30,2, 12,9$ Hz), 135,44 (dddd, $J=74,6, 15,1, 7,8$ Hz), 117,00 (dt, $J=18,2, 4,2$ Hz).

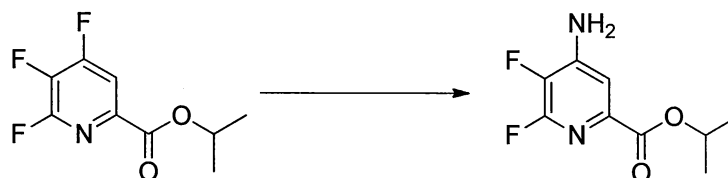
Theo phương án khác, sau khi lọc và rửa bánh muối, thu được 366 g dung dịch màu hổ phách. Việc phân tích phần trăm diện tích bằng GC đã chỉ ra rằng hỗn hợp này chứa 86,4% 4,5,6-triflopicolinoyl florua và 13,6% 18-C-6. Phương pháp phân tích GC sử dụng chất chuẩn nội được phát triển bằng cách sử dụng dimetyl phtalat làm chất chuẩn nội và chất được điều chế trên đây là thành phần tinh khiết. Thử nghiệm GC đối với dung dịch màu hổ phách đã cho biết rằng nó chứa 9,8% khối lượng sản phẩm, tương ứng với hiệu suất 89%.

Ví dụ 3. Isopropyl 4,5,6-triflopicolinat (thông qua đường CsF)

Bình 3 cổ bình dung tích 250mL được lắp máy khuấy cơ học và thiết bị ngưng tụ được bổ sung 4,5,6-triclopicolinoyl clorua (23,3 g, 95mmol), CsF (72,2 g, 475mmol), 18-crown-6 (2,5 g, 9,5mmol) và axetonitril khan (150mL). Phản ứng này được tiến hành trong môi trường nitơ, và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu cùng với việc khuấy mạnh trong thời gian 22 giờ. Mẫu được lấy và được phân tích bằng GC. Các kết quả đã cho thấy rằng phản ứng diễn ra không hoàn toàn, do đó CsF bổ sung (14,43 g, 95mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu thêm 24 giờ, lúc đó phản ứng dường như hoàn thành. Sau đó, 6,28 g (104,5mmol) 2-propanol khan và 9,61 g (95mmol) trietyl amin khan được bổ sung vào bình từng giọt ở nhiệt độ 6°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5-6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng lại khi GC cho thấy rằng không còn 4,5,6-triflopicolinoyl florua ban đầu trong hỗn hợp. Các muối được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng một số axetonitril. Sau khi loại bỏ axetonitril bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay, sản phẩm ướt dạng bột nhão được tái hoà tan trong etyl ete. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và được làm khô trên MgSO₄. Phần lớn etyl ete được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Hỗn hợp sản phẩm thô cô đặc này trong etyl ete được lọc qua lớp silicagel, và được rửa giải bằng một số etyl ete. Sau khi loại bỏ dung môi trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, thu được 17,52g isopropyl 4,5,6-triflopicolinat (hiệu suất 84%, độ tinh khiết 94% theo HPLC). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,90 (ddd, 1 H, *J* = 9 Hz, 5 Hz, 1 Hz), 5,30 (m, 1 H, *J* = 6 Hz), 1,41 (d, 6 H, *J* = 6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ¹H khử liên hợp) δ 161,2 (d, *J* = 4 Hz), 157,2 (ddd, *J* = 265 Hz, 9 Hz, 6 Hz), 152,1 (ddd, *J* = 241 Hz, 12 Hz, 5 Hz), 140,9 (m), 136,8 (ddd, *J* = 269 Hz, 30 Hz, 13 Hz), 113,6 (m), 70,4 (s), 21,3 (s).

Ví dụ 4. Isopropyl 4,5,6-triflopicolinat (qua đường KF)

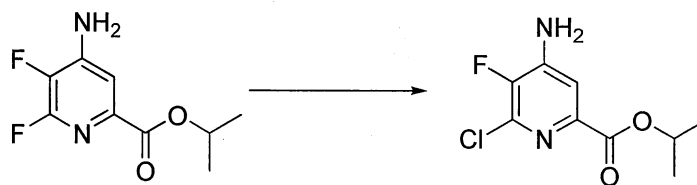
Bình phản ứng Parr dung tích 100mL (cấu trúc Hastelloy C) được làm sạch, được làm khô và sự dò rỉ được thử nghiệm dưới dòng nitơ. Bình này được bổ sung 3,673 g (15mmol) 4,5,6-trichloropicolinoyl clorua, 7,844 g (135mmol) KF, 0,396 g (1,5mmol) 18-crown-6 và 40mL axetonitril khan. Toàn bộ hệ thống được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 22 giờ, và sau đó được để nguội đến dưới 45°C. Hệ này được làm thoát khí từ từ. Mẫu được lấy và được phân tích bằng GC, GC-MS và NMR. GC cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. EIMS m/z = 179 (M^+ , 96%), 160 (11%), 151 (100%), 132 (79%), 82 (73%); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) ở 15,68 (t, J = 3,4 Hz), -82,55 (t, J = 23,3 Hz), -119,60 – -119,82 (m), -154,95 (dd, J = 24,3, 17,3 Hz). 2-propanol khan (1,517 g, 25mmol) và Et_3N (1,518, 15mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng trên trong bình phản ứng Parr ở nhiệt độ 5-10°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó được xả ra khỏi bình phản ứng. Các muối được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng một số axetonitril. Hiệu suất trong bình là 77% (GC) như được xác định bằng cách sử dụng isopropyl 4,5,6-triflopicolinat đã được tinh chế (độ tinh khiết = 97 % diện tích LC và 98% diện tích GC) làm chuẩn và đi-propyl-phtalat làm chất so sánh. EIMS m/z = 178 (M^+ , 40%), 160 (100%), 132 (69%), 82 (22%), 43 (35%).

Ví dụ 5. Isopropyl 4-amino-5,6-điflopicolinat

Isopropyl 4,5,6-triflopicolinat (17,52 g , 80mmol) được hoà tan trong NMP (175 g) trong bình dung tích 500mL được lắp thanh khuấy. Hỗn hợp này được bao phủ bằng nitơ và sau đó amoni hydroxit (10,70 g 176mmol, 28% trong nước) được bổ sung vào bình này từng giọt ở nhiệt độ trong phòng, và Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước (190mL) và huyền phù được thu được

làm lạnh trong bể đá và được khuấy trong thời gian 5 giờ. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng nước. Làm khô trong chân không, thu được isopropyl 4-amino-5,6-điflopicolinat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (11,7 g, hiệu suất 68%, độ tinh khiết 96% theo HPLC): mp 167-168 °C; ^1H NMR (THF- d_8 , 300 MHz) δ 7,25 (d, 1 H, $J = 6$ Hz), 6,07 (s, 2 H), 5,01 (m, 1 H, $J = 6$ Hz), 1,20 (d, 6 H, $J = 6,3$ Hz); ^{13}C NMR (THF- d_8 , 75 MHz, ^1H khử liên hợp) δ 162,9 (s), 151,5 (dd, $J = 228$ Hz, 12 Hz), 146,1 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz), 140,4 (dd, $J = 17$ Hz, 5 Hz), 134,5 (dd, $J = 251$ Hz, 32 Hz), 111,9 (m), 68,4 (s), 21,0 (s).

Ví dụ 6. Isopropyl 4-amino-6-clo-5-flopicolinat

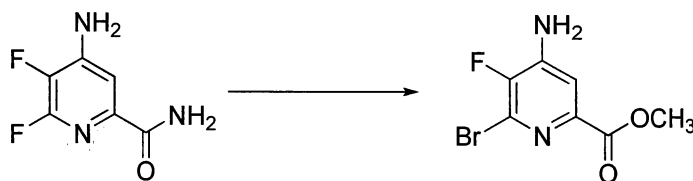


Bình phản ứng Parr dung tích 100mL (cấu trúc Hastelloy C) được làm sạch, làm khô, và sự dò rỉ được thử nghiệm dưới dòng nitơ. Bình này được nạp 1,081 g (5mmol) isopropyl 4-amino-5,6-điflopicolinat và 50mL dung dịch HCl (1M trong axit axetic) (50mmol). Toàn bộ hệ thống được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 3 giờ, và sau đó được để nguội dưới 50°C. Hệ này được thoát khí từ từ và được sục nitơ. Dòng thoát được nhúng vào dung dịch Na_2CO_3 /nước. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến gần như khô dưới dòng nitơ qua đêm. Mẫu được lấy và được phân tích LC-MS. Các kết quả cho thấy rằng có 4 thành phần chính trong hỗn hợp phản ứng này: isopropyl 4-amino-6-clo-5-flopicolinat (46% diện tích), isopropyl 4-axetamido-6-clo-5-flopicolinat (33% diện tích), axit 4-axetamido-6-clo-5-flopicolinic (10% diện tích) và axit 4-amino-6-clo-5-flopicolinic (7% diện tích).

Sau đó, 50mL 2-propanol khan cùng với 6 giọt H_2SO_4 đậm đặc được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 22 giờ. Sau khi được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xả ra khỏi bình phản ứng. Lượng dư 2-propanol được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất rắn dạng bột nhão được hoà tan trong etyl axetat. Hỗn hợp etyl axetat đầu tiên được xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 /nước, sau đó được rửa bằng nước và được làm khô trên MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay để tạo ra sản phẩm

thô (1,00 g, độ tinh khiết theo LC = 90%). Sau khi tái kết tinh từ 2-propanol, thu được sản phẩm rắn màu trắng (0,7 g, độ tinh khiết theo LC = 98%, hiệu suất = 60%). ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 7,44 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,17 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, THF- d_8) δ 162,97 (s), 145,46 (s), 144,47 (d, J = 11,8 Hz), 143,64 (d, J = 5,2 Hz), 142,93 (s), 137,06 (d, J = 16,4 Hz), 112,57 (d, J = 4,0 Hz), 68,51 (s), 21,02 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, THF- d_8) δ -143,12 (s).

