



(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)



1-0031446

(51)<sup>8</sup> C07D 233/14

(13) B

(21) 1-2017-04829

(22) 03/05/2016

(86) PCT/EP2016/059823 03/05/2016

(87) WO/2016/177693 10/11/2016

(30) 62/156,677 04/05/2015 US

(45) 25/04/2022 409

(43) 26/04/2018 361A

(73) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)

Kaiser-Wilhelm-Allee 10, 51373 Leverkusen, Germany

(72) BRÜNJES, Marco (DE); FORD, Mark James (GB).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT IMIDAZOLINI LƯỠNG TÍNH

(57) Sáng chế đề cập chung đến các quy trình điều chế các hợp chất imidazolini lưỡng tính như hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)ethyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyethyl)imidazolini clorua (DOTIM). Cụ thể, sáng chế đề cập đến các quy trình tổng hợp các hợp chất này, quy trình tránh được nhu cầu về các tác nhân phản ứng độc tính, các quy trình này kinh tế hơn và sinh ra ít chất thải hơn so với các phương pháp thông thường. DOTIM và các hợp chất tương tự có thể được phối chế ở dạng liposome tích điện dương, hữu dụng làm các vectơ hóa học để phân phối axit nucleic trong liệu pháp gen.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập chung đến các quy trình cải tiến để điều chế hợp chất imidazolini lưỡng tính, như hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)ethyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyethyl)imidazolini clorua (DOTIM). DOTIM và các hợp chất tương tự có thể được phối chế ở dạng liposome tích điện dương, hữu dụng làm các vectơ hóa học để phân phối axit nucleic trong liệu pháp gen.

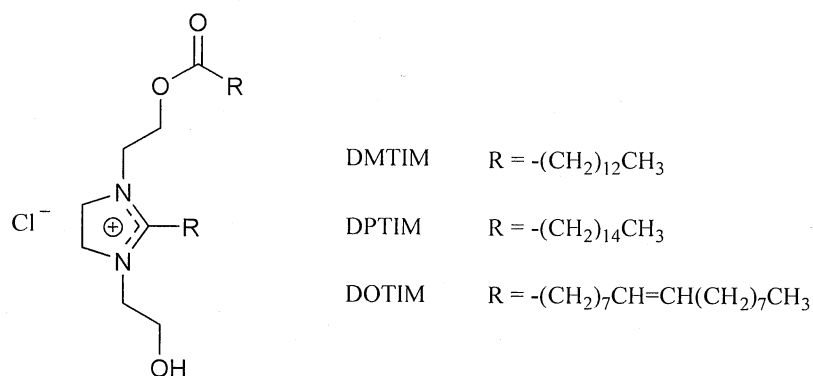
### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Liệu pháp gen sử dụng axit nucleic làm liệu pháp điều trị đối với các thiếu hụt di truyền và nhiều bệnh bị mắc phải và bao gồm các phân tử ADN lớn (ADN plasmit; pADN) nhưng cũng cả các phân tử ADN nhỏ (oligonucleotit; ODN) và ARN (ribozym, SiARN và mARN) molecules. Thành công của liệu pháp gen phụ thuộc nhiều vào sự phát triển vectơ phân phối gen, vectơ này có thể là vectơ virus hoặc vectơ không phải virus, như chất mang hóa học hoặc phân phối ADN trần bằng các phương pháp vật lý. Vectơ không phải virus có nhiều lợi ích hơn so với các vectơ virus, bao gồm việc sản xuất trên quy mô rộng đơn giản, không có tính sinh miễn dịch và độc tính thấp.

Các lipid tích điện dương có khả năng tạo ra các liposome tích điện dương là một trong số các vectơ không phải virus được sử dụng rộng rãi nhất để phân phối gen (Zhi et al., Bioconjugate Chemistry, 2013, 24: 478-519). Các lipid tích điện dương là các phân tử lưỡng tính và thường bao gồm vùng kỵ nước (chẳng hạn, các mạch béo, nhân steroid), phần đầu ưa nước (chẳng hạn, amin, muối amoni bậc bốn, guanidin, các dị vòng), và nhóm liên kết (chẳng hạn, liên kết ete, este, carbamat hoặc liên kết amit) kết nối hai vùng. Phần đầu ưa nước cho phép ngưng tụ các axit nucleic bằng các tương tác tĩnh điện với nhóm phosphat tích điện âm của các gen và điều chỉnh thêm hiệu suất chuyển nạp. Các lipid tích điện dương thông thường được phối chế ở dạng liposome tích điện dương với đồng lipid trung tính như dioleoyl phosphatidyl ethanolamine (DOPE) hoặc cholesterol để cải thiện sự chuyển nạp. Khi được kết hợp với ADN tích

điện âm, các liposome tích điện dương tự nhiên tạo ra các cấu trúc chắc duy nhất được gọi là các phức lipoplexes.

Tác giả Solodin và đồng nghiệp đã báo cáo việc sử dụng các lipit tích điện dương imidazolin làm chất mang tổng hợp để phân phối các gen vào trong tế bào (Solodin et al., Biochemistry, 1995, 34(41): 13537-13544). Các lipit này bao gồm hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)ethyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyethyl)imidazoloni clorua (DOTIM), và các hợp chất tương tự của nó 1-[2-(hexadecanoyloxy)ethyl]-2-pentadecyl-3-(2-hydroxyethyl)imidazoloni clorua (DPTIM) và 1-[2-(tetradecanoyloxy)ethyl]-2-tridexyl-3-(2-hydroxyethyl)-imidazoloni clorua (DMTIM). DOTIM được phát hiện là có hiệu quả nhất trong 3 hợp chất cả trong chuyển nạp *in vitro* và trong phân phối gen *in vivo*. Cấu trúc của DMTIM, DPTIM, và DOTIM là như sau:



Phương pháp điều chế các hợp chất imidazolin béo khởi đầu bằng hợp chất đa chức N,N'-bis(2-hydroxyethyl)etylendiamin đã được mô tả trong các patent Mỹ số 5,705,655 (Heath), 5,830,878 (Gorman), và 8,044,215 (Yu). Tuy nhiên, các quy trình trước đây này biểu hiện các bất lợi khác nhau. Chẳng hạn, để axyl hóa các nhóm hydroxyl bậc nhất mà không axyl hóa đồng thời các amin bậc hai ái nhân nhiều hơn, các hợp chất nêu sau này được bảo vệ bằng các nhóm tert-butyloxycarbonyl. Các nhóm bảo vệ này được dùng phổ biến và ở đây, được gọi là các nhóm "BOC". Bước này đòi hỏi tác nhân phản ứng di-tert-butyl dicacbonat, đây là một hợp chất đắt đỏ và có độc tính. Tương tự, các nhóm bảo vệ BOC cần phải được loại bỏ bằng phản ứng thủy phân axit ở bước sau đó, điều này dẫn đến lượng chất thải hữu cơ và lượng nước thải nhiều hơn.

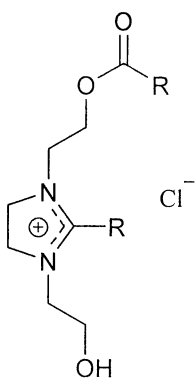
Ngoài ra, các bước axyl hóa của hợp chất trung gian bảo vệ bằng BOC này đòi hỏi việc sử dụng các axit halogenua với sự có mặt của kiềm (chẳng hạn, triethylamin), hoặc phản ứng với axit carboxylic với sự có mặt của N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) và 4-dimethylaminopyridin (DMAP). Nhu cầu về triethylamin hoặc DMAP trong các phản ứng axyl hóa dẫn đến chi phí và phế thải tăng lên. Ngoài ra, phương thức DCC/DMAP dẫn đến sự tạo ra dicyclohexylure (DCU) ở dạng sản phẩm phụ, và thường đòi hỏi cần phải tinh chế este tạo ra mà việc này có thể đòi hỏi tăng cường thêm lao động.

