



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07C 231/12; C07C 237/06; C07C 237/22; C07C 231/14 (13) B

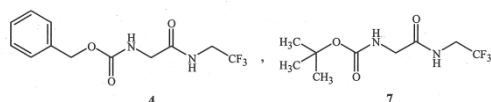
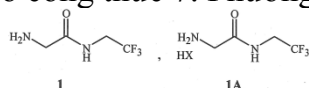


1-0029653

- (21) 1-2017-00079 (22) 23/09/2011
(62) 1-2013-00965
(86) PCT/US2011/052938 23/09/2011 (87) WO2012/047543 12/04/2012
(30) 61/386,673 27/09/2010 US
(45) 25/10/2021 403 (43) 25/11/2013 308A
(73) E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (US)
1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, United States of America
(72) BRUENING Joerg (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

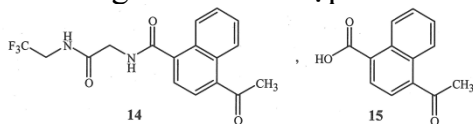
(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 2-AMINO-N-(2,2,2-TRIFLOETYL)AXETAMIT

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 và 1A. Phương pháp thứ nhất sử dụng nhóm bảo vệ amin benzyl carbamat và hợp chất trung gian có công thức 4. Phương pháp thứ hai sử dụng nhóm bảo vệ *tert*-butyl carbamat amin và hợp chất trung gian có công thức 7. Phương pháp thứ ba sử dụng nhóm bảo vệ đibenzyl amin.



Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất phenylmetyl *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoetyl)amino]etyl]carbammat (hợp chất có công thức 4).

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức 14 từ hợp chất có công thức 15 và hợp chất có công thức 1 hoặc 1A.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit và các muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit và các muối của nó là các hợp chất hữu ích. Luôn mong muốn có các phương pháp điều chế các hợp chất hữu ích. Ngoài ra, khi ứng dụng thực tế các phương pháp, vẫn cần có các hợp chất trung gian để sử dụng làm nguyên liệu ban đầu và trong các bước của phương pháp điều chế hợp chất.

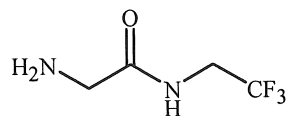
Vẫn cần có phương pháp điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit và các muối của nó. Cũng cần có các hợp chất trung gian có thể dùng làm nguyên liệu ban đầu và trong các bước khác nhau của phương pháp điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit và các muối của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, một mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit và các muối của nó.

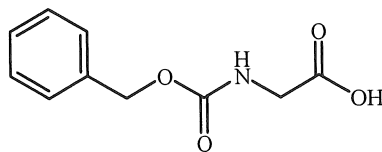
Ngoài ra, một mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất trung gian cho phương pháp điều chế này.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1:



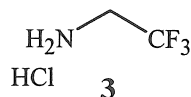
1

bao gồm bước (A) cho hợp chất có công thức 2:

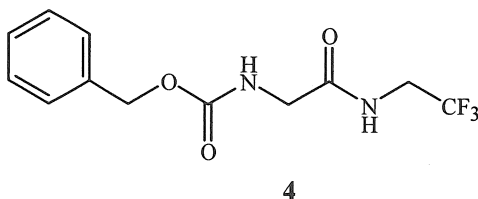


2

tiếp xúc với hợp chất có công thức 3:



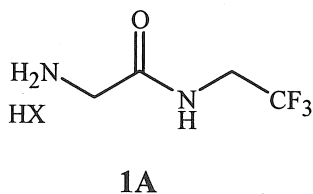
và chất phản ứng ngẫu hợp để thu được hợp chất trung gian có công thức 4 với sự có mặt của bazơ:



(B) cho hợp chất trung gian có công thức 4 tiếp xúc với hydro với sự có mặt của chất xúc tác thủy phân để thu được hợp chất có công thức 1, và (C) tùy ý cho hợp chất có công thức 1 tiếp xúc với axit có công thức 5:

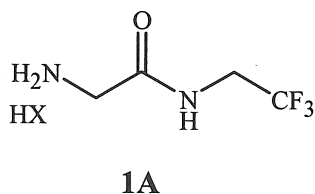


trong đó X là Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ hoặc $(\text{PO}_4)_{1/3}$ để thu được hợp chất có công thức 1 ở dạng muối HX (tức là công thức 1A):

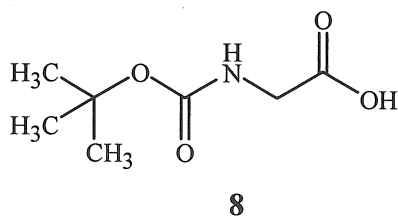


Sáng chế cũng đề xuất hợp chất mới phenylmethyl *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]carbamate (hợp chất có công thức 4) có thể dùng làm hợp chất trung gian cho phương pháp nêu trên.

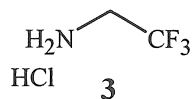
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1A:



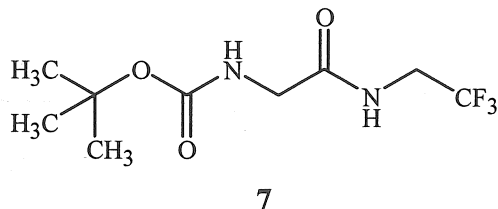
trong đó X là Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ hoặc $(\text{PO}_4)_{1/3}$. bao gồm bước (A1) cho hợp chất có công thức 8:



tiếp xúc với hợp chất có công thức 3:



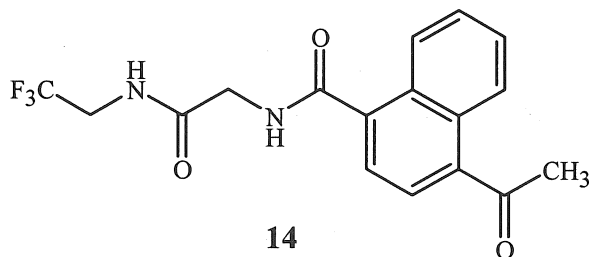
và chất phản ứng ngẫu hợp để thu được hợp chất trung gian có công thức 7 với sự có mặt của bazơ:



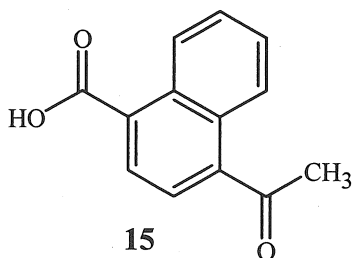
và (B1) cho hợp chất trung gian có công thức 7 tiếp xúc với axit có công thức 5:



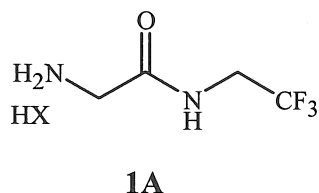
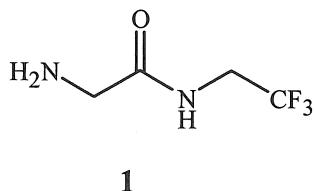
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 14:



bao gồm bước cho hợp chất có công thức 15:



tiếp xúc với hợp chất có công thức 1 hoặc 1A:



trong đó X là Cl, Br, CF₃CO₂, CH₃SO₃, (SO₄)_{1/2} hoặc (PO₄)_{1/3} và chất phản ứng ngẫu hợp với sự có mặt của bazơ.

Mô tả chi tiết sáng chế

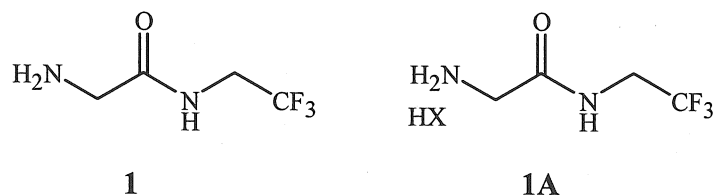
Các thuật ngữ sử dụng trong tài liệu này như "bao gồm", "gồm" "gồm có", "bao gồm cả", "có", "đang có", "chứa" hoặc "đang chứa" hoặc dạng thức bất kỳ

khác của chúng được dùng để chỉ việc bao gồm không loại trừ. Ví dụ: một thành phần, quy trình, phương pháp, vật phẩm hoặc thiết bị bao gồm các yếu tố không nhất thiết chỉ giới hạn ở các yếu tố đó mà còn có thể bao gồm các yếu tố khác không được liệt kê rõ ràng hoặc vốn có sẵn trong thành phần, quy trình, phương pháp, vật phẩm hoặc thiết bị nêu trên. Tiếp theo, trừ khi có quy định khác, "hoặc" có nghĩa là "hoặc bao gồm" chứ không phải là "hoặc loại trừ". Ví dụ: điều kiện "A hoặc B" đáp ứng một trong các tình huống sau: A đúng (hoặc có mặt) và B sai (hoặc không có mặt), A sai (hoặc không có mặt) và B đúng (hoặc có mặt) và cả A và B đều đúng (hoặc có mặt).

Ngoài ra, các mạo từ bất định "một" đứng trước một yếu tố hoặc thành phần của sáng chế không nhằm giới hạn trường hợp (tức là số lần xuất hiện) của yếu tố hoặc thành phần đó. Do đó, nên hiểu "một" là bao gồm một hoặc có ít nhất một và hình thức số ít của yếu tố hoặc thành phần cũng bao hàm số nhiều trừ khi con số đó có nghĩa rõ ràng là số ít.

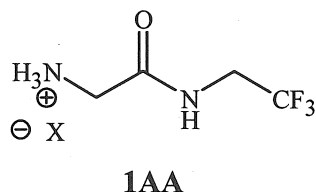
Thuật ngữ "chất phản ứng ngẫu hợp" dùng để chỉ chất phản ứng được sử dụng để hoạt hóa nhóm chức axit carboxylic để tạo điều kiện thuận lợi cho việc ngưng tụ nó bằng nhóm chức amin để tạo ra liên kết amit.

Hợp chất có công thức 1 ở dạng muối HX là hợp chất có công thức 1A:



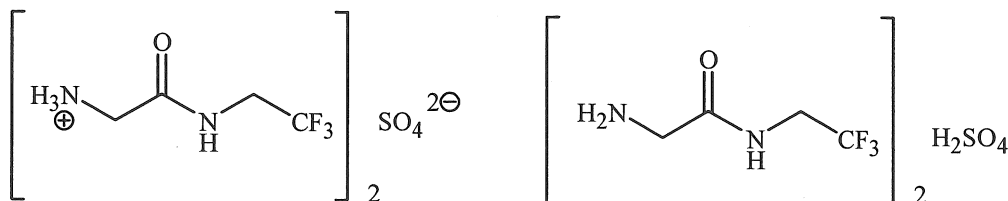
trong đó X là Cl, Br, CF₃CO₂, CH₃SO₃, (SO₄)_{1/2} hoặc (PO₄)_{1/3}.

Hợp chất có công thức 1A nghĩa là muối của hợp chất có công thức 1 và Theo cách khác, nó có thể được mô tả là công thức 1AA được thể hiện dưới đây:



trong đó X là Cl, Br, CF₃CO₂, CH₃SO₃, (SO₄)_{1/2} hoặc (PO₄)_{1/3}.

Khi X được chỉ định là (SO₄)_{1/2} nghĩa là axit sulfuric tạo ra muối sulfate bằng hợp chất có công thức 1 được thể hiện dưới đây; trong đó hai cấu trúc này lần lượt tương ứng với công thức 1AA và Công thức 1A.



Hợp chất có công thức 1 là 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit. Hợp chất có công thức 1A là 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit hydroclorua. Hợp chất có công thức 4 là phenylmetyl *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]carbamat. Hợp chất có công thức 14 là 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalen-carboxamit.

Các phương án theo sáng chế bao gồm:

- Phương án 1.0. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó hợp chất có công thức 2 và 3 và chất phản ứng ngẫu hợp được tiếp xúc với sự có mặt của bazơ và dung môi không thể trộn lẫn được với nước.
- Phương án 1.1. Phương pháp theo Phương án 1.0 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat hoặc iso-propyl axetat.
- Phương án 1.2. Phương pháp theo Phương án 1.1 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat.
- Phương án 1.3. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.3 trong đó chất phản ứng ngẫu hợp bao gồm *iso*-butyl clofomat hoặc *N,N'*-carbonyldiimidazol.
- Phương án 1.4. Phương pháp theo Phương án 1.3 trong đó chất phản ứng ngẫu hợp bao gồm *N,N'*-carbonyldiimidazol.
- Phương án 1.5. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.4 trong đó bazơ bao gồm chất phản ứng bazơ ngoài hợp chất có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp.
- Phương án 1.6. Phương pháp theo Phương án 1.5 trong đó chất phản ứng bazơ bao gồm trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin.
- Phương án 1.7. Phương pháp theo Phương án 1.6 trong đó chất phản ứng bazơ bao gồm trietylamin.
- Phương án 1.8. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.7 trong đó bazơ được dẫn xuất từ chất phản ứng ngẫu hợp và chất phản ứng ngẫu hợp là *N,N'*-carbonyldiimidazol.
- Phương án 1.9. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.8 trong đó hợp chất có công thức 2 trước tiên được cho tiếp xúc với chất phản ứng ngẫu hợp để tạo ra hỗn hợp (tức là chứa axyl imidazol có công thức 6) và tiếp theo hợp chất có công thức 3 được bổ sung vào hỗn hợp với sự có mặt của bazơ.