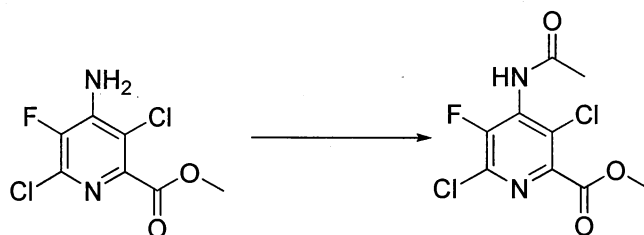
Ví dụ 7. Metyl 4-amino-6-brom-5-flopicolinat



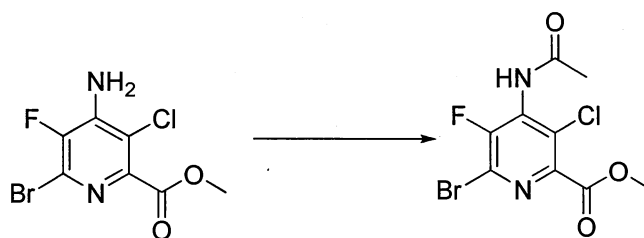
Bình phản ứng Parr dung tích 100mL (Hastelloy C cấu trúc) được làm sạch, được làm khô, và sự dò rỉ được thử nghiệm dưới dòng nitơ. 4-Amino-5,6-điflopicolinamit (5,196 g, 30mmol), và HBr (54mL, 300mmol, 33% khối lượng trong axit axetic) được nạp vào bình phản ứng Parr. Toàn bộ hệ thống được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 3 giờ, và sau đó được để nguội dưới 45 °C. Hệ này được thoát khí từ từ và được sục nitơ. Dòng thoát được nhúng vào dung dịch Na_2CO_3 /nước. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô dưới dòng nitơ qua đêm. Sau đó 55mL of metanol khan cùng với 5 giọt dung dịch H_2SO_4 đậm đặc được bổ sung vào bình phản ứng này. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 6 giờ. Sau khi được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn được kết tủa và được lọc. Sản phẩm thô (3,26 g) (độ tinh khiết theo LC = 93%) thu được là phần sản phẩm thứ nhất. Phần dịch lọc được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ hầu hết dung môi. Sau đó, chất rắn ướt dạng bột nhão được chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp etyl axetat được rửa bằng nước và được làm khô trên MgSO_4 . Dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sản phẩm thô bổ sung (2,56 g) (độ tinh khiết theo LC = 81%) thu được trong phần thứ hai này. Cả hai phần sản phẩm thô được kết hợp và được tái kết tinh từ metanol, tạo ra 4,3g sản phẩm (hiệu suất 57%, độ tinh khiết theo LC = 97%). Nước cái chứa metanol được đưa vào tủ lạnh đến cuối tuần. 0,14g sản phẩm (96% độ tinh khiết theo LC) thu được: mp 194-196 °C. ^1H NMR (THF- d_8 , 300 MHz) δ 7,29 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,06 (s, 2H), 3,71 (s, 3 H); ^{13}C NMR (THF- d_8 , 75 MHz, ^1H khử liên hợp) δ 164,0 (s), 147,2 (s), 144,0 (m), 127,9 (d, J = 20 Hz), 112,8 (d,

$J = 5$ Hz), 51,5 (s). EIMS $m/z = 250, 248 (M^+, 1 \text{ Br}, 9\%), 220 (14\%), 218 (15\%), 192 (95\%), 191 (31\%), 190 (100\%), 189 (27\%), 164 (10\%), 162 (10\%), 137 (7\%), 111 (12\%), 110 (19\%), 109 (10\%), 84 (9\%), 83 (14\%), 82 (10\%)$.

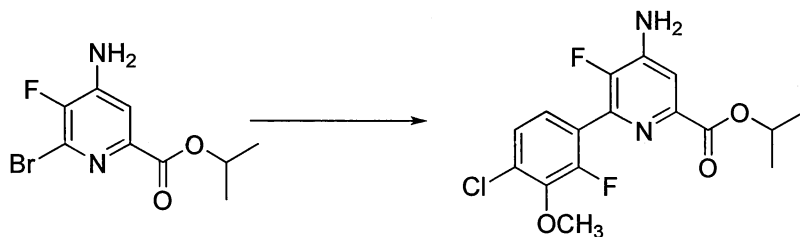
Ví dụ 8. Metyl 4-(axetylamin)-3,6-điclo-5-flo-picolinat



Bình đáy tròn ba cổ dung tích 50mL được nạp metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat (12,1mmol), toluen (50mL), và CHCl_3 (15mL). Huyền phù này được bổ sung từng giọt dung dịch trộn trước chứa axit sulfuric (0,05mmol) và axetic anhydrit (24,2mmol), trong toluen (5mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt, dưới dòng N_2 , đến 55-60°C và phản ứng được kiểm tra bằng TLC. Khi phản ứng dường như hoàn thành, lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà /toluen/ CHCl_3 (180mL, 3/10/5), được khuấy trong thời gian 20 phút, và các lớp được tách ra bằng cách sử dụng phễu chiết. Lớp hữu cơ được bổ sung silicagel (14,8 g) và dung môi được loại bỏ sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sau đó, sản phẩm thô trên silic oxit được tinh chế bằng cách sử dụng hệ tinh chế silicagel Combi-Flash sử dụng dung môi rửa giải là etyl axetat và hexan. Độ tinh khiết của sản phẩm được phân tích bằng HPLC: mp = 183-186 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,5 (s, 1 H, NH), 3,93 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167,9, 162,8, 151,7, 149,0, 142,8 (d, $J_{\text{F-C}} = 24$ Hz), 136,2 (d, $J_{\text{F-C}} = 80$ Hz), 134,7 (d, $J_{\text{F-C}} = 56$ Hz), 126,6, 53,2, 22,5; ^{19}F NMR (376,5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -114,5; MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$: 280,0. Thu được bằng thực nghiệm: 281 (MH^+), 245, 180.

Ví dụ 9. Metyl 4-(axetylamin)-6-brom-3-clo-5-flo-picolinat

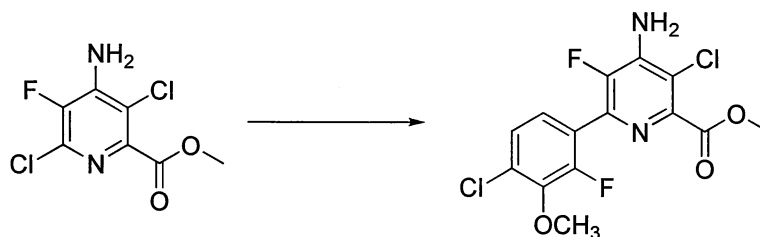
Metyl 4-(axetylamin)-6-brom-3-clo-5-flo-picolinat được điều chế theo cách tương tự với cách điều chế metyl 4-(axetylamin)-3,6-điclo-5-flo-picolinat trong ví dụ 8, chỉ khác là metyl 4-amino-6-brom-3-clo-5-flopicolinat được sử dụng thay cho metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat: mp = 190-192 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,5 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ 168,0, 162,8, 153,1, 150,5, 143,7 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 24 Hz), 134,1 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 56 Hz), 127,3 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 96 Hz), 53,2, 22,5; ^{19}F NMR (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ -108,3; MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrClFN}_2\text{O}_3$: 323,93. Thu được bằng thực nghiệm: 289, 226.

Ví dụ 10. Isopropyl 4-(amino)-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-flo-picolinat

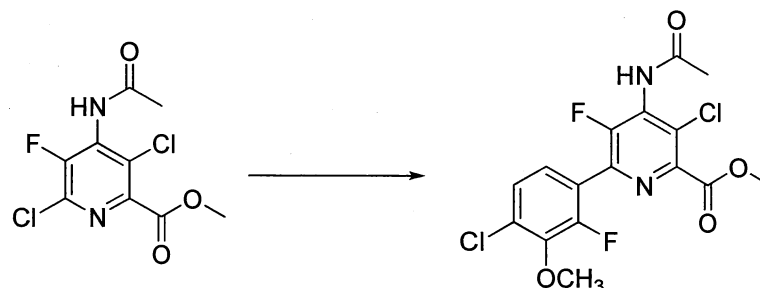
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 50mL được nạp kali florua đihydrat (12,0mmol), 2-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-1,3,2-dioxaborinan (5,40mmol), isopropyl 4-amino-6-brom-5-flopicolinat (4,0mmol), MeCN (15mL), và H_2O (5mL). Hỗn hợp thu được được sục N_2 trong 15 phút, sau đó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,006-0,08mmol) được bổ sung vào. Huyền phù thu được được sục trong thời gian 20 phút, sau đó được gia nhiệt đến 68-70°C. Sau 1 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 μL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ nguyên liệu 4-(axetylamiđo)-5-flopicolinat este. Sau khi phản ứng dường như hoàn thành, lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng MeCN/toluen/ H_2O (75mL, 3/1/1); nếu cần, thể tích bổ sung hỗn hợp dung môi được bổ sung để hoà tan các chất rắn. Sau đó, các lớp được tách ra bằng cách

sử dụng phổ chiết. Sau đó, sản phẩm thử nghiệm được xác định bằng cách sử dụng chất chuẩn nội (hexanophenon): mp = 177-179 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (d, $J_{\text{F-H}} = 6,8$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Hz, 1 H), 6,70 (s, 2 H), 5,12 (p, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ 163,6, 154,4, 151,2, 148,0, 145,5, 144,0 (dd, $J_{\text{F-C}} = 38,3, 4,2$ Hz), 143,7 (d, $J_{\text{F-C}} = 2,9$ Hz), 139,0 (d, $J_{\text{F-C}} = 13,6$ Hz), 128,2 (d, $J_{\text{F-C}} = 3,1$ Hz), 126,0 (d, $J_{\text{F-C}} = 3,4$ Hz), 125,4 (d, $J_{\text{F-C}} = 3,5$ Hz), 123,9 (dd, $J_{\text{F-C}} = 14,2, 3,5$ Hz), 112,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 5,1$ Hz), 68,5, 61,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 4,0$ Hz), 21,6; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ -129,4 (d, $J_{\text{F-F}} = 25,6$ Hz), -142,8 (d, $J_{\text{F-F}} = 25,6$ Hz); MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 356,1. Thu được bằng thực nghiệm: 356 (M^+), 270.