Do đó, nhu cầu cần phải tìm ra các phương pháp cải tiến để điều chế và tinh chế DOTIM và các hợp chất imidazolini lưỡng tính khác. Cụ thể, nhu cầu cần tìm ra các quy trình sao cho có thể dễ dàng mở rộng, chi phí hiệu quả, thân thiện môi trường và có khả năng tạo ra các hợp chất tinh khiết cao một cách ổn định.

#### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Do đó, một cách tóm lược, sáng chế đề cập đến các quy trình cải tiến để điều chế hợp chất imidazolini lưỡng tính, bao gồm cả hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)ethyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyethyl)imidazolini clorua (DOTIM).

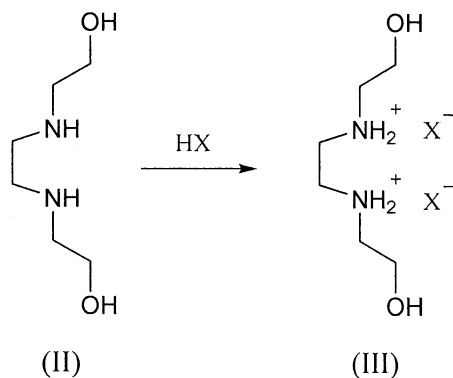
Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất imidazolini lưỡng tính có công thức (I)



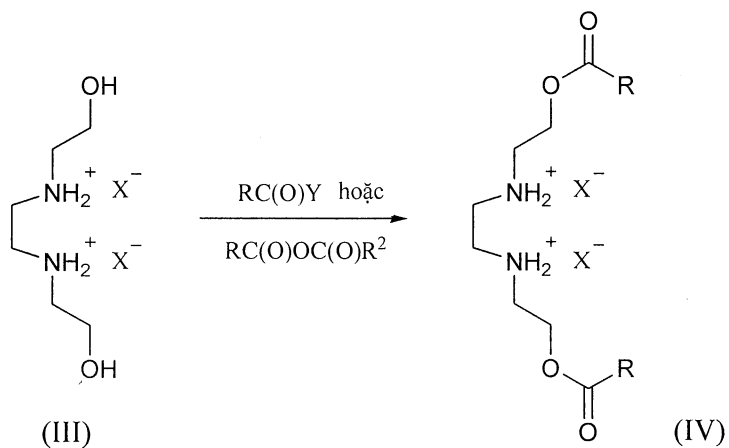
(I)

trong đó, R là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no có 11 đến 29 nguyên tử cacbon. Quy trình bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng

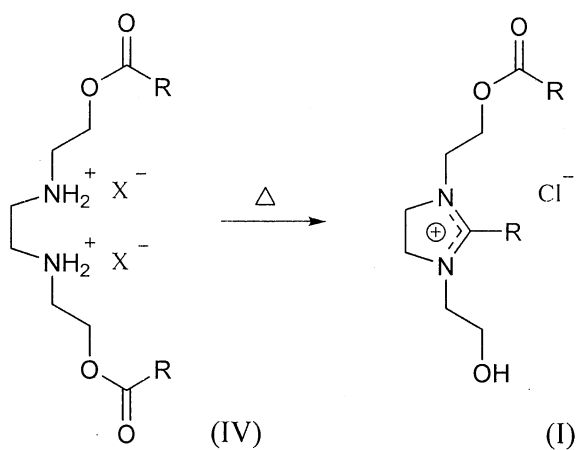
với hydro halogenua (HX) để tạo ra hợp chất có công thức (III), trong đó X là Cl, Br, hoặc I.



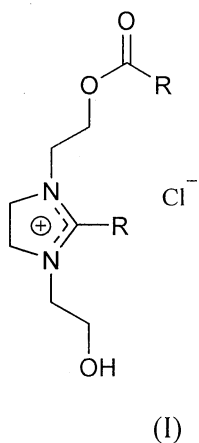
Hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{Y}]$ , trong đó Y được lựa chọn từ nhóm bao gồm Cl, Br, F, và I, hoặc anhydrit axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}^2]$ , trong đó R như được xác định trong công thức (I) nêu trên và  $\text{R}^2$  là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, béo, no hoặc không no có 1 đến 29 nguyên tử cacbon, để tạo ra hợp chất có công thức (IV).



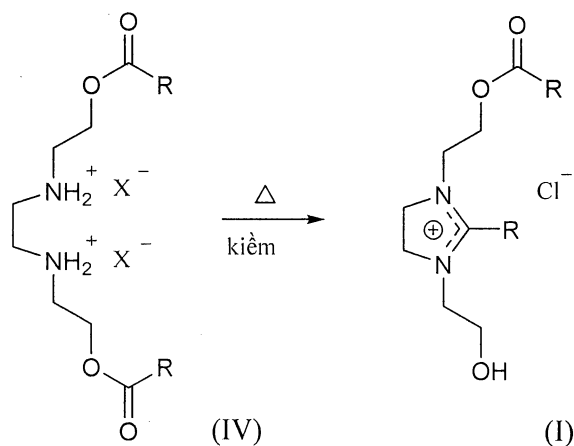
Hợp chất có công thức (IV) được gia nhiệt để tạo ra hợp chất có công thức (I).



Theo các phương án khác nhau khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I)



trong đó, R là nhóm hydrocarbonyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no có 11 đến 29 nguyên tử cacbon. Quy trình bao gồm bước gia nhiệt hợp chất có công thức (IV) trong hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi hữu cơ và kiềm để tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó R như được xác định ở trên và X là Cl, Br, hoặc I.

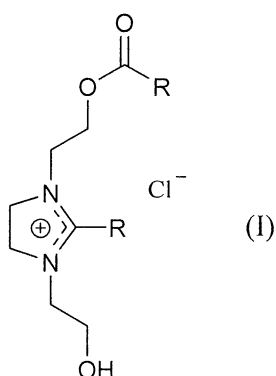


Các đối tượng và các dấu hiệu khác sẽ phần nào được thể hiện rõ ràng và phần nào được chỉ ra dưới đây.

### Mô tả chi tiết sáng chế

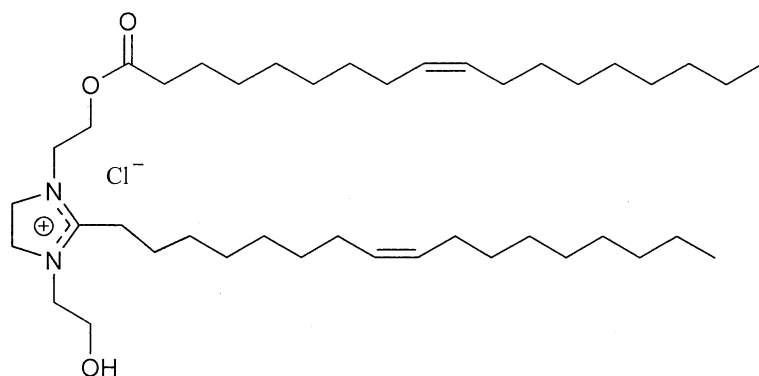
Sáng chế đề cập chung đến quy trình điều chế hợp chất imidazolini lưỡng tính, các quy trình này có lợi thế hơn so với các quy trình trước đây. Chẳng hạn, các quy trình này tránh được việc sử dụng các nhóm bảo vệ BOC và nhu cầu cần kiềm trong bước axyl hóa, bằng cách đó giảm thiểu được chi phí của quy trình, độc tính liên quan và lượng chất thải phát sinh.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất imidazolini lưỡng tính có công thức (I):