- Phương án 1.10. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.9 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ ít nhất là 15°C.
- Phương án 1.11. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.10 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ không vượt quá 40°C.
- Phương án 1.12. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.11 trong đó tỷ lệ mol giữa chất phản ứng ngẫu hợp và hợp chất có công thức 2 nằm trong khoảng từ 1.0 đến 1.1.
- Phương án 1.13. Phương pháp được mô tả trong bước (A) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.0 đến 1.12 trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 3 và hợp chất có công thức 2 là khoảng 1,0.
- Phương án 1.14. Phương pháp được mô tả trong bước (B) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó hợp chất có công thức 4 và hydro được tiếp xúc với sự có mặt của chất xúc tác thủy phân và dung môi không thể trộn lẫn được với nước.
- Phương án 1.15. Phương pháp theo Phương án 1.14 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat hoặc iso-propyl axetat.
- Phương án 1.16. Phương pháp theo Phương án 1.15 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat.
- Phương án 1.17. Phương pháp được mô tả trong bước (B) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.14 đến 1.16 trong đó chất xúc tác thủy phân là chất xúc tác kim loại quý hoặc chất trợ xúc tác kim loại quý.
- Phương án 1.18. Phương pháp theo Phương án 1.17 trong đó chất xúc tác thủy phân là paladi trên cacbon.
- Phương án 1.19. Phương pháp theo Phương án 1.18 trong đó chất xúc tác thủy phân là paladi 5% hoặc 10% trên cacbon.
- Phương án 1.20. Phương pháp được mô tả trong bước (B) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.14 đến 1.19 trong đó sự thủy phân được thực hiện ở nhiệt độ môi trường.
- Phương án 1.21. Phương pháp được mô tả trong bước (B) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.14 đến 1.20 trong đó sự thủy phân được thực hiện ở áp suất khí quyển đến 50 psi.
- Phương án 1.22. Phương pháp theo Phương án 1.21 trong đó sự thủy phân được thực hiện ở áp suất khí quyển.

- Phương án 1.23. Phương pháp được mô tả trong bước (C) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó hợp chất có công thức 1 được cho tiếp xúc với axit có công thức 5 với sự có mặt của dung môi không thể trộn lẫn được với nước.
- Phương án 1.24. Phương pháp theo Phương án 1.23 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat hoặc iso-propyl axetat.
- Phương án 1.25. Phương pháp theo Phương án 1.24 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat.
- Phương án 1.26. Phương pháp được mô tả trong bước (C) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.23 đến 1.25 trong đó axit có công thức 5 bao gồm hydro clorua, hydro bromua, axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit metan sulfonic hoặc axit phosphoric.
- Phương án 1.27. Phương pháp theo Phương án 1.26 trong đó axit có công thức 5 bao gồm hydro clorua, hydro bromua và axit sulfuric.
- Phương án 1.28. Phương pháp theo Phương án 1.27 trong đó axit có công thức 5 bao gồm hydro clorua.
- Phương án 1.29. Phương pháp theo Phương án 1.28 trong đó hydro clorua là ở dạng dung dịch nước (tức là axit clohydric).
- Phương án 1.30. Phương pháp theo Phương án 1.28 trong đó hydro clorua là khan (tức là khí hydro clorua).
- Phương án 1.31. Phương pháp được mô tả trong bước (C) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.23 đến 1.30 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ ít nhất là 20°C.
- Phương án 1.32. Phương pháp được mô tả trong bước (C) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.23 đến 1.31 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ không vượt quá 45°C.
- Phương án 1.33. Phương pháp được mô tả trong bước (C) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.23 đến 1.32 trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 1 và axit có công thức 5 là ít nhất 1,0.
- Phương án 1.34. Phương pháp được mô tả trong bước (C) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 1.23 đến 1.33 trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 1 và axit có công thức 5 không vượt quá 5,0.
- Phương án 2.0. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó hợp chất có công thức 8 và 3 và chất phản ứng ngẫu hợp được tiếp xúc với sự có mặt của bazơ và dung môi không thể trộn lẫn được với nước.

- Phương án 2.1. Phương pháp theo Phương án 2.0 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat hoặc iso-propyl axetat.
- Phương án 2.2. Phương pháp theo Phương án 2.1 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat.
- Phương án 2.3. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.2 trong đó hợp chất có công thức 8 trước tiên được cho tiếp xúc với chất phản ứng ngẫu hợp để tạo ra hỗn hợp (tức là chứa axyl imidazol có công thức 9) và tiếp theo hợp chất có công thức 3 được bổ sung vào hỗn hợp.
- Phương án 2.4. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.3 trong đó chất phản ứng ngẫu hợp bao gồm *iso*-butyl clofomat hoặc *N,N'*-carbonyldiimidazol.
- Phương án 2.5. Phương pháp theo Phương án 2.4 trong đó chất phản ứng ngẫu hợp bao gồm *N,N'*-carbonyldiimidazol.
- Phương án 2.6. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.5 trong đó bazơ bao gồm chất phản ứng bazơ ngoài hợp chất có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp.
- Phương án 2.7. Phương pháp theo Phương án 2.6 trong đó chất phản ứng bazơ bao gồm triethylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin.
- Phương án 2.8. Phương pháp theo Phương án 2.7 trong đó chất phản ứng bazơ bao gồm triethylamin.
- Phương án 2.9. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.8 trong đó bazơ được dẫn xuất từ chất phản ứng ngẫu hợp và chất phản ứng ngẫu hợp là *N,N'*-carbonyldiimidazol.
- Phương án 2.10. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2,0 đến 2,9 trong đó hợp chất có công thức 8 trước tiên được cho tiếp xúc với chất phản ứng ngẫu hợp để tạo ra hỗn hợp và tiếp theo hợp chất có công thức 3 được bổ sung vào hỗn hợp với sự có mặt của bazơ.
- Phương án 2.11. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.10 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ ít nhất là 15°C.
- Phương án 2.12. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.11 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ không vượt quá 40°C.

- Phương án 2.13. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.12 trong đó tỷ lệ mol giữa chất phản ứng ngẫu hợp và hợp chất có công thức 8 là khoảng 1,0.
- Phương án 2.14. Phương pháp được mô tả trong bước (A1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.0 đến 2.13 trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 3 và hợp chất có công thức 8 là khoảng 1,0.
- Phương án 2.15. Phương pháp được mô tả trong bước (B1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó hợp chất có công thức 7 và 5 được tiếp xúc với sự có mặt của dung môi không thể trộn lẫn được với nước.
- Phương án 2.16. Phương pháp theo Phương án 2,15 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat hoặc iso-propyl axetat.
- Phương án 2,17. Phương pháp theo Phương án 2,16 trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat.
- Phương án 2.18. Phương pháp được mô tả trong bước (B1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.15 đến 2.17 trong đó axit có công thức 5 bao gồm hydro clorua, hydro bromua, axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit metan sulfonic hoặc axit phosphoric.
- Phương án 2.19. Phương pháp theo Phương án 2.18 trong đó axit có công thức 5 bao gồm hydro clorua, hydro bromua và axit sulfuric.
- Phương án 2.20. Phương pháp theo Phương án 2.19 trong đó axit có công thức 5 bao gồm hydro clorua.
- Phương án 2.21. Phương pháp theo Phương án 2.20 trong đó hydro clorua là ở dạng dung dịch nước (tức là axit clohydric).
- Phương án 2.22. Phương pháp theo Phương án 2.20 trong đó hydro clorua là khan (tức là khí hydro clorua).
- Phương án 2.23. Phương pháp được mô tả trong bước (B1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.15 đến 2.22 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ ít nhất là 20°C.
- Phương án 2.24. Phương pháp được mô tả trong bước (B1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.15 đến 2.23 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ không vượt quá 45°C.
- Phương án 2.25. Phương pháp được mô tả trong bước (B1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 2.15 đến 2.24 trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 7 và axit có công thức 5 là ít nhất 1,0.
- Phương án 2.26. Phương pháp được mô tả trong bước (B1) của phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế hoặc theo phương án bất kỳ trong số các Phương

án từ 2.15 đến 2.25 trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 7 và axit có công thức 5 không vượt quá 5,0.

Phương án 3.0. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 trong đó hợp chất có công thức 1 hoặc 1A và Công thức 15 và chất phản ứng ngẫu hợp được tiếp xúc với sự có mặt của bazơ và dung môi có thể trộn lẫn với nước phân cực không proton.

Phương án 3.1. Phương pháp theo Phương án 3.0 trong đó dung môi có thể trộn lẫn được với nước phân cực không proton bao gồm axetonitril, tetrahydrofuran hoặc đioxan.

Phương án 3.2. Phương pháp theo Phương án 3.1 trong đó dung môi có thể trộn lẫn được với nước phân cực không proton bao gồm axetonitril.

Phương án 3.3. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.2 trong đó chất phản ứng ngẫu hợp bao gồm *iso*-butyl clofomat hoặc *N,N'*-carbonyldiimidazol.

Phương án 3.4. Phương pháp theo Phương án 3.3 trong đó chất phản ứng ngẫu hợp bao gồm *N,N'*-carbonyldiimidazol.

Phương án 3.5. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.4 trong đó bazơ bao gồm chất phản ứng bazơ ngoài hợp chất có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp.

Phương án 3.6. Phương pháp theo Phương án 3.5 trong đó chất phản ứng bazơ bao gồm triethylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin.

Phương án 3.7. Phương pháp theo Phương án 3.6 trong đó chất phản ứng bazơ bao gồm triethylamin.

Phương án 3.8. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.7 trong đó bazơ được dẫn xuất từ chất phản ứng ngẫu hợp và chất phản ứng ngẫu hợp là *N,N'*-carbonyldiimidazol.

Phương án 3.9. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.8 trong đó hợp chất có công thức 15 trước tiên được cho tiếp xúc với chất phản ứng ngẫu hợp để tạo ra hỗn hợp (tức là chứa axyl imidazol có công thức 16) và tiếp theo hợp chất có công thức 1 hoặc 1A được bổ sung vào hỗn hợp với sự có mặt của bazơ.

Phương án 3.10. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ

trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.9 trong đó hợp chất có công thức 1 hoặc 1A được bổ sung vào hỗn hợp dưới dạng chất rắn hoặc dung dịch trong dung môi có thể trộn lẫn được với nước phân cực không proton.

Phương án 3.11. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.10 trong đó hợp chất có công thức 1 hoặc 1A được bổ sung vào hỗn hợp dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù đặc trong nước.

Phương án 3.12. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.12 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ ít nhất là 20°C.

Phương án 3.13. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.12 trong đó hỗn hợp ở nhiệt độ không vượt quá 45°C.

Phương án 3.14. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.13 trong đó tỷ lệ mol giữa chất phản ứng ngẫu hợp và hợp chất có công thức 15 nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1.

Phương án 3.15. Phương pháp đã được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế để điều chế hợp chất có công thức 14 hoặc phương án bất kỳ trong số các Phương án từ 3.0 đến 3.14 trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 1 hoặc 1A và hợp chất có công thức 15 là khoảng 1,0.

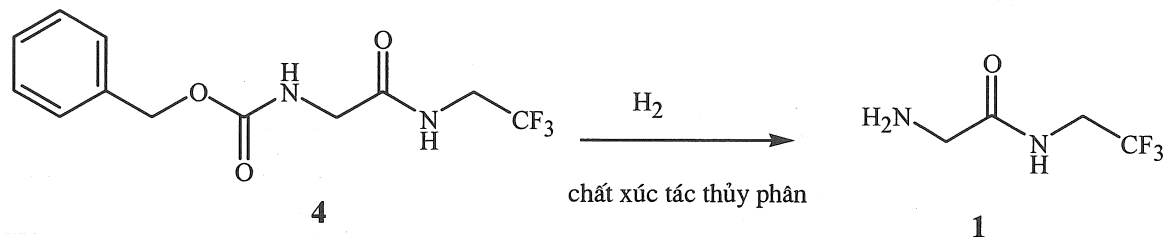
Các phương án theo sáng chế này, bao gồm các Phương án 1.0–3.15 trên đây cũng như các phương án khác bất kỳ được mô tả ở đây, có thể được kết hợp theo cách bất kỳ, và phần mô tả về các thay đổi của các phương án không những gắn liền với các phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, 1A và 14 nêu trên mà còn gắn liền với hợp chất ban đầu và hợp chất trung gian có thể dùng để điều chế hợp chất có công thức 1, 1A và 14 bằng các phương pháp này.

Trong các Sơ đồ 1–9 sau xác định của X trong hợp chất có công thức 1 đến 16 là như được xác định trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và phần mô tả về các Phương án, trừ khi có quy định khác.

Theo phương pháp theo sáng chế, nhóm bảo vệ amin benzyl carbamat (CBZ) được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức 1 như được thể hiện trong các Sơ đồ 1 và 2. Hợp chất có công thức 1 có thể được phản ứng tiếp với axit để tạo ra muối axit có công thức 1A như được thể hiện trong Sơ đồ 3 (xem các Ví dụ tổng hợp 1 và 2).