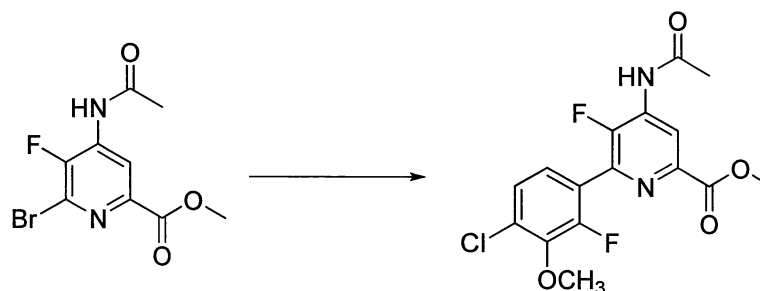
Ví dụ 11. Metyl 4-(amino)-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flo-picolinat



Metyl 4-(amino)-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flo-picolinat được điều chế theo cách tương tự với cách điều chế isopropyl 4-(amino)-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flo-picolinat trong Ví dụ 19 chỉ khác là metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat được sử dụng thay cho isopropyl 4-amino-6-brom-5-flopicolinat: mp = 169-171 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ 164,8, 154,3, 151,8, 146,2, 144,5, 143,9-143,7 (m), 141,6 (d, $J_{\text{F-C}} = 14,0$ Hz), 136,3 (d, $J_{\text{F-C}} = 13,4$ Hz), 128,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 2,6$ Hz), 125,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 3,6$ Hz), 122,9 (d, $J_{\text{F-C}} = 13,7, 4,0$ Hz), 61,6 (d, $J_{\text{F-C}} = 4,2$ Hz), 52,7; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ -129,2 (d, $J_{\text{F-F}} = 27,5$ Hz), -137,7 (d, $J_{\text{F-F}} = 27,1$ Hz); IR: 3482, 3381, 2950, 1741, 1612, 1466, 1423, 1366, 1228, 1202, 1045, 970, 905, 815; MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 362,0. Thu được bằng thực nghiệm: 362 (M^+), 304.

Ví dụ 12. Metyl 4-(axetylamin)-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-flo-picolinat

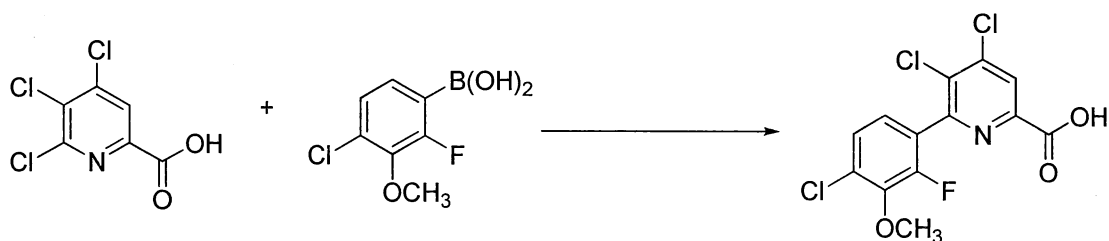
Metyl 4-(axetylamin)-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-flo-picolinat được điều chế theo cách tương tự với cách điều chế isopropyl 4-(amino)-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-flo-picolinat trong Ví dụ 10 chỉ khác là metyl 4-axetamido-3,6-điclo-5-flopicolinat được sử dụng thay cho isopropyl 4-amino-6-brom-5-flopicolinat: mp = 175-177 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 8,4, 7$ Hz, 1 H), 3,95 (d, $J = 0,8$ Hz, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ 168,0, 163,9, 154,4, 153,7, 151,9, 151,0, 144,9 (d, $J_{\text{F-C}} = 4,4$ Hz), 143,9 (d, $J_{\text{F-C}} = 13,3$ Hz), 139,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 16,7$ Hz), 133,7 (d, $J_{\text{F-C}} = 14,4$ Hz), 129,3 (d, $J_{\text{F-C}} = 3,2$ Hz), 126,7, 125,9 (dd, $J_{\text{F-C}} = 14,6, 3,6$ Hz), 121,9 (d, $J_{\text{F-C}} = 13,2, 4,3$ Hz), 61,7 (d, $J_{\text{F-C}} = 4,4$ Hz), 53,1, 22,5; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ -119,0 (d, $J_{\text{F-F}} = 28,6$ Hz), -129,0 (d, $J_{\text{F-F}} = 28,6$ Hz); IR: 3182, 3008, 2952, 1736, 1674, 1512, 1464, 1422, 1401, 1372, 1263, 1238, 1213, 1173, 1049, 1026, 977, 904, 687; MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 404,0. Thu được bằng thực nghiệm: 404 (M^+), 369.

Ví dụ 13. Metyl 4-(axetylamin)-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-flo-picolinat

Metyl 4-(axetylamin)-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-flo-picolinat được điều chế theo cách tương tự với cách điều chế isopropyl 4-(amino)-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-flo-picolinat trong Ví dụ 10 chỉ khác là metyl 4-axetamido-6-brom-5-flopicolinat được sử dụng thay cho isopropyl 4-amino-6-brom-5-flopicolinat.

flopicolinat được sử dụng thay cho isopropyl 4-amino-6-brom-5-flopicolinat: mp = 189-191 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,5 (s, 1 H), 9,04 (d, $J_{\text{F-H}} = 5,6$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J = 8,4, 7,0$ Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ 170,3, 164,1, 154,4, 151,9, 149,4, 146,7, 144,1-143,8 (m), 140,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 15,3$ Hz), 135,1 (d, $J_{\text{F-C}} = 10,8$ Hz), 128,9 (d, $J_{\text{F-C}} = 3,4$ Hz), 125,9 (dd, $J_{\text{F-C}} = 35,0, 3,5$ Hz), 122,9 (dd, $J_{\text{F-C}} = 13,7, 3,5$ Hz), 61,6, 52,6, 24,1; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ -129,5 (d, $J_{\text{F-F}} = 27,5$ Hz), -142,8 (d, $J_{\text{F-F}} = 27,5$ Hz); IR: 3341, 2972, 2944, 1733, 1705, 1599, 1507, 1439, 1416, 1406, 1371, 1283, 1166, 1039, 974, 926, 890, 823, 678; MS. Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 370,1. Thu được bằng thực nghiệm: 370 (M^+), 312.

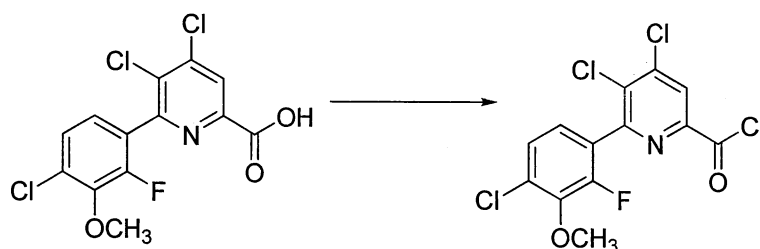
Ví dụ 14. Axit 4,5-điclo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)picolinic



Bình ba cổ dung tích 50mL được lắp thanh khuấy và thiết bị ngưng tụ chứa axit 4,5,6-triclopicolinic (0,503 g, độ tinh khiết 90%, 2mmol), trietylamin (0,607, 6mmol), axetonitril (5 g) và nước (5 g). Hỗn hợp này trở thành dung dịch đồng nhất sau khi dung dịch này được sục nitơ trong thời gian 15 phút. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,042 g, 0,06mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C. Bình một cổ chứa axit (4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-boric (1,951 g, 22% khối lượng trong metyl *isobutyl* keton/đimetoxyetan, 2,1mmol) và axetonitril (2,5 g). Dung dịch này được sục nitơ trong thời gian 15 phút, và sau đó được bổ sung từ từ vào dung dịch axit triclopicolinic bằng bơm tiêm ở nhiệt độ 50°C. Tổng thời gian bổ sung là khoảng hai giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C thêm ba giờ nữa. Mẫu được lấy và được phân tích bằng HPLC. Kết quả LC đã cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Để axit hóa hỗn hợp phản ứng này, axit clohydric (6 g, dung dịch HCl 1N trong nước) được bổ sung từng giọt vào bình này. Huyền phù thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và thu được chất rắn màu nâu nhạt. Sản phẩm thô này được khuấy trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi lọc và làm khô chân

không, thu được sản phẩm màu trắng (0,44 g, độ tinh khiết 92% theo LC, hiệu suất 58%). ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ 8,35 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 6,9 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 1,3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, THF- d_8) δ 163,62 (s), 154,81 (s), 153,03 (s), 152,31 (s), 147,36 (s), 144,64 (d, J = 13,4 Hz), 143,70 (s), 133,21 (s), 129,55 (d, J = 3,5 Hz), 126,34 (d, J = 14,4 Hz), 125,71 (s), 125,41 – 125,01 (m), 60,91 (d, J = 4,8 Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, THF- d_8) δ -128,96. ESI/LC/MS/PI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 349,9559 (100%), 351,9531 (99,66%), 353,95 (33,59%).