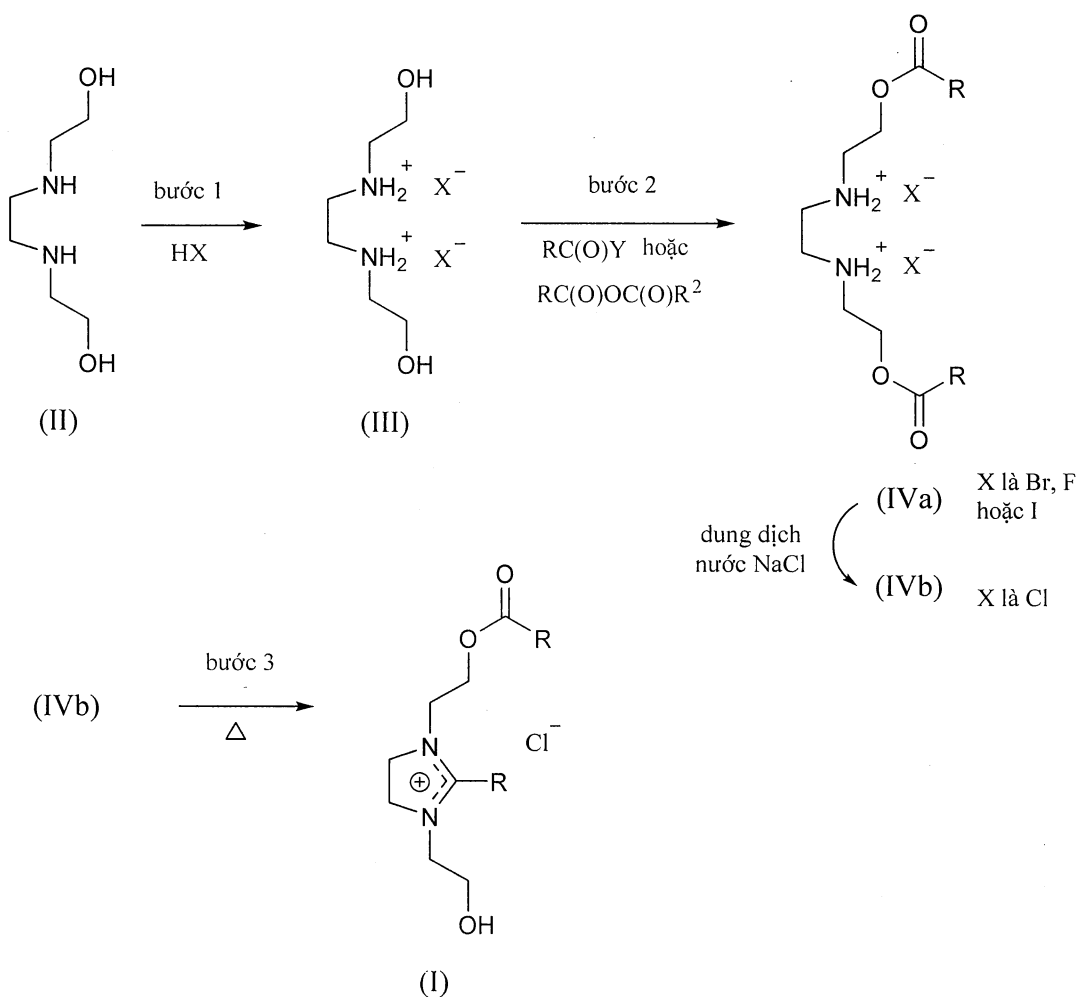
trong đó, R là nhóm hydrocarbonyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no có 11 đến 29 nguyên tử cacbon, hoặc có 12 đến 25 nguyên tử cacbon. Trường hợp không no, nhóm R có thể có một hoặc nhiều các liên kết không no về mặt etylen.

Các nhóm R minh họa cùng với nhóm carbonyl mà được gắn với nhóm này (tức là,  $RC(O)-$ ) bao gồm oleoyl, lauroyl, myristoyl, palmitoyl, stearoyl, linoleoyl, eicosanoyl, tricosanoyl và nonacosanoyl (dẫn xuất từ các axit béo có tên tương ứng: oleic, lauric, myristic, v.v.). Khi xác định các tên hệ của các nhóm R duy nhất, các tên tương ứng của nhóm hydrocarbyl dẫn xuất từ axit oleic là cis-8-heptadexenyl; từ axit lauric là undexyl; từ axit myristic là tridexyl; từ axit palmitic là pentadexyl; từ axit stearic là heptadexyl; từ axit linoleic là cis,cis-8,11-heptadexydienyl; từ axit eicosanoic là nonadexyl; từ axit tricosanoic là dicosanyl; và từ axit triacontanoic là nonacosanyl. Hợp chất có công thức (I) đặc biệt được ưu tiên là hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadexenoyloxyetyl]-2-[8(Z)-heptadexenyl]-3-hydroxyetylimidazolini clorua (DOTIM):



Hợp chất imidazolin theo sáng chế là các muối mà chúng có anion được dụng. Một cách điển hình, muối imidazolin được tạo ra theo các quy trình này là muối clorua. Tuy nhiên, anion có thể được trao đổi để thu được muối có anion khác. Chẳng hạn, muối imidizolini clorua có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp và được rửa bằng dung dịch chứa anion mong muốn. Mặc dù clorua là anion được ưu tiên, nhưng cũng được chấp nhận là bromua và các anion chấp nhận được về mặt sinh lý khác bao gồm axetat, suxinat, và xitrat.

Theo sáng chế, quy trình chung để điều chế hợp chất imidazolini lưỡng tính có công thức (I) là như sau:



Các công thức (IVa) và công thức (IVb) đã nêu ở trên là sản phẩm của bước 2 được đề cập chung ở đây (bao gồm cả trong phần yêu cầu bảo hộ) là công thức (IV).

Bước 1: Bảo vệ các nhóm amin bậc hai

Bước thứ nhất trong quy trình là bước điều chế muối hydrohalogenua của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyethyl)etylendiamin (Công thức (III)). Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyethyl)etylendiamin (Công thức (II)) phản ứng với hydro halogenua (HX) trong hỗn hợp phản ứng, điển hình bao gồm dung môi thích hợp, trong đó X là Cl, Br, hoặc I. Theo các phương án ưu tiên khác, hydro halogenua là hydro clorua (trong đó X là Cl) hoặc hydro bromua (trong đó X là Br). Theo các phương án đặc biệt ưu tiên khác, hydro halogenua là hydro bromua. Nói chung, hydro halogenua được đưa vào hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyethyl)etylendiamin. Bước này có thể được hoàn thành, chẳng hạn, bằng cách

đưa hydro halogenua ở dạng khí vào trong hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này diễn hình ở dạng dung dịch chứa hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin hòa tan trong dung môi hữu cơ. Theo cách khác, dung dịch chứa hydro halogenua trong dung môi hữu cơ (chẳng hạn, HBr không ở dạng nước trong axit axetic, hoặc dung dịch HCl trong metanol, etanol, dioxan, hoặc dietyl ete) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Việc đưa hydro halogenua vào hỗn hợp phản ứng ở pha lỏng thông thường được ưu tiên hơn.

Dung môi hữu cơ thích hợp để điều chế muối hydrohalogenua có công thức (III) bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> axit carboxylic; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril; rượu C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton; C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alkyl cacbonat; sulfolan; dimetyl sulfoxit; toluen; clobenzen; cũng như hỗn hợp một hoặc nhiều pha của chúng.

Ví dụ cụ thể về các dung môi như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, axit axetic, axit propionic, axetonitril, propionitril, metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, metyl axetat, etyl axetat, tert-butyl axetat, axeton, metyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, propylen cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen, và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, dung môi được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, và hỗn hợp của chúng.

Phản ứng để tạo ra muối hydrohalogenua có công thức (III) diễn hình được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C, và tốt hơn nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C, chẳng hạn, bằng cách bổ sung có kiểm soát hydro halogenua vào hỗn hợp phản ứng.

Tốt hơn, nguyên liệu khởi đầu được chuyển đổi thành muối hydrohalogenua có công thức (III) trong thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 10 đến 120 phút, và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 30 đến 60 phút sau khi bổ sung chất phản ứng.