Bước B của phương pháp theo sáng chế bao gồm việc loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl carbamat trong hợp chất trung gian có công thức 4 nhờ thủy phân để thu được hợp chất amin tự do có công thức 1 như được thể hiện trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



Loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl carbamat có thể được thực hiện bằng nhiều điều kiện phản ứng. Xem, ví dụ, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991. Một phương pháp đặc biệt hữu ích để loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl là thủy phân bằng hydro, thường là trong điều kiện áp suất khí quyển. Các chất xúc tác kim loại quý hoặc chất trợ xúc tác kim loại quý thường được sử dụng. Sự thủy phân cũng có thể được thực hiện bằng cách chuyển nguyên tử hydro bằng chất trợ xúc tác kim loại quý và vật cho hydro (tức là amoni format hoặc xyclohexadien). Các phương pháp này được mô tả trong Rylander, P. N.; *Hydrogenation Methods*, Academic Press: San Diego, 1985. Một chất xúc tác đặc biệt hữu ích để thủy phân là paladi trên cacbon (usually 5-10%). Phương pháp này được mô tả trong Harada et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2001, 9, 2709-2726 và Janda et al., *Synthetic Communications* 1990, 20, 1073-1082. Nhóm bảo vệ benzyl carbamat cũng có thể được loại bỏ bằng axit như được mô tả trong Lesk et al., *Synthetic Communications* 1999, 28, 1405-1408.

Phương pháp theo Sơ đồ 1 có thể được tiến hành ở nhiều nhiệt độ. Thông thường,, nhiệt độ phản ứng là ít nhất 20°C hoặc nhiệt độ xung quanh. Hydro hóa có thể được tiến hành ở nhiều áp suất. Thông thường,, sự hydro hóa được tiến hành ở áp suất khí quyển bằng cách sử dụng bình cầu hydro. Thời gian cần cho phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 2 đến 24 giờ tùy thuộc vào dải phản ứng.

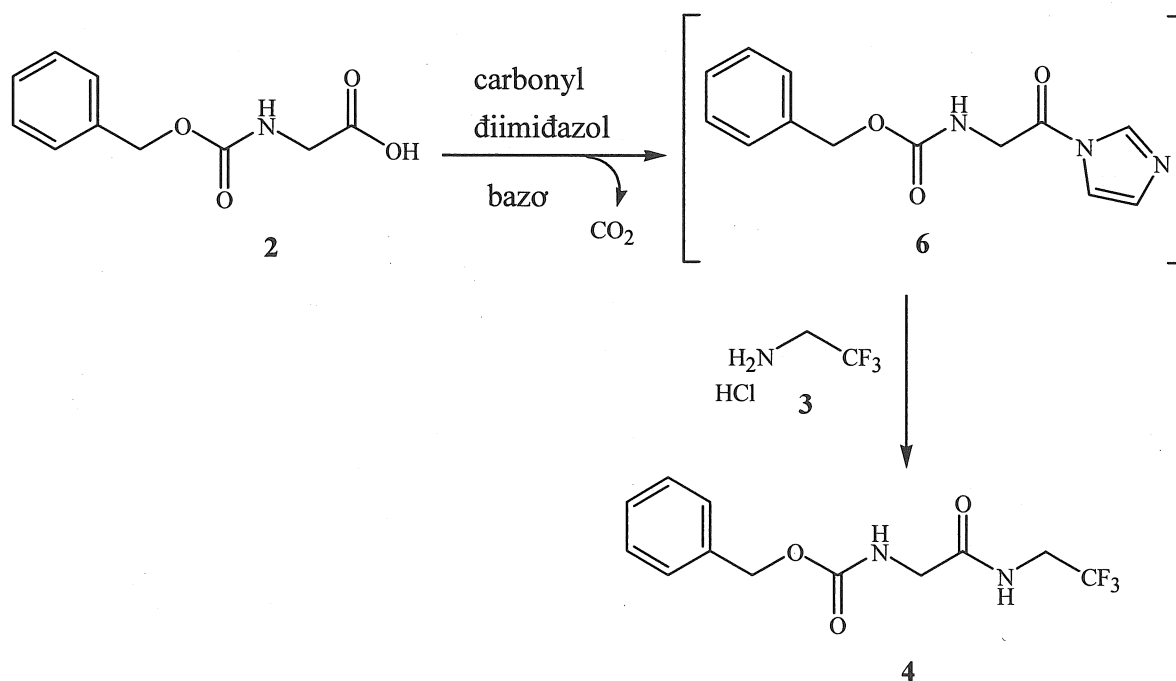
Trong phương pháp theo sáng chế, hỗn hợp phản ứng chứa dung môi không thể trộn lẫn được với nước. Đã phát hiện ra rằng, dung môi đặc biệt có lợi là etyl axetat và iso-propyl axetat. Dung môi không proton phân cực không thể trộn lẫn được với nước là đặc biệt hữu ích do khả năng làm hòa tan nguyên liệu ban đầu có công thức 4 của chúng. Lượng dung môi được sử dụng là thể tích cần để hòa tan nguyên liệu ban đầu, thông thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,0 mol nồng độ. Hỗn hợp của nguyên liệu ban đầu và dung môi có thể được làm ấm đến khoảng 30°C để làm hòa tan hợp chất có công thức 4 và có thể làm cho nồng độ của hỗn hợp phản ứng lớn hơn 0,5 mol.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC, HPLC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ.

Sau khi hoàn thành phản ứng, sản phẩm được tách khỏi chất xúc tác bằng cách lọc. Dung dịch thu được chứa hợp chất amin tự do có công thức 1. Dung dịch này có thể được cô để tách hợp chất có công thức 1. Theo cách khác, dung dịch này có thể được phản ứng tiếp với axit như trong Sơ đồ 3 để thu được hợp chất có công thức 1A. Theo cách khác là bổ sung nước vào dung dịch lọc trong đó hợp chất có công thức 1 sẽ chia vào nước và tạo ra dung dịch nước có thể được tách riêng và được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

Bước A của phương pháp theo sáng chế là phản ứng của benzyl carbamat được bảo vệ nguyên liệu ban đầu có công thức 2 với hợp chất có công thức 3 để thu được hợp chất trung gian có công thức 4 được thể hiện trên Sơ đồ 2. Bước A bao gồm việc hoạt hóa trước tiên nhóm chức axit carboxylic của hợp chất có công thức 2 bằng chất phản ứng ngẫu hợp để tạo ra axyl imidazol hợp chất có công thức 6. Hợp chất trung gian axyl imidazol có công thức 6 có thể được tách như ng phần lớn thời gian nó không được tách và thay vào đó là được trực tiếp xử lý bằng amin có công thức 3 để tạo ra amit liên kết để thu được hợp chất có công thức 4.

Sơ đồ 2



Nhiều chất phản ứng ngẫu hợp có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức 4. Đã được phát hiện ra rằng một số chất phản ứng alkyl clofomat và cacbonyl diheteroaryl là đặc biệt hiệu quả để tạo ra hiệu suất cao hợp chất có công thức 6. Các chất phản ứng ngẫu hợp này bao gồm metyl clofomat, etyl clofomat, *iso*-butyl clofomat, *N,N'*-carbonyldiimidazol và 1,1'-carbonylbis(3-metylimidazolium) triflat, with *N,N'*-carbonyldiimidazol (cũng được dùng để chỉ carbonyldiimidazol) được ưu tiên. *N,N'*-carbonyldiimidazol (được thể hiện trong Sơ đồ 2) là chất phản ứng ngẫu hợp hiệu quả nhất vì nó tạo ra một đương lượng

bazơ để trung hòa muối amin có công thức 3. Chất phản ứng ngẫu hợp clofomat este cần bổ sung chất phản ứng bazơ để trung hòa axit sinh ra từ phản ứng với hợp chất có công thức 2 và để giải phóng bazơ tự do của hợp chất có công thức 3. Bazơ đặc biệt hữu ích cho phản ứng này là trietylamin.

Hóa lượng pháp của phản ứng này bao gồm các lượng đẳng phân tử của hợp chất có công thức 2 và chất phản ứng ngẫu hợp và bazơ. Khi *N,N'*-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp, một đương lượng cacbon đioxit được thoát ra trong quá trình tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol (hợp chất có công thức 6). Một đương lượng imidazol cũng được giải phóng trong quá trình tạo ra axyl imidazol và nó phản ứng với một đương lượng hydro clorua khi muối amin có công thức 3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Vì vậy, bazơ có thể có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp khi chất phản ứng ngẫu hợp là *N,N'*-carbonyldiimidazol. Một đương lượng bazơ bổ sung (chất phản ứng bazơ không có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp) như trietylamin là tùy ý khi *N,N'*-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp. Bazơ bổ sung (ví dụ, trietylamin hoặc diisopropyletylamin) sẽ làm tăng tốc phản ứng vì nó có tính bazơ hơn so với imidazol và phản ứng nhanh hơn với muối hydro clorua có công thức 3 để giải phóng dạng bazơ tự do của nó để phản ứng với axyl imidazol. Tỷ lệ mol giữa chất phản ứng ngẫu hợp và hợp chất có công thức 2 có thể nằm trong khoảng từ 0,95 đến 1,15, tuy nhiên tỷ lệ ít nhất là 1,0 được ưu tiên để đảm bảo tạo ra hoàn toàn hợp chất trung gian axyl imidazol có công thức 6.

Hóa lượng pháp của phản ứng còn bao gồm các lượng đẳng phân tử của hợp chất có công thức 3 và hợp chất có công thức 2. Tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 3 và hợp chất có công thức 2 có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,15, tuy nhiên tỷ lệ ít nhất là 1,05 được ưu tiên để đảm bảo phản ứng hoàn toàn giữa hợp chất trung gian axyl imidazol với hợp chất có công thức 3.

Trình tự bổ sung các chất phản ứng trong bước A của phương pháp theo sáng chế là rất quan trọng. Hợp chất có công thức 2 có thể được hòa tan trong dung môi và chất phản ứng ngẫu hợp được bổ sung vào đó hoặc chất phản ứng ngẫu hợp có thể được hòa tan trong dung môi và hợp chất có công thức 2 được bổ sung vào đó. Tuy nhiên, quan trọng là sự tạo ra axyl imidazol đủ thời gian trước khi bổ sung hợp chất có công thức 3. Sự tạo ra axyl imidazol có thể thường được kiểm tra bằng cách làm thoát khí cacbon đioxit trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ tùy thuộc vào dải phản ứng.

Hợp chất có công thức 2 và Công thức 3 có bán trên thị trường. Hợp chất có công thức 3 được đặc biệt ưu tiên do dễ xử lý. Trifloetyl amin có thể được sử dụng ở trạng thái trung tính của nó nhưng nó là chất dễ bay hơi (nhiệt độ sôi 36-37°C) và không thuận tiện.

Trong phương pháp theo sáng chế, hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi không thể trộn lẫn được với nước. Đã phát hiện ra rằng dung môi đặc biệt có lợi là

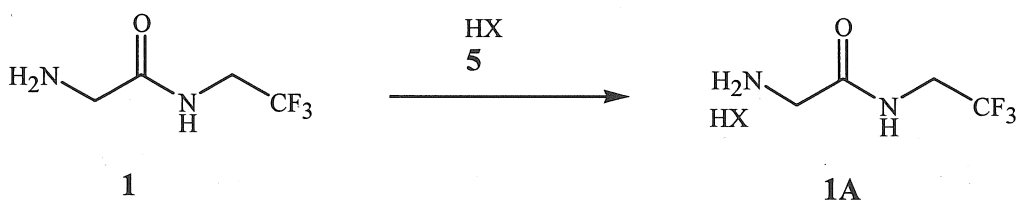
ethyl axetat và iso-propyl axetat. Dung môi không proton phân cực không thể trộn lẫn được với nước là đặc biệt hữu ích do của chúng khả năng hòa tan nguyên liệu ban đầu có công thức 2 và có thể được tách khỏi nước trong bước xử lý dung dịch nước. Lượng dung môi được sử dụng là thể tích cần để hòa tan nguyên liệu ban đầu, thông thường nằm trong khoảng nồng độ từ 0,75 đến 1,5 mol với nồng độ 1,0 mol là đặc biệt hữu ích.

Phản ứng của phương pháp theo Sơ đồ 2 có thể được tiến hành trong khoảng nhiệt độ rộng. Thông thường, nhiệt độ phản ứng là ít nhất 15°C và phổ biến nhất là ít nhất khoảng 20°C. Thông thường, nhiệt độ phản ứng không vượt quá 40°C và phổ biến nhất là không vượt quá 35°C.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC, HPLC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thường được xử lý bằng cách bổ sung dung dịch nước axit vô cơ như axit clohydric. Tách pha hữu cơ, rửa tiếp bằng axit clohydric (1,0 N) để loại bỏ imidazol (và triethylamin tùy ý bất kỳ được bổ sung), làm khô trên chất làm khô như magie sulfat hoặc sàng phân tử, hoặc làm khô đồng sôi và tiếp theo làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm có công thức 4, dưới dạng chất rắn không màu. Làm bay hơi dung môi là tùy ý; khi sự làm khô đồng sôi được thực hiện dung môi không được loại bỏ và dung dịch của hợp chất có công thức 4 chứa cả dung môi này.

Bước C của phương pháp theo sáng chế là tùy ý và bao gồm phản ứng của amin tự do có công thức 1 với axit có công thức 5 để tạo ra axit muối có công thức 1A như được thể hiện trong Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



trong đó X là Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ hoặc $(\text{PO}_4)_{1/3}$.

Amin tự do có công thức 1 nhạy với không khí. Dung dịch thu được (từ bước B) của hợp chất có công thức 1 có thể được xử lý bằng axit để tạo ra muối axit ổn định hơn có công thức 1A. Hợp chất có công thức 1A sau đó được tách bằng cách lọc và được làm khô trong tủ sấy chân không (50-60°C) hoặc làm khô trong không khí. Muối có công thức 1A có thể được cất giữ ở các điều kiện xung quanh mà không gây tác động có hại từ việc tăng khối lượng do độ ẩm và tiếp xúc với không khí và các vấn đề xử lý từ cấu trúc dính hút ẩm. Xem Ví dụ 12 về việc so sánh hợp chất có công thức 1 và 1A và các muối khác.

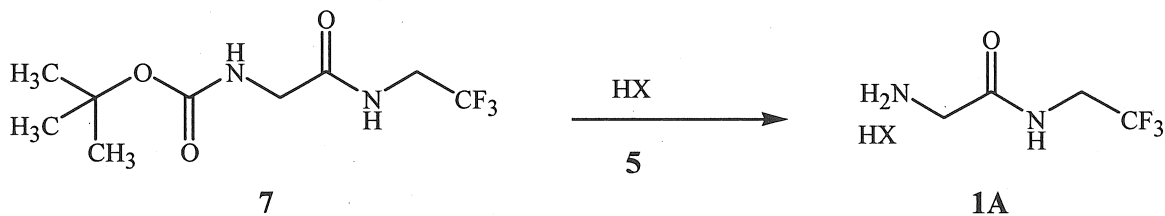
Đã được phát hiện ra rằng các axit không nước có công thức 5 là đặc biệt hiệu quả để thu được hợp chất có công thức 1A với hiệu suất cao. Các axit này bao

gồm hydro clorua, hydro bromua, axit trifloaxetic, axit metan sulfonic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric với hydro clorua được ưu tiên vì giá thành thấp. Axit thường được sục vào hỗn hợp phản ứng không chứa chất xúc tác hoặc trong trường hợp của axit lỏng được bổ sung từng giọt. Các axit không nước có công thức 5 được bổ sung vào dung môi không thể trộn lẫn được với nước dung dịch từ bước B để tạo ra chất rắn muối có công thức 1A có thể được tách một cách dễ dàng bằng cách lọc. Theo cách khác, dung dịch nước axit có công thức 5 (ví dụ, axit clohydric đặc) có thể được bổ sung từng giọt vào dung dịch có công thức 1 từ bước B để tạo ra pha nước chứa hợp chất có công thức 1A. Pha nước này có thể được tách khỏi dung môi không thể trộn lẫn được với nước và được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

Theo cách khác, nhóm bảo vệ amin benzyl carbamat (CBZ) được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế trong các Sơ đồ 1 và 2 là tert-butyl carbamat (BOC) amin nhóm bảo vệ được thể hiện trong các Sơ đồ 4 và 5 (xem các Ví dụ tổng hợp 3 và 4).

Trong bước B của phương pháp theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ 4, hợp chất có công thức 1A được điều chế trực tiếp bằng cách cho hợp chất có công thức tiếp xúc với 7 với axit có công thức 5. Phản ứng bao gồm cả loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butyl carbamat và tạo ra đồng thời muối của nhóm chức amin.

Sơ đồ 4



trong đó X là Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ hoặc $(\text{PO}_4)_{1/3}$.

Hóa lượng pháp của phản ứng này bao gồm các lượng đẳng phân tử của axit có công thức 5 đối với hợp chất có công thức 7. Tuy nhiên, mong muốn lượng mol dư nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 của axit có công thức 5 để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ tert-butyl carbamat ra khỏi hợp chất có công thức 7 và tạo ra hoàn toàn axit muối có công thức 1A.

Đã được phát hiện ra rằng các axit không nước có công thức 5 là đặc biệt hiệu quả để thu được hợp chất có công thức 1A với hiệu suất cao. Các axit này bao gồm hydro clorua, hydro bromua, axit trifloaxetic, axit metan sulfonic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric với hydro clorua được ưu tiên vì giá thành thấp. Các axit khan ở dạng khí như hydro clorua (xem Ví dụ tổng hợp 4 bước B) thường được sục vào hỗn hợp phản ứng. Trong trường hợp của axit lỏng như axit trifloaxetic (xem Ví dụ tổng hợp 7) chất lỏng được bổ sung từng giọt. Các axit không nước có công thức 5 được sử dụng trong dung môi không thể trộn lẫn được

với nước để tạo ra chất rắn muối có công thức 1A có thể được tách một cách dễ dàng bằng cách lọc hỗn hợp phản ứng. Sự tạo ra và tách sản phẩm muối bằng cách sử dụng quy trình trên đây tránh được bước xử lý trong nước. Muối rắn đã tách có công thức 1A có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

Đã phát hiện ra rằng dung dịch nước axit có công thức 5 cũng hiệu quả để thu được hợp chất có công thức 1A với hiệu suất cao. Các axit này bao gồm axit clohydric và bromhydric axit với axit clohydric được ưu tiên vì giá thành thấp (xem Ví dụ tổng hợp 4 bước B1). Dung dịch nước axit này thường được nhúng vào hỗn hợp phản ứng. Khi dung dịch nước axit có công thức 5 được sử dụng trong dung môi không thể trộn lẫn được với nước, muối có công thức 1A được tạo ra và tiếp theo được hòa tan trong pha nước tách ra khỏi pha hữu cơ. Dung dịch nước đặc của hợp chất có công thức 1A có thể được tách một cách dễ dàng bằng cách rút pha nước đặc hơn ra khỏi đáy của bình phản ứng. Dung dịch nước đặc của hợp chất có công thức 1A có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

Trong phương pháp theo sáng chế, hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi không thể trộn lẫn được với nước. Đã phát hiện ra rằng dung môi đặc biệt có lợi là etyl axetat và iso-propyl axetat. Dung môi không proton phân cực không thể trộn lẫn được với nước là đặc biệt hữu ích do của chúng khả năng hòa tan nguyên liệu ban đầu có công thức 7 và gây kết tủa sản phẩm có công thức 1A. Lượng dung môi được sử dụng là thể tích cần để hòa tan nguyên liệu ban đầu, thông thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,0 mol nồng độ. Hỗn hợp của nguyên liệu ban đầu và dung môi có thể được làm ấm đến khoảng 30°C để làm hòa tan hợp chất có công thức 7 và có thể làm cho nồng độ của hỗn hợp phản ứng lớn hơn 0,5 mol. Khi nguyên liệu ban đầu được hòa tan nguồn nhiệt được loại bỏ và axit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường.

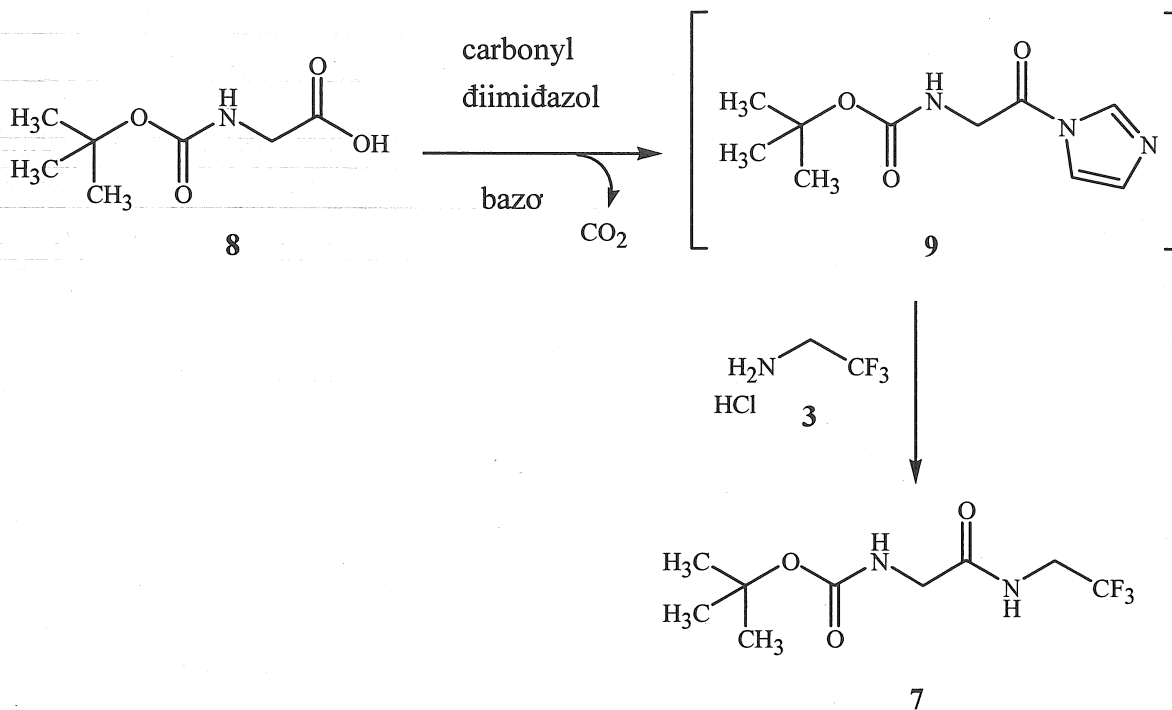
Phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 4 có thể được tiến hành trong khoảng nhiệt độ rộng. Thông thường, nhiệt độ phản ứng là ít nhất 20°C hoặc nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp phản ứng thường ấm trong suốt quá trình phản ứng nhưng sự tỏa nhiệt thường không đòi hỏi làm nguội bên ngoài và nhiệt độ phản ứng thường duy trì dưới nhiệt độ sôi của dung môi. Thông thường, nhiệt độ phản ứng không vượt quá 45°C và phổ biến nhất là không vượt quá 40°C.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC, HPLC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thường được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm được tách bằng các phương pháp thông thường như lọc. Chất rắn sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc có thể được làm khô trong tủ sấy chân không (50-60°C) hoặc làm khô trong không khí.

Trong bước A của phương pháp theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ 5, hợp chất có công thức 7 được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức tiếp xúc với 8 với hợp chất có công thức 3 và chất phản ứng ngẫu hợp. Phương pháp

điều chế hợp chất có công thức 7 bao gồm hoạt hóa trước tiên nhóm chức axit carboxylic của hợp chất có công thức 8 bằng chất phản ứng ngẫu hợp để tạo ra axyl imidazol hợp chất có công thức 9. Hợp chất axyl imidazol có công thức 9 có thể được tách như ng thường không được tách. Nó tạo ra amit liên kết với nhóm chức amin trong hợp chất có công thức 3 để thu được hợp chất có công thức 7.

Sơ đồ 5



Hóa lượng pháp của phản ứng này bao gồm các lượng đẳng phân tử của hợp chất có công thức 8 và chất phản ứng ngẫu hợp và bazơ. Khi *N,N'*-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp, một đương lượng cacbon đioxit được thoát ra trong quá trình tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol (hợp chất có công thức 9). Một đương lượng imidazol cũng được giải phóng trong quá trình tạo ra axyl imidazol và nó phản ứng với một đương lượng hydro clorua khi muối amin có công thức 3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Vì vậy, bazơ có thể có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp khi chất phản ứng ngẫu hợp là *N,N'*-carbonyldiimidazol. Một đương lượng bazơ bổ sung (chất phản ứng bazơ không có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp) như trietylamin là tùy ý khi *N,N'*-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp. Bazơ bổ sung (ví dụ, trietylamin hoặc diisopropyletylamin) sẽ làm tăng tốc phản ứng vì nó có tính bazơ hơn so với imidazol và phản ứng nhanh hơn với muối hydro clorua có công thức 3 để giải phóng dạng bazơ tự do của nó để phản ứng với axyl imidazol. Tỷ lệ mol giữa chất phản ứng ngẫu hợp và hợp chất có công thức 2 có thể nằm trong khoảng từ 0,95 đến 1,15 tuy nhiên tỷ lệ ít nhất là 1,0 được ưu tiên để đảm bảo tạo ra hoàn toàn hợp chất trung gian axyl imidazol có công thức 9. Hóa lượng pháp của phản ứng

bao gồm các lượng đẳng phân tử của hợp chất có công thức 3 và hợp chất có công thức 8. Tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 3 và hợp chất có công thức 8 có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,15, tuy nhiên tỷ lệ ít nhất là 1,05 được ưu tiên để đảm bảo phản ứng hoàn toàn giữa hợp chất trung gian axyl imidazol với hợp chất có công thức 3.

Nhiều chất phản ứng ngẫu hợp có thể được sử dụng cho Bước A. Đã phát hiện ra rằng một số chất phản ứng alkyl clofomat và cacbonyl diheteroaryl là đặc biệt hiệu quả để thu được hợp chất có công thức 7 với hiệu suất cao. Các chất phản ứng ngẫu hợp này bao gồm methyl clofomat, ethyl clofomat, *iso*-butyl clofomat *N,N'*-carbonyldiimidazol và 1,1'-carbonylbis(3-metylimidazolium) triflat, với *N,N'*-carbonyldiimidazol (cũng được dùng để chỉ carbonyldiimidazol) được ưu tiên. *N,N'*-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp hiệu quả nhất vì nó tạo ra một đương lượng bazơ để trung hòa muối amin có công thức 3. Chất phản ứng ngẫu hợp clofomat este cần bổ sung chất phản ứng bazơ để trung hòa axit sinh ra từ phản ứng với hợp chất có công thức 8 và để giải phóng bazơ tự do của hợp chất có công thức 3 (xem Ví dụ tổng hợp 6). Bazơ đặc biệt hữu ích cho phản ứng này là triethylamin.

Trình tự bổ sung các chất phản ứng trong bước A của phương pháp theo sáng chế là rất quan trọng. Hợp chất có công thức 8 có thể được hòa tan trong dung môi và chất phản ứng ngẫu hợp được bổ sung vào đó hoặc chất phản ứng ngẫu hợp có thể được hòa tan trong dung môi và hợp chất có công thức 8 được bổ sung vào đó. Tuy nhiên, quan trọng là tạo ra sự tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol đủ thời gian trước khi bổ sung hợp chất có công thức 3. Sự tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol có thể thường được kiểm tra bằng cách làm thoát khí cacbon đioxit trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ tùy thuộc vào dải phản ứng.

Hợp chất có công thức 8 và Công thức 3 có bán trên thị trường. Hợp chất có công thức 3 được đặc biệt ưu tiên do dễ xử lý. Trifloetyl amin có thể được sử dụng ở trạng thái trung tính của nó nhưng nó là chất dễ bay hơi (nhiệt độ sôi 36-37°C) và không thuận tiện. Hợp chất có công thức 7 cũng có thể được điều chế từ *N*-BOC-glyxin *N*-carboxyanhydrit đang có bán trên thị trường (xem Ví dụ tổng hợp 5).

Trong phương pháp theo sáng chế, hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi không thể trộn lẫn được với nước. Đã phát hiện ra rằng dung môi đặc biệt có lợi là ethyl axetat và *iso*-propyl axetat. Dung môi không proton phân cực không thể trộn lẫn được với nước là đặc biệt hữu ích do của chúng khả năng hòa tan nguyên liệu ban đầu có công thức 8 và có thể được tách khỏi nước trong bước xử lý dung dịch nước. Lượng dung môi được sử dụng là thể tích cần để hòa tan nguyên liệu ban đầu, thông thường với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,75 đến 1,5 mol với nồng độ 1,0 mol là đặc biệt hữu ích.

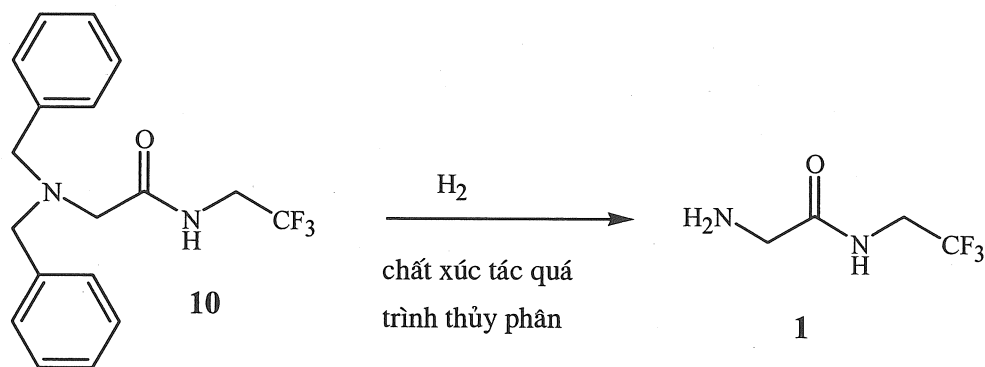
Phản ứng của phương pháp theo Sơ đồ 5 có thể được tiến hành trong khoảng nhiệt độ rộng. Thông thường, nhiệt độ phản ứng là ít nhất 15°C và phổ biến nhất là ít nhất khoảng 20°C. Hỗn hợp phản ứng thường ấm trong suốt quá trình phản ứng nhưng sự tỏa nhiệt thường không đòi hỏi làm nguội bên ngoài và nhiệt độ phản ứng thường duy trì dưới nhiệt độ sôi của dung môi. Thông thường, nhiệt độ phản ứng không vượt quá 40°C và phổ biến nhất là không vượt quá 35°C.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC, HPLC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thường được xử lý bằng cách bổ sung dung dịch nước axit vô cơ như axit clohydric. Tách pha hữu cơ, rửa tiếp bằng axit clohydric (1,0 N) để loại bỏ imidazol hoặc bazơ khác được bổ sung, làm khô trên chất làm khô như magie sulfat hoặc sàng phân tử, hoặc làm khô đồng sôi và tiếp theo làm bay hơi dung môi thu được hợp chất có công thức 7, dưới dạng chất rắn không màu. Làm bay hơi dung môi là tùy ý; khi làm khô đồng sôi được sử dụng dung môi không được loại bỏ và dung dịch của hợp chất có công thức 7 được mang theo.

Theo cách khác, nhóm bảo vệ amin benzyl carbamat (CBZ) được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế trong các Sơ đồ 1 và 2 là nhóm bảo vệ amin dibenzyl được thể hiện trong các Sơ đồ 6, 7 và 8 (xem Ví dụ tổng hợp 8).

Theo quy trình khác điều chế dibenzyl amin bao gồm việc loại bỏ nhóm bảo vệ dibenzyl trong hợp chất trung gian có công thức 10 nhờ thủy phân để thu được hợp chất amin tự do có công thức 1 như được thể hiện trong Sơ đồ 6.

Sơ đồ 6



Loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl có thể được thực hiện bằng nhiều điều kiện phản ứng. Xem, ví dụ, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991. Một phương pháp đặc biệt hữu ích để loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl trên nitơ là nhờ thủy phân với hydro bằng cách sử dụng các chất xúc tác kim loại quý, thường là trong điều kiện áp suất. Phương pháp này được mô tả trong Rylander, P. N.; *Hydrogenation Methods*,

Academic Press: San Diego, 1985. Một chất xúc tác đặc biệt hữu ích để thủy phân là paladi trên cacbon (5-10%).

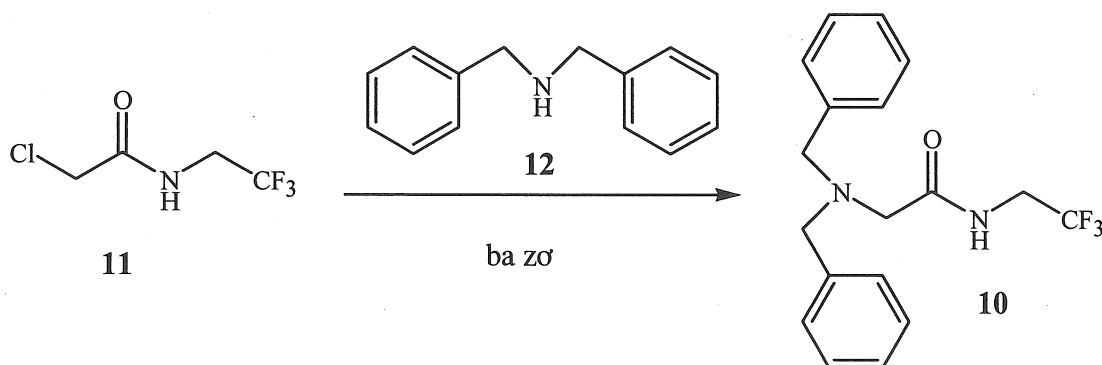
Loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl ra khỏi nitơ đòi hỏi các điều kiện mạnh mẽ hơn so với loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl ra khỏi oxy (như trong quy trình BOC). Phản ứng thủy phân thường được tiến hành trong điều kiện áp suất và ở nhiệt độ tăng. Thông thường, áp suất nằm trong khoảng từ 50 đến 100 psi hydro. Thông thường, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 50 đến 80°C. Nhiệt độ khoảng 70°C được ưu tiên. Phản ứng không tỏa nhiệt và đòi hỏi làm nóng bên ngoài để duy trì nhiệt độ mong muốn.

Trong phương pháp theo Sơ đồ 6, hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi hữu cơ. Đã phát hiện ra rằng dung môi đặc biệt có lợi là metanol và etanol, các dung môi thông thường khác được sử dụng để hydro hóa cũng có thể được sử dụng. Lượng dung môi hữu cơ được sử dụng là thể tích cần để hòa tan nguyên liệu ban đầu, nồng độ thông thường nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,0 mol. Hỗn hợp của nguyên liệu ban đầu có công thức 10 trong dung môi được làm nóng đến nhiệt độ mong muốn trong điều kiện áp suất hydro. Phản ứng được làm nóng cho đến khi phản ứng hoàn thành, được chỉ định bằng việc ngừng hấp thụ hydro.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC, HPLC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ, hoặc bằng tốc độ hấp thụ hydro. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thường được làm nguội đến nhiệt độ xung quanh và lọc để loại bỏ chất trợ xúc tác. Hợp chất sản phẩm có công thức 1 được tách bằng cách cô và được thu hồi ở dạng dầu.

Hợp chất có công thức 10 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức 11 tiếp xúc với hợp chất có công thức 12 với sự có mặt của bazơ. Sự alkyl hóa amin có công thức 12 bằng alkyl clorua có công thức 11 được thể hiện trên Sơ đồ 7.

Sơ đồ 7



Hóa lượng pháp của phản ứng này bao gồm các lượng đẳng phân tử của cloaxetyl amit có công thức 11 đối với amin có công thức 12. Tuy nhiên, mong muốn lượng mol amin có công thức 12 dư nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,2 để

đảm bảo phản ứng hoàn toàn cloaxetamid có công thức 11 và tạo ra hoàn toàn đibenzyl amin có công thức 10. Phản ứng cũng cần lượng đẳng phân tử của bazơ. Tùy thuộc vào bazơ được sử dụng, có thể cần lượng mol dư lên đến 2,0 đương lượng. Bazơ được ưu tiên là amin bậc ba như trietylamin hoặc bazơ Hunig (diisopropyletylamin) như cũng có thể sử dụng cacbonat kim loại kiềm.

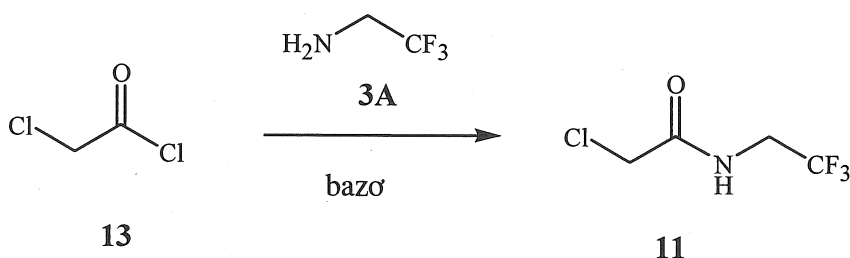
Trong phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 7 hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi hữu cơ. Đã phát hiện ra rằng dung môi đặc biệt có lợi là metanol như dung môi thơm như toluen, hoặc dung môi không proton phân cực như axetonitril, cũng có thể được sử dụng. Lượng dung môi hữu cơ được sử dụng là thể tích cần để hòa tan các nguyên liệu ban đầu, thông thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,0 mol nồng độ với 0,7 mol nồng độ là đặc biệt hữu ích. Hỗn hợp của cloaxetyl amit ban đầu, đibenzylamin và bazơ trong dung môi được đun hồi lưu, hoặc làm nóng đến nhiệt độ cao hơn bằng cách chạy trong điều kiện áp suất. Nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C được ưu tiên. Phản ứng được làm nóng cho đến khi phản ứng hoàn thành, thông thường nằm trong khoảng từ 12 đến 24 giờ.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC, HPLC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thường được làm nguội đến nhiệt độ xung quanh và được cô để loại bỏ dung môi. Phần cặn dầu được hòa tan trong metylen clorua, hoặc dung môi tương tự, và rửa ít nhất hai lần bằng nước. Sản phẩm được tách bằng các phương pháp thông thường như cô. Sản phẩm dầu được thu hồi bằng cách cô tinh thể khi làm nguội.

Nguyên liệu ban đầu đibenzylamin (hợp chất có công thức 12) đang có trên thị trường.

Hợp chất có công thức 11 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức tiếp xúc với 13 với hợp chất có công thức 3A với sự có mặt của bazơ. Phản ứng của amin có công thức 3A với axit clorua có công thức 13 được thể hiện trên Sơ đồ 8.

Sơ đồ 8



Hóa lượng pháp của phản ứng này bao gồm các lượng đẳng phân tử của axit clorua có công thức 13 đối với amin có công thức 3A. Tuy nhiên, mong muốn lượng mol dư nằm trong khoảng từ 1,05 đến 1,1 của axit clorua có công thức 13 để đảm bảo phản ứng hoàn toàn amin có công thức 3A và tạo ra hoàn toàn sản phẩm có công thức 11. Phản ứng cũng cần lượng bazơ đẳng phân tử. Lượng mol

đư tương tự với lượng mol dư của axit clorua là có lợi. Bazơ được ưu tiên là kali cacbonat, nhưng nhiều cacbonat hoặc bicacbonat kim loại kiềm có thể được sử dụng.

Trong phương pháp theo Sơ đồ 8, hỗn hợp phản ứng bao gồm hệ hai pha của nước và dung môi không thể trộn lẫn được với nước. Đã phát hiện ra rằng dung môi đặc biệt có lợi là etyl axetat và dietyl ete. Lượng dung môi hữu cơ được sử dụng là thể tích cần để hòa tan các nguyên liệu ban đầu, thông thường nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 mol nồng độ đối với amin và nằm trong khoảng từ 4,0 đến 5,0 mol đối với axit clorua. Lượng nước được sử dụng là thể tích cần để hòa tan bazơ cacbonat kim loại kiềm và thay đổi theo độ tan của bazơ được sử dụng. Với kali cacbonat, thông thường nồng độ nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 mol. Hỗn hợp của trifloetyl amin ban đầu (hợp chất có công thức 3A) trong dung môi và cacbonat trong nước được khuấy và được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0°C. Dung dịch chứa cloaxetyl clorua (hợp chất có công thức 13) trong dung môi được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã nguội trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 2 giờ trong khi vẫn duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ đó trong 1 giờ.

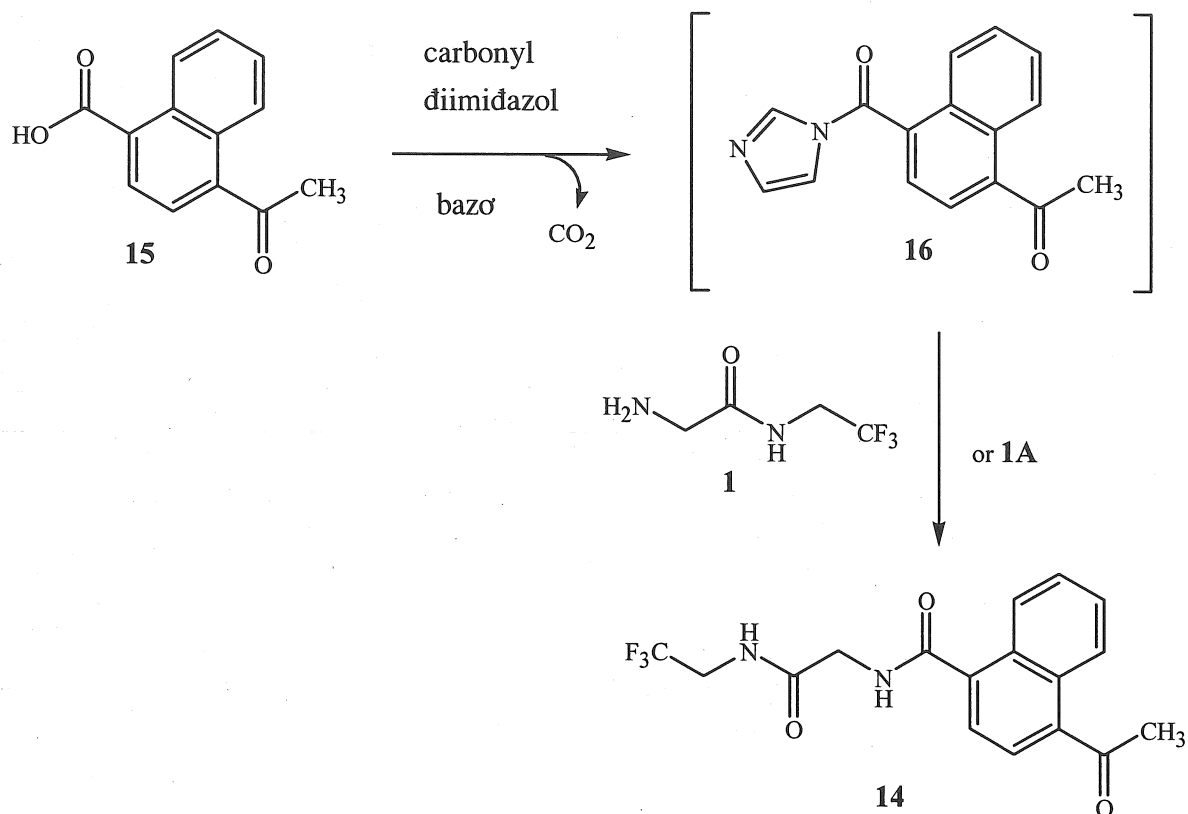
Phản ứng của phương pháp theo Sơ đồ 8 có thể được tiến hành trên khoảng nhiệt độ hẹp. Thông thường, nhiệt độ phản ứng là dưới 10°C và phổ biến nhất là dưới 0°C. Phản ứng tỏa nhiệt và cần làm nguội bên ngoài để duy trì nhiệt độ mong muốn.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được tách pha thông thường và pha dung môi được rửa bằng nước, và sản phẩm được tách bằng cách cô dung môi. Sản phẩm dầu được thu hồi bằng cách cô các tinh thể đang đứng yên.

Các nguyên liệu ban đầu cloaxetyl clorua (hợp chất có công thức 13) và trifloetyl amin (hợp chất có công thức 3A) có bán trên thị trường.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức 14 được điều chế từ hợp chất có công thức 1 hoặc công thức 1A. Trong phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 9, hợp chất có công thức 15 được cho tiếp xúc với chất phản ứng ngẫu hợp để thu được hợp chất trung gian có công thức 16. Hợp chất trung gian axyl imidazol có công thức 16 có thể được tách (xem Ví dụ tổng hợp 9). Phần lớn thời gian axyl imidazol không được tách và thay vào đó được xử lý trực tiếp bằng hợp chất có công thức 1 hoặc 1A để thu được hợp chất có công thức 14.

Sơ đồ 9



Khi *N,N'*-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp, một đương lượng cacbon đioxit được thoát ra trong quá trình tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol (hợp chất có công thức 16). Một đương lượng imidazol cũng được giải phóng trong quá trình tạo ra axyl imidazol và nó phản ứng với một đương lượng axit (tức là hydro clorua, hydro bromua, axit trifloaxetic, axit metan sulfonic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric) khi muối amin có công thức 1A được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Vì vậy, bazơ có thể có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp khi chất phản ứng ngẫu hợp là *N,N'*-carbonyldiimidazol. Một đương lượng bazơ bổ sung (chất phản ứng bazơ không có nguồn gốc từ chất phản ứng ngẫu hợp) như trietylamin là tùy ý khi *N,N'*-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp. Bazơ bổ sung (ví dụ, trietylamin hoặc diisopropyletylamin) sẽ làm tăng tốc phản ứng vì nó có tính bazơ hơn so với imidazol và phản ứng nhanh hơn với muối hydro clorua có công thức 1A để giải phóng dạng bazơ tự do của nó để phản ứng với axyl imidazol. Theo cách khác, axyl imidazol có công thức 16 có thể được phản ứng với amin tự do có công thức 1 thay vì muối axit của nó có công thức 1A. Không cần bazơ bổ sung khi amin tự do có công thức 1 được sử dụng trong điều chế hợp chất có công thức 14. Xem Ví dụ tổng hợp 10 đối với phản ứng sử dụng hợp chất có công thức 1 và Ví dụ tổng hợp 11 đối với phản ứng sử dụng hợp chất có công thức 1A.

Hóa lượng pháp của phản ứng trong Sơ đồ 9 bao gồm các lượng đẳng phân tử của hợp chất có công thức 15 và chất phản ứng ngẫu hợp và bazơ. Tỷ lệ mol giữa chất phản ứng ngẫu hợp và hợp chất có công thức 15 có thể nằm trong khoảng từ 0,95 đến 1,15 tuy nhiên tỷ lệ khoảng 0,97 được ưu tiên để làm tối đa sự tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol có công thức 16 mà không cần lượng N,N'-carbonyldiimidazol dư bất kỳ. Hóa lượng pháp của phản ứng bao gồm các lượng đẳng phân tử của hợp chất có công thức 1 hoặc 1A và hợp chất có công thức 15. Tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức 1 hoặc 1A và hợp chất có công thức 15 có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,15 tuy nhiên tỷ lệ ít nhất là 1,05 được ưu tiên để đảm bảo phản ứng hoàn toàn của hợp chất trung gian axyl imidazol (hợp chất có công thức 16) với hợp chất có công thức 1 hoặc 1A.

Nhiều chất phản ứng ngẫu hợp có thể được sử dụng trong Sơ đồ 9. Đã phát hiện ra rằng một số chất phản ứng alkyl clofomat và cacbonyl diheteroaryl là đặc biệt hiệu quả để thu được hợp chất có công thức 14 với hiệu suất cao. Các chất phản ứng ngẫu hợp này bao gồm methyl clofomat, ethyl clofomat, *iso*-butyl clofomat N,N'-carbonyldiimidazol và 1,1'-carbonylbis(3-metylimidazolium) triflat, với N,N'-carbonyldiimidazol (cũng được dùng để chỉ carbonyldiimidazol) được ưu tiên. N,N'-carbonyldiimidazol là chất phản ứng ngẫu hợp hiệu quả nhất vì nó tạo ra một đương lượng bazơ để trung hòa muối amin có công thức 1A. Chất phản ứng ngẫu hợp clofomat este cần bổ sung chất phản ứng bazơ để trung hòa axit sinh ra từ phản ứng với hợp chất có công thức 15 và để giải phóng bazơ tự do của hợp chất có công thức 3. Bazơ đặc biệt hữu ích cho phản ứng này là triethylamin.

Trình tự bổ sung các chất phản ứng là quan trọng. Chất phản ứng ngẫu hợp thường được hòa tan trong dung môi và hợp chất có công thức 15 được bổ sung vào đó. Quan trọng là tạo ra sự tạo ra axyl imidazol đủ thời gian trước khi bổ sung hợp chất có công thức 1 hoặc 1A. Sự tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol (hợp chất có công thức 16) có thể thường được kiểm tra bằng cách làm thoát khí cacbon dioxide trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 2 giờ tùy thuộc vào dải phản ứng.

Hợp chất có công thức 1 hoặc 1A đang có trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp theo sáng chế được thể hiện trong các Sơ đồ trên đây. Hợp chất có công thức 1 hoặc 1A có thể được bổ sung vào hỗn hợp dưới dạng chất rắn hoặc huyền phù đặc trong dung môi có thể trộn lẫn với nước phân cực không proton. Hợp chất có công thức 15 được điều chế theo quy trình của F. Feist in *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1932, 496, 99-122. Hợp chất có công thức 1A đặc biệt hữu ích do dễ xử lý vì nó không hút ẩm (Xem Ví dụ 16). Sử dụng hợp chất amin tự do trung tính có công thức 1 không thuận tiện vì nó hút ẩm và việc phơi khô cần được giảm tới mức tối thiểu.

Trong phương pháp theo sáng chế, hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi có thể trộn lẫn với nước không proton phân cực. Đã phát hiện ra rằng dung môi hữu

ích là axetonitril, tetrahydrofuran và dioxan. Axetonitril được thấy là đặc biệt hữu ích. Lượng dung môi được sử dụng là thể tích cần để hòa tan nguyên liệu ban đầu, thông thường nằm trong khoảng từ 0,75 đến 1,5 mol nồng độ với nồng độ 1,0 mol là đặc biệt hữu ích.

Phương pháp theo Sơ đồ 9 có thể được tiến hành trong khoảng nhiệt độ rộng. Thông thường, nhiệt độ phản ứng là ít nhất 20°C và phổ biến nhất là ít nhất khoảng 30°C. Hỗn hợp phản ứng thường ấm trong suốt quá trình phản ứng nhưng sự tỏa nhiệt thường không đòi hỏi làm nguội bên ngoài và nhiệt độ phản ứng thường duy trì dưới nhiệt độ sôi của dung môi. Thông thường, nhiệt độ phản ứng không vượt quá 45°C và phổ biến nhất là không vượt quá 35°C.

Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng các phương pháp thông thường như sắc ký bản mỏng, GC, HPLC và phân tích ^1H NMR lượng thể tích siêu nhỏ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thường được xử lý bằng cách bổ sung dung dịch nước axit vô cơ như axit clohydric (1,1mol 1N). Việc xử lý axit sơ bộ được sử dụng để thủy phân amin bất kỳ có thể được tạo ra giữa nhóm axetyl trên sản phẩm (hợp chất có công thức 14) và lượng amin dư từ hợp chất có công thức 1. Sau đó, độ pH được điều chỉnh đến 9-10 bằng bazơ (natri hydroxit hoặc natri cacbonat) để thu được huyền phù đặc. Huyền phù đặc được làm nguội đến 20°C và lọc. Sản phẩm rắn thu được được rửa bằng nước và được làm khô trong tủ sấy chân không (50-60°C).

Quy trình khác để điều chế hợp chất có công thức 14 sử dụng dung dịch nước của hợp chất có công thức 1 hoặc 1A. Lượng nước đáng kể có thể chịu được trong hỗn hợp phản ứng với hợp chất trung gian axyl imidazol có công thức 16. Hợp chất trung gian axyl imidazol có công thức 16 phản ứng nhanh hơn với ái nhân amin có công thức 1 cao hơn (được bổ sung trực tiếp hoặc được tạo ra bằng cách trung hòa muối hydroclorua có công thức 1A) so với ái nhân nước thấp hơn được đưa vào cùng dung dịch nước có công thức 1 hoặc 1A.

Phản ứng này để điều chế hợp chất có công thức 14 bằng cách sử dụng dung dịch nước của hợp chất có công thức 1 hoặc 1A được thực hiện theo cách tương tự với quy trình sử dụng hợp chất có công thức 1 hoặc 1A ở dạng rắn. Trình tự bổ sung các chất phản ứng là tương tự với trình tự phản ứng đã mô tả trên đây. Khi sự tạo ra hợp chất trung gian axyl imidazol hoàn thành, tùy ý lượng nhỏ nước được bổ sung để thủy phân lượng N,N' -carbonyldiimidazol dư bất kỳ (0,26 mol đương lượng) và ngăn ngừa phản ứng phụ. Sau khi nước làm ngừng lượng dư N,N' -carbonyldiimidazol ở 20°C trong 1 giờ, dung dịch đặc của hợp chất có công thức 1 hoặc 1A (khoảng 50 M) hoặc huyền phù đặc chứa hợp chất có công thức 1 hoặc 1A trong nước được bổ sung từng giọt. Phản ứng giữa hợp chất có công thức 1 hoặc 1A và hợp chất trung gian có công thức 16 trong dung dịch nước axetonitril thường xảy ra trong khoảng thời gian từ 12 đến 24 giờ để hoàn thành. Xem các Ví dụ tổng hợp 12, 13, 14 và 15.

Dung dịch nước của hợp chất có công thức 1 hoặc 1A được điều chế bằng cách bổ sung nước vào chất rắn khô hoặc được điều chế trực tiếp trong quy trình của Sơ đồ 1 được mô tả dưới đây. Hợp chất có công thức 15 được điều chế theo quy trình của F. Feist in *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1932, 496, 99-122.

Quy trình khác điều chế hợp chất có công thức 14 bằng cách sử dụng axit clorua của hợp chất có công thức 15 và hợp chất có công thức 1 được mô tả trong Ví dụ 7 của WO 2009/025983.

Không cần chi tiết hơn, tin rằng bằng cách sử dụng phần mô tả trên đây người có hiểu biết trong lĩnh vực này có thể sử dụng sáng chế ở phạm vi rộng nhất của nó. Vì vậy, các ví dụ sau chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Các bước trong các ví dụ sau minh họa cho mỗi bước trong toàn bộ quá trình tổng hợp, và nguyên liệu ban đầu cho mỗi bước có thể không nhất thiết được điều chế bằng bước điều chế cụ thể mà đã mô tả trong các Ví dụ hoặc bước khác. Tỷ lệ phần trăm được tính theo khối lượng ngoại trừ hỗn hợp dung môi sắc ký hoặc, trừ khi có quy định khác. Các phần và phần trăm khối lượng của hỗn hợp dung môi sắc ký được tính theo thể tích, trừ khi có quy định khác. Phổ ^1H NMR được báo cáo theo trường thấp ppm từ tetrametylsilan; “s” nghĩa là vạch đơn, “d” nghĩa là vạch đôi, “t” nghĩa là vạch ba, “q” nghĩa là vạch bốn, “m” nghĩa là đa vạch, “dd” nghĩa là vạch đôi của vạch đôi, “dt” nghĩa là vạch đôi của vạch ba và “br” nghĩa là rộng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid hydroclorua

N,N-carbonyldiimidazol (8,2g, 50,5mmol) được bổ sung vào huyền phù đặc chứa *N*-[(phenylmethoxy)carbonyl]glyxin (10g, 47,8mmol) trong iso-propyl axetat (100mL) trong 14 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong khoảng 1 giờ và tiếp theo triethylamin (4,84g, 47,8mmol) được bổ sung vào tiếp đó là bổ sung từng phần trifloethylamin hydroclorua (6,8g, 50,2mmol) trong 25 phút giữ nhiệt độ dưới 30°C. Huyền phù đặc được xử lý bằng nước (50mL) và iso-propyl axetat (25mL). Hỗn hợp hai pha thu được được để ổn định và các pha được tách. Lớp nước được chiết bằng iso-propyl axetat (2 x 25mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1N (50mL), nước (50mL), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (50mL), nước muối (50mL) và tiếp theo làm khô trên natri sulfat (25g) qua đêm. Huyền phù đặc được lọc và phần cặn được rửa bằng iso-propyl axetat (30mL).

Paladi 10% trên cacbon (1,00g) được bổ sung vào phần dịch lọc đã rửa gom lại và đặt trong điều kiện khí quyển hydro (ballon). Sau khoảng 2 giờ, huyền phù đặc phản ứng được làm nóng đến 50°C và được hydro hóa trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong điều kiện khí quyển nitơ, được làm nguội đến

nhiệt độ trong phòng và tiếp theo được lọc qua tầng Xelitđ (15g) được thấm ướt bằng iso-propyl axetat. Phần cặn được rửa bằng iso-propyl axetat (30mL). Phần dịch lọc gom lại và súc bằng khí hydro clorua cho đến khi độ pH của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 1 đến 2 bằng giấy chỉ thị pH, sau đó nitor được cho súc vào huyền phù đặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C cho đến khi độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 6 bằng giấy chỉ thị pH. Huyền phù đặc được làm lạnh đến <5°C và lọc. Phần cặn được rửa bằng iso-propyl axetat (20mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu xám (7,75g, hiệu suất 84%).

Ví dụ 2

Điều chế phenylmetyl *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]carbammat

N,N-carbonyldiimidazol (38,72g, 0,2328 mol) được bổ sung vào huyền phù đặc chứa *N*-[(phenylmetoxy)cacbonyl]glyxin (50g, 0,239 mol) trong etyl axetat (350mL) trong hơn 5 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong 65 phút, sau đó trifloetylamin hydroclorua (32,9g, 0,24 mol) được bổ sung vào thành từng phần giữ nhiệt độ ở 22°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17 giờ, sau đó được làm ngừng bằng nước (250mL) và chiết bằng etyl axetat (150mL). Hỗn hợp hai pha thu được được để ổn định và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1N (mỗi lần 100mL) và làm khô trên magie sulfat (20g) qua đêm. Huyền phù đặc được lọc và phần cặn được rửa bằng 4 phần etyl axetat (50mL, 100mL, 100mL, 50mL). Phần rửa và phần lọc được kết hợp và được cô đến rắn. Chất rắn này được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (54,1g, hiệu suất 78%).

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,55 (tr, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,53 (tr, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,22 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,01-3,79 (m, 2H), 3,68ppm (d, *J* = 6,1 Hz, 2H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): -70,76ppm (tr, *J* = 10,1Hz).

Ví dụ 3

Điều chế lần thứ hai 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit hydroclorua

Dung dịch của *tert*.-butoxycarbonylglyxin (285,7g, 1,63 mol) trong etyl axetat (1140mL) được bổ sung trong hơn 1 giờ vào huyền phù đặc chứa *N,N*-carbonyldiimidazol (264,5g, 1,63 mol) trong etyl axetat (570mL) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và tiếp theo 2,2,2-trifloetylamin hydroclorua (239,5g, 1,77 mol) được bổ sung vào thành từng phần trong hơn 15 phút. Huyền phù đặc được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường và tiếp theo dung dịch axit clohydric 1N (860mL) được bổ sung. Hỗn hợp hai pha được để ổn định, và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch axit clohydric 1N (860mL) và dung dịch nước natri cacbonat 5% (860mL), và tiếp theo làm khô trên magie sulfat và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (200mL). Khí

hydro clorua (217g, 5,95 mol) được cho sục vào phần dịch lọc gom lại ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 37°C trong hơn 2 giờ. Huyền phù đặc thu được được thổi nitơ và lọc. Phần cặn được rửa hai lần bằng etyl axetat (mỗi lần 500mL) và tiếp theo được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (235,5g, hiệu suất 75%).

Ví dụ 4

Điều chế lần thứ ba 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid hydroclorua

Bước A: Điều chế 1,1-dimetyetyl este của axit *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]cacbamic

N,N-carbonyldiimidazol (8,87g, 54,7mmol) được bổ sung vào dung dịch của *N*-*tert*-butoxycarbonylglyxin (19g, 57,1mmol) trong etyl axetat khan (50 ml) trong hơn 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 33 phút, và tiếp theo 2,2,2-trifloetylamin (5,1mL, 63,5mmol) được bổ sung vào trong hơn 12 phút. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và tiếp theo được làm ngừng bằng dung dịch axit clohydric 1N (25mL). Hỗn hợp phản ứng được để ổn định và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa ba lần bằng nước (mỗi lần 25 ml), được pha loãng bằng etyl axetat (10mL), và làm khô trên magie sulfat (5g) trong vài giờ. Huyền phù đặc được lọc và phần cặn được rửa ba lần bằng etyl axetat (10mL). Phần lọc và phần rửa được kết hợp và được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng (12,7g).

¹H NMR (DMSO-d₆): 8,44 (tr, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,01 (tr, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,63-3,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,21-1,50ppm (s, 9H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): -70,75ppm (tr, *J* = 10Hz).

Bước B: Điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid hydroclorua

Một phần sản phẩm của Ví dụ 2, Bước A (11,7g) được pha loãng bằng etyl axetat (50mL) và được xử lý bằng khí hydro clorua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 35,5°C cho đến khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ. Huyền phù đặc thu được được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, được khuấy trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ đó, và tiếp theo được lọc. Phần cặn được rửa hai lần bằng etyl axetat (mỗi lần 20 ml) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (7,22g, hiệu suất 66%).

¹H NMR (DMSO-d₆): 9,24 (tr, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,3 (s, 3H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,21-1,50ppm (s, 9H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): -70,69ppm (tr, *J* = 10,1Hz).

Bước B1 Điều chế 2- amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid hydroclorua

Axit clohydric (37 % khối lượng, 2,1mL, 25,6mmol) được bổ sung thành 2 phần vào hỗn hợp của 1,1-dimetyetyl este của axit *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]cacbamic (2,03g, 7,9mmol) trong điclotetan (10mL) và

nước (0,7mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ, sau đó dung dịch natri cacbonat (1,82g) trong nước (6g) được bổ sung vào. Hỗn hợp đục này được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N (21mL) và được pha loãng bằng 20mL diclometan. Các pha được tách và pha nước được cô đến khô trên thiết bị bay hơi kiểu quay để tạo ra 3,16 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 5

Điều chế 1,1-dimetyletyl este của axit N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-etyl]cacbamic

2,2,2-trifloetylamin (2,1mL, 26,1mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù đặc chứa 1,1-dimetyletyl este của axit 2,5-di-oxo-3-oxazolidincarboxylic (5,01g, 24,8mmol) trong etyl axetat (25mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 3 đến 6°C. Phản ứng được để đạt đến nhiệt độ xung quanh và khuấy qua đêm. Huyền phù đặc thu được được pha loãng bằng etyl axetat (35mL) và rửa lần lượt bằng 5% khối lượng natri cacbonat (10mL) và hai lần bằng nước (mỗi lần 10mL). Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat (5g) và lọc qua phễu Buchner. Phần cặn trên phễu được rửa hai lần bằng etyl axetat (mỗi lần 10mL) và phần rửa kết hợp với phần dịch lọc ban đầu. Pha hữu cơ gom lại được cô trong chân không và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 35°C trong điều kiện thổi nitơ nhẹ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (5,76g, hiệu suất 90,8%).

Ví dụ 6

Điều chế lần thứ tư 2-amino-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamid hydroclorua

Trietylamin (11,67g, 115mmol) được bổ sung vào dung dịch của *tert.*-butoxycarbonylglyxin (20g, 114 mol) trong diclometan (110mL) ở nhiệt độ <10°C trong 1 phần tiếp đó là bổ sung *iso*-butylclofomat (15,75g, 115mmol) trong hơn 8 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 3,3 giờ ở nhiệt độ 10°C, sau đó dung dịch của trifloetylamin (17g, 171,6mmol) và trietylamin (12,7g, 122,5mmol) trong diclometan (72mL) được bổ sung vào từng giọt trong hơn 7 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 2 giờ sau đó được làm ngừng bằng dung dịch axit clohydric 1N (60mL). Hỗn hợp hai pha được để ổn định, và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch axit clohydric 1N (60mL) và dung dịch nước natri cacbonat 5% (60mL), và tiếp theo làm khô trên natri sulfat và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (30mL) và phần lọc được cô trong chân không. Etyl axetat (50mL) được bổ sung vào phần cặn và dung dịch được cô thành dầu (23,81g). Phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat (150mL) và được xử lý bằng khí hydro clorua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 41°C cho đến khi phân tích GC chỉ ra hoàn thành phản ứng khử bảo vệ. Huyền phù đặc thu được được thổi nitơ và lọc. Phần cặn được rửa hai lần bằng etyl axetat (mỗi lần 20mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (8,9g, hiệu suất 41%).

Ví dụ 7

Điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid trifloaxetat

Dung dịch của axit trifloaxetic (4,8mL, 61,7mmol) trong điclotetan (22 ml) được bổ sung vào huyền phù đặc chứa 1,1-đimetyletyl este của axit *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]cacbamic (11,97g, 46,7mmol) trong điclotetan (50mL) trong hơn 23 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được làm nóng đến 39°C và được giữ ở nhiệt độ đó trong khoảng 2 giờ. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ xung quanh sau đó axit trifloaxetic (4,8mL, 61,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng mù sương được để khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, được giữ ở nhiệt độ đó trong 70 phút và tiếp theo được lọc qua phễu Býchner để tạo ra phần cặn gelatin không màu. Phần cặn được rửa bằng điclotetan (1 x 40mL, 1 x 15mL) và tiếp theo được làm khô trong tủ sấy chân không ở 35°C trong điều kiện thổi nitơ nhẹ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn dính màu trắng (6,08g, hiệu suất 39,4%).

^1H NMR (DMSO- d_6): 9,13 (tr, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 3H), 4,14-3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), ^{19}F -NMR (DMSO- d_6): -70,83ppm (tr, $J = 10$ Hz), -74,93 (s).

Ví dụ 8

Điều chế lần thứ năm 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid hydroclorua

Bước A: Điều chế 2-clo-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid

Dung dịch của cloaxetyl clorua (60,8g, 0,52 mol) trong etyl axetat (120mL) được bổ sung vào hỗn hợp hai pha được làm lạnh sơ bộ (ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0°C) của trifloetylamin (47,6g, 0,48 mol) trong etyl axetat khan (360mL) và kali cacbonat (33,2g, 0,24 mol) trong nước (120mL) trong hơn 35 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ đó. Hỗn hợp phản ứng được để ổn định và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và được cô trong chân không để tạo ra dầu. Metanol được bổ sung để hòa tan dầu này và dung dịch được cô trong chân không thành dầu không màu được kết tinh kết hợp được làm lạnh thành chất rắn màu trắng (89,6g).

^1H NMR (DMSO- d_6): 8,89 (bs, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H).

Bước B: Điều chế 2-[bis(phenylmetyl)amino]-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid

Một phần sản phẩm của Ví dụ 7, Bước A (40,0g, 0,23 mol) được hoà tan trong metanol (300mL) và được bổ sung vào thiết bị phản ứng cao áp (Parr model 4540, 600mL, Hasteloy C) cùng với đibenzylamin (39,5g, 0,19 mol) và trietylamin (22,4g, 0,22 mol). Thiết bị phản ứng được súc nitơ và đầy lại, sau đó làm nóng đến 85°C và được giữ trong 23 giờ ở nhiệt độ đó. Thiết bị phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ xung quanh và sản phẩm phản ứng thô được cô trong chân không thành dầu nhớt màu đỏ được hòa tan lại trong metylen clorua (400mL). Dung dịch được

rửa hai lần bằng nước (tổng là 450mL) và được cô trong chân không thành dầu hổ phách được kết tinh kết hợp làm nguội (63,5g).

^1H NMR (DMSO- d_6): 8,38 (tr, 1H), 7,30-7,43 (m, 10H), 3,85-4,0 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,07 (s, 2H).

Bước C: Điều chế 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamid hydroclorua

Một phần sản phẩm của Ví dụ 7, bước B (12,0g) được hoà tan trong metanol (300mL) và được bổ sung vào thiết bị phản ứng cao áp (Parr model 4540, 600mL, Hasteloy C) cùng với paladi 5% trên cacbon (0,6g) chất xúc tác. Thiết bị phản ứng được súc nitơ và tiếp theo với hydro, và làm nóng đến 70°C trong điều kiện áp suất hydro 100 psi cho đến khi ngừng hấp thụ hydro (3 giờ). Thiết bị phản ứng được làm nguội và xúc nitơ, sau đó sản phẩm phản ứng thô được lọc qua tầng thiết bị lọc Xelit để nhằm loại bỏ chất xúc tác và bánh lọc rửa bằng metanol. Dung môi và sản phẩm phụ toluen được loại ra bằng cách chưng cất, thu được dầu hổ phách (5,45g, hiệu suất 89% sản phẩm theo GC).

Sản phẩm dầu thô từ 2 lần xử lý thủy phân trên đây (tổng 10,9g) được pha loãng bằng etyl axetat (50mL) và được xử lý bằng khí hydro clorua ở nhiệt độ môi trường cho đến khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ. Huyền phù đặc thu được được lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (20mL) và được làm khô trên thiết bị lọc trong điều kiện phủ nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (10,0g).

^1H NMR (DMSO- d_6): 9,24 (tr, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,3 (s, 3H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,64 (s, 2H); ^{19}F -NMR (DMSO- d_6): -70,69ppm (tr, $J = 10,1$ Hz).

Ví dụ 9

Điều chế 1-[4-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-1-naphtalenyl]etanon

1*H*-imidazol (1,17g, 17,2mmol) được bổ sung vào dung dịch của 4-axetyl-1-naphtalencarbonylclorua (2,01g, 8,6mmol) trong điclorometan (35mL). Huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 11,5 giờ sau đó được làm nguội đến 0°C bằng nước đá/bể nước đá. Lạnh nước (35mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chuyển đến phễu chiết. Các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (35mL) và làm khô trên magie sulfat. Huyền phù đặc được lọc và phân lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu cam.

^1H NMR (CDCl_3): 8,63-8,60 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 3H), 7,72-7,60 (m, 3H), 7,51 (tr, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Ví dụ 10

Điều chế 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1 naphtalencarboxamid

Axit 4-axetyl-1-naphtalencarboxylic (680g, 3,14 mol) được bổ sung thành 5 phần trong hơn 1 giờ vào huyền phù đặc chứa *N,N*-carbonyldiimidazol (505g,

3,11 mol) trong axetonitril khan (2720mL) ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch được khuấy trong 2,5 giờ và tiếp theo được làm ấm đến 35°C. 2-Amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit (530g, 3,73 mol) sau đó được bổ sung thành 5 phần trong hơn 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 40°C, sau đó làm nguội và được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù đặc thu được được xử lý bằng nước (5540mL) trong hơn 40 phút, tiếp đó là bổ sung dung dịch axit clohydric 1N (5440mL) trong hơn 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5°C, giữ ở nhiệt độ đó trong 1 giờ và tiếp theo được lọc. Phần cặn được rửa 3 lần bằng nước (mỗi lần 1360mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện thổi nitơ để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (1042,6g, hiệu suất 88,8%).

¹H NMR (CD₃S(=O)CD₃): 8,95 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,72 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J*=6,5, 2 Hz, 1H), 8,37–8,33 (m, 1H), 8,13 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,70–7,60 (m, 3H), 4,07–3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

Ví dụ 11

Điều chế lần thứ hai 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Axit 4-axetyl-1-naphtalencarboxylic (675g, 3,15 mol) được bổ sung thành 5 phần trong hơn 32 phút vào huyền phù đặc chứa *N,N*-carbonyldiimidazol (486g, 3,00 mol) trong axetonitril khan (2578mL) ở khoảng 36°C. Dung dịch được khuấy trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ này và tiếp theo 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit hydroclorua (629g, 3,27 mol) được bổ sung vào thành 5 phần trong hơn 36 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 35°C và tiếp theo được làm nguội đến khoảng 18°C để khơi mào kết tinh. Huyền phù đặc thu được được làm ấm đến 35°C và tiếp theo dung dịch axit clohydric 1N (3064mL) được bổ sung vào trong hơn 90 phút, tiếp đó là bổ sung dung dịch của 50% natri hydroxit (514,2g) trong nước (7356mL) trong hơn 81 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến khoảng 18°C, giữ ở nhiệt độ đó trong 30 phút và tiếp theo được lọc. Phần cặn được rửa 3 lần bằng nước (mỗi lần 700mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện thổi nitơ để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (988,6g, hiệu suất 87,7%).

Ví dụ 12

Điều chế lần thứ ba 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Axit 4-axetyl-1-naphtalencarboxylic (50g, 0,2273 mol) được bổ sung thành từng phần vào huyền phù đặc chứa *N,N*-carbonyldiimidazol (39,76g, 0,2388 mol) trong axetonitril khan (200mL) ở nhiệt độ 30°C. Dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 30°C và tiếp theo được làm nguội đến 20°C. Nước (1,06g, 58,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và nó được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch

của 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit hydroclorua (45,98g, 0,2388 mol) trong nước (21,5g) sau đó được bổ sung trong hơn 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19 đến 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17 giờ. Huyền phù đặc thu được, nước (100mL) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung dung dịch natri cacbonat (24,1g, 0,2274 mol) trong nước (350mL) trong 25 phút và nước (350mL) trong hơn 22 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong 6,5 giờ và lọc. Phần cặn được rửa 3 lần bằng nước (mỗi lần 100mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong điều kiện thổi nitơ để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (72,3g, hiệu suất 86,1%).

Ví dụ 13

Điều chế lần thứ tư 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Axetonitril khan (40mL) được bổ sung vào axit 4-axetyl-1-naphtalencarboxylic (10,0g, 46,5mmol) và *N,N*-carbonyldiimidazol (7,62g, 46,5mmol). Dung dịch được khuấy trong 5,75 giờ ở 25°C, và tiếp theo làm nóng đến 30°C. Dung dịch 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit hydroclorua (9,84g, 50,8mmol) trong nước (4,32g) được bổ sung vào trong hơn 6 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16,3 giờ ở nhiệt độ 30°C và tiếp theo được làm nguội đến 20°C. Huyền phù đặc thu được, nước (20mL) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung dung dịch natri cacbonat (9,86g, 93mmol) trong nước (140mL) trong hơn 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C qua đêm, giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 8°C trong 2,25 giờ và tiếp theo được lọc. Phần cặn được rửa 3 lần bằng nước (mỗi lần 20mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện thổi nitơ để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (14,83g, hiệu suất 87,8%).

Ví dụ 14

Điều chế lần thứ năm 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Axit 4-axetyl-1-naphtalencarboxylic (10,0g, 46,5mmol) được bổ sung vào huyền phù đặc chứa *N,N*-carbonyldiimidazol (8,21g, 50,1mmol) trong axetonitril khan (40mL). Dung dịch được khuấy trong 1,3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Nước (0,2mL, 11,1mmol) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy trong 30 phút. Dung dịch của 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit sulfat (11,25g, 54,8mmol) trong nước (22,6g) được điều chế và lọc để loại bỏ phần không tan và tiếp theo được bổ sung trong hơn 3 phút vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 21,3 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 21 đến 23°C. Huyền phù đặc thu được, nước (20mL) được bổ sung vào, tiếp đó là bổ sung dung dịch natri cacbonat (9,82g, 92,7mmol) trong nước (140mL) trong hơn 15 phút. Hỗn hợp

phản ứng được làm nguội và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian 2,3 giờ và tiếp theo được lọc. Phần cặn được rửa 3 lần bằng nước (mỗi lần 20mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C trong điều kiện thổi nitơ nhẹ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (12,6g, hiệu suất 76,9%).

Ví dụ 15

Điều chế lần thứ sáu 4-axetyl-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit

Axit 4-axetyl-1-naphtalencarboxylic (10,0g, 46,5mmol) được bổ sung vào huyền phù đặc chứa *N,N*-carbonyldiimidazol (8,22g, 50,2mmol) trong axetonitril khan (40mL). Dung dịch được khuấy trong 2 giờ 10 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19 đến 21°C. Nước (0,2mL, 11,1mmol) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit (9,03g, 55,1mmol) trong nước (16,5g) được điều chế và lọc để loại bỏ phần không tan. Phần cặn rắn trên thiết bị lọc được rửa bằng nước (1,58g) và phần rửa kết hợp với dung dịch nước lọc 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit. Dung dịch nước 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng chứa axylimidazol trung gian trong hơn 12 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20,6 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù đặc thu được, nước (20mL) được bổ sung vào, tiếp đó là từng giọt bổ sung dung dịch natri cacbonat (4,91g, 46,3mmol) trong nước (70mL) trong hơn 16 phút và nước (70mL) trong hơn 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 7°C trong 2,5 giờ và tiếp theo được lọc. Phần cặn được rửa 3 lần bằng nước (mỗi lần 20mL) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C trong điều kiện thổi nitơ nhẹ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (13,83g, hiệu suất 84,4%).

Ví dụ 16

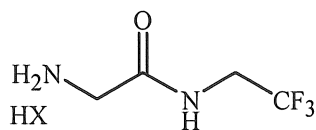
So sánh độ ổn định của bazơ tự do và các muối của 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit

2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit bazơ tự do đã bất ngờ có khối lượng tăng khi tiếp xúc với không khí xung quanh, trong khi muối hydroclorua tương ứng lại không có hiện tượng đó. Kết quả này là không mong muốn vì các muối hydroclorua của amin hút ẩm khá thường xuyên. Để xác định tiếp đặc điểm độ ổn định của amin tự do và các muối của 2-amino-*N*-(2,2,2-trifloetyl)axetamit các thử nghiệm sau được thực hiện. Các mẫu amin tự do và các muối được tiếp xúc với không khí trong phòng thí nghiệm trong khoảng thời gian. Xác định mức tăng hay giảm khối lượng so với mẫu ban đầu.

Muối	% khối lượng tăng (giảm)	Thời gian [ngày] ở môi trường xung quanh
Bazơ tự do	4,65	3
Hydroclorua	(0,09)	2
Trifloaxetat	(0,22)	2,6
Metansulfonat	(0,76)	5

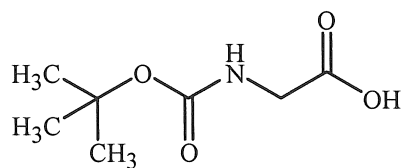
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức 1A:



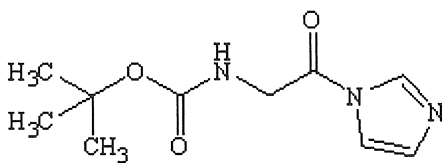
1A

trong đó X là Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ hoặc $(\text{PO}_4)_{1/3}$ bao gồm (A1), trong dung môi không thể trộn lẫn được với nước, cho hợp chất có Công thức 8:



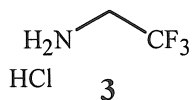
8

tiếp xúc với chất phản ứng ngẫu hợp, trong đó chất phản ứng ngẫu hợp là N,N'-carbonyldiimidazol và phản ứng với hợp chất có Công thức 8 để tạo ra bazơ được dẫn xuất từ chất phản ứng ngẫu hợp và hợp chất trung gian có Công thức 9,



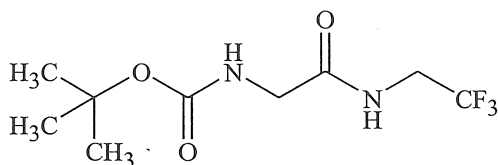
9

và sau đó sau 1-2 giờ, bổ sung muối có Công thức 3:



3

vào hợp chất trung gian có Công thức 9 với sự có mặt của bazơ được dẫn xuất từ chất phản ứng ngẫu hợp, trong đó hợp chất trung gian có Công thức 9 và muối có Công thức 3 phản ứng để tạo ra hợp chất trung gian có Công thức 7:



7

và (B1) cho hợp chất trung gian có Công thức 7 phản ứng với axit có Công thức 5

HX 5

5

để thu được hợp chất có Công thức 1A.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong bước (B1) các hợp chất có Công thức 7 và 5 được tiếp xúc với sự có mặt của dung môi không thể trộn lẫn được với nước.
3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó axit có Công thức 5 bao gồm hydro clorua.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat hoặc iso-propyl axetat.
5. Phương pháp theo điểm 2, trong đó dung môi không thể trộn lẫn được với nước bao gồm etyl axetat hoặc iso-propyl axetat.