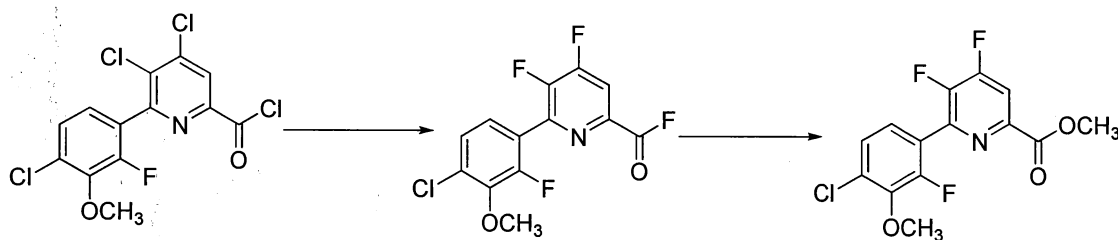
Ví dụ 15. 6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-4,5-điclo-2-pyridincarbonyl clorua



Hỗn hợp chứa 33,5 g (~95mmol) axit 6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-4,5-điclo-2-pyridin carboxylic, 10,2mL (140mmol) thionyl clorua, 0,1mL N,N-đimetylforamit (DMF) và 200mL toluen được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 5 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng mức độ chuyển hóa của clorua axit thành este methyl của nó (một giọt Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào 5 giọt dung dịch metanol 10% khối lượng chứa 4-(đimetylamino)pyridin, gia nhiệt nhanh đến nhiệt độ hồi lưu, pha loãng bằng axetonitril và tiêm). Phân tích LC đã cho biết 8% diện tích axit carboxylic còn lại và 3% diện tích sản phẩm ngay tiếp sau không xác định được. 5mL thionyl clorua nữa và 0,1mL DMF được bổ sung vào, và việc gia nhiệt được tiếp tục thêm 2 giờ nữa. Phân tích LC đã cho biết rằng sản phẩm methyl este, axit carboxylic đã hết chỉ với phần còn lại là pic phân cực không xác định được. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được lọc để loại bỏ lượng nhỏ chất không tan. Phần dịch lọc được cô *trong chân không*, và toluen được bổ sung hai lần và được cô lại *trong chân không* để làm bay hơi thionyl clorua còn lại. Chất rắn màu trắng (38,6 g) được làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 33,3 g hợp chất đề mục (mp 134-136°C). Phân tích chuẩn nội LC (chuyển hóa thành methyl este của nó như nêu trên) đã cho biết 98,1% khối lượng. EIMS m/e (cường độ tương đối) 369 (4Cl, 80), 332 (3Cl, 38), 304 (3Cl, 82), 269 (2Cl, 100), 254 (2Cl, 30), 226 (2Cl, 73), 191 (30), 156

(46); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1 H), 7,32 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8, 7$ Hz, 1 H), 4,02 (dd, $J = 1$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, ^1H khử liên hợp, CDCl_3) δ -126,83.

Ví dụ 16. Metyl 6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-4,5-điflo-2-pyridincacboxylat

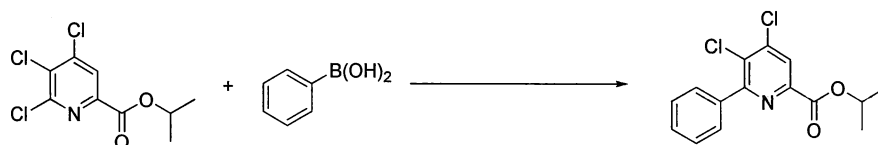


Hỗn hợp chứa 1,74 g (30mmol, 6 đương lượng) KF (được làm khô ở nhiệt độ 115°C cùng với việc sục N_2 qua đêm), 1,85 g (5mmol) of 6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)- 4,5-điclo-2-pyridincarbonyl clorua và 10mL sulfolan (rây phân tử 4A đã được làm khô) được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 10 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân tích điện tích bằng LC đã cho biết phản ứng không hoàn toàn (63% sản phẩm, 15% hợp chất trung gian mono-flo). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C thêm 7 giờ, khi phân tích điện tích bằng LC đã cho biết 74% sản phẩm và 4% hợp chất trung gian mono-flo. Dữ liệu về hợp chất trung gian axit florua: EIMS m/e (cường độ tương đối) 319 (1Cl, 100), 304 (1Cl, 20), 276 (1Cl, 56), 241 (11), 228 (8), 213 (12), 194 (18), 174 (5). ^{19}F NMR (376 MHz, sulfolan) δ 17,84 (s), -123,40 - 123,54 (m), -129,29 (dd, $J = 29, 7$ Hz), -137,70 (ddd, $J = 29, 21, 5$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, ^1H khử liên hợp, sulfolan) δ 17,84 (br s), -123,38 - -123,58 (m), -129,29 (d, $J = 29$ Hz), -137,70 (dd, $J = 29, 21$ Hz).

Sau khi làm lạnh đến 50°C , 0,24mL (6mmol) MeOH được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp màu hổ phách này được bổ sung từng giọt với lượng 10mL H_2O trong thời gian 20 phút. Vào lúc đầu, chất rắn dính được tạo thành, nhưng cuối cùng cũng tiêu tan để lại hỗn hợp đặc màu xám hơi nâu. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, hỗn hợp này được lọc, được rửa bằng 4mL hỗn hợp 1:1 sulfolan/ H_2O và 2 lần với 4mL H_2O để tạo ra 5,44g chất rắn màu nâu. Chất rắn này được làm khô bằng không khí để tạo ra 1,54g bột màu nâu vàng. Phân tích chuẩn nội LC đã cho biết độ tinh khiết là 78,4% khối lượng, đối với hiệu suất 73,0%.

Chất thu được từ thử nghiệm flo hóa trên đây (1,8 g, diện tích LC 67%) được gia nhiệt và được hoà tan trong 15mL toluen. Dung dịch này được sắc ký nhanh trên silic oxit (500 g, 70-230 lưới) rửa giải với toluen. Sau khi 10 L toluen được cho đi qua cột, sản phẩm được thấy và được thu gom trong 2 L dung môi rửa giải tiếp theo. Phân đoạn toluen chứa sản phẩm được cô *trong chân không* để tạo ra 647mg chất rắn màu trắng, 94% diện tích độ tinh khiết theo phân tích LC. Chất rắn này được hoà tan trong 3mL axetonitril, được làm lạnh trong tủ lạnh, được lọc và được rửa bằng 0,5mL axetonitril lạnh để tạo ra 529 mg chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong tủ hút qua đêm, mp 134-134°C, độ tinh khiết theo phân tích LC là 97% diện tích. EIMS m/e (cường độ tương đối) 331 (1Cl, 50), 273 (1Cl, 100), 238 (46), 237 (28), 222 (14), 194 (48); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,05 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,35-7,27 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,00 (d, *J* = 1 Hz, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, ¹H khử liên hợp, CDCl₃) δ -123,64 (d, *J* = 20 Hz), -128,51 (d, *J* = 31 Hz), -139,59 (dd, *J* = 31, 20 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -123,64 (dd, *J* = 19, 9 Hz), -128,51 (dd, *J* = 31, 6 Hz), -139,59 (ddd, *J* = 31, 19, 6 Hz).

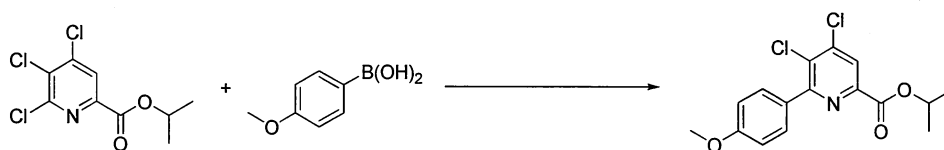
Ví dụ 17. Isopropyl 4,5-điclo-6-phenylpicolinat



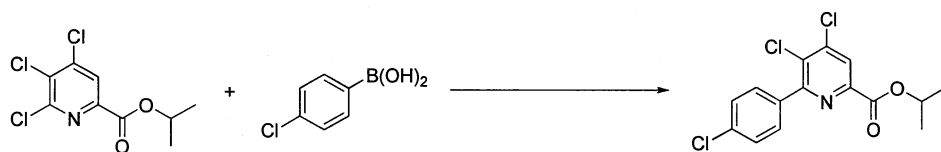
Bình ba cổ đáy tròn dung tích 125mL được nạp kali florua dihydrat (4,52 g, 38,0mmol), axit phenylboric (4,88 g, 40mmol), isopropyl 4,5,6-triclopicolinat este (4,28 g, 16,0mmol), MeCN (60mL), và H₂O (20mL). Huyền phù thu được được sục N₂ trong 15 phút, sau đó bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (0,45 g, 0,64mmol) được bổ sung vào. Sau đó, huyền phù màu vàng thu được được phun trong 15 phút, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 65-68°C. Sau 1 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 µL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ của nguyên liệu este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat. Sau 3 giờ, phản ứng dường như hoàn thành. Lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng MeCN/EtOAc/H₂O (150mL, 2/2/1). Sau đó, các lớp được tách ra bằng cách sử dụng phễu tách và lớp hữu cơ được bổ sung silicagel (22 g). Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và rắn được tinh chế

bằng CombiFlash sử dụng cột 220g. Cô các phần nhỏ, thu được chất rắn màu trắng có khối lượng 4,07 g (82%). mp = 94-96 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1 H), 7,74-7,71 (m, 2 H), 7,49-7,46 (m, 3 H), 5,31 (h, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ 163,1, 158,6, 146,5, 144,3, 137,5, 132,1, 129,6, 129,4, 128,0, 125,0, 70,2, 21,8; MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 309,03. Thu được bằng thực nghiệm: 309 (M^+), 223, 188, 152, 125.

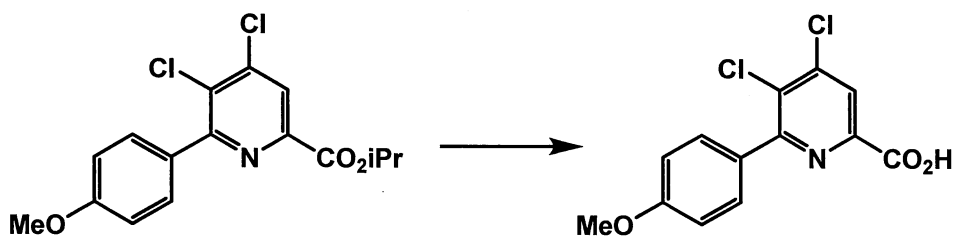
Ví dụ 18. Isopropyl 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinat



Bình đáy tròn ba cổ dung tích 125mL được nạp kali florua đihydrat (5,65 g, 60,0mmol), este 4-metoxyphenylboric (3,42 g, 22,5mmol), este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat (4,00 g, 15,0mmol), MeCN (72mL), và H_2O (24mL). Sau đó, huyền phù thu được được sục N_2 trong 15 phút, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (0,42 g, 0,60mmol) được bổ sung vào. Tiếp đó, huyền phù màu vàng thu được được phun trong 15 phút, sau đó được gia nhiệt đến 60-62°C. Sau 1 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 μL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ của nguyên liệu este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat. Sau 3 giờ, phản ứng dường như hoàn thành. Lọc áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng hỗn hợp MeCN/PhMe/ H_2O (100mL, 4/3/3). Các lớp được tách ra bằng cách sử dụng phễu tách và lớp hữu cơ được bổ sung silicagel (22 g). Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất rắn được tinh chế bằng CombiFlash để thu được chất rắn màu trắng có khối lượng 2,90 g (57%). mp = 113-116 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1 H), 7,74 (dt, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 2 H), 6,99 (dt, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 2 H), 5,30 (h, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ 163,2, 160,6, 158,1, 146,4, 144,2, 131,7, 131,2, 129,9, 124,4, 113,4, 70,1, 55,3, 21,8; MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 339,04. Thu được bằng thực nghiệm: 339 (M^+), 253, 218, 203, 182.

Ví dụ 19. Isopropyl 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinat

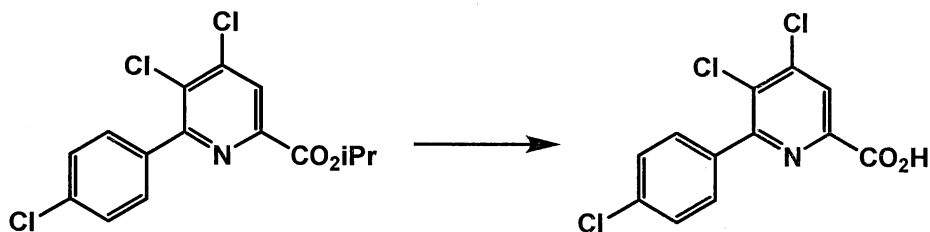
Bình đáy tròn ba cổ 125mL được nạp kali florua đihyđrat (4,52 g, 38,0mmol), este 4-clophenylboric (5,00 g, 32,0mmol), este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat (4,28 g, 16,0mmol), MeCN (70mL), và H₂O (23mL). Sau đó, huyền phù thu được được sục N₂ trong 15 phút, bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (0,45 g, 0,64mmol) được bổ sung vào. Sau đó, huyền phù màu vàng thu được được sục trong 15 phút, tiếp đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 65-68 °C. Sau 1 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 µL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ của nguyên liệu este isopropyl 4,5,6-triclopicolinat. Sau 3 giờ, phản ứng dường như hoàn thành. Lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng hỗn hợp MeCN/PhMe/H₂O (80mL, 2/3/2). Sau đó, các lớp được tách ra bằng cách sử dụng phễu tách và lớp hữu cơ được bổ sung silicagel (22,5 g). Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và rắn được tinh chế bằng CombiFlash để sau khi cô dung môi, thu được chất rắn màu trắng có khối lượng 3,44 g (62%). mp = 133-135 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1 H), 7,69 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2 H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2 H), 5,31 (h, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 1,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H); ¹³C NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ 162,9, 157,4, 146,6, 144,5, 135,8, 135,7, 132,0, 131,0, 128,3, 125,2, 70,3, 21,8; MS Tính toán phân tích đối với C₁₅H₁₂Cl₃NO₂: 342,99. Thu được bằng thực nghiệm: 343 (M⁺), 257, 222, 186, 151.

Ví dụ 20. Axit 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinic

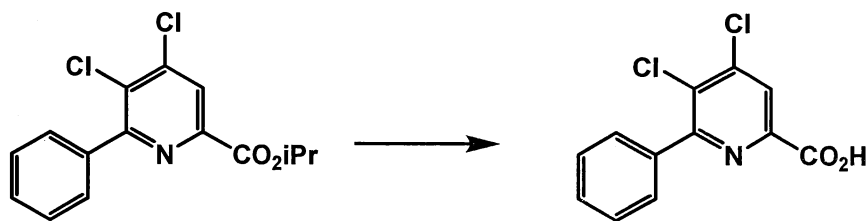
Hỗn hợp chứa isopropyl 4,5-điclo-6-(4-metoxyphenyl)picolinat (5,25 g, 15,4mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) và nước (10mL) được bổ sung kali hydroxit (1,26 g, 22,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong

thời gian 12 giờ. Sau 1 giờ khuấy, chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này. Dung dịch HCl (nước) (2N, 25mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và nó tạo thành hỗn hợp hai pha trong suốt. Hỗn hợp này được bổ sung vào nước (75mL) bằng phễu chiết và được chiết bằng EtOAc (2 x 75mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (25mL) và dung dịch NaCl bão hoà (50mL) và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 4,57g axit 4,5-điclo-6-(4-metoxypheyl)picolinic (hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 3,89 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,78, 161,05, 157,26, 146,30, 143,76, 133,54, 130,98, 128,72, 123,45, 113,77, 55,48; mp = 164-181 °C.

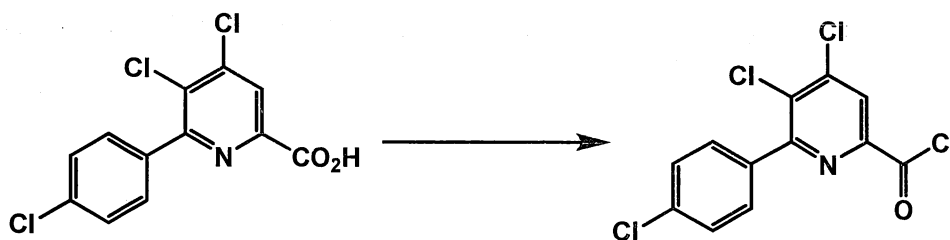
Ví dụ 21. Axit 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinic



Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 125mL được lắp thiết bị ngưng tụ, cửa nạp nitơ, máy khuấy lắp ở bên trên, nhiệt kế và lớp áo gia nhiệt, được nạp isopropyl 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinat (7,6 g, 22,1mmol) và rượu isopropylic (70mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40°C và kali hydroxit (85%, 5,1 g, 77,4mmol) và nước (5mL) được bổ sung vào. Các chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này, và nó trở nên khó khuấy. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (250mL) để hoà tan hầu hết các chất rắn và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch HCl đậm đặc (12 N, 5,6mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này để đạt được độ pH ~2 và các chất rắn được kết tủa từ hỗn hợp này. Các chất rắn này được tách ra bằng cách lọc chân không và được rửa bằng nước (2 x 100mL), sau đó được để khô để tạo ra 7,3g axit 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinic (hiệu suất 108% khối lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{THF}-d_8/\text{D}_2\text{O}$) δ 8,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 10,3, 3,5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{THF}-d_8/\text{D}_2\text{O}$) δ 167,70, 156,03, 152,40, 143,60, 136,49, 134,76, 131,22, 129,24, 128,04, 124,71; mp = 229 °C.

Ví dụ 22. Axit 4,5-điclo-6-(phenyl)picolinic

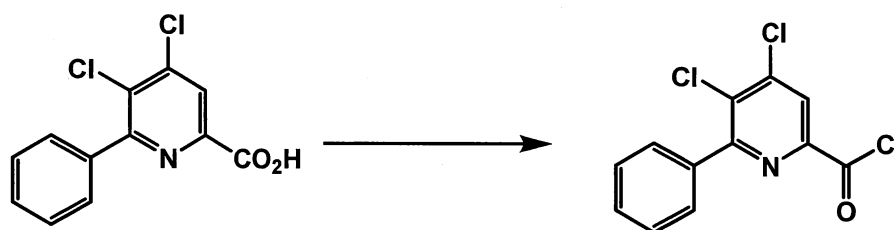
Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 125mL được lắp thiết bị ngưng tụ, cửa nạp nitơ, máy khuấy lắp ở bên trên, nhiệt kế và lớp áo gia nhiệt, được nạp isopropyl 4,5-điclo-6-phenyl picolinat (7,0 g, 22,5mmol) và rượu isopropylic (65mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 40°C và kali hydroxit (85%, 5,1 g, 77,4mmol) và nước (5mL) được bổ sung vào. Chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này và nó trở nên khó khuấy. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (250mL) để hoà tan hầu hết các chất rắn và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch axit sulfuric đậm đặc (5mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng để đạt được độ pH ~2 và các chất rắn được kết tủa khỏi hỗn hợp này. Các chất rắn được tách ra bằng cách lọc chân không và được rửa bằng nước (2 x 100mL), sau đó được để khô để thu được 5,8g axit 4,5-điclo-6-phenylpicolinic (hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 5,98 (br s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,97, 157,76, 146,26, 144,00, 136,51, 133,84, 130,02, 129,26, 128,38, 124,16; mp = 159-160 °C.

Ví dụ 23. 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinoyl clorua

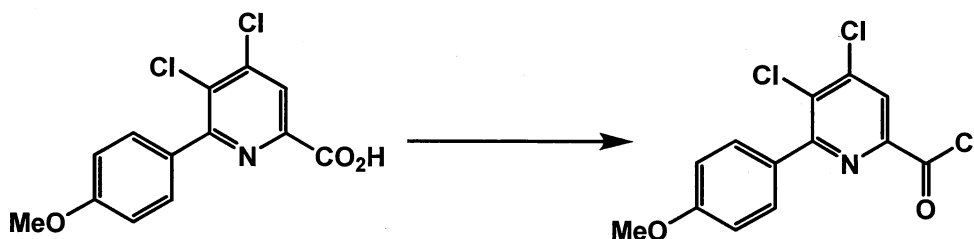
Hỗn hợp chứa axit 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinic (3,00 g, 9,9mmol) trong toluen (25mL) được bổ sung thionyl clorua (1,08mL, 14,9mmol) và dimetylformamit (0,04mL, 0,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Việc phân tích HPLC phần nhỏ Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng metanol và dimetylaminopyridin cho biết vẫn còn nguyên liệu. Hỗn hợp phản ứng này

được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và thionyl clorua bổ sung (0,5mL, 6,9mmol) và dimethylformamit (0,04mL, 0,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Toluene (40mL) được bổ sung vào để hoà tan chất rắn và được cô dưới áp suất giảm và sau đó quy trình này được tiến hành lần thứ hai. 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinoyl clorua được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng (3,05 g, hiệu suất 96%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,66, 157,63, 146,48, 145,44, 136,35, 135,10, 134,28, 131,04, 128,63, 124,90. MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_4\text{NO}$: 320,91. Thu được bằng thực nghiệm: 257, 222, 207, 186, 151.

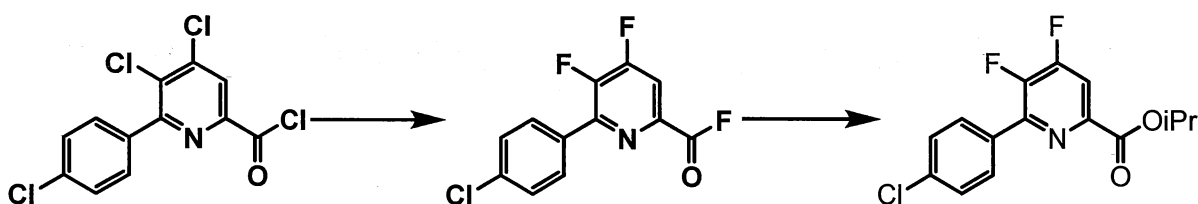
Ví dụ 24. 4,5-điclo-6-(phenyl)picolinoyl clorua



Hỗn hợp chứa axit 4,5-điclo-6-phenylpicolinic (3,00 g, 11,2mmol) trong toluene (40mL) được bổ sung thionyl clorua (1,22mL, 16,8mmol) và dimethylformamit (0,04mL, 0,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Phân tích HPLC phần nhỏ Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng metanol và dimethylaminopyridin cho biết rằng sự chuyển hóa của nguyên liệu là hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Toluene (40mL) được bổ sung để hoà tan chất rắn và được cô dưới áp suất giảm và sau đó quy trình này được tiến hành lần thứ hai. 4,5-điclo-6-phenylpicolinoyl clorua được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng (2,84 g, hiệu suất 89%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,80, 158,88, 146,42, 145,21, 136,79, 134,40, 129,98, 129,61, 128,31, 124,74; MS: Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}$: 284,95. Thu được bằng thực nghiệm: 285 (M^+), 250, 222, 187, 152; mp = 106-111 °C.

Ví dụ 25. 4,5-điclo-6-(4-mehoxyphenyl)picolinoyl clorua

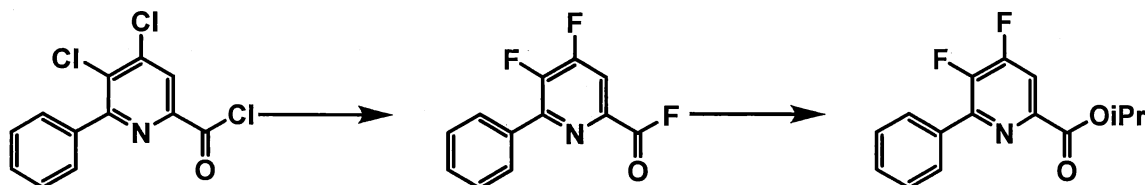
Hỗn hợp chứa axit 4,5-điclo-6-(4-metoxypheyl)-picolinic (4,50 g, 15,1mmol) trong toluen (40mL) được bổ sung thionyl clorua (1,65mL, 22,6mmol) và dimetylformamit (0,06mL, 0,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Phân tích HPLC phần nhỏ Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng metanol và dimetylaminopyridin cho biết rằng sự chuyển hóa của nguyên liệu là hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Toluene (40mL) được bổ sung để hoà tan chất rắn và được cô dưới áp suất giảm và sau đó quy trình này được tiến hành lần thứ hai. 4,5-điclo-6-(4-metoxypheyl)-picolinoyl clorua được tách ra dưới dạng chất rắn vàng (4,64 g, hiệu suất 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,91, 161,06, 158,35, 146,26, 145,13, 133,92, 131,35, 129,16, 124,13, 113,70; MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 314,96. Thu được bằng thực nghiệm: 253, 218.

Ví dụ 26. Isopropyl 4,5-điflo-6-(4-clophenyl)picolinat

Dung dịch chứa 4,5-điclo-6-(4-clophenyl)picolinoyl clorua (2,0 g, 6,23mmol) trong sulfolan (40mL, được làm khô trên rây phân tử 4Å, 100ppm H_2O) được bổ sung kali florua (2,2 g, 37,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích bằng GC-MS và ^{19}F NMR. Dữ liệu đối với 6-(4-clophenyl)-4,5-điflopicolinoyl florua, GC-MS: m/z = 271, 223; ^{19}F NMR (376 MHz, Toluene- d_8) δ 17,05 (s), -123,81 (d, J = 19,1 Hz), -140,17 (d, J = 19,1 Hz). Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và trietylamin

(1,1mL, 7,8mmol) và isopropanol (0,7mL, 9,4mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian khuấy 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100mL) và được chuyển đến phễu chiết. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng metyl tert-butyl ete (MTBE, 2 x 50mL). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (3 x 50mL) và dung dịch NaCl bão hoà (50mL), và được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm dầu thô này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat, 100% hexan → 20% hexan/etyl axetat) để thu được 0,93g isopropyl 6-(4-clophenyl)-4,5-điflopicolinat (hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 9,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 5,31 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,72 (d, $J = 3,5$ Hz), 158,12 (d, $J = 12,6$ Hz), 155,49 (d, $J = 12,4$ Hz), 149,41 (d, $J = 11,0$ Hz), 147,16 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz), 146,73 (d, $J = 10,9$ Hz), 136,51 (d, $J = 0,9$ Hz), 130,34 (d, $J = 6,6$ Hz), 128,93 (s), 113,80 (d, $J = 16,1$ Hz), 70,25 (s), 21,85 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -124,73 (dd, $J = 17,7, 9,5$ Hz), -144,38 (dd, $J = 17,7, 5,4$ Hz); MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: 307,10. Thu được bằng thực nghiệm: 307 (M^+), 221, 206; mp = 73-74 °C.

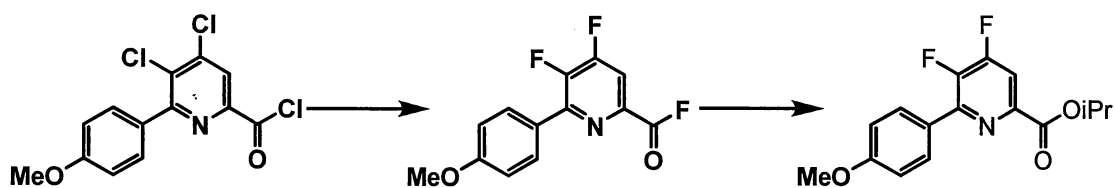
Ví dụ 27. Isopropyl 4,5-điflo-6-(phenyl)picolinat



Dung dịch chứa 4,5-điclo-6-phenylpicolinoyl clorua (1,76 g, 6,14mmol) trong sulfolan (40mL, được làm khô trên rây phân tử 4Å, ~100ppm H_2O) được bổ sung kali florua (2,14 g, 36,9mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích bằng GC-MS và ^{19}F NMR. Dữ liệu đối với 4,5-điflo-6-phenylpicolinoyl florua, GC-MS: $m/z = 237, 189$; ^{19}F NMR (376 MHz, Toluene- d_8) δ 17,03 (s), -124,14 (d, $J = 19,1$ Hz), -140,76 (d, $J = 19,1$ Hz). Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ phòng và triethylamin (1,1mL, 7,7mmol) và isopropanol (0,7mL, 9,2mmol) được bổ sung vào. Sau 1,5 giờ khuấy, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100mL) và được chuyển đến phễu chiết. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng metyl tert-butyl ete (MTBE, 2 x

50mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 50mL) và dung dịch NaCl bão hoà (50mL) và được cô dưới áp suất giảm tạo ra dầu màu nâu. Sản phẩm dầu thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat, 100% hexan $\rightarrow$ 20% hexan/etyl axetat) để tạo ra 1,2g isopropyl 4,5-điflo-6-phenylpicolinat (hiệu suất 70%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 – 7,99 (m, 2H), 7,89 (dd, $J = 9,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 5,31 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,89 (d, $J = 3,4$ Hz), 156,74 (dd, $J = 264,2, 12,5$ Hz), 148,07 (dd, $J = 268,9, 10,8$ Hz), 146,99 (dd, $J = 309,2, 10,8$ Hz), 145,45 (s), 134,12 – 133,60 (m), 130,20 (s), 129,05 (d, $J = 5,9$ Hz), 128,64 (s), 113,56 (d, $J = 16,0$ Hz), 70,14 (s), 21,86 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -125,22 (dd, $J = 17,7, 9,5$ Hz), -144,74 (dd, $J = 17,7, 5,4$ Hz); MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: 277,09. Thu được bằng thực nghiệm: 277 (M^+), 218, 191.

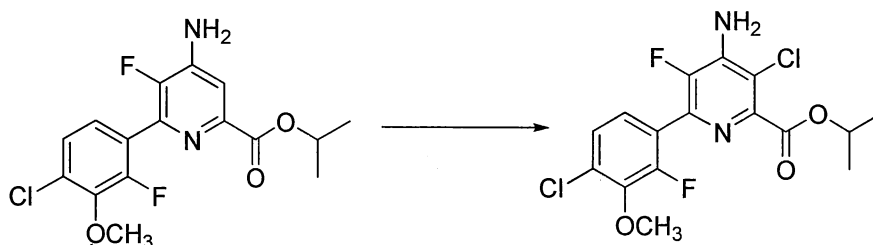
Ví dụ 28. Isopropyl 4,5-điflo-6-(4-metoxypheyl)picolinat



Dung dịch chứa 4,5-điclo-6-(4-metoxypheyl)picolinoyl clorua (2,5 g, 7,9mmol) trong sulfolan (40mL, được làm khô trên rây phân tử 4Å, 100ppm nước) được bổ sung kali florua (2,75 g, 47,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 24 giờ. Kali florua bổ sung (1,4 g, 24mmol) được bổ sung vào, và Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C thêm 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích bằng GC-MS và ^{19}F NMR. Dữ liệu đối với 4,5-điflo-6-(4-metoxypheyl)picolinoyl florua, GC-MS: $m/z = 267, 224, 176$; ^{19}F NMR (376 MHz, Tol) δ 16,94 (s), -124,65 (d, $J = 19,1$ Hz), -141,23 (d, $J = 19,1$ Hz). Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và trietylamin (1,4mL, 9,9mmol) và isopropanol (0,9mL, 11,9mmol) được bổ sung vào. Sau 1,5 giờ khuấy, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (125mL) và được chuyển đến phễu chiết. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng ete metyl tert-butyl (MTBE, 2 x 75mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 75mL) và dung dịch NaCl bão hoà (75mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Sản phẩm dầu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat, 100% hexan $\rightarrow$ 20%

hexan/etyl axetat) để thu được 0,60g isopropyl 4,5-điflo-6-(4-metoxypheyl)picolinat (hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 – 8,01 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 9,5, 5,2$ Hz, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 5,30 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,93 (s), 161,22 (s), 156,68 (dd, $J = 263,5, 12,7$ Hz), 147,70 (dd, $J = 267,9, 10,9$ Hz), 146,61 (dd, $J = 286,4, 10,5$ Hz), 145,18 (s), 130,53 (d, $J = 6,6$ Hz), 126,43, 114,02 (s), 112,77 (d, $J = 16,1$ Hz), 69,99 (s), 55,32 (s), 21,82 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -125,81 (d, $J = 17,7$ Hz), -145,30 (d, $J = 19,1$ Hz); MS Tính toán phân tích đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: 307,10. Thu được bằng thực nghiệm: 307 (M^+), 221, 206.

Ví dụ 29. Isopropyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinat



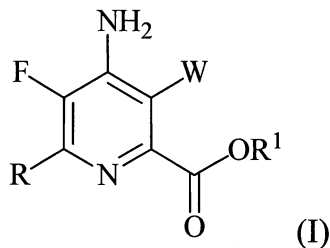
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 50mL được nạp iso-propyl 4-(amino)-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinat (450 mg, 1,26mmol), axetonitril (25mL), và 1,3-điclo-5,5-đimetylhydantoin (137 mg, 0,69mmol). Hỗn hợp thu được được sục N_2 trong thời gian 5 phút, sau đó được gia nhiệt đến $68-70^\circ\text{C}$. Sau 2 giờ khuấy, phần nhỏ (1-2 μL) được lấy ra và được pha loãng bằng MeCN (2mL). Phần nhỏ này được phân tích bằng HPLC bằng cách theo dõi mức độ tiêu thụ của nguyên liệu pyridyl este. Sau khi phản ứng dường như hoàn thành, lớp áo gia nhiệt được loại bỏ và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và NaHSO_3 (20 mg) trong H_2O (20mL). Sau đó, các lớp được tách ra bằng cách sử dụng phễu chiết. Lớp hữu cơ được bổ sung silicagel (10,1 g) và dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sau đó, sản phẩm thô trên silic oxit được tinh chế bằng cách sử dụng hệ gradient tinh chế trên silicagel Combi-Flash EtOAc/Hex (5/100 đến 70/30). Khi cô, thu được 466 mg (95%) chất rắn màu vàng. mp = $113-115^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 2 H), 5,17 (hept, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H); ^{13}C NMR (100,6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164,1, 154,3, 151,8 (d, $J_{\text{F-C}} = 3,7$ Hz), 146,1, 145,5

(d, $J_{F-C} = 4,3$ Hz), 143,8 (d, $J_{F-C} = 13,7$ Hz), 143,5, 141,4 (d, $J_{F-C} = 14,2$ Hz), 136,3 (d, $J_{F-C} = 13,4$ Hz), 128,5 (d, $J_{F-C} = 3,1$ Hz), 125,8 (d, $J_{F-C} = 2,6$ Hz), 125,5 (d, $J_{F-C} = 3,4$ Hz), 122,9 (dd, $J_{F-C} = 13,9, 3,8$ Hz), 69,6, 61,6, 21,4; $^{19}F\{^1H\}$ NMR (376,5 MHz, DMSO- d_6) δ -129,1 (d, $J_{F-F} = 27,9$ Hz), -138,2 (d, $J_{F-F} = 27,9$ Hz).

Các phương án nêu trên chỉ được dùng làm ví dụ minh họa, và các chuyên gia trong lĩnh vực sẽ hiểu được rằng, hoặc sẽ có thể thiết lập được việc sử dụng không nhiều hơn thử nghiệm thông thường, nhiều phương án tương đương của các hợp chất, nguyên liệu, và các phương pháp cụ thể. Tất cả các phương án tương đương như vậy đều được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế và được bao gồm trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, solvat kể cả hydrat, isotopologue, hoặc dạng đa hình của chúng, trong đó:

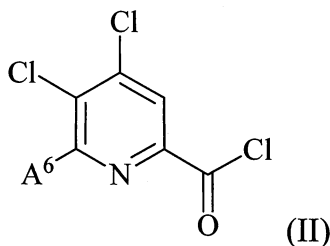
W là Cl, Br hoặc I;

R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 0 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; và

R¹ là C₁-C₁₂ alkyl hoặc C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế;

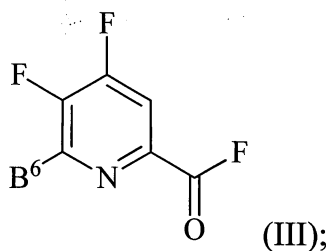
bao gồm các bước:

(a) flo hóa hợp chất có công thức (II):



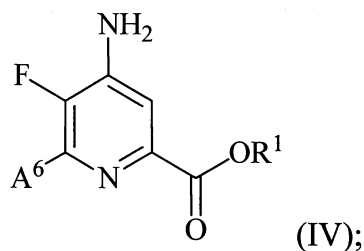
trong đó A⁶ là halogen hoặc R;

bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (III):

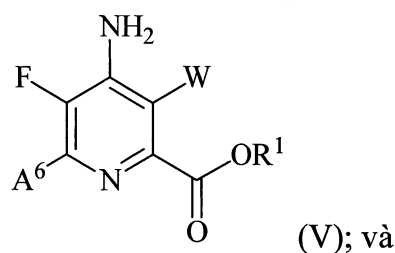


trong đó B⁶ là F hoặc R;

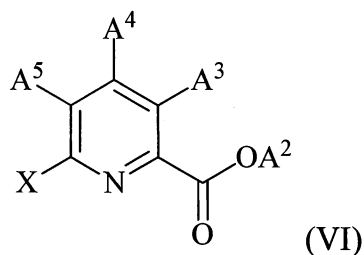
và biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV):



(b) halogen hóa hợp chất có công thức (IV) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (V):



(c) liên hợp hợp chất có công thức (VI)



trong đó:

X là Cl, Br, hoặc I;

A² là hydro hoặc R¹;

A³ là hydro hoặc W;

A⁴ là Cl, F, NH₂, NHCOCH₃, hoặc nhóm amino được bảo vệ;

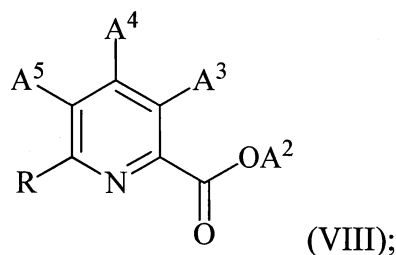
A⁵ là F hoặc Cl;

với hợp chất có công thức (VII)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiêc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

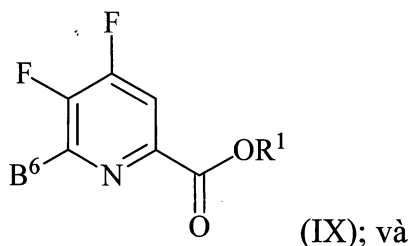
với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):



trong đó bước biến đổi (c) có thể xảy ra trước, giữa, hoặc sau các bước biến đổi (a) và (b).

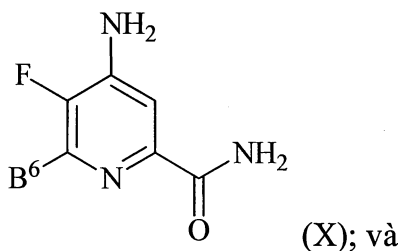
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó R là C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl, C₂-C₄ alkenyl hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ haloalkoxy.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bước biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV) bao gồm các công đoạn:
cho hợp chất có công thức (III) tiếp xúc với rượu R¹OH để tạo ra hợp chất có công thức (IX):



amin hóa hợp chất có công thức (IX) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (IV).

4. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bước biến đổi hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (IV) bao gồm các công đoạn:
cho hợp chất có công thức (III) tiếp xúc với nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (X):

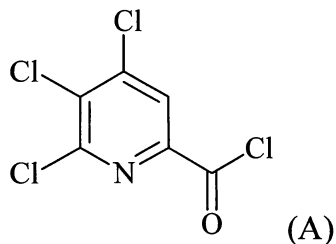


cho hợp chất có công thức (X) tiếp xúc với axit HX và rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (IV), trong đó X là I, Br, hoặc Cl.

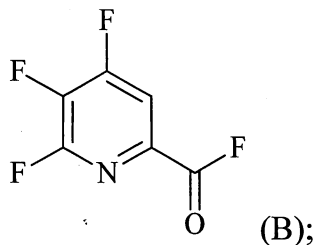
5. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, bao gồm các bước:

biến đổi (a), bao gồm:

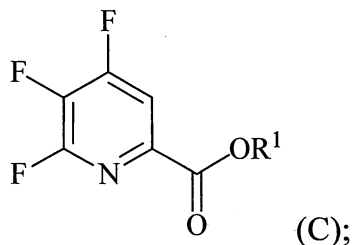
(a-1) flo hóa hợp chất có công thức (A):



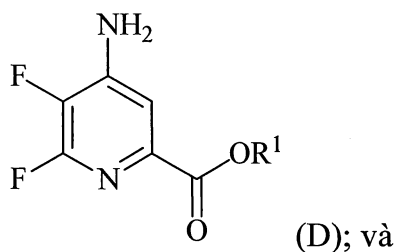
bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (B):



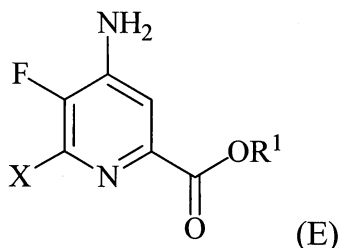
(a-2) cho hợp chất có công thức (B) tiếp xúc với rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (C):



(a-3) amin hóa hợp chất có công thức (C) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (D):



(a-4) cho hợp chất có công thức (D) tiếp xúc với nguồn iotua, bromua hoặc clorua trong những điều kiện thích hợp đối với việc trao đổi halogen để tạo ra hợp chất có công thức (E):



trong đó X là Cl, Br, hoặc I;

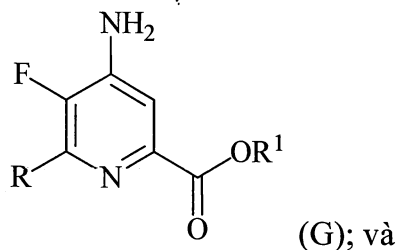
bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

liên hợp hợp chất có công thức (E) với hợp chất có công thức (F)



trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (G):



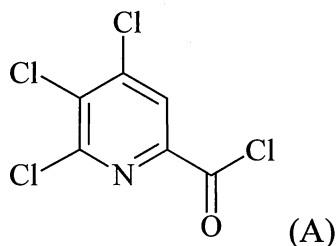
bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (G) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

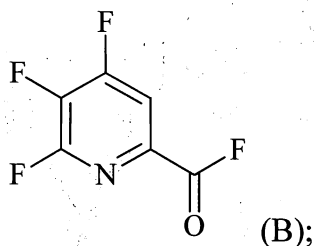
6. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, bao gồm các bước:

biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

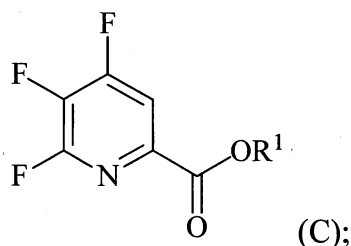
(a-1) flo hóa hợp chất có công thức (A):



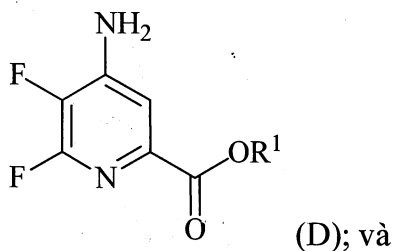
bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (B):



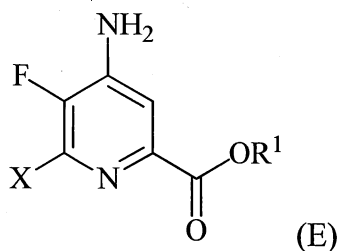
(a-2) cho hợp chất có công thức (B) tiếp xúc với rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (C):



(a-3) amin hóa hợp chất có công thức (C) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (D):



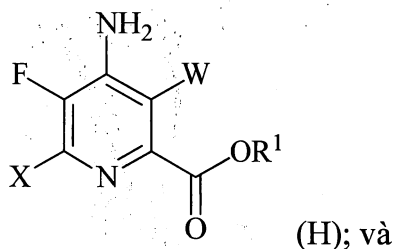
(a-4) cho hợp chất có công thức (D) tiếp xúc với nguồn iotua, bromua hoặc clorua trong những điều kiện thích hợp đối với việc trao đổi halogen để tạo ra hợp chất có công thức (E):



trong đó X là Cl, Br, hoặc I;

bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (E) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (H):



bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

liên hợp hợp chất có công thức (H) bằng hợp chất có công thức (F)

R-Met (F)

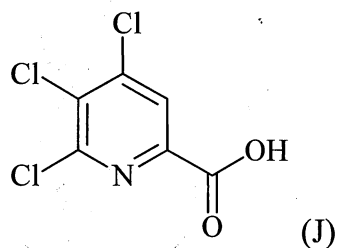
trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (I).

7. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, bao gồm:

bước biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

liên hợp hợp chất có công thức (J):

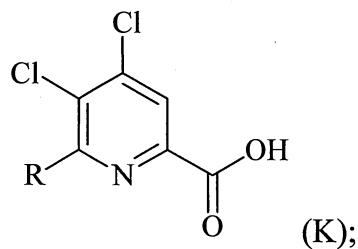


với hợp chất có công thức (F)

R-Met (F)

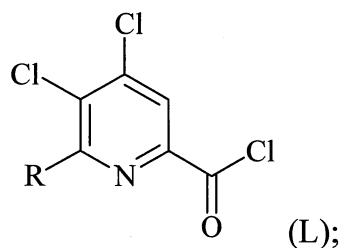
trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (K):



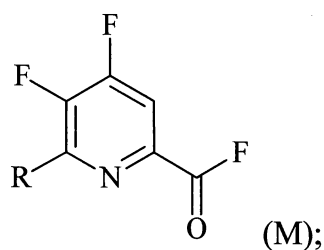
bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

(a-1) biến đổi hợp chất có công thức (K) thành hợp chất có công thức (L):

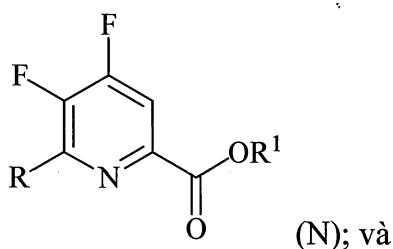


trong những điều kiện thích hợp để tạo ra clorua axit;

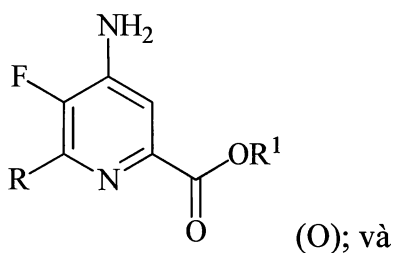
(a-2) flo hóa hợp chất có công thức (L) bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (M):



(a-3) cho hợp chất có công thức (M) tiếp xúc với rượu R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (N):



(a-4) amin hóa hợp chất có công thức (N) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (O):



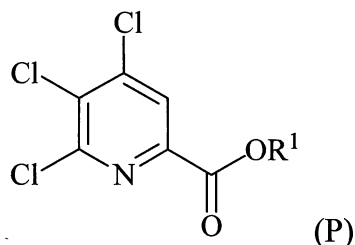
bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (O) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

8. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, bao gồm các bước:

biến đổi (c), bao gồm các công đoạn:

(c-1) liên hợp hợp chất có công thức (P):

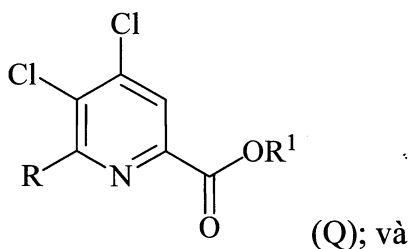


với hợp chất có công thức (F)

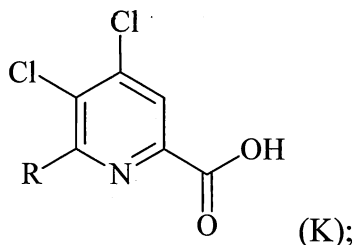


trong đó Met là Zn-halogenua, Zn-R, tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc, đồng, hoặc B(OR²)(OR³), trong đó mỗi R² và R³ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, hoặc khi cùng nhau tạo thành nhóm etylen hoặc propylen;

với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để tạo ra hợp chất có công thức (Q):

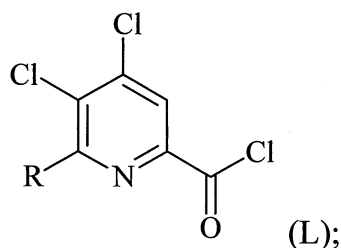


(c-2) thủy phân hợp chất có công thức (Q) thành hợp chất có công thức (K):



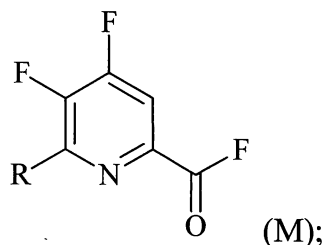
bước biến đổi (a), bao gồm các công đoạn:

(a-1) biến đổi hợp chất có công thức (K) thành hợp chất có công thức (L):

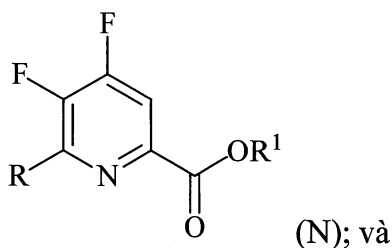


trong những điều kiện thích hợp để tạo ra clorua axit;

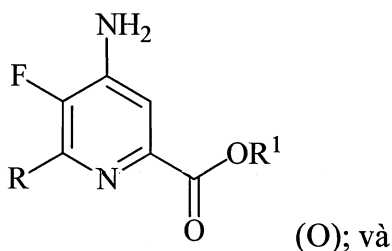
(a-2) flo hóa hợp chất có công thức (L) bằng nguồn ion florua để tạo ra hợp chất có công thức (M):



(a-3) cho hợp chất có công thức (M) tiếp xúc với hợp chất R^1OH để tạo ra hợp chất có công thức (N):



(a-4) amin hóa hợp chất có công thức (N) bằng nguồn amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (O):



bước biến đổi (b), bao gồm các công đoạn:

halogen hóa hợp chất có công thức (O) bằng nguồn halogen để tạo ra hợp chất có công thức (I).

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó quy trình này còn bao gồm bước bảo vệ phần tử thế NH_2 ở vị trí 4 của cấu trúc pyridin trước bước biến đổi (c); và còn bao gồm bước khử bảo vệ.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R là phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 haloalkoxy.

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất chứa

amin có công thức (I), (IV), (V), (VI), hoặc (VIII) được tinh chế bằng: a) proton hóa bằng axit để tạo ra muối, b) tách muối có độ tinh khiết cao hơn bằng cách kết tinh, kết tủa hoặc chiết, và c) trung hoà muối đã được tinh chế bằng bazơ để tạo ra sản phẩm chứa amin trung tính đã được tinh chế hoặc hợp chất trung gian.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó nguồn ion florua là florua kim loại.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó florua kim loại được chọn từ natri florua, kali florua và xesi florua.

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó florua kim loại là kali florua.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó phản ứng flo hóa trong bước biến đổi (a) xảy ra với sự có mặt của chất xúc tác được chọn từ ete crown, phospho halogenua, polyete, muối phosphat, và amoni halogenua được thể ba lần.

16. Quy trình theo điểm 15, trong đó chất xúc tác là ete crown.

17. Quy trình theo điểm 16, trong đó ete crown là 18-crown-6.

18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó phản ứng flo hóa trong bước biến đổi (a) xảy ra với sự có mặt của dung môi được chọn từ alkyl nitril hoặc alkyl sulfon.

19. Quy trình theo điểm 18, trong đó dung môi là axetonitril hoặc sulfolan.