Hợp chất có công thức (III), ở dạng muối hydrohalogenua, dễ dàng tạo thành chất kết tủa trong hỗn hợp phản ứng và có thể được tách ra bằng cách lọc. Sau đó, sản phẩm thu hồi tốt hơn được rửa và sấy khô trong chân không.

## Bước 2: Axyl hóa các nhóm hydroxyl bậc một

Bằng nhóm amin bậc hai của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin được bảo vệ ở dạng muối halogenua, các nhóm hydroxyl bậc một của hợp chất có công thức (III) được axyl hóa để tạo ra dieste.

Tác nhân axyl hóa có thể là dẫn xuất axit carboxylic hoạt hóa như halogenua axit carboxylic ( $RC(O)Y$ ) hoặc anhydrit axit carboxylic ( $RC(O)OC(O)R^2$ ), trong đó R như được xác định trong công thức (I) nêu trên và  $R^2$  là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, béo, no hoặc không no có 1 đến 29 nguyên tử cacbon, hoặc có 12 đến 25 nguyên tử cacbon. Trong anhydrit axit carboxylic, R và  $R^2$  có thể giống nhau (tức là, anhydrit axit carboxylic đối xứng). Tuy nhiên, R và  $R^2$  tốt hơn không giống nhau. Tốt hơn,  $R^2$  là  $C_1$ - $C_{10}$  hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và tốt hơn nữa  $R^2$  là  $C_3$ - $C_{10}$  hydrocacbon béo mạch nhánh. Hiện tại, có thể tin rằng, các nhóm  $R^2$  bị án ngữ không gian hoặc phân nhánh (chẳng hạn, tert-butyl hoặc isopropyl) dẫn tới sản phẩm mong muốn trong khi giảm thiểu đến mức thấp nhất sự hình thành các este hỗn hợp không mong muốn. Trong halogenua axit carboxylic, Y tốt hơn được lựa chọn từ nhóm bao gồm Cl, Br, F, và I. Tốt hơn nữa, Y là Cl hoặc Br. Y có thể giống với ion đối, X, của hợp chất có công thức (III), nhưng ion này không cần thiết. Các clorua axit carboxylic thường được ưu tiên hơn so với bromua, florua, và iodua cũng như anhydrit axit carboxylic làm tác nhân axyl hóa do chi phí thấp và khả năng sẵn có sẵn sàng của chúng. Để điều chế DOTIM, halogenua axit carboxylic tốt hơn là clorua axit oleic.

Các tác nhân axyl hóa halogenua axit carboxylic là có sẵn trên thị trường. Tuy nhiên, đã khám phá ra rằng, có thể đạt được năng suất cao hơn của hợp chất có công thức (IV) khi halogenua axit carboxylic được điều chế đồng thời hoặc ngay trước khi sử dụng nó trong quy trình theo sáng chế. Một quy trình thích hợp để điều chế tác nhân axyl hóa halogenua axit carboxylic (clorua axit oleic) được đưa ra trong ví dụ 2.

Đối với các muối hydrobromua có công thức (III), phản ứng với bromua axit carboxylic hoặc anhydrit axit carboxylic thu được hợp chất có công thức (IVa) được thể hiện ở trên. Tương tự, đối với muối hydroclorua có công thức (III), phản ứng với clorua axit hoặc anhydrit axit carboxylic thu được hợp chất có công thức (IVb).

Đối với bước axyl hóa, muối hydrohalogenua của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin (Công thức (III)) được pha loãng trong dung môi hữu cơ được tiếp theo bằng cách bổ sung tác nhân axyl hóa axit carboxylic hoạt hóa. Các dung môi hữu cơ thích hợp của bước axyl hóa bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton; C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alkyl cacbonat; sulfolan; dimetyl sulfoxit; toluen; clobenzen; cũng như hỗn hợp một hoặc nhiều pha của chúng.

Ví dụ cụ thể về các dung môi như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, axetonitril, propionitril, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, metyl axetat, etyl axetat, tert-butyl axetat, axeton, metyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, propylen cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, và clobenzen. Tốt hơn, dung môi được lựa chọn từ axetonitril, propionitril, diclometan, cloroform, tetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng.

Phản ứng axyl hóa điển hình được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và thậm chí tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C.

Phản ứng axyl hóa điển hình được tiến hành trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 12 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 2 đến 6 giờ.

Khi tác nhân axyl hóa là halogenua axit carboxylic, khí hydro halogenua được thoát ra trong tiến trình phản ứng và có thể được hút sử dụng máy lọc khí. Khi tác nhân axyl hóa là anhydrit axit carboxylic, sản phẩm phụ axit carboxylic được tạo ra và nằm lại trong dung môi hữu cơ.

Bước axyl hóa muối hydrohalogenua của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin (Công thức (III)) diễn ra một cách trơn tru và tạo ra dieste cần thiết có công thức (IV) với hiệu suất cao. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng tốt hơn được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C và có thể được pha loãng với axeton để cải thiện bước lọc chất kết tủa tạo ra. Sau đó, sản phẩm kết tủa có công thức (IV) được thu hồi một cách dễ dàng, dịch lọc được rửa và chất rắn thu hồi được sấy khô trong chân không.

Trái ngược với các quy trình axyl hóa được mô tả trước đây, không cần phải bổ sung kiềm cho quá trình chuyển dạng này. Ngoài ra, bước axyl hóa của quy trình theo sáng chế điển hình được tiến hành không cần bất kỳ chất xúc tác axit nào. Cụ thể, bước này không sử dụng chất xúc tác axit như axit p-toluen sulfonic, axit benzensulfonic, axit sulfoaxetic, axit phosphorơ, và trichlorua phospho.

Theo các phương án ưu tiên khác nhau, X trong công thức III là Br và muối hydrobromua của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin (Công thức (III)) được phản ứng với halogenua axit carboxylic (chẳng hạn, axit oleic clorua). Phản ứng này đã được quan sát để dễ dàng tạo ra hợp chất có công thức (IVb). Trường hợp X trong công thức III là Cl, muối hydroclorua của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin (Công thức (III)) cũng có thể được phản ứng với halogenua axit carboxylic (chẳng hạn, axit oleic clorua). Tuy nhiên, dựa vào độ hòa tan của nó, có thể cần phải hòa tan muối clorua của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin trong dung môi phân cực cao, chẳng hạn như, sulfolan, dimetylformamit (DMF), và dimetylaxetamit (DMAC). Phương thức này thường ít mong muốn do cần phải xử lý bổ sung và gia tăng chi phí.

Chuyển đổi muối hydrohalogenua IVa thành muối hydroclorua IVb

Vì clorua là ion đối ở sản phẩm cuối cùng có công thức (I), đòi hỏi cần bước rửa bổ sung, trong đó hợp chất có công thức (IV) là muối hydrohalogenua khác với muối hydroclorua (chẳng hạn, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic  $RC(O)Y$ , trong đó Y không phải là Cl). Tuy nhiên, khi muối hydroclorua (IVb) được điều chế từ hợp chất có công thức (III), bước rửa là không cần thiết.

Đối với bước rửa cần thiết bất kỳ, hợp chất có công thức (IVa) được hòa tan trong dung môi thích hợp và được rửa bằng dung dịch nước natri clorua đặc. Việc rửa nhiều lần thường được sử dụng, chẳng hạn 2 hoặc nhiều lần rửa có thể được sử dụng. Bước rửa để thực hiện sự trao đổi anion này thông thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C và thậm chí tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C. Sau khi tách lớp natri

clorua nước cuối cùng (nước muối), pha hữu cơ được cô để tạo ra muối hydroclorua mong muốn có công thức (IVb).

Dung môi thích hợp cho bước trao đổi anion bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton; C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa; toluen; clobenzen; cũng như hỗn hợp một hoặc nhiều pha của chúng.

Ví dụ cụ thể về các dung môi như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, axetonitril, propionitril, diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, methyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxy etan, methyl axetat, etyl axetat, tert-butyl axetat, axeton, methyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, toluen, clobenzen, và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, dung môi được lựa chọn từ diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, methyl axetat, etyl axetat, toluen, và hỗn hợp của chúng.

### Bước 3: Phản ứng sắp xếp lại

Để thực hiện phản ứng sắp xếp lại, hợp chất có công thức (IVb) được hòa tan trong hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi thích hợp và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt và được khuấy, sau đó sự di chuyển nhóm axyl, tiếp theo bởi sự ngưng tụ diễn ra, quá trình dẫn đến sự tạo ra hợp chất imidazolin có công thức (I).

Dung môi thích hợp cho phản ứng sắp xếp lại bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril; các rượu C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton; C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alkyl cacbonat; sulfolan; dimetyl sulfoxit; toluen; clobenzen; cũng như hỗn hợp một hoặc nhiều pha của chúng.

Ví dụ cụ thể về các dung môi như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, axetonitril, propionitril, metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, methyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, methyl axetat, etyl axetat, tert-butyl axetat, axeton, methyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, propylen cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án nhất định, dung môi là hỗn hợp của hydrocacbon clo hóa và rượu, chẳng hạn như hỗn hợp của cloroform và metanol. Trong những tình

huống này, tỷ lệ trọng lượng của cloroform trên metanol tốt hơn nằm trong khoảng từ 4:1 đến 10:1, hoặc từ 6:1 đến 8:1. Ngoài ra hoặc theo cách khác, tỷ lệ thể tích của cloroform trên metanol tốt hơn nằm trong khoảng từ 2:1 đến 6:1, hoặc từ 3:1 đến 5:1.

Theo một số phương án xác định, cùng với dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, hỗn hợp phản ứng còn bao gồm thêm kiềm. Theo một số phương án, kiềm yếu được sử dụng. Kiềm yếu thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, natri bicacbonat (natri hydro cacbonat), kali bicacbonat (kali hydro cacbonat), kali dihydro phosphat (monokali phosphat), dikali hydro phosphat (dikali phosphat), amin bậc ba, và hỗn hợp của chúng.

Nói chung, kiềm được kết hợp theo tỷ lệ mol so với hợp chất có công thức (IVb) nằm trong khoảng từ 0,25:1 đến 1,75:1 hoặc từ 0,8:1 đến 1,5:1. Theo một số phương án xác định, kiềm được kết hợp theo tỷ lệ mol so với hợp chất có công thức (IVb) nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:5:1, hoặc từ 1:1 đến 1,2:1 (chẳng hạn, khoảng 1,1:1).

Ngoài dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi, và kiềm tùy ý, tác nhân làm khô có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trước khi gia nhiệt. Tác nhân làm khô thích hợp bao gồm, chẳng hạn, các rây phân tử (chẳng hạn, các rây phân tử có cỡ lỗ nằm trong khoảng từ 2Å đến 5Å), canxi clorua, magie sulfat, và natri sulfat. Các tác nhân làm khô đặc biệt thích hợp bao gồm các rây phân tử (chẳng hạn, các rây phân tử có cỡ lỗ nằm trong khoảng từ 2Å đến 5Å hoặc khoảng 3Å) và magie sulfat. Than hoạt tính cũng là tác nhân làm khô thích hợp. Lượng tác nhân làm khô không bị giới hạn theo cách hẹp, nhưng cần đủ để hút hết nước được tạo ra trong phản ứng sắp xếp lại/ngưng tụ.

Hỗn hợp phản ứng điển hình được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C và thậm chí tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C.

Bước sắp xếp lại điển hình được tiến hành trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 48 giờ, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 12 đến 36 giờ. Mặc dù các khoảng thời gian như vậy là chấp nhận được, theo một số phương án xác định, trong đó kiềm được kết hợp vào trong hỗn hợp phản ứng, phản ứng sắp xếp lại tiến hành với tốc độ nhanh

hon. Trong các phương án như vậy, bước sắp xếp lại được tiến hành trong thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 12 giờ, hoặc từ 4 đến 10 giờ, hoặc thậm chí khoảng 5 giờ hoặc khoảng 6 giờ.

Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh hoặc được để làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc để loại bỏ phần chất rắn và thu được phần dịch lọc chứa hợp chất imidazolin có công thức (I). Phần dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô điển hình ở dạng chất rắn dạng sáp. Sản phẩm thô có thể được tinh chế bằng phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực bao gồm, chẳng hạn, rửa bằng dung môi, bằng cách tái kết tinh, hoặc thậm chí phương pháp sắc ký thích hợp.

Các phương thức tinh chế/thu hồi sản phẩm ưu tiên bao gồm việc xử lý phần dịch lọc sản phẩm thô bằng axeton, tiếp theo bằng cách lọc và cô để thu hồi sản phẩm rắn mong muốn. Phương thức tinh chế/thu hồi sản phẩm ưu tiên bao gồm bước lọc sử dụng cột silic oxit và diclometan hoặc cloroform. Lưu ý rằng, phương thức tinh chế sản phẩm/thu hồi sản phẩm ưu tiên này không liên quan đến phương pháp sắc ký và do đó, đơn giản hơn và thích hợp hơn để sử dụng trong quy mô thương mại so với các phương pháp thu hồi dựa vào sắc ký thông thường được sử dụng trong lĩnh vực. Một cách thuận lợi, phương thức tinh chế/thu hồi sản phẩm sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế mà không liên quan phương pháp sắc ký tạo ra độ tinh khiết của sản phẩm trên 95% hoặc cao hơn (chẳng hạn, trên 97%).

Nói chung, bước sắp xếp lại tạo ra hợp chất có công thức (I) với hiệu suất (dựa vào hợp chất có công thức (IVb)) ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, hoặc ít nhất khoảng 95% (chẳng hạn, khoảng 97% hoặc cao hơn).

Sáng chế đã được mô tả một cách chi tiết, rõ ràng rằng, các cải biến và biến đổi là có thể mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ không giới hạn dưới đây được đề xuất để minh họa thêm sáng chế.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etan-1,2-diaminium dibromua

Hợp chất N,N'-Bis(2-hydroxyetyl)etylendiamin (20 g, 0,135 mol) được hòa tan trong 100 ml axit axetic (tỏa nhiệt). Sau khi làm lạnh dung dịch này xuống nhiệt độ xấp xỉ 20°C, axit hydrobromic (0,283 mol; 50,3 mL, dung dịch 33% trong axit axetic) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng trong tiến trình 45 phút, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng không vượt quá 30°C. Chất kết tủa màu trắng tạo ra trong quá trình bổ sung axit hydrobromic vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút, tiếp theo bằng cách lọc chất kết tủa. Sau đó, chất kết tủa được rửa bằng axetonitril (2x 25 mL) và được sấy khô ở nhiệt độ 30°C trong chân không (5 mbar) để thu được 40,58 g (0,131 mol, hiệu suất 97%) của hợp chất N,N'-bis(2-hydroxyetyl)etan-1,2-diaminium dibromua là chất rắn màu trắng. Cấu trúc của sản phẩm được khẳng định bằng phép đo phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ = 8,62 (4H, bs), 5,34 (2H, bs), 3,67 (4H, bs), 3,29 (4H, bs), và 3,07 (4H, bs) ppm.

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoyloxy]etyl}etan-1,2-diaminium dibromua

Hợp chất N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoyloxy]etyl}etan-1,2-diaminium dibromua được điều chế bằng cách axyl hóa N,N'-Bis(2-hydroxyetyl)etan-1,2-diaminium dibromua bằng axit oleic clorua vừa mới điều chế.

Clorua axit oleic được điều chế bằng cách hòa tan axit oleic (9,0 g, 0,0319 mol, độ tinh khiết 99%) trong 20 mL diclometan, tiếp theo bằng cách bổ sung oxalyl clorua (8,08 g, 0,064 mol) ở nhiệt độ 20°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 60 phút. Diclometan và lượng dư oxalyl clorua được cho bay hơi ở nhiệt độ 30°C trong chân không (750 mbar, dần dần xuống 50 mbar) để thu được 9,5 g (0,0315 mol, hiệu suất 99%) axit oleic clorua là dầu không màu. Cấu trúc của sản phẩm được khẳng định bằng phép đo phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 5,34 (2H, m), 2,88 (2H, t), 2,01 (4H, m), 1,71 (2H, m), 1,31 (20H, m), và 0,88 (3H, t) ppm.

Hợp chất N,N'-Bis(2-hydroxyetyl)etan-1,2-diaminium dibromua (25 g, 0,0806 mol) được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 được bổ sung ở nhiệt độ 20°C vào trong 200 mL axetonitril để tạo ra huyền phù đặc màu trắng. Sau khi gia nhiệt tới nhiệt độ xấp xỉ 82°C, axit oleic clorua vừa điều chế (72,8 g, 0,242 mol) được bổ sung vào

hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ, tiếp theo bằng cách khuấy thêm ở nhiệt độ xấp xỉ 82°C trong thời gian 3 giờ. Trong thời gian đó, khí hydro clorua thoát ra từ hỗn hợp phản ứng, khí này được hút bằng máy lọc khí. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ 40°C, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 150 mL axeton để cải thiện đặc tính lọc của chất kết tủa tạo ra. Ở nhiệt độ 20°C, huyền phù đặc được lọc và được rửa liên tục bằng axeton (1 x 20 mL), nước (1x 40 mL) và axeton (2x 25 mL). Chất rắn còn lại được sấy khô ở nhiệt độ 40°C trong chân không (5 mbar) để thu được 54,1 g (0,0645 mol, hiệu suất 80%) hợp chất N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoyloxy]etyl}etan-1,2-diaminium dibromua là chất rắn màu trắng nhạt. Tỷ lệ bromua/clorua trong sản phẩm theo phát hiện là 18:1, được xác định bằng phương pháp sắc ký ion. Cấu trúc của sản phẩm được khẳng định bằng phép đo phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 9,50 (4H, bs), 5,34 (4H, m), 4,52 (4H, m), 3,81 (4H, bs), 3,45 (4H, bs), 2,47 (4H, m), 2,00 (8H, m), 1,62 (4H, m), 1,29 (40H, m), và 0,88 (6H, m) ppm.

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoyloxy]etyl}etan-1,2-diaminium diclorua

Hợp chất N,N'-Bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoyloxy]etyl}etan-1,2-diaminium dibromua (42 g, 0,050 mol) được hòa tan trong cloroform (500 mL). Dung dịch này được bổ sung thêm bằng 250 mL nước và 500 mL dung dịch nước natri clorua đặc ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp phản ứng được trộn bằng cách khuấy trong thời gian một giờ và sau đó, pha hữu cơ được tách ra khỏi lớp nước. Ly tâm trước (ở tốc độ 3000 đến 5000 RPM) hỗn hợp phản ứng điển hình thu được sự tách pha tốt hơn. Lớp hữu cơ lại được xử lý (2x) bằng dung dịch nước natri clorua theo cách tương tự. Sau cùng, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô trên 2 g canxi clorua, và được cô ở nhiệt độ 40°C trong chân không (500 mbar, giảm dần xuống 20 mbar) để thu được 31,9 g (0,0425 mol, 85%) hợp chất N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoyloxy]etyl}etan-1,2-diaminium diclorua là chất rắn màu trắng nhạt. Cấu trúc của sản phẩm được khẳng định bằng phép đo phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 10,10 (4H, bs), 5,35 (4H, m), 4,49 (4H, m), 3,69 (4H, bs), 3,38 (4H, m), 2,45 (4H, m), 1,99 (8H, m), 1,61 (4H, m), 1,29 (40H, m), và 0,88 (6H, m) ppm.

Tỷ lệ bromua /clorua của sản phẩm thu được sau khi rửa lần thứ ba bằng dung dịch nước natri clorua đặc được phát hiện là 1:180.

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)etyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyetyl)imidazolini clorua

Hợp chất N,N'-Bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoyloxy]etyl}etan-1,2-diaminium diclorua (20 g, 0,0266 mol) được hòa tan trong hỗn hợp của cloroform (160 mL) và metanol (40 mL), sau đó hỗn hợp này được bổ sung bằng các rây phân tử 3 Å (5 g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ xấp xỉ 54°C và được khuấy trong thời gian 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc để lấy ra các chất rắn. Phần dịch lọc được cô trong chân không (500 mbar, giảm dần xuống 5 mbar) ở nhiệt độ 40°C để thu được chất rắn dạng sáp màu vàng. Sản phẩm thô được xử lý bằng 30 mL axeton và được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 40°C. Huyền phù đặc tạo ra được lọc, và phần dịch lọc lại được cô trong chân không để thu được 14,4 g (0,0207 mol, hiệu suất 78%) hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)etyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyetyl)imidazolini clorua là chất rắn dạng sáp không màu. Cấu trúc của sản phẩm được khẳng định bằng phép đo phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 6,12 (1H, bs), 5,34 (4H, m), 4,34 (2H, m), 4,09 (4H, s), 3,87 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,52 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,00 (8H, m), 1,59 (4H, m), 1,30 (40H, m), và 0,88 (6H, m) ppm.

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất (1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)etyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyetyl)imidazolinclorua) bằng việc bổ sung kiềm

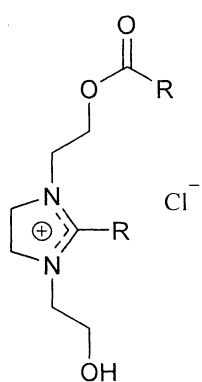
Hợp chất N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-5-enoyloxy]etyl}ethan-1,2-diaminiumdiclorua (140 g, 0,186 mol) và natri bicacbonat (natri hydro cacbonat) (15,68g, 0,205 mol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của cloroform (1120 ml) và metanol (280 ml) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ xấp xỉ 50-52°C và được khuấy trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không (40°C; 150 mbar) để loại bỏ dung môi và thu được phần cặn còn lại (196 g). Phần cặn sản phẩm thô được hòa tan trong axeton (1120 ml) và sau đó, than hoạt tính (28g, đã được sấy khô ở nhiệt độ 120°C) được bổ sung và huyền phù được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc tạo ra được lọc, và bánh lọc được rửa

bằng axeton (150 ml). Phần dịch lọc kết hợp màu vàng sáng được cô trong chân không (40°C; 4 mbar) để thu được 120,3 g (0,173 mol, hiệu suất 92,7%) hợp chất (1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)ethyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyethyl)imidazolinclorua).

### Các phương án của sáng chế

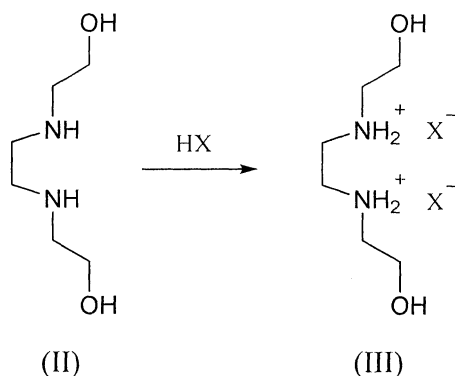
Để minh họa thêm, các phương án bổ sung không làm giới hạn của sáng chế được đưa ra dưới đây.

Phương án A1 là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I)



(I)

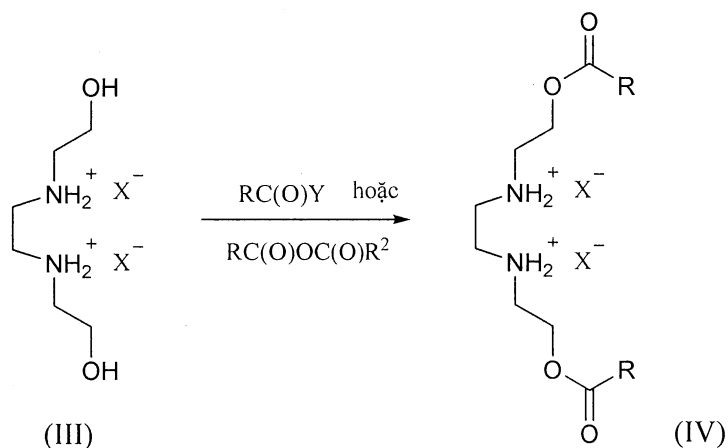
trong đó, R là nhóm hydrocarbonyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no có 11 đến 29 nguyên tử cacbon, quy trình này bao gồm các bước: cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hydro halogenua (HX) để tạo ra hợp chất có công thức (III), trong đó X là Cl, Br, hoặc I;



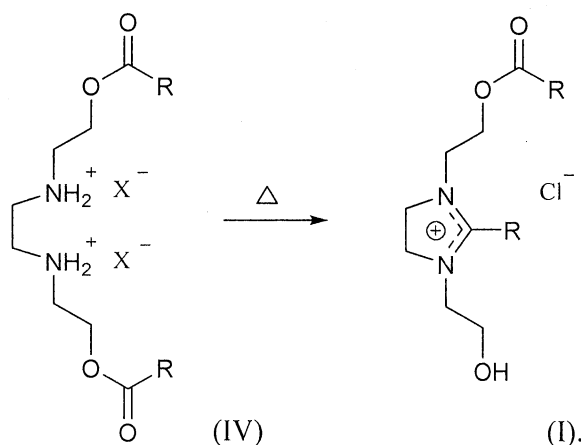
(II)

(III)

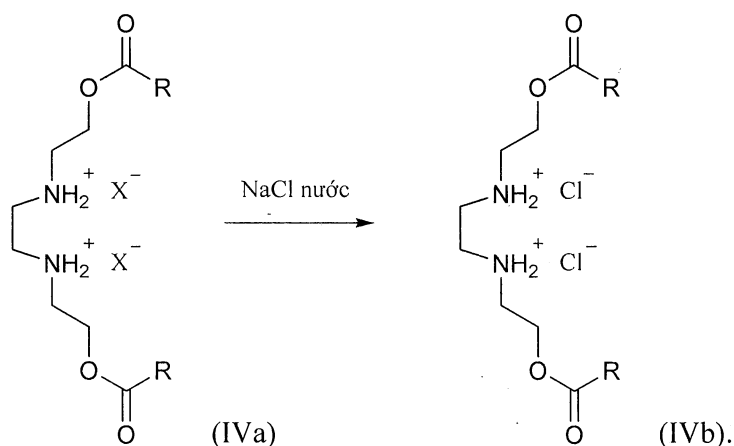
cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với halogenua axit carboxylic  $[RC(O)Y]$ , trong đó Y được lựa chọn từ nhóm bao gồm Cl, Br, F, và I, hoặc anhydrit axit carboxylic  $[RC(O)OC(O)R^2]$ , trong đó R như được xác định trong công thức (I) nêu trên và  $R^2$  là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, béo, no hoặc không no có 1 đến 29 nguyên tử cacbon, để tạo ra hợp chất có công thức (IV); và



gia nhiệt hợp chất có công thức (IV) để tạo ra hợp chất có công thức (I)



Phương án A2 là quy trình theo phương án A1, trong đó khi hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic  $[RC(O)Y]$ , và X không phải là Cl và hợp chất có công thức (IVa) được tạo ra, quy trình còn bao gồm bước rửa hợp chất có công thức (IVa) bằng dung dịch nước chứa natri clorua để tạo ra hợp chất có công thức (IVb)



Phương án A3 là quy trình theo phương án A1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}^2]$ , hoặc halogenua axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{Y}]$  và  $\text{X} = \text{Cl}$  và hợp chất có công thức (IVb) được tạo ra.

Phương án A4 là quy trình theo phương án A2 hoặc A3, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic hoặc anhydrit axit carboxylic với sự có mặt của chất xúc tác axit.

Phương án A5 là quy trình theo phương án A2 hoặc A3, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic hoặc anhydrit axit carboxylic với sự có mặt của chất xúc tác axit được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit p-toluen sulfonic, axit benzensulfonic, axit sulfoaxetic, axit phosphorơ, và trichlorua phospho.

Phương án A6 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A5, trong đó hợp chất có công thức (II) được phản ứng với hydro halogenua (HX) trong hỗn hợp phản ứng bao gồm thêm dung môi hữu cơ.

Phương án A7 là quy trình theo phương án A6, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ  $\text{C}_2\text{-C}_6$  axit carboxylic,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  nitril, các rượu  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  ete,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  alkyl axetat,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  keton;  $\text{C}_5\text{-C}_8$  hydrocacbon béo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  hydrocacbon clo hóa,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  alkyl cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A8 là quy trình theo phương án A7, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit propionic, axetonitril, propionitril, metanol,

etanol, isopropanol, tert-butanol, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metyl-tert-butyl ete, dimetoxietan, metyl axetat, etyl axetat, tert-butyl axetat, axeton, metyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, dicloetan, propylen cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A9 là quy trình theo phương án A8, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, và hỗn hợp của chúng.

Phương án A10 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A9, trong đó hợp chất có công thức (II) được phản ứng với hydro halogenua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C.

Phương án A11 là quy trình theo phương án A10, trong đó nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C.

Phương án A12 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A11, trong đó R<sup>2</sup> là C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Phương án A13 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A11, trong đó R<sup>2</sup> là C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> hydrocacbon béo mạch nhánh.

Phương án A14 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A13, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic [RC(O)Y], trong đó R là nhóm C<sub>11</sub>-C<sub>29</sub> hydrocarbyl mạch thẳng, và Y là Cl hoặc Br.

Phương án A15 là quy trình theo phương án A14, trong đó R là nhóm C<sub>12</sub>-C<sub>25</sub> hydrocarbyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no.

Phương án A16 là quy trình theo phương án A14, trong đó halogenua axit carboxylic là axit oleic clorua.

Phương án A17 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A13, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic [RC(O)C(O)R<sup>2</sup>], trong đó R là nhóm C<sub>11</sub>-C<sub>29</sub> hydrocarbyl béo mạch thẳng, no hoặc không no và R<sup>2</sup> là nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Phương án A18 là quy trình theo phương án A17, trong đó R là nhóm  $C_{12}-C_{25}$  hydrocarbonyl mạch thẳng, no hoặc không no.

Phương án A19 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A18, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic  $[RC(O)OC(O)R^2]$ , hoặc halogenua axit carboxylic  $[RC(O)Y]$  trong hỗn hợp phản ứng bao gồm thêm dung môi hữu cơ.

Phương án A20 là quy trình theo phương án A19, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm  $C_2-C_6$  nitril,  $C_2-C_{10}$  ete,  $C_3-C_6$  alkyl axetat,  $C_3-C_{10}$  keton,  $C_5-C_8$  hydrocacbon béo,  $C_1-C_6$  hydrocacbon clo hóa,  $C_3-C_8$  alkyl cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A21 là quy trình theo phương án A20, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, propionitril, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, methyl-tert-butyl ete, dimetoxietan, methyl axetat, etyl axetat, tert-butyl axetat, axeton, methyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, dicloetan, propylen cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, diclobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A22 là quy trình theo phương án A21, trong đó dung môi hữu cơ bao gồm axetonitril, propionitril, diclometan, cloroform, tetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng.

Phương án A23 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A22, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic hoặc halogenua axit carboxylic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $120^{\circ}\text{C}$ .

Phương án A24 là quy trình theo phương án A23, trong đó nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $20^{\circ}\text{C}$  đến  $120^{\circ}\text{C}$ .

Phương án A25 là quy trình theo phương án A24, trong đó nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $40^{\circ}\text{C}$  đến  $85^{\circ}\text{C}$ .

Phương án A26 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A2 đến A25, trong đó hợp chất có công thức (IVa) được tiếp xúc với dung dịch nước chứa natri clorua để tạo ra hợp chất có công thức (IVb).

Phương án A27 là quy trình theo phương án A26, trong đó hợp chất có công thức (IVa) được tiếp xúc với dung dịch nước chứa natri clorua trong hỗn hợp phản ứng bao gồm thêm dung môi hữu cơ.

Phương án A28 là quy trình theo phương án A27, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A29 là quy trình theo phương án A28, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, propionitril, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metyl-tert-butyl ete, axeton, metyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, dicloetan, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A30 là quy trình theo phương án A29, trong đó dung môi hữu cơ bao gồm diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, metyl axetat, etyl axetat, toluen, và hỗn hợp của chúng.

Phương án A31 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A27 đến A30, trong đó hợp chất có công thức (IVa) được tiếp xúc với dung dịch nước chứa natri clorua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C.

Phương án A32 là quy trình theo phương án A31, trong đó nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C.

Phương án A33 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A2 đến A32, trong đó hợp chất có công thức (IVb) được gia nhiệt trong hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ.

Phương án A34 là quy trình theo phương án A33, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril, các rượu C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alkyl cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A35 là quy trình theo phương án A34, trong đó dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, propionitril, metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, metyl-tert-butyl ete, dimetoxietan, metyl axetat, etyl axetat, tert-butyl axetat, axeton, metyl etyl keton, hexan, heptan, xyclohexan, diclometan, cloroform, dicloetan, propylen cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

Phương án A36 là quy trình theo phương án A35, trong đó dung môi hữu cơ bao gồm cloroform và metanol.

Phương án A37 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A33 đến A36, trong đó hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) còn bao gồm thêm kiềm.

Phương án A38 là quy trình theo phương án A37, trong đó kiềm là kiềm yếu.

Phương án A39 là quy trình theo phương án A38, trong đó kiềm là natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, amin bậc ba, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án A40 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A33 đến A39, trong đó hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ, bao gồm thêm tác nhân làm khô được lựa chọn từ nhóm bao gồm các rây phân tử, canxi clorua, magie sulfat, natri sulfat, than hoạt tính, hoặc tổ hợp của chúng.

Phương án A41 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A33 đến A40, trong đó hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C.

Phương án A42 là quy trình theo phương án A41, trong đó hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C.

Phương án A43 là quy trình theo phương án A42, hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C.

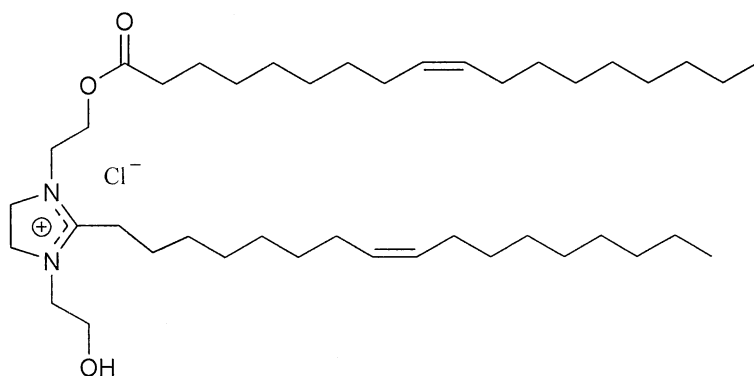
Phương án A44 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A43, trong đó bước gia nhiệt hợp chất có công thức (IV) tạo ra hỗn hợp sản phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) và quy trình bao gồm thêm bước lọc hỗn hợp sản phẩm để tạo ra phần chất rắn và phần dịch lọc bao gồm hợp chất có công thức (I).

Phương án A45 là quy trình theo phương án A44, trong đó hợp chất có công thức (I) được thu hồi từ phần dịch lọc hỗn hợp sản phẩm, và được tinh chế bằng cách rửa bằng dung môi, bằng cách tái kết tinh, hoặc bằng phương pháp sắc ký.

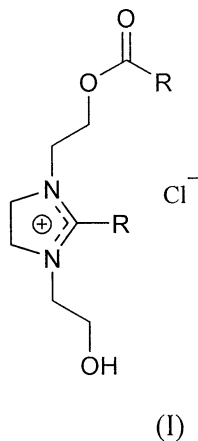
Phương án A46 là quy trình theo phương án A44, trong đó phần dịch lọc hỗn hợp sản phẩm được rửa bằng dung môi để tạo ra huyền phù đặc, và hợp chất sản phẩm có công thức (I) được thu hồi từ huyền phù đặc bằng cách lọc, sản phẩm có độ tinh khiết ít nhất 95%.

Phương án A47 là quy trình theo phương án A44, trong đó phần dịch lọc hỗn hợp sản phẩm được chuyển qua cột silic oxit và hợp chất sản phẩm có công thức (I) được thu hồi, sản phẩm có độ tinh khiết ít nhất 95%.

Phương án A48 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ A1 đến A47, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)-ethyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyethyl)imidazolini clorua (DOTIM):

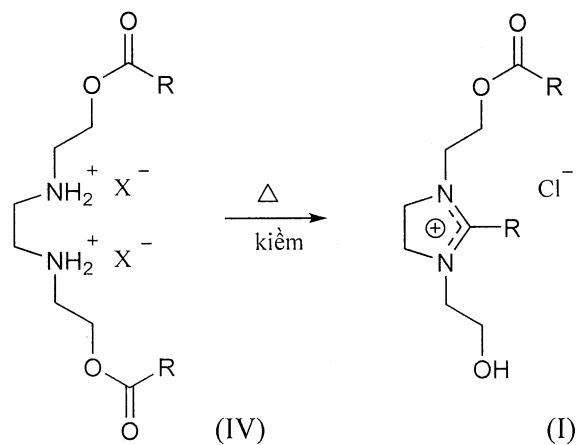


Phương án B1 là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I)



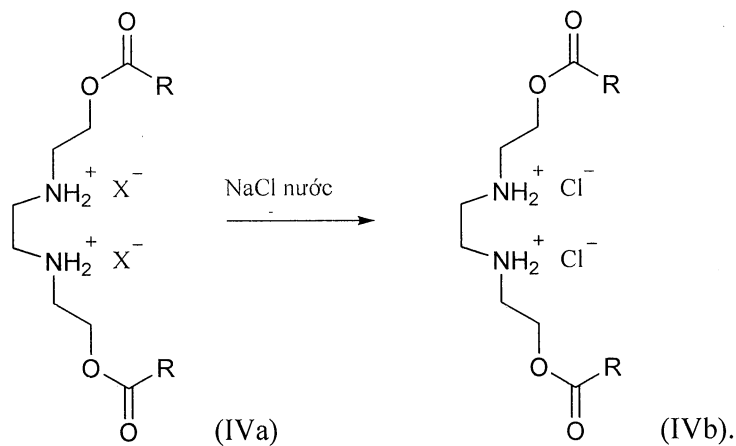
trong đó, R là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no có 11 đến 29 nguyên tử cacbon, quy trình này bao gồm các bước:

gia nhiệt hợp chất có công thức (IV) trong hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi hữu cơ và kiềm để tạo ra hợp chất có công thức (I)



trong đó, R như được xác định trong công thức (I) nêu trên và X là Cl, Br, hoặc I.

Phương án B2 là quy trình của phương án B1, bao gồm thêm bước rửa hợp chất có công thức (IVa), trong đó X không phải là Cl bằng dung dịch nước chứa natri clorua để tạo ra hợp chất có công thức (IVb), và hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức IV(b)



Phương án B3 là quy trình của phương án B1 hoặc B2, trong đó kiềm là kiềm yếu.

Phương án B4 là quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ B1 đến B3, trong đó kiềm là natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, amin bậc ba, hