



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

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

(11)



1-0029354

(51)⁷ C07D 471/04; C07C 67/00

(13) B

(21) 1-2018-01025

(22) 12/03/2014

(62) 1-2015-03602

(86) PCT/US2014/024224 12/03/2014

(87) WO2014/165044 09/10/2014

(30) 61/780,621 13/03/2013 US; 61/947,850 04/03/2014 US

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/12/2015 333A

(73) ABBVIE INC. (US)

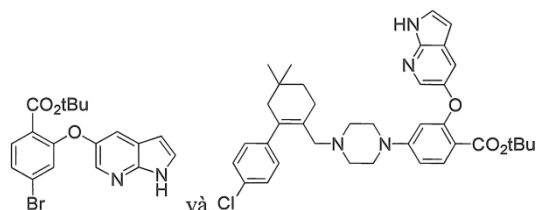
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America

(72) BARKALOW, Jufang (US); CALIFANO, Jean-christophe (US); CHAN, Vincent S. (US); CHRISTENSEN, Alan, C. (US); GRIEME, Timothy A. (US); KU, Yi-Yin (US); MULHERN, Mathew M. (US); PU, Yu-ming M. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT TRUNG GIAN DÙNG CHO QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHẤT GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức:



và quy trình điều chế các hợp chất có công thức này như được nêu trong bản mô tả.

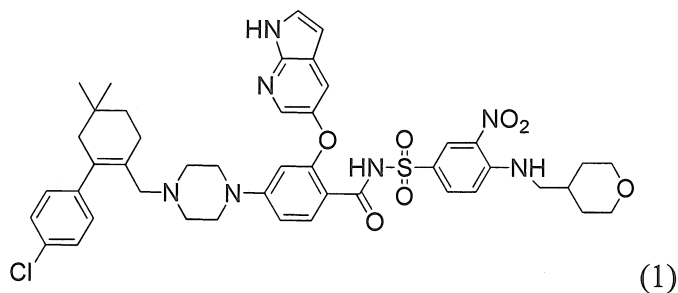
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế chất gây chết tế bào theo chương trình và các hợp chất trung gian hoá học của nó. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian có cấu trúc hoá học mới liên quan đến các quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

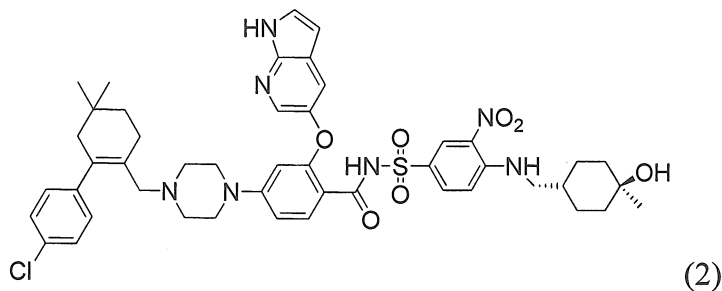
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid (sau đây được gọi là, “hợp chất 1”) và 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1R,4R)-[4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]metyl]amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid (sau đây được gọi là, “hợp chất 2”) đều có hiệu lực và là các chất ức chế Bcl-2 chọn lọc có, không kể các hoạt tính khác, hoạt tính kháng khối u như chất gây chết tế bào theo chương trình.

Hợp chất 1 có công thức:



Hợp chất 2 có công thức:

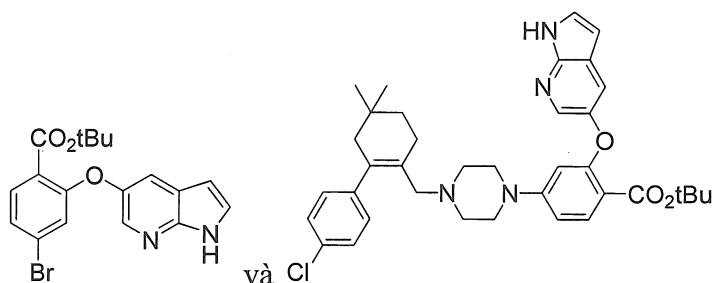


Hiện nay, hợp chất 1 là đối tượng của các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra để điều trị bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính. Công bố patent Mỹ số 2010/0305122 mô tả hợp chất 1, hợp chất 2 và các hợp chất khác mà thể hiện khả năng gắn kết với protein họ Bcl-2 và muối được dụng của nó. WO2011/150016 bộc lộ hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống gây chết tế bào theo chương trình, được phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều trị bệnh khi nó biểu hiện hoạt tính ức chế protein Bcl-2 chống gây chết tế bào theo chương trình. WO2012/071336 bộc lộ muối và dạng tinh thể của 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid là các dược chất hoạt động thích hợp trong dược phẩm mà hữu ích để điều trị bệnh đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của một hoặc nhiều protein thuộc họ Bcl-2 chống gây chết tế bào theo chương trình, ví dụ, ung thư. Các công bố patent Mỹ số 2012/0108590 và 2012/0277210 mô tả dược phẩm bao gồm các hợp chất này và các phương pháp điều trị bệnh khối u, miễn dịch hoặc tự miễn dịch bao gồm các hợp chất này. Công bố patent Mỹ số 2012/0129853 mô tả phương pháp điều trị bệnh lupút ban đỏ hệ thống, chứng viêm thận lupút hoặc hội chứng Sjogren bao gồm các hợp chất này. Công bố patent Mỹ số 2012/0157470 mô tả muối được dụng và dạng tinh thể của hợp chất 1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề cập đến quy trình điều chế chất gây chết tế bào theo chương trình và các hợp chất trung gian hoá học của nó. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian có cấu trúc hoá học mới liên quan đến các quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

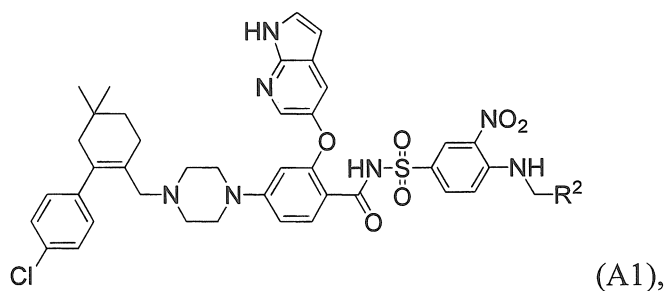
Cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:



Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức nêu trên mà như được mô tả trong yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

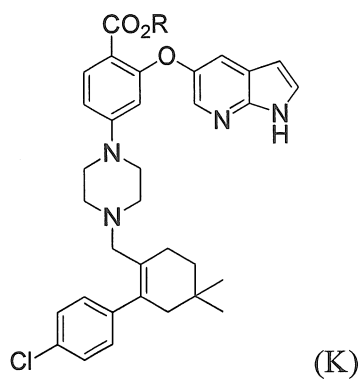
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức A1:



trong đó, R^2 được chọn từ và ;

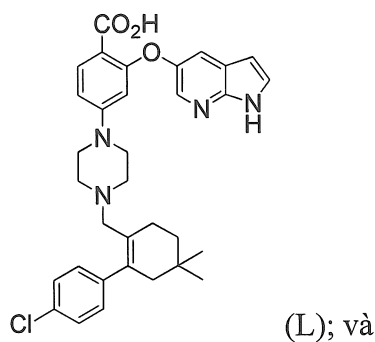
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):

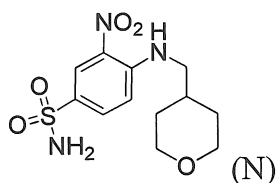
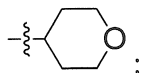


trong đó, R là C_1 - C_{12} alkyl,

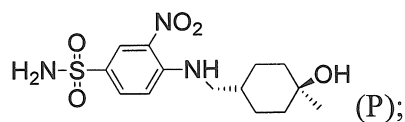
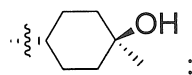
với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):



(b'') kết hợp hợp chất có công thức (L) với 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochlorua (EDAC), 4-dimethylaminopyridin (DMAP), dung môi hữu cơ, và hoặc hợp chất có công thức (N), để tạo ra hợp chất có công thức (A1) trong đó R² là



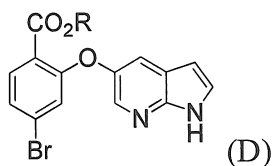
hoặc hợp chất có công thức (P), để tạo ra hợp chất có công thức (A1) trong đó R² là



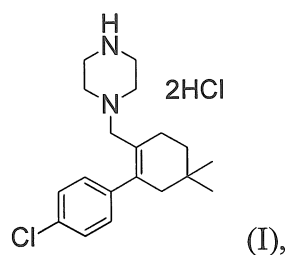
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (A1);

trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

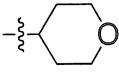
(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):

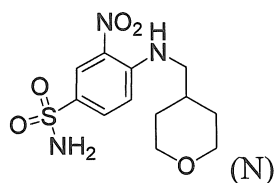


với hợp chất có công thức (I):

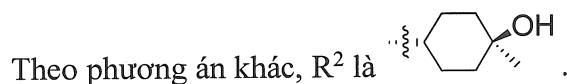


nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

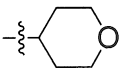
Theo một phương án, R^2 là  và bước (b'') bao gồm: (b'') kết hợp hợp chất có công thức (L) với 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride (EDAC), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), dung môi hữu cơ, và hoặc hợp chất có công thức (N):



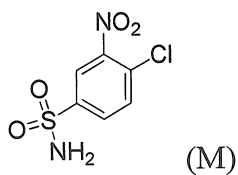
để tạo ra hợp chất có công thức (A1) .



Theo một số phương án, R là C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án, R là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R được chọn từ nhóm gồm có methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số phương án, R là tert-butyl.

Theo một phương án của quy trình được đề xuất trong bản mô tả này, R^2 là  và quy trình này bao gồm các bước:

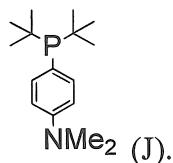
(c'') kết hợp hợp chất có công thức (M):



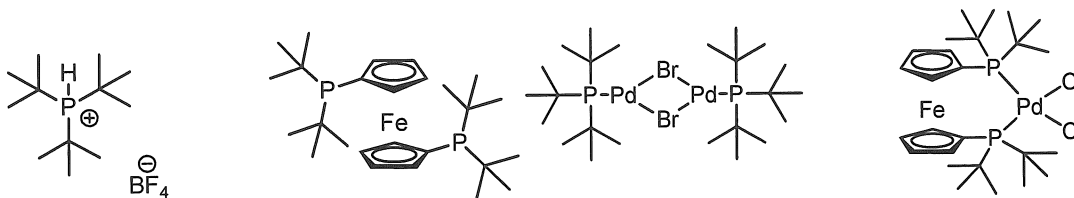
với bazơ amin bậc ba, dung môi hữu cơ, và (1R,4R)-4-(aminometyl)-1-metylcyclohexanol hoặc muối của nó, để tạo ra hợp chất có công thức (P).

Theo một phương án, muối (1R,4R)-4-(aminometyl)-1-metylcyclohexanol của bước (c'') là muối của axit p-toluensulfonic.

Theo một số phương án, phối tử phosphin là hợp chất có công thức (J):

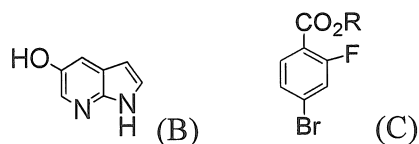


Theo các phương án khác, phối tử phosphin được chọn từ:



Theo phương án khác, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm các bước:

(e) kết hợp hợp chất có công thức (B) với hợp chất có công thức (C):

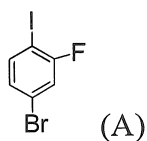


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D).

Theo phương án khác, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm các bước:

(f) kết hợp hợp chất có công thức (A):



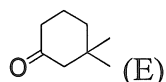
với R¹MgX trong dung môi hữu cơ không proton;

trong đó, R^1 là C_1 - C_6 alkyl; và X là Cl, Br hoặc I; và

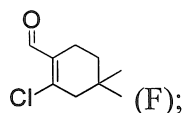
(g) kết hợp C_1 - C_{12} alkyl cloformat hoặc di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (f), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo phương án khác, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm các bước:

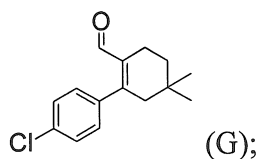
(h) kết hợp hợp chất có công thức (E):



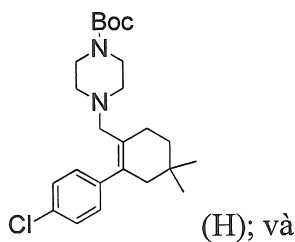
với DMF và $POCl_3$ để tạo ra hợp chất có công thức (F):



(i) kết hợp hợp chất có công thức (F) với nguồn paladi và axit 4-clophenylboronic trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (G):



(j) kết hợp hợp chất có công thức (G) với BOC-piperazin và natri triaxetoxybohđrua trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (H):



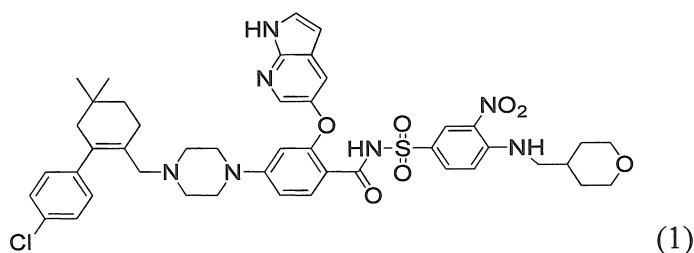
(k) kết hợp hợp chất có công thức (H) với axit clohydric để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, quy trình này bao gồm các bước (a), bước (b''), bước (c'') và bước (d). Theo một phương án, quy trình này bao gồm các bước (a), bước (b''), bước (c''), bước (d) và bước (e). Theo một phương án, quy trình này bao gồm các bước

bước (a), bước (b"), bước (c"), bước (d), bước (e), bước (f) và bước (g). Theo phương án khác quy trình này bao gồm các bước bước (a), bước (b"), bước (c"), bước (d), bước (e), bước (f), bước (g), bước (h), bước (i), bước (j) và bước (k).

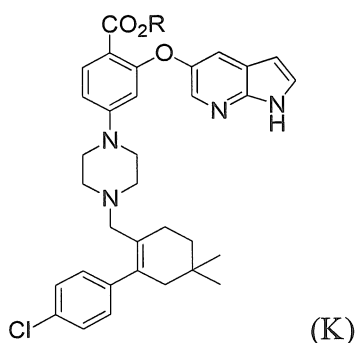
Theo một phương án, như được nêu trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, quy trình này bao gồm các bước (a), (b") và (d). Theo phương án khác, quy trình bao gồm các bước (a), (b"), (d) và (e). Theo phương án khác, quy trình này bao gồm các bước (a), (b"), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình này bao gồm các bước (a), (b"), (c"), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình bao gồm các bước (a), (b"), (d), (f), (g), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình này bao gồm các bước (a), (b"), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) và (k).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất 1, là một phương án của hợp chất có công thức (A1) được mô tả trên đây, có công thức:



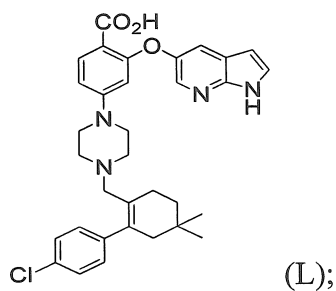
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):

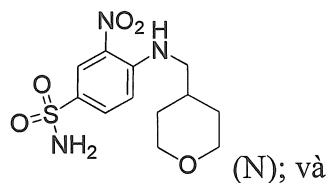


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):

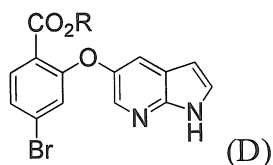


(b) kết hợp hợp chất có công thức (L) với hợp chất có công thức (N):

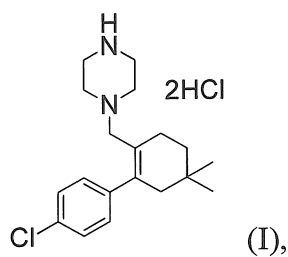


1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimite hydroclorua (EDAC), 4-dimethylamino-pyridin (DMAP), và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (1), trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):



với hợp chất có công thức (I):



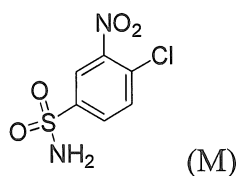
nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

Theo một số phương án, R là C₁-C₆alkyl. Theo một số phương án, R là C₁-C₄alkyl. Theo một số phương án, R được chọn từ nhóm gồm có methyl, ethyl, n-propyl,

isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số phương án, R là tert-butyl.

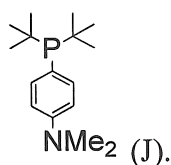
Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

(c) kết hợp hợp chất có công thức (M):

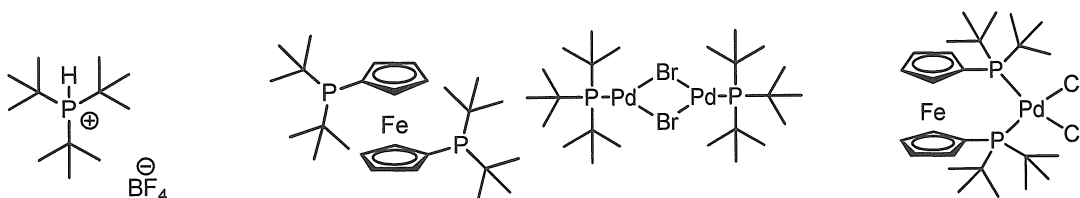


với (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin hoặc muối của nó, bazơ amin bậc ba, và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (N).

Theo một số phương án, phối tử phosphin là hợp chất có công thức (J):

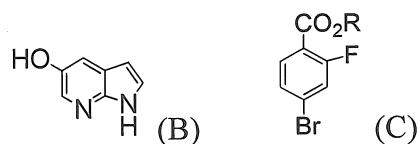


Theo các phương án khác, phối tử phosphin được chọn từ:



Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

(e) kết hợp hợp chất có công thức (B) với hợp chất có công thức (C):

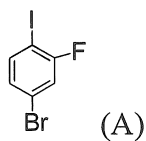


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D).

Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

(f) kết hợp hợp chất có công thức (A):



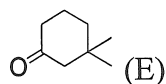
với R^1MgX trong dung môi hữu cơ không proton;

trong đó, R^1 là C_1 - C_6 alkyl; và X là Cl, Br hoặc I; và

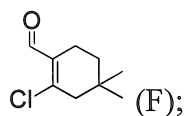
(g) kết hợp C_1 - C_{12} alkyl cloformat hoặc di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (f), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

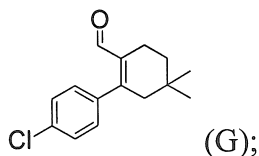
(h) kết hợp hợp chất có công thức (E):



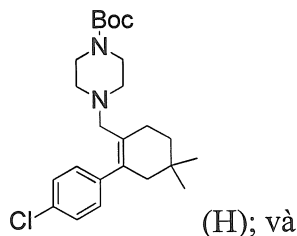
với DMF và $POCl_3$ để tạo ra hợp chất có công thức (F):



(i) kết hợp hợp chất có công thức (F) với nguồn paladi và axit 4-clophenylboronic trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (G):



(j) kết hợp hợp chất có công thức (G) với BOC-piperazin và natri triaxetoxymethydrin trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (H):

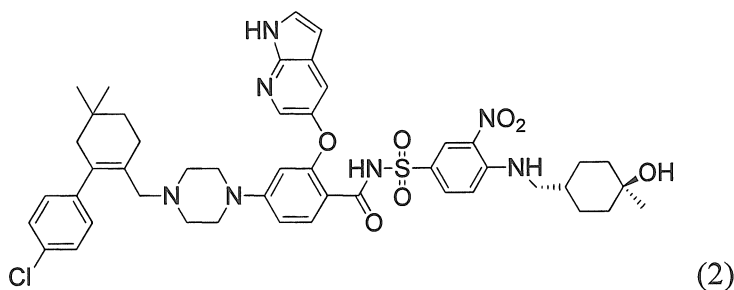


(k) kết hợp hợp chất có công thức (H) với axit clohydric để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (d). Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (e). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (g). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (k).

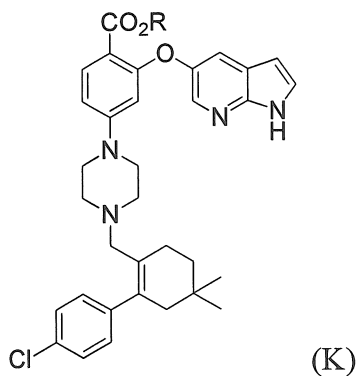
Theo một phương án, mà được nêu trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b) và (d). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d) và (e). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (c), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d), (f), (g), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) và (k).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất 2, mà là một phương án khác của hợp chất có công thức (A1) như được mô tả trên đây, có công thức:



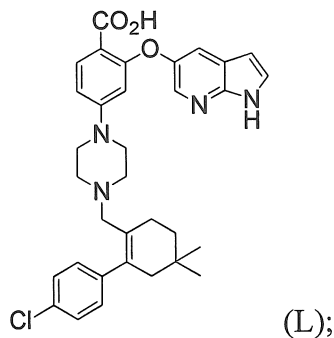
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):

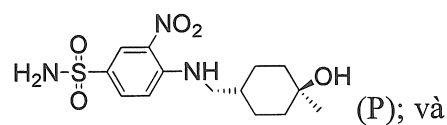


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):

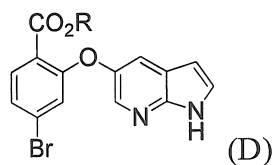


(b') kết hợp hợp chất có công thức (L) với hợp chất có công thức (P):

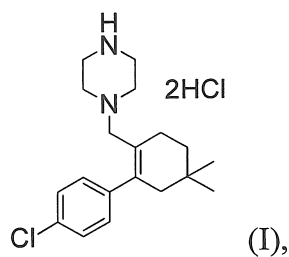


1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua (EDAC), 4-dimethylamino-pyridin (DMAP), và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (2), trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):



với hợp chất có công thức (I):

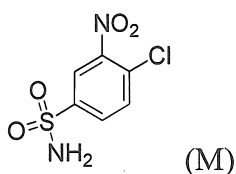


nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

Theo một số phương án, R là C₁-C₆ alkyl. Theo một số phương án, R là C₁-C₄alkyl. Theo một số phương án, R được chọn từ nhóm gồm có methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số phương án, R là tert-butyl.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 còn bao gồm các bước:

(c') kết hợp hợp chất có công thức (M):



với (1R,4R)-4-(aminomethyl)-1-methylcyclohexanol hoặc muối của nó, bazơ amin bậc ba, và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (P).

Theo một phương án, muối (1R,4R)-4-(aminomethyl)-1-methylcyclohexanol của bước (c') là muối của axit p-toluensulfonic.

Theo một số phương án, phương pháp tạo ra hợp chất 2 còn bao gồm các bước bước (e) như được mô tả trên đây đối với việc tạo ra hợp chất 1.

Theo một số phương án, phương pháp tạo ra hợp chất 2 còn bao gồm các bước bước (f) và bước (g) như được mô tả trên đây đối với việc tạo ra hợp chất 1.

Theo một số phương án, phương pháp tạo ra hợp chất 2 còn bao gồm các bước bước (h), bước (i), bước (j) và bước (k) như được mô tả trên đây đối với việc tạo ra hợp chất 1.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm bước (a), bước (b'), bước (c') và bước (d). Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm bước (a), bước (b'), bước (c'), bước (d) và bước (e). Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm bước (a), bước (b'), bước (c'), bước (d), bước (e), bước (f) và bước (g). Theo phương án khác quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm bước (a), bước (b'), bước (c'), bước (d), bước (e), bước (f), bước (g), bước (h), bước (i), bước (j) và bước (k).

Theo một phương án, mà được nêu trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b') và (d). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d) và (e). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (c'), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d), (f), (g), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) và (k).

Theo một số phương án, ở bước (a) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm gồm có natri tert-butoxit và kali tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (a) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (a) muối tert-butoxit là kali tert-butoxit.

Theo một số phương án, ở bước (a) dung môi hữu cơ không proton được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (a) dung môi hữu cơ không proton là 2-metyltetrahydrofuran.

Theo một số phương án, ở bước (b), bước (b') và/hoặc bước (b'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetraclohua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (b), bước (b') và/hoặc bước (b'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydro-furan, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (b), bước (b') và/hoặc bước (b'') dung môi hữu cơ là diclometan.

Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') bazơ amin bậc ba là N,N-diisopropyletylamin.

Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetracloerua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydro-furan, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') dung môi hữu cơ là axetonitril.

Theo một số phương án, ở bước (d) hợp chất có công thức (I) thứ nhất được kết hợp với bazơ trước việc kết hợp của bước (d). Theo một số phương án, bazơ là bazơ vô cơ. Theo một số phương án, bazơ là bazơ hữu cơ. Theo một số phương án, bazơ được chọn từ nhóm gồm có K_3PO_4 , Na_3PO_4 , NaOH, KOH, K_2CO_3 hoặc Na_2CO_3 . Theo một số phương án, bazơ là K_3PO_4 . Theo một số phương án, ở bước (d) hợp chất có công thức (I) thứ nhất được kết hợp với bazơ trong một hoặc nhiều dung môi trước việc kết hợp của bước (d).

Theo một số phương án, ở bước (d) nguồn paladi là Pd_2dba_3 hoặc $[(\text{xinamyl})PdCl]_2$. Theo một số phương án, ở bước (d) nguồn paladi là Pd_2dba_3 .

Theo một số phương án, ở bước (d) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm gồm có natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

Theo một số phương án, ở bước (d) muối tert-butoxit là dạng khan. Theo một số phương án, ở bước (d) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit khan.

Theo một số phương án, ở bước (d) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetracloerua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo

một số phương án, ở bước (d) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (d) dung môi hữu cơ không proton là hỗn hợp gồm THF và toluen.

Theo một số phương án, bước (d) còn bao gồm các bước sau đây:

(1) kết hợp muối tert-butoxit với hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ không proton;

(2) kết hợp nguồn paladi, hợp chất có công thức (J), và hợp chất có công thức (D) trong dung môi hữu cơ không proton; và

(3) thêm hỗn hợp của bước (1) vào hỗn hợp của bước (2).

Theo một số phương án, ở bước (d) hỗn hợp thu được từ bước (2) là được lọc trước bước (3).

Theo một số phương án, bước (d) được thực hiện trong khí nitơ hoặc argon.

Theo một số phương án, ở bước (d) lượng chất xúc tác nguồn paladi được sử dụng so với lượng hợp chất (I). Theo một số phương án, nguồn paladi là Pd_2dba_3 và lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 nằm trong khoảng từ 0,5%mol đến 2%mol. Theo một phương án, lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 bằng khoảng 0,75%mol.

Theo một số phương án, ở bước (d) lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) được sử dụng so với lượng hợp chất (I). Theo một số phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 5%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 4%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 2%mol đến 4%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 2%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) là bằng khoảng 1%mol hoặc khoảng 2%mol.

Theo một số phương án, ở bước (e) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm gồm có natri tert-butoxit và kali tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (e) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (e) muối tert-butoxit là kali tert-butoxit.

Theo một số phương án, ở bước (e) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetraclohua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (e) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (e) dung môi hữu cơ là DMF.

Theo một số phương án, ở bước (f), R^1 là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là isopropyl.

Theo một số phương án, ở bước (f), R là methyl và C_1 - C_{12} alkyl cloformat là methyl cloformat. Theo một số phương án, R là etyl và C_1 - C_{12} alkyl cloformat là etyl cloformat. Theo một số phương án, R là tert-butyl và di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.

Theo một số phương án, ở bước (f) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (f) dung môi hữu cơ không proton là THF.

Theo một số phương án, ở bước (i) nguồn paladi là $Pd(OAc)_2$.

Theo một số phương án, ở bước (i) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetraclohua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (i) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin,

2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (i) dung môi hữu cơ là axetonitril.

Theo một số phương án, bước (i) bao gồm việc kết hợp tetrabutylamoni bromua với hợp chất có công thức (F), nguồn paladi và axit 4-clophenylboronic trong dung môi hữu cơ.

Theo một số phương án, ở bước (j) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (j) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (j), dung môi hữu cơ là hỗn hợp gồm THF và toluen. Theo một số phương án, hỗn hợp gồm THF và toluen là bằng khoảng 1:1 theo thể tích.

Theo một số phương án, bước (j) còn bao gồm việc tạo ra hợp chất có công thức (H) ở dạng chất rắn dạng tinh thể. Theo một số phương án, bước (j) còn bao gồm các bước:

(1) thêm dung dịch nước vào hỗn hợp gồm bước (j) để tạo ra pha trong nước và hữu cơ;

(2) tách pha hữu cơ ra khỏi hỗn hợp gồm bước (1);

(3) cô đặc pha hữu cơ; và

(4) thêm dung môi hữu cơ vào hỗn hợp gồm bước (3) để tạo ra hợp chất có công thức (H) ở dạng chất rắn dạng tinh thể.

Theo một số phương án về bước (4) của bước (j), dung môi hữu cơ là axetonitril. Theo một số phương án về bước (4) của bước (j), dung môi hữu cơ là axetonitril và gia nhiệt hỗn hợp đến khoảng 80°C.

Theo một số phương án, bước (4) của bước (j) còn bao gồm các bước làm mát hỗn hợp đến khoảng từ 10°C đến -10°C. Theo một số phương án, bước (4) của bước (j) còn bao gồm các bước làm mát hỗn hợp đến khoảng -10°C, và tách hợp chất có công thức (H) ở dạng chất rắn dạng tinh thể bằng cách lọc hỗn hợp.

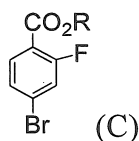
Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetracolorua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là isopropanol.

Theo một số phương án, bước (k) còn bao gồm việc tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể. Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong dung môi hữu cơ, và bước (k) còn bao gồm các bước tách hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể bằng cách lọc hỗn hợp.

Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong dung môi hữu cơ, và bước (k) còn bao gồm các bước làm mát hỗn hợp đến khoảng từ 10°C đến -10°C để tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể.

Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong isopropanol, và bước (k) còn bao gồm các bước làm mát hỗn hợp đến khoảng từ 10°C đến -10°C để tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể. Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong isopropanol, và bước (k) còn bao gồm các bước làm mát hỗn hợp đến khoảng -5°C để tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể, và tách hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể bằng cách lọc hỗn hợp.

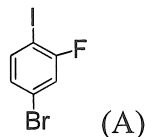
Cũng được bộc lộ là quy trình điều chế hợp chất có công thức (C):



trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

quy trình này bao gồm các bước

(a) kết hợp hợp chất có công thức (A):



với R¹MgX trong dung môi hữu cơ không proton; trong đó R¹ là C₁-C₆alkyl; và X là Cl, Br hoặc I; và

(b) kết hợp C₁-C₁₂alkyl cloformat hoặc di-(C₁-C₁₂alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (a), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo một số khía cạnh, R là C₁-C₆alkyl. Theo một số khía cạnh, R là C₁-C₄alkyl. Theo một số khía cạnh, R được chọn từ nhóm gồm có metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số khía cạnh, R là tert-butyl.

Theo một số khía cạnh, R¹ là C₁-C₄alkyl. Theo một số khía cạnh, R¹ là isopropyl.

Theo một số khía cạnh về quy trình điều chế hợp chất có công thức (C), dung môi hữu cơ của bước (a) được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetraclohua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số khía cạnh dung môi hữu cơ của bước (a) là THF.

Theo một khía cạnh, R là C₁-C₆alkyl.

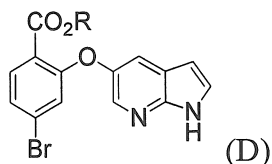
Theo một khía cạnh, R được chọn từ nhóm gồm có metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl.

Theo một khía cạnh, R được chọn từ nhóm gồm có metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl; và R¹ là isopropyl.

Theo một khía cạnh, R là tert-butyl và R¹ là isopropyl.

Theo một số khía cạnh của quy trình điều chế hợp chất có công thức (C), ở bước (b), R là metyl và C₁-C₁₂alkyl cloformat là metyl cloformat. Theo một số khía cạnh, R là etyl và C₁-C₁₂alkyl cloformat là etyl cloformat. Theo một số khía cạnh, R là tert-butyl và di-(C₁-C₁₂alkyl)dicarbonat là di-tert-butyl dicarbonat.

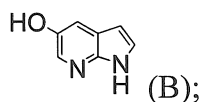
Cũng được đề xuất là quy trình điều chế hợp chất có công thức (D):



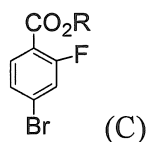
trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

quy trình này bao gồm các bước:

(x) kết hợp hợp chất có công thức (B):



với hợp chất có công thức (C):

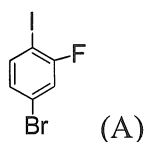


và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D).

Theo một khía cạnh, R là tert-butyl.

Theo một số khía cạnh, quy trình điều chế hợp chất có công thức (D) còn bao gồm các bước (x') và (x''):

(x') kết hợp hợp chất có công thức (A):



với R¹MgX trong dung môi hữu cơ không proton; trong đó R¹ là C₁-C₆alkyl; và X là Cl, Br hoặc I;

(x' - ') kết hợp C₁-C₁₂alkyl cloformat hoặc di-(C₁-C₁₂alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (x'), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo một số khía cạnh, ở bước (x) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm gồm có natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

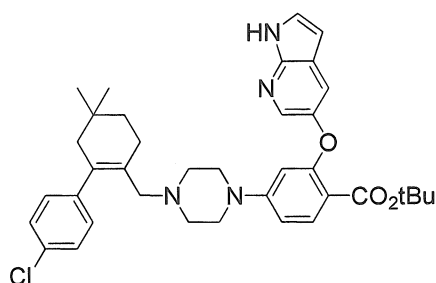
Theo một số khía cạnh, dung môi hữu cơ của bước (x) được chọn từ nhóm gồm có pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetraclohua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etyl axetat, dietyl ete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ của bước (x) là DMF.

Theo một số khía cạnh, ở bước (x'), R¹ là C₁-C₄alkyl. Theo một số phương án, R¹ là isopropyl.

Theo một số khía cạnh, ở bước (x' - '), C₁-C₁₂alkyl cloformat là metyl cloformat. Theo một số phương án, C₁-C₁₂alkyl cloformat là etyl cloformat. Theo một số phương án, di-(C₁-C₁₂alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.

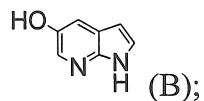
Theo một số khía cạnh, ở bước (x') dung môi hữu cơ không proton được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (x') dung môi hữu cơ không proton là THF.

Cũng được đề xuất là hợp chất có công thức (3):

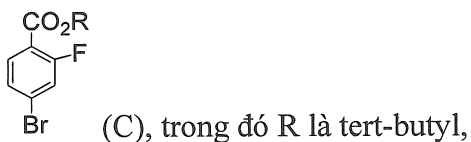


Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (3) được tạo ra theo các bước sau đây:

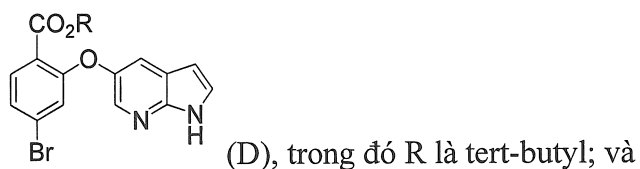
(y) kết hợp hợp chất có công thức (B):



với hợp chất có công thức (C):

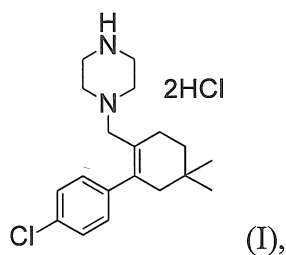


và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D):



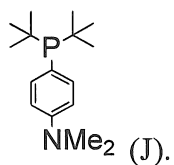
(z) kết hợp hợp chất có công thức (D), trong đó R là tert-butyl;

với hợp chất có công thức (I):

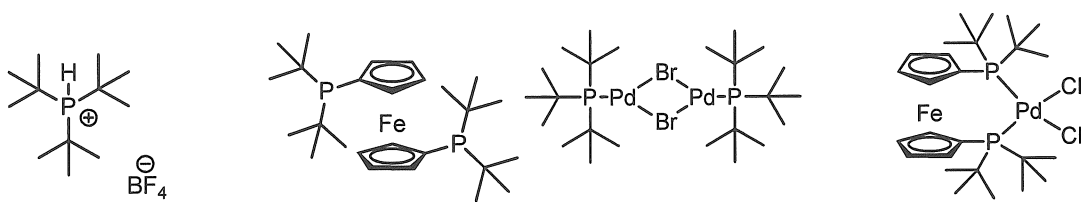


nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton.

Theo một khía cạnh, phối tử phosphin của bước (z) là hợp chất có công thức (J):



Theo các khía cạnh khác, phối tử phosphin được chọn từ:



Theo một khía cạnh, ở bước (z) nguồn paladi là Pd_2dba_3 .

Theo một số khía cạnh, ở bước (z) dung môi hữu cơ không proton được chọn từ nhóm gồm có diclometan, cloroform, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không proton là hỗn hợp gồm THF và toluen.

Theo một số khía cạnh, ở bước (z), muối tert-butoxit được chọn từ nhóm gồm có natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

Theo một số khía cạnh, ở bước (z) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit khan hoặc kali tert-butoxit khan.

Theo một số khía cạnh, bước (z) còn bao gồm các bước sau đây:

(1) kết hợp muối tert-butoxit với hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ không proton;

(2) kết hợp nguồn paladi, hợp chất có công thức (J), và hợp chất có công thức (D) trong dung môi hữu cơ không proton; và

(3) thêm hỗn hợp gồm bước (1) vào hỗn hợp của bước (2).

Theo một số khía cạnh, ở bước (z) hỗn hợp thu được từ bước (2) được lọc trước bước (3).

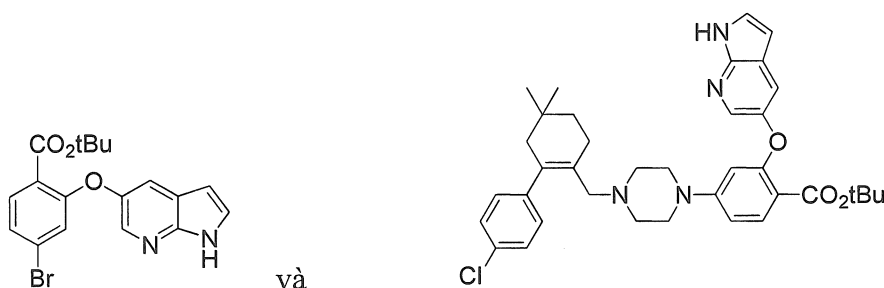
Theo một số khía cạnh, bước (z) được thực hiện trong khí nitơ hoặc argon.

Theo một số khía cạnh, ở bước (z) lượng chất xúc tác nguồn paladi được sử dụng so với lượng hợp chất (I). Theo một số khía cạnh, nguồn paladi là Pd_2dba_3 và lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 nằm trong khoảng từ 0,5%mol đến 2%mol. Theo một khía cạnh, lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 là bằng khoảng 0,75%mol.

Theo một số khía cạnh, khi phối tử phosphin của bước (z) là hợp chất có công thức (J), lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) được sử dụng so với lượng hợp

chất (I). Theo một số khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 5%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 4%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 2%mol đến 4%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 2%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) là bằng 1%mol hoặc 2%mol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có các công thức:



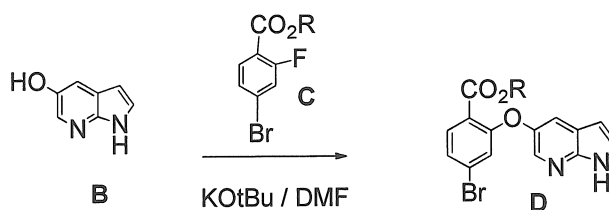
Quy trình được mô tả trong bản mô tả này liên quan đến các quy trình được cải thiện để sản xuất hoá học thương mại hợp chất 1 hoặc hợp chất 2. Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể hoặc cơ chế tác dụng, quy trình được mô tả trong bản mô tả này cải thiện một cách đáng kể tổng hiệu quả và hiệu suất sản phẩm của hợp chất 1 hoặc hợp chất 2. Các quy trình trước (xem, công bố patent Mỹ số 2010/0305122 và 2012/0157470, và công bố đơn quốc tế số WO 2011/15096 và WO 2012/071336) được cho là thiếu tính khả thi để tạo ra hợp chất 1 trên quy mô thương mại. Do đó, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này thể hiện phương pháp được cải thiện để tổng hợp các hợp chất theo định lượng được đòi hỏi đối với sự phát triển lâm sàng và/hoặc thương mại. Các cải thiện liên quan đến các quy trình trước này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tổng hiệu suất của hợp chất 1 hoặc hợp chất 2, tổng hiệu quả quy trình và kinh tế, điều kiện phản ứng ôn hoà, các quy trình tách/tinh chế thực tiễn và khả năng thương mại hoá.

Quy trình được cải thiện được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm phản ứng thế thơm ái nhân lựa chọn (“phản ứng S_NAr ”) của các hợp chất (B) và (C), mà có thể được thực hiện trong các điều kiện ôn hoà hơn với thời gian phản ứng ngắn hơn khi so với các quy trình được mô tả trước đây như được phát hiện, ví dụ trong các công bố patent Mỹ số 2010/0305122 và 2012/0157470, và công bố đơn quốc tế số WO

2011/15096 và WO 2012/071336. Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, phản ứng SnAr được cải thiện của hợp chất (B) và (C) không tạo ra các sản phẩm phụ chất đồng phân vùng mà đòi phải tinh chế tiếp để loại bỏ các sản phẩm phụ, như là trường hợp trong các quy trình được mô tả trước đây. Phản ứng SnAr trong quy trình trước đây cũng đòi hỏi thời gian phản ứng dài hơn và điều kiện phản ứng nghiêm ngặt mà dẫn đến hiệu suất tổng thể thấp so với quy trình được mô tả trong bản mô tả này. Hơn nữa, các quy trình trước đây cũng đòi hỏi việc tinh chế thiếu hấp dẫn của các hợp chất trung gian mà không thể thực hiện được đối với quy trình trên quy mô lớn, thương mại. Quy trình được mô tả trong bản mô tả này là hiệu quả hơn so với các quy trình trước, dẫn đến phản ứng ghép cặp ngang hữu hiệu ở mức cao của hợp chất (D) và bazơ tự do của hợp chất (I) với hiệu suất ở mức cao. Theo một số khía cạnh, quy trình được mô tả trong bản mô tả này sử dụng các hợp chất trung gian dạng tinh thể rắn (H) và (I), mà cho phép tinh chế hữu hiệu bằng việc kết tinh để loại bỏ các tạp chất – các lợi ích không sẵn có trong các quy trình được mô tả trước đây.

Các sơ đồ sau đây minh họa một hoặc nhiều phương án của quy trình được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (D) được tạo ra từ hợp chất (B) và hợp chất (C) như được thể hiện trong sơ đồ 1 dưới đây. Hợp chất có công thức (B) có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong công bố đơn quốc tế số WO 2000/047212 và ấn phẩm: *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81: 743-747. Hợp chất có công thức (C) có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/059801 và ấn phẩm: *Tetrahedron Letters*, 2008, 49(12), 2034-2037; hoặc như được thể hiện trong sơ đồ 2.

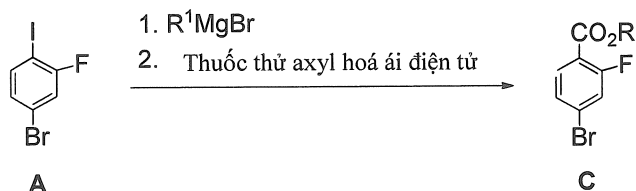
Sơ đồ 1



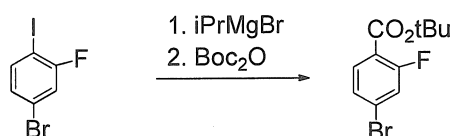
Hợp chất có công thức (C) của Sơ đồ 1 có thể được tạo ra từ hợp chất có bán sẵn trên thị trường (A) như được thể hiện trong sơ đồ 2 dưới đây, trong đó “ R^1MgX ” là

thuốc thử Grignard trong đó R^1 là nhóm alkyl và X là Cl, Br hoặc I. Thuốc thử axetyl hoá ái điện tử có thể, nhưng không bị giới hạn ở, methyl hoặc ethyl cloformat hoặc BOC_2O .

Sơ đồ 2

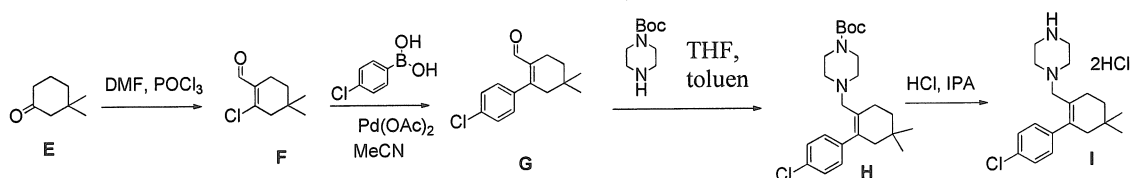


Phản ứng lấy làm ví dụ theo sơ đồ 2 được thể hiện dưới đây.



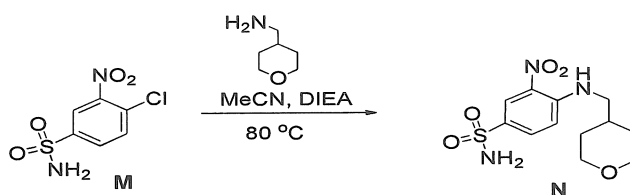
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được tạo ra từ hợp chất (E) như được thể hiện trong sơ đồ 3 dưới đây. Hợp chất (E) là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong patent Mỹ số U.S. 3,813,443 và ấn phẩm: *Proceedings of the Chemical Society, London*, 1907, 22, 302.

Sơ đồ 3



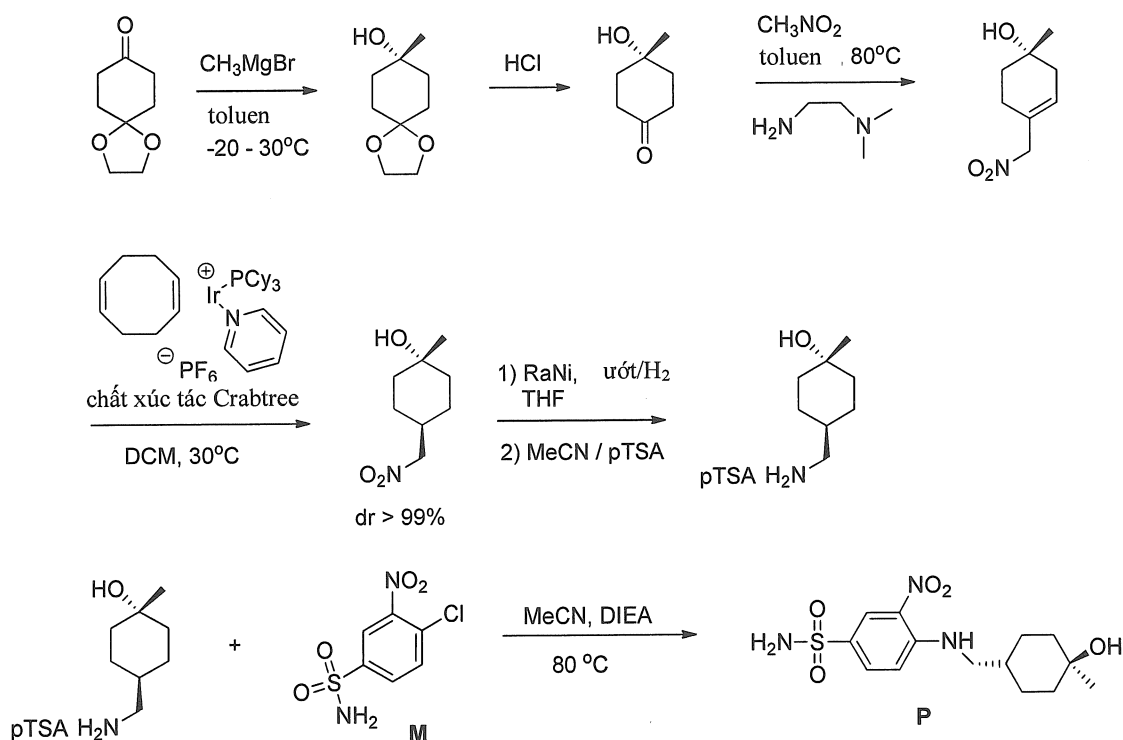
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (N) được tạo ra từ hợp chất (M) như được thể hiện trong sơ đồ 4 dưới đây. Hợp chất (M) là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong GB 585940 và *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 1215-1218.

Sơ đồ 4



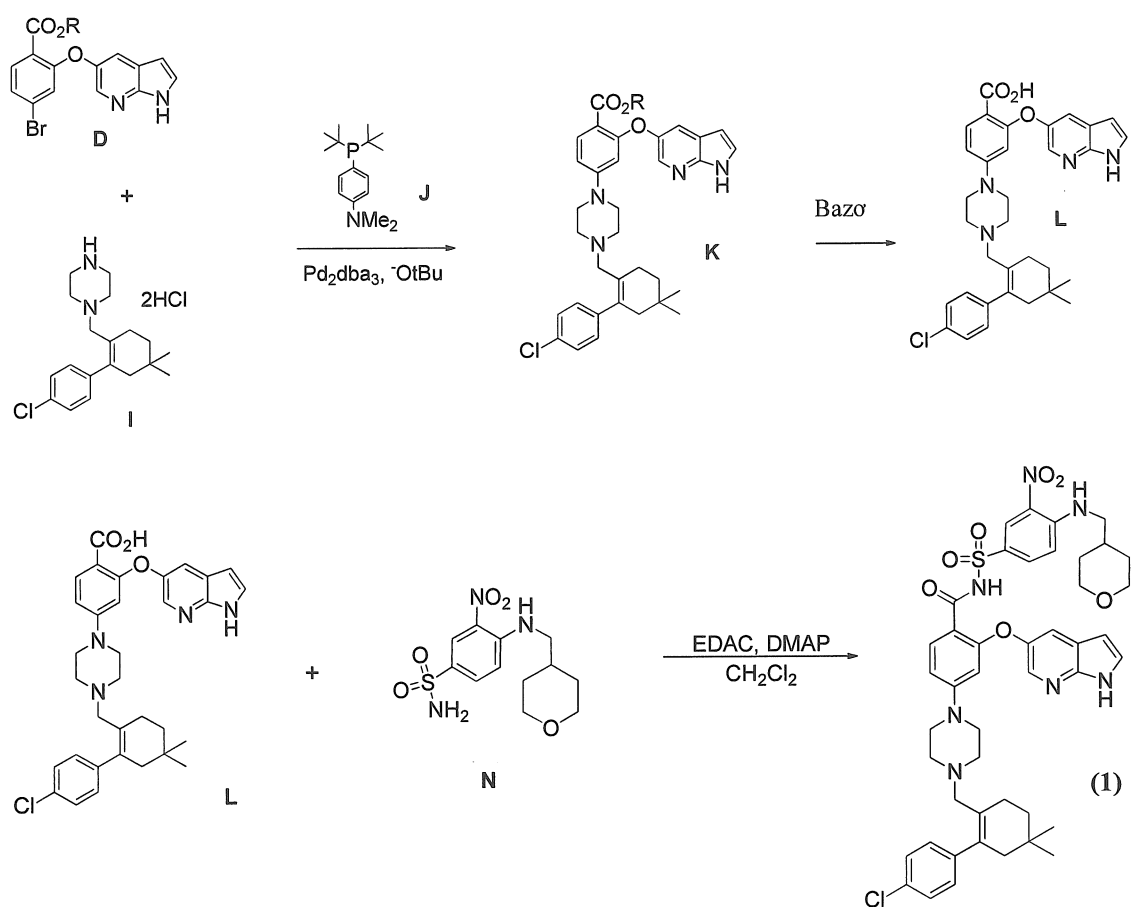
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (P) được tạo ra từ hợp chất (M) như được thể hiện trong sơ đồ 4' dưới đây.

Sơ đồ 4'



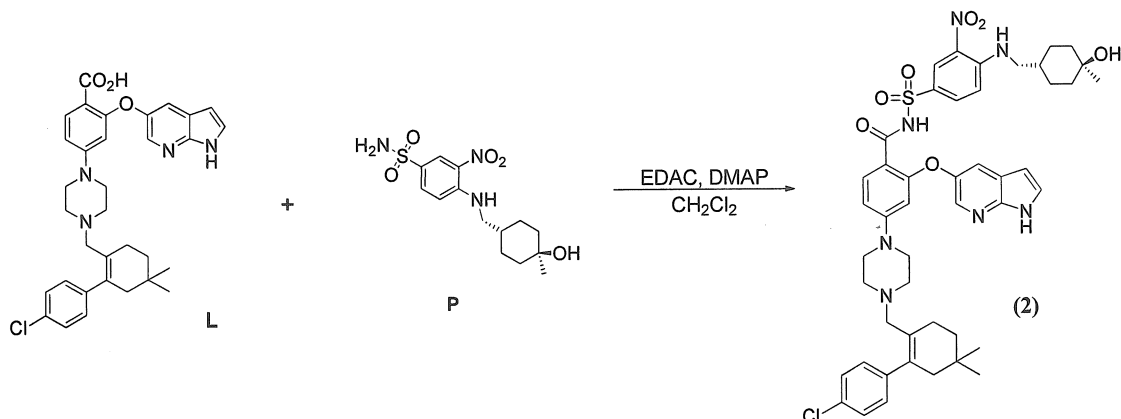
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (1) được tạo ra từ hợp chất (D) và hợp chất (I) như được thể hiện trong sơ đồ 5 dưới đây. Hợp chất (J) có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong công bố đơn quốc tế số WO 2009/117626 và ấn phẩm: *Organometallics*, 2008, 27(21), 5605-5611.

Sơ đồ 5



Theo phương án khác, hợp chất có công thức (2) được tạo ra từ hợp chất (L) và hợp chất (P) như được thể hiện trong sơ đồ 6 dưới đây, trong đó việc tạo ra hợp chất (P) là như được thể hiện trong sơ đồ 4' và việc tạo ra hợp chất (L) là như được thể hiện trong sơ đồ 5.

Sơ đồ 6



Theo một số phương án, việc tạo ra hợp chất có công thức (K) từ hợp chất (D) và hợp chất (I) là nhạy với không khí và/hoặc hơi ẩm và do đó được thực hiện trong khí trơ, ví dụ bằng cách sử dụng khí nitơ hoặc argon.

Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, việc sử dụng (D) làm hợp chất trung gian trong việc tạo ra hợp chất có công thức (1) và hợp chất có công thức (2) như được thể hiện trên đây trong các sơ đồ từ 1 đến 6 là sự cải thiện so với các quy trình được mô tả trước đây đối với việc tạo ra hợp chất có công thức (1) và hợp chất có công thức (2). Theo một số phương án, sự cải thiện bao gồm hiệu suất sản phẩm cao hơn, thời gian phản ứng ngắn hơn. Theo một số phương án, sự cải thiện được tạo ra khi R là tert-butyl trong hợp chất (D).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các sơ đồ từ 1 đến 6 là các ví dụ không hạn chế của quy trình được đề xuất trong bản mô tả này. Các dung môi và/hoặc thuốc thử là các hợp chất đã biết và có thể được trao đổi theo kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong các sơ đồ từ 1 đến 6 là như sau:

Ac	acetyl
BOC	tert-butoxycarbonyl
dba	dibenzylidinetriphenylphosphonium
DIEA	N,N-diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethylaminopyridine

DMF	dimetylformamit
EDAC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt HCl
IPA	isopropanol
iPr	isopropyl
Me	metyl
n-Bu	n-butyl
tBu	tert-butyl
THF	tetrahydrofuran

Trừ phi có chỉ định khác, nhiệt độ mà ở đó phản ứng của các sơ đồ từ 1 đến 6 được thực hiện là không tới hạn. Theo một số phương án, khi nhiệt độ được chỉ định trong phản ứng, nhiệt độ có thể từ khoảng cộng hoặc trừ 0,1°C, 0,5°C, 1°C, 5°C, hoặc 10°C. Phụ thuộc vào dung môi mà được dùng trong phản ứng cụ thể, nhiệt độ tối ưu có thể thay đổi. Theo một số phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của sự khuấy mạnh đủ để duy trì hỗn hợp gồm các chất phản ứng hầu như được phân tán một cách đồng nhất.

Trong khi thực hiện phản ứng được đề xuất trong bản mô tả này, không phải tốc độ cũng không phải thứ tự, việc thêm các chất phản ứng là không tới hạn, trừ phi có chỉ định khác. Trừ phi có chỉ định khác, phản ứng được thực hiện ở áp suất không khí môi trường. Trừ phi có chỉ định khác, lượng chính xác chất phản ứng là không tới hạn. Theo một số phương án, lượng chất phản ứng có thể được thay đổi khoảng 10%mol hoặc khoảng 10% trọng lượng.

Trừ phi có chỉ định khác, dung môi hữu cơ được sử dụng trong các quy trình được đề xuất trong bản mô tả này có thể được chọn từ các dung môi có bán sẵn trên thị trường hoặc theo cách khác đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các dung môi thích hợp dùng cho phản ứng đã nêu là nằm trong kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm hỗn hợp dung môi. Các ví dụ về các dung môi hữu cơ được đề xuất trong bản mô tả này để sử dụng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran (THF), dimetylformamit

(DMF), hexamethylphosphoramide (HMPA), N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), nitromethane, acetone, acetic acid, acetonitrile, ethyl acetate, diethyl ether, diethylene glycol, glyme, diglyme, ether, petroleum ether, dioxane, methyl tert-butyl ether (MTBE), benzene, toluene, xylene, pyridine, 2-methyltetrahydrofuran, and mixtures thereof.

According to one embodiment, the reaction medium is a non-protonic reaction medium. As recited in this embodiment, a non-protonic reaction medium is a reaction medium that does not contain hydrogen atoms or hydrogen atoms that are capable of forming hydrogen bonds (for example, not limited by hydrogen atoms or oxygen atoms or nitrogen atoms). A non-protonic reaction medium can be selected from the group consisting of dimethyl ether, chloroform, acetone, acetonitrile, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxane, nitromethane, pyridine, 2-methyltetrahydrofuran, and mixtures thereof. According to one embodiment, the reaction medium is THF. According to one embodiment, the reaction medium is DMF. According to one embodiment, the reaction medium is acetonitrile.

As recited in this embodiment, the “tertiary amine” is a tertiary amine that is substituted with three alkyl groups, for example, triethylamine or N,N-diisopropylethylamine.

As recited in this embodiment, the “catalytic amount” is an amount that is less than one molar equivalent of the reagent or the reaction in the reaction as described, such as determined relative to the reagent or the reaction in the reaction mixture. According to one embodiment, the catalytic amount is %mol relative to the reagent or the reaction in the reaction mixture.

As recited in this embodiment, the “palladium source” is a palladium source that is in an oxidation state of 0, I, II, and/or IV. Palladium can be a free metal, such as a powder, or can be complexed with one or more ligands, for example, PdCl_2 , Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ or $[(\text{xinamyl})\text{PdCl}]_2$.

As recited in this embodiment, the “phosphine ligand” is a phosphine ligand that has the formula PR'_3 , in which each R' is independently selected from C_1 - C_6 alkyl or phenyl, in which the aryl group is optionally substituted with C_1 - C_6 alkyl, phenyl, trialkylamino, alkoxy or halo.

Như được đề xuất trong bản mô tả này, trừ phi được xác định khác, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là trị số hoặc lượng mà nó đề cập có thể thay đổi $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, hoặc $\pm 1\%$.

Sản phẩm thu được bằng bất kỳ trong số các quy trình được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thu gom bằng các phương tiện thông thường, như bay hơi hoặc chiết và có thể được tinh chế bằng các quy trình tiêu chuẩn, như chưng cất, kết tinh lại hoặc sắc ký.

Các hợp chất của các ví dụ sau đây được thể hiện trong các sơ đồ từ 1 đến 6 trên đây và được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm Chemdraw® Ultra. Ngoài các chữ viết tắt được mô tả trên đây đối với các sơ đồ được đề xuất trong bản mô tả này, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong các ví dụ:

“HPLC” = sắc ký lỏng áp suất cao; “IP” = trong quy trình; “ML” = dịch nước cái; “NLT” = không nhỏ hơn; “NMT” = không lớn hơn; “RB” = đáy tròn; “RT” = nhiệt độ trong phòng; “sm” = vật liệu khởi đầu; “DCM” = diclometan.

Trừ phi có chỉ định khác, các hợp chất được đặc trưng bởi HPLC và phân tích ^1H NMR và được sử dụng trong các phản ứng sau có hoặc không có tinh chế. Phân tích ^1H NMR được thực hiện ở 400MHz trừ phi có chỉ định khác. Trừ phi có chỉ định khác, hiệu suất/độ tinh khiết của sản phẩm được xác định theo trọng lượng, qNMR, và/hoặc phân tích HPLC.

Ví dụ 1: Tổng hợp tert-butyl 4-bromo-2-fluorobenzoat (hợp chất (C))

Nạp 4-bromo-2-fluorobenzonitril, “hợp chất (A)” (5g, 1,0 đương lượng) và THF (25ml) vào bình phản ứng bao bọc 100ml được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học. Làm mát dung dịch đến -5°C . Thêm từ từ 2M isopropyl magie clorua trong THF (10,8ml, 1,3 đương lượng) vào để duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn 0°C . Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Thêm di-tert-butyl dicacbonat (5,44g, 1,5 đương lượng) trong THF (10ml). Sau 1 giờ, làm ngừng dung dịch bằng 10% axit xitric (10ml), và sau đó pha loãng bằng 25% NaCl (10ml). Tách các lớp và cô đặc lớp hữu cơ đến gần khô và ép xuất bằng THF (3 x 10ml). Pha loãng dầu thô bằng THF (5ml), lọc để loại bỏ chất vô cơ và cô đặc đến khô. Cho dầu thô (6,1g, hiệu suất = 67%, hiệu suất được điều chỉnh =

88%) vào bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.53 (s, 9H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.68 (dd, $J=10.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J= 8.2$ Hz, 1H).

Ví dụ 2: Tổng hợp tert-butyl 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoat (hợp chất (D))

Nạp 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol (80,0g, 1,00 đương lượng), tert-butyl 4-bromo-2-flobenzoat (193g, 1,15 đương lượng), và DMF khan (800mL) vào bình thót cổ Morton ba cổ 3L. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 15 phút. Làm mát dung dịch thu được đến khoảng từ 0 đến 5°C. Thêm từ từ dung dịch chứa natri tert-butoxit (62,0g) trong DMF (420mL) trong 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở NMT 10°C, và rửa bằng DMF (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 10°C trong 1 giờ (bùn nhão màu trắng nhạt) và điều chỉnh nhiệt độ bên trong đến khoảng 45°C trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở từ 45 đến 50°C trong 7 giờ và kiểm tra tiến trình phản ứng bằng HPLC (mẫu IP: 92% chuyển hoá % theo HPLC). Làm mát dung dịch đến khoảng 20°C. Khuấy dung dịch ở 20°C qua đêm.

Thêm một cách từ từ nước (1200mL) vào hỗn hợp phản ứng ở <30°C trong 1 giờ (toả nhiệt một cách không đáng kể). Điều chỉnh bùn nhão sản phẩm đến khoảng 20°C, và trộn trong NLT 2 giờ. Gôm sản phẩm thô bằng việc lọc và rửa bằng nước (400mL). Rửa bánh ướt bằng heptan (400mL) và làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm để thu được sản phẩm thô (236,7g).

Kết tinh lại hoặc tạo bùn lại: nạp trở lại 230,7g sản phẩm thô, (hiệu suất được điều chỉnh: 200,7g) vào bình thót cổ Morton ba cổ 3L. Thêm etyl axetat (700mL) vào và gia nhiệt một cách từ từ bùn nhão đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ (lượng nhỏ chất rắn còn lại). Thêm một cách từ từ heptan (1400mL) vào và điều chỉnh hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu (78°C). Trộn bùn nhão ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút và làm mát một cách từ từ đến khoảng -10°C ở tốc độ khoảng 10°C/giờ, và trộn trong 2 giờ. Gôm sản phẩm bằng việc lọc và rửa bằng heptan (200ml).

Làm khô chất rắn trong chân không ở khoảng 50°C qua đêm để thu được 194,8g, hiệu suất tách 86% sản phẩm làm chất rắn màu trắng nhạt. MS-ESI 389,0 (M+1); mp: từ 190 đến 191°C (không được hiệu chỉnh). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,40 (s, 9H), 6,41 (dd, $J= 3,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J= 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (t,

$J = 3,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 11,72 (s, 1H, NH).

Ví dụ 3: Tổng hợp 2-clo-4,4-dimetylxcyclohexancarbaldehyt (hợp chất (F))

Nạp DMF khan (33,4g, 0,456mol) và CH_2Cl_2 (80mL) vào bình thót cổ RB 500mL. Làm mát dung dịch đến $< -5^\circ\text{C}$, và thêm một cách từ từ POCl_3 (64,7g, 0,422mol) vào trong 20 phút ở $< 20^\circ\text{C}$ (toả nhiệt), rửa bằng CH_2Cl_2 (6mL). Điều chỉnh dung dịch màu nâu không đáng kể đến 20°C trong 30 phút và trộn ở 20°C trong 1 giờ. Làm mát dung dịch trở lại đến $< 5^\circ\text{C}$. Thêm 3,3-Dimetylxcyclohexanon (41,0g, 90%, khoảng 0,292mol) vào và rửa bằng CH_2Cl_2 (10mL) (toả nhiệt không đáng kể) ở $< 20^\circ\text{C}$. Gia nhiệt dung dịch đến nhiệt độ hồi lưu, và trộn qua đêm (21 giờ).

Nạp 130g 13,6% trọng lượng dung dịch nước natri axetat trihydrat, 130g 12% nước muối và 130mL CH_2Cl_2 vào bình thót cổ RB ba cổ 1000mL được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học. Khuấy hỗn hợp và làm mát đến $< 5^\circ\text{C}$. Chuyển hỗn hợp phản ứng trên đây (trong và màu nâu), được làm ngừng vào trong nó một cách từ từ trong khi duy trì nhiệt độ bên trong $< 10^\circ\text{C}$. Rửa bình phản ứng bằng CH_2Cl_2 (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng được ngừng ở $< 10^\circ\text{C}$ trong 15 phút và cho phép tăng đến 20°C . Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 15 phút và cho phép lắng trong 30 phút (một số nhũ tương). Tách pha hữu cơ phía dưới. Chiết lại pha trong nước phía trên bằng CH_2Cl_2 (50mL). Rửa phần hữu cơ gom lại bằng hỗn hợp gồm 12% nước muối (150g)-20% dung dịch nước K_3PO_4 (40g). Làm khô phần hữu cơ qua MgSO_4 , lọc và rửa bằng CH_2Cl_2 (30ml). Cô đặc phần lọc đến khô trong chân không để thu được dầu màu nâu (57,0g, hiệu suất=90,9% trọng lượng theo qNMR, khoảng 100%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,98 (s, 6H), 1,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,31 (tt, $J = 6,4, 2,2$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 2,2$ Hz, 2H), 10,19 (s, 1H).

Ví dụ 4: Tổng hợp 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-encarbaldehyt (hợp chất (G))

Nạp 2-clo-4,4-dimetylxcyclohex-1-encarbaldehyt (10,00g), tetrabutylamoni bromua (18,67g), và axetonitril (10mL) vào chai áp lực 250mL. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 5 phút. Thêm 21,0% trọng lượng dung dịch nước K_2CO_3 (76,0g). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong NLT 5 phút tiếp theo thêm axit 4-clophenylboronic (9,53g) tất cả một lần. Tạo chân không hỗn hợp và làm sạch bằng N_2 trong ba lần. Thêm paladi axetat (66mg, 0,5mol%) vào tất cả một lần trong N_2 . Tạo chân không hỗn hợp

phản ứng và làm sạch bằng N₂ trong ba lần (hỗn hợp có màu cam). Làm đầy trở lại chai bằng N₂ và gia nhiệt đến khoảng 35°C trong bể dầu (nhiệt độ bể khoảng 35°C). Khuấy hỗn hợp ở 30°C qua đêm (15 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, kéo mẫu IP từ pha hữu cơ phía trên để hoàn thành phản ứng, vật liệu khởi đầu thông thường < 2% (hỗn hợp có màu cam). Thêm toluen (100mL) và 5% NaHCO₃-2% dung dịch nước L-xystein (100mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 60 phút. Lọc hỗn hợp qua đệm xelit để loại bỏ chất rắn màu đen, rửa bình thót cổ và đệm bằng toluen (10mL). Rửa pha hữu cơ phía trên bằng 5% dung dịch nước NaHCO₃-2% L-xystein (100mL) một lần nữa. Rửa pha hữu cơ phía trên bằng 25% nước muối (100mL). Thử nghiệm lớp hữu cơ (105,0g) (118,8mg/g, 12,47g sản phẩm được thử nghiệm, hiệu suất thử nghiệm 87%) và cô đặc đến khoảng 1/3 thể tích (khoảng 35mL). Dung dịch sản phẩm được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần phải tách. Tuy nhiên, mẫu phân tích thu được bằng việc loại bỏ dung môi để thu được dầu màu nâu. ¹HNMR (CDCl₃): δ 1,00 (s, 6H), 1,49 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,28 (t, J=2,1 Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 9,47 (s, 1H).

Ví dụ 5: Tổng hợp tert-butyl 4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (hợp chất (H))

Nạp dung dịch chứa 4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyt (50,0g) trong toluen (250mL), BOC-piperazin (48,2g) và THF khan (250mL) vào bình thót cổ RB ba cổ 2L được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học. Khuấy dung dịch màu vàng ở 20°C trong 5 phút. Thêm một phần natri triaxetoxibohydrat (52,7g) vào (lưu ý: nhiệt độ bên trong được tăng đến khoảng 29,5°C trong 15 phút làm mát có thể được yêu cầu). Khuấy hỗn hợp màu vàng ở khoảng 25°C trong NLT 4 giờ. Quan sát sự chuyển hoá vật liệu khởi đầu thành sản phẩm 99,5% bằng HPLC sau thời gian phản ứng 3 giờ.

Thêm một cách từ từ 12,5% trọng lượng nước muối (500g) vào để làm ngừng phản ứng. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong NLT 30 phút và cho phép lắng trong NLT 15 phút. Tách pha trong nước phía dưới (khoảng 560mL) (lưu ý: còn lại nhũ tương bất kỳ trong pha hữu cơ phía trên). Rửa pha hữu cơ bằng 10% dung dịch axit xitric (500g x2). Nạp một cách từ từ 500g 5% NaHCO₃ dung dịch trong nước vào trong bình thót cổ.

Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong NLT 30 phút và cho phép lắng trong NLT 15 phút. Tách pha hữu cơ phía trên. Nạp 500g 25% dung dịch nước muối vào. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong NLT 15 phút và cho phép lắng trong NLT 15 phút. Cô đặc pha hữu cơ phía trên đến khoảng 200mL thể tích trong chân không. Điều chỉnh dung dịch đến khoảng 30°C, và lọc bỏ muối vô cơ. Toluene (50mL) được sử dụng để rửa. Cô đặc phần lọc gom lại đến khoảng 100mL thể tích. Thêm axetonitril (400mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến khoảng 80°C để đạt được dung dịch trong. Làm mát một cách từ từ dung dịch đến 20°C ở tốc độ 10°C/giờ và trộn ở 20°C qua đêm (sản phẩm được kết tinh ở khoảng từ 45 đến 50°C, nếu cần, vật liệu dạng hạt có thể được thêm vào ở 50°C). Tiếp tục làm mát một cách từ từ bùn nhão đến khoảng -10°C ở tốc độ 10°C/giờ. Trộn bùn nhão ở khoảng -10°C trong NLT 6 giờ. Gom sản phẩm bằng việc lọc và rửa bằng axetonitril được làm mát sơ bộ (100mL). Làm khô chất rắn trong chân không ở 50°C qua đêm (72,0g, 85%). MS-ESI: 419 (M+1); mp: 109 đến 110°C (không được hiệu chỉnh); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,00 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,48 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,07 (s, br, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,24 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 6,98 (m, 2H), 7,29 (m, 2H).

Ví dụ 6: Tổng hợp 1-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-metyl)piperazin dihydroclorua (hợp chất (I))

Nạp sản phẩm amin hoá khử Boc (hợp chất (H), 72,0g) và IPA (720mL) vào bình thót cổ RB ba cổ 2,0L được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và thêm 59,3g dung dịch nước đậm đặc hydroclorua vào bùn nhão. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng khoảng 65°C (đạt được dung dịch trong và không màu). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở khoảng 65°C trong NLT 12 giờ.

Làm mát một cách từ từ sản phẩm bùn nhão đến -5°C (10°C/giờ). Trộn sản phẩm bùn nhão ở khoảng -5°C trong NLT 2 giờ, gom bằng việc lọc. Rửa bánh ướt bằng IPA (72mL) và làm khô ở 50°C trong chân không qua đêm để thu được 73,8g (95%) sản phẩm mong muốn là bis-hydroclorua IPA solvat (độ tinh khiết >99,5% diện tích đỉnh ở 210nm). MS-ESI: 319 (M+1); ¹H NMR (D₂O): δ 1,00 (s, 6H), 1,19 (d, J=6,0 Hz, 6H, IPA), 1,65 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,14 (s, br, 2H), 2,26 (m, 2H), 3,36 (br, 4H), 3,55 (s, br, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,02 (bộ bảy, J=6,0 Hz, 1H, IPA), 7,16 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,45 (d,

$J=8,1$ Hz, 2H); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0,86 (s, 6H), 1,05 (d, $J=6,0$ Hz, 6H, IPA), 1,42 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,02 (s, br, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,4 (s, br, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,89 (bộ bảy, $J=6,0$ Hz, 1H, IPA), 7,11 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 2H).

Ví dụ 7: Tổng hợp 3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)-benzensulfonamit (hợp chất (N))

Nạp 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit, hợp chất M (10,0g), diisopropyletylamin (17,5g), (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (7,0g) và axetonitril (150mL) vào bình thót cổ RB ba cổ 500mL được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 80°C và khuấy trong không ít hơn 12 giờ.

Làm mát dung dịch sản phẩm đến 40°C và khuấy trong không ít hơn 1 giờ cho đến khi quan sát sự kết tủa. Làm mát tiếp sản phẩm bùn nhão đến 20°C . Nạp một cách từ từ nước (75mL) vào trong không ít hơn 1 giờ và làm mát hỗn hợp đến 10°C và khuấy trong không ít hơn 2 giờ trước khi gom bằng việc lọc. Rửa bánh lọc bằng hỗn hợp 1:1 gồm axetonitril:nước (40mL). Sau đó, tạo bùn nhão lại bánh ướt trong nước (80mL) ở 40°C trong không ít hơn 1 giờ trước khi gom bằng việc lọc. Rửa bánh ướt bằng nước (20mL), và làm khô ở 75°C trong chân không để thu được 12,7g sản phẩm mong muốn có độ tinh khiết 99,9% và với hiệu suất được điều chỉnh trọng lượng 91%. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,25 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 7,27 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,32 (s, NH_2 , 2H), 7,81 (dd, $J=9,1$, 2,3 Hz, 1H), 8,45 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,54 (t, $J=5,9$ Hz, 1H, NH).

Ví dụ 8: Tổng hợp tert-butyl 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat (hợp chất (K))

Các suy xét chung: đặc tính hoá học này là nhạy với không khí và hơi ẩm được xét đến. Trong khi tiền chất xúc tác ở trạng thái rắn của chúng, dạng khô có thể được xử lý và được lưu trữ trong không khí mà không cần phải có cảnh báo đặc biệt, việc tiếp xúc với lượng thậm chí nhỏ của dung môi có thể làm cho chúng dễ bị phân huỷ. Kết quả là, dấu vết của oxy hoặc các chất oxy hoá thích hợp khác (ví dụ, dung môi peroxit) phải được loại bỏ trước khi kết hợp tiền chất xúc tác với dung môi và sự chăm sóc phải được sử dụng để ngăn ngừa sự đi vào của oxy trong thời gian phản ứng. Ngoài ra, việc chăm

sóc phải thực hiện việc sử dụng thiết bị khô, dung môi và các thuốc thử để ngăn ngừa sự hình thành các sản phẩm phụ không mong muốn. Natri t-butoxit được sử dụng trong phản ứng này là hút ẩm và nó nên được xử lý một cách đúng đắn và được lưu trữ trước hoặc trong khi sử dụng.

Nạp muối bis-hydroclorua (hợp chất (I), 42,5g) và toluen (285ml) vào bình thót cổ RB ba cổ 2,0L được trang bị với dụng cụ khuấy cơ học. Thêm 20% K_3PO_4 (285ml) vào và khuấy hỗn hợp hai pha trong 30 phút. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng 25% NaCl (145ml). Cô đặc lớp hữu cơ đến 120g và được sử dụng trong phản ứng ghép cặp mà không cần phải tinh chế thêm.

Kết hợp NaOtBu (45,2g) và hợp chất (I) trong dung dịch toluen (120g dung dịch – hiệu suất được điều chỉnh 30g) trong THF (180ml) trong bình phản ứng thích hợp và phun bằng nitơ trong NLT 45 phút. Kết hợp Pd_2dba_3 (0,646g), hợp chất (J) (0,399g), và hợp chất (D) (40,3g) trong bình phản ứng thứ hai thích hợp và làm sạch bằng nitơ cho đến khi hàm lượng oxy bằng 40ppm NMT. Bằng cách sử dụng áp suất nitơ, thêm dung dịch chứa hợp chất (I) và NaOtBu trong toluen/THF vào qua 0,45 μ m bộ lọc nội tuyến vào bình phản ứng thứ hai (chất xúc tác, hợp chất (J) và hợp chất (D)) và rửa bằng nitơ được phun THF (30ml).

Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 55°C kèm khuấy trong NLT 16 giờ, sau đó làm mát đến 22°C. Pha loãng hỗn hợp bằng 12% NaCl (300g) tiếp theo THF (300ml). Tách các lớp.

Khuấy lớp hữu cơ bằng dung dịch mới được tạo ra chứa L-xystein (15g), $NaHCO_3$ (23g), và nước (262ml). Sau 1 giờ, tách các lớp.

Khuấy lớp hữu cơ bằng dung dịch mới được tạo ra chứa L-xystein (15g), $NaHCO_3$ (23g) và nước (262ml). Sau 1 giờ, tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng 12% NaCl (300g), sau đó lọc qua 0,45 μ m bộ lọc nội tuyến. Cô đặc dung dịch được lọc trong chân không đến khoảng 300mL và ép xuất ba lần bằng heptan (mỗi lần 600mL) để loại bỏ THF.

Cô đặc hỗn hợp thô đến 6 thể tích và pha loãng bằng xyclohexan (720ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 75°C, giữ trong 15 phút và sau đó làm mát đến 65°C trong NLT 15

phút. Nạp vật liệu dạng hạt vào và giữ hỗn hợp ở 65°C trong 4 giờ. Làm mát huyền phù đến 25°C trong NLT 8 giờ, sau đó giữ ở 25°C trong 4 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng cyclohexan (90ml) và làm khô ở 50°C trong chân không.

Tách được 52,5g (hiệu suất 889%) chất rắn màu trắng. Điểm nóng chảy (không hiệu chỉnh) từ 154 đến 155°C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,93 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H), 2,08-2,28 (m, 6H), 2,74 (s, 2H), 3,02 – 3,19 (m, 4H), 6,33 (dd, J= 3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,99 – 7,06 (m, 2H), 7,29 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,36 (m, 2H), 7,41 – 7,44 (m, 1H), 7,64 (t, J= 6,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ví dụ 9: Tổng hợp axit 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic (hợp chất (L))

Chuẩn bị dung dịch: 10% KH₂PO₄ (trong nước): KH₂PO₄ (6g) trong nước (56g); 2:1 heptan/2-MeTHF:heptan (16mL) trong 2-MeTHF (8mL).

Kết hợp hợp chất (K) (5,79g), kali tert-butoxit (4,89g), 2-metyltetrahydrofuran (87mL) và nước (0,45mL) trong bình phản ứng thích hợp trong nitơ và gia nhiệt đến 55°C cho đến khi hoàn thành phản ứng. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 22°C, rửa bằng 10% dung dịch KH₂PO₄ (31g) hai lần. Sau đó, rửa lớp hữu cơ bằng nước (30g).

Sau khi loại bỏ lớp trong nước, cô đặc lớp hữu cơ đến 4 thể tích (khoảng 19mL) và gia nhiệt đến không cao hơn 50°C. Thêm một cách từ từ heptan (23ml) vào. Theo cách khác, sau khi loại bỏ lớp trong nước, cô đặc lớp hữu cơ đến 5 thể tích và gia nhiệt đến không cao hơn 70°C và thêm một cách từ từ 5 thể tích heptan vào. Làm mát huyền phù thu được đến 10°C. Sau đó, gom chất rắn bằng việc lọc chân không kèm tuần hoàn lại dịch lỏng và rửa bánh lọc bằng 2:1 heptan/2-MeTHF (24ml). Việc làm khô chất rắn ở 80°C trong chân không thu được 4,0g hợp chất (L) trong khoảng 85% hiệu suất được điều chỉnh trọng lượng. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,91 (s, 6H), 1,37 (t, J=6,4 Hz, 2H), 1,94 (s, br, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,71 (s, br, 2H), 3,09 (m, 4H), 6,31 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,7 (dd, J= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,32 (m, 2H),

7,37 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J= 3,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,7$ Hz, 1H) & 11,59 (m, 1H).

Ví dụ 10: Tổng hợp 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid (hợp chất (1))

Chuẩn bị dung dịch trước phản ứng: 10% Axit axetic: Axit axetic (37mL) trong nước (333g); 5% NaHCO₃: NaHCO₃ (9g) trong nước (176g); 5% NaCl : NaCl (9g) trong nước (176g).

Kết hợp hợp chất (N) (13,5g), DMAP (10,5g), EDAC (10,7g) và diclometan (300mL) trong bình phản ứng thích hợp và khuấy ở 25°C. Nạp axit (hợp chất (L), 25g), Et₃N (8,7g) và diclometan (120mL) vào bình phản ứng thứ hai thích hợp. Nạp một cách từ từ dung dịch axit thu được (hợp chất (L)) vào huyền phù khởi đầu chứa hợp chất (N) và khuấy cho đến khi hoàn thành phản ứng. Sau đó, nạp N,N-dimetyl-etylendiamin (9,4g) vào hỗn hợp phản ứng kèm khuấy liên tục. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 35°C và rửa bằng 10% dung dịch axit axetic (185mL) hai lần. Pha loãng lớp hữu cơ phía dưới bằng nhiều diclometan (75mL) và metanol (12,5mL). Sau đó, rửa lớp sản phẩm hữu cơ bằng 5% dung dịch NaHCO₃ (185mL) và sau đó rửa bằng 5% dung dịch NaCl (185mL) ở 35°C. Tách lớp hữu cơ phía dưới và sau đó cô đặc đến 8 thể tích (khoảng 256mL) được pha loãng bằng metanol (26mL) và làm ấm đến 38°C. Nạp một cách từ từ etyl Axetat (230mL) vào. Làm mát một cách từ từ huyền phù thu được đến 10°C và sau đó lọc. Rửa bánh ướt hai lần bằng hỗn hợp 1:1 gồm diclometan và etyl axetat (khoảng 2 thể tích, 64mL). Sau khi làm khô bánh ướt ở 90°C, tách 32g (84%) hợp chất (1). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,36 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,93 (s, br, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,74 (s, br, 2H), 3,06 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 6,17 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J= 3,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J= 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,78 (dd, $J= 9,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=2, 61$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J=2, 33$ Hz, 1H), 8,58 (t, $J=5,9$ Hz, 1H, NH), 11,65 (m, 1H).

Ví dụ 11: Tổng hợp ((1*R*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-methanamini 4-metyl-benzensulfonat

Bước A: nạp 1,49g xyclohexandion monoetylen axetal (1,0 đương lượng) và 15mL toluen vào bình phản ứng thích hợp. Trộn hỗn hợp trong 30 phút ở 10°C. Nạp 1,4M dung dịch metylmagie bromua (2,32 đương lượng) trong Toluene-THF (75-25) vào bình phản ứng khác và trộn ở 15°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch vật liệu khởi đầu vào dung dịch Grignard ở khoảng từ 10 đến 20°C trong 4 giờ (tốc độ thêm = 0,1mL/phút). Kiểm tra tiến trình phản ứng bằng TLC. Khi hoàn thành phản ứng, nạp một cách từ từ hỗn hợp phản ứng vào 24% dung dịch amoni clorua (20mL) ở nhiệt độ 25°C. Trộn hỗn hợp phản ứng và lắng, tách lớp hữu cơ và chiết lớp trong nước bằng etyl axetat (3 x 20mL). Lọc các lớp hữu cơ gom lại qua tầng natrisulfat và cô đặc phần lọc bằng việc chưng cất đến khô. Tách 1,57g chất rắn thô (hiệu suất 95%) và cho vào bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d₁) δ ppm 3.88-4,01 (m, 4H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,08-1,64 (m, 7H). LCMS- (MS 310 và 292). R_f = 0,074 bởi TLC (hexan-EtOAc = 1-1).

Bước B: nạp 18mL 0,005N dung dịch axit clohydric (0,02 đương lượng) vào phần còn lại chưng cất từ Bước A. Trộn hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 3 giờ và kiểm tra bằng TLC. Khi hoàn thành phản ứng, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 25°C và nạp vào bình thích hợp khác chứa 22mL 5% dung dịch natri clorua. Trộn hỗn hợp phản ứng cho đến khi tất cả các muối được hoà tan tiếp theo chiết bằng Etyl Axetat (8x200mL). Lọc các lớp hữu cơ gom lại qua tầng natri sulfat và cô đặc phần lọc bằng việc chưng cất đến khô. Tách sản phẩm (hiệu suất 99,38%) và được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. ¹H NMR (400MHz, Cloroform-d₁) δ ppm 2,68-2,80 (m, 2H), 2,16-2,39 (m, 3H), 1,77-2,04 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 1H).

Bước C: Hoà tan sản phẩm Bước B (0,25g) bằng toluen (5ml) vào bình thót cổ ba cổ 25mL được trang bị với bẫy Dean-Stark. Tạo bọt nitor qua bình phản ứng để loại bỏ không khí. Nạp 0,585g nitrometan (5 đương lượng) vào bình phản ứng tiếp theo 0,052g N,N-dimetyletylendiamin (0,3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu, loại bỏ nước bằng bẫy Dean-Stark. Trộn hỗn hợp phản ứng ở hồi lưu trong 1 giờ và kiểm tra bằng thử nghiệm HPLC. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 20°C khi thử nghiệm sản phẩm HPLC được ổn định, cô đặc sau đó ép xuất bằng EtOAc và heptan đến khô. Tinh chế phần còn lại trên cột CombiFlash (cột 12g) từ Hexan/EtOAc 80-20 đến 60-40. Phân tích phần chiết bằng HPLC và TLC, chưng cất phân đoạn chứa

sản phẩm đến khô. Thu được dầu cô đặc 0,23g (hiệu suất 68,09%) và được sử dụng ở bước D. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform- d_1) δ 5,88-5,90 (bs, 1H), 4,88-4,89 (bs, 2H), 2,16-2,40 (m, 4H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,33 (s, 3H).

Bước D: Thêm chất xúc tác Crabtree (0,471g; 0,585mmol) trong nitor vào bình phản ứng SS Parr được khuấy 450mL. Làm sạch bình phản ứng bằng nitor và dung dịch chứa (S)-1-metyl-4-(nitrometyl)xyclohex-3-enol (34,88g; 58,5mmol) trong DCM (100mL). Thêm DCM (80mL) được phun nữa vào, làm sạch bình phản ứng bằng argon, hydro và áp suất 100psig. Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở 30°C. Kiểm tra quy trình phản ứng bằng NMR, cô đặc thành dầu, ép xuất 2 lần bằng THF (50mL) sau đó pha loãng bằng THF (50mL). Cho sản phẩm vào việc khử RaNi tiếp theo ở bước E. ^1H NMR (Cloroform- d_1): δ 4,33 (dJ = 7,3Hz, 2H), 4,32 (J=6,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 1,92 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,18 (m, 1H).

Bước E: Gạn RaNi (*d/(d-1) hoặc * 7/6) = 2,04g (20% trọng lượng 3 lần bằng THF. Thêm RaNi, dung dịch chứa (1R,4R)-1-metyl-4-(nitrometyl)xyclohexanol và THF (50mL) trong nitor trong bình phản ứng SS Parr được khuấy 450mL. Làm bình phản ứng bằng nitor, hydro và việc hydro hoá được thực hiện ở 40psi trong 4 giờ ở 50°C. Kiểm tra phản ứng bằng GC và khi hoàn thành, lọc hỗn hợp qua phễu lọc propylen bằng đĩa lọc đất diatomit/thủy tinh polyetylen để loại bỏ chất xúc tác. THF được sử dụng làm dung dịch rửa để chiết sản phẩm còn lại từ bánh lọc. Phần lọc gom lại thu được dung dịch hỏ phách mà được cho một cách trực tiếp vào bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform- d_1) δ 2,61 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,25-1,0 (m, 12H), 0,80-1,17 (m, 3H).

Bước F: thêm 9,86g dung dịch chứa Bước E vào 500mL bình thót cổ đáy tròn và chưng cất đến khô, ép xuất hai lần bằng axetonitril và sau đó hoà tan trong axetonitril (100mL). Thêm hydrat của axit 4-metylbenzensulfonic (11,68g) vào dung dịch ngay khi chất rắn được tạo thành và nhiệt độ tăng đến 40°C. Trộn bùn nhão ở 50°C trong 2 giờ và làm mát đến 20°C trong 12 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng 40mL axetonitril. Làm khô bánh ướt trong chân không để thu được 14,24g sản phẩm (hiệu suất 77%). ^1H NMR (400 MHz, Dơ te ri Oxit- d_2) δ 2,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,48-1,68 (m, 5H), 1,31-1,46 (m, 2H), 0,90-1,29 (m, 5H).

Ví dụ 12: Tổng hợp 4-({[(1*R*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]metyl}-amino)-3-nitrobenzensulfonamit (hợp chất (P))

Kết hợp 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (6,5g, 27,5mmol) và ((1*R*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metanamini 4-metylbenzensulfonat (11,26g, 35,7mmol) trong 35mL axetonitril và khuấy. Thêm N,N-diisopropyletylamin (8,88g, 68,7mmol) vào bunn nhão ở nhiệt độ môi trường để dẫn đến sự thu nhiệt (từ 200 đến 17,5°C). Sau 10 phút, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C và duy trì ở nhiệt độ đó trong 24 giờ. Kiểm tra phản ứng đối với sự hoàn thành bởi HPLC. Khi hoàn thành phản ứng, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 40°C. Thêm nước (32,5mL) vào trong 15 phút và giữ trong 30 phút. Thêm tiếp 74,5mL nước vào trong 30 phút. Sản phẩm dạng rắn được kết tủa sớm sau khi thêm phần nước thứ hai vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 40°C, cho phép làm mát hỗn hợp sản phẩm đến 20°C, khuấy trong 12 giờ và sau đó làm mát đến 0°C kèm khuấy trong 2 giờ nữa. Lọc sản phẩm và làm khô trong chân không để thu được 8,8g sản phẩm (hiệu suất 93%; độ tinh khiết >99 pa%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 1,60-1,74 (m, 3H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,06-1,25 (m, 5H).

Ví dụ 13: Tổng hợp 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-[(1*R*,4*R*)-[4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]metyl)amino]-phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)-benzamit (hợp chất (2))

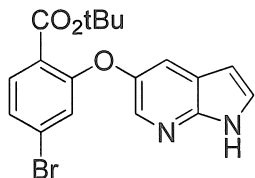
Trộn sulfonamit 4-(((1*R*,4*R*)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit (8,00g, 23,29mmol), EDAC-HCl (5,80g, 30,3mmol) và DMAP (8,54g, 69,9mmol) trong DCM (186mL, 14 thể tích) thành bunn nhão có màu vàng. Thêm dung dịch chứa axit, axit 2-((1H-pyrololo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic (13,3g, 23,29mmol) và TEA (6,49mL, 46,6mmol) trong DCM (80mL, 6 thể tích) trong 2,5 giờ bằng phễu bổ sung tiếp theo rửa bằng 10mL DCM. Sau khi trộn trong 12 giờ, thêm *N*1,*N*1-dimetyletan-1,2-diamin (5,09mL, 46,6mmol) vào và tiếp tục khuấy ở 20°C trong 5 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng 10% HOAc (130mL, 3x). Rửa lớp hữu cơ bằng 5% NaHCO₃ (140mL) và 5% NaCl (140mL). Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄ và cô đặc

đến 7 thể tích của dung dịch DCM. Thêm nhỏ giọt metanol (10 thể tích, 140mL) vào trong 2 giờ và sau đó làm mát dung dịch đến 15°C ngay khi đó sản phẩm kết tủa. Làm mát hỗn hợp sản phẩm đến 5°C và trộn trong 2 giờ. Khi lọc chất rắn và làm khô bằng nitơ trong 2 giờ, thu được 17,35g sản phẩm (hiệu suất 83%; độ tinh khiết >99,5 pa %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57 - 11,59 (bs, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 6,98 - 7,03 (m, 3H), 6,65 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 3,71 - 3,75 (m, 2H), 2,98 - 3,51 (m, 11H), 2,74 - 2,76 (m, 3H), 2,02 - 2,26 (m, 6H), 1,88 - 1,92 (m, 2H), 1,47 - 1,70 (m, 5H), 1,24 - 1,40 (m, 4H), 1,08 (s, 5H), 0,89 (s, 6H).

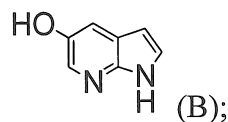
Các phương án được mô tả trên đây được dự định đơn thuần là lấy làm ví dụ và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận biết hoặc sẽ có khả năng xác định việc sử dụng không nhiều thử nghiệm thông thường, các dạng tương đương của các hợp chất cụ thể, vật liệu và quy trình. Tất cả các dạng tương đương này được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế và được bao gồm bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

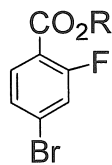
1. Hợp chất có công thức:



2. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm bước:
(x) kết hợp hợp chất có công thức (B):



với hợp chất có công thức (C):

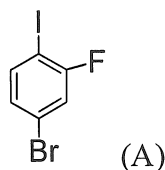


(C), trong đó R là tert-butyl,

và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất theo điểm 1.

3. Quy trình theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức (C) được tạo ra theo các bước sau đây:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (A):

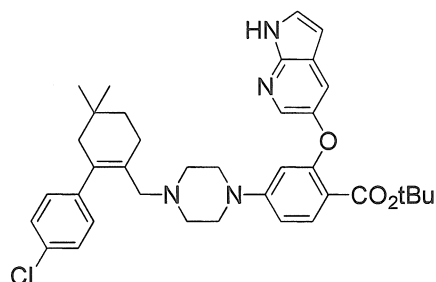


với RMgX trong dung môi hữu cơ không proton; trong đó R là tert-butyl và X là Cl, Br hoặc I; và

(b) kết hợp C₁ đến C₁₂ alkyl cloformat hoặc di-(C₁ đến C₁₂ alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (a) để tạo ra hợp chất có công thức (C).

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó di-(C₁ đến C₁₂ alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.

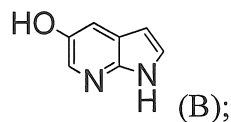
5. Hợp chất có công thức:



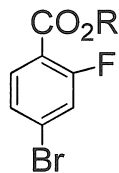
tert-butyl 2-(((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat.

6. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm 5, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(y) kết hợp hợp chất có công thức (B):

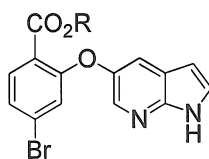


với hợp chất có công thức (C):



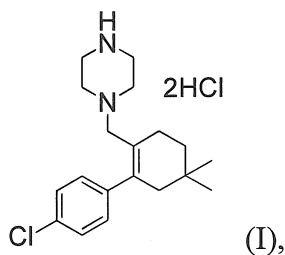
(C), trong đó R là tert-butyl,

và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D):



(D), trong đó R là tert-butyl;

(z) kết hợp hợp chất có công thức (D), trong đó R là tert-butyl, với hợp chất có công thức (I):

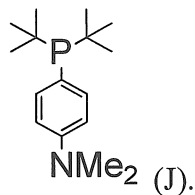


nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không

proton để tạo ra hợp chất theo điểm 5.

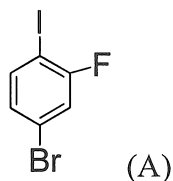
7. Quy trình theo điểm 6, trong đó nguồn paladi là Pd_2dba_3 .

8. Quy trình theo điểm 6 hoặc 7, trong đó phối tử phosphin là hợp chất có công thức (J):



9. Quy trình theo điểm 6, trong đó hợp chất có công thức (C) được tạo ra theo các bước sau đây:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (A):



với RMgX trong dung môi hữu cơ không proton; trong đó R là tert-butyl và X là Cl, Br hoặc I; và

(b) kết hợp C_1 đến C_{12} alkyl cloformat hoặc di-(C_1 đến C_{12} alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (a), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó di-(C_1 đến C_{12} alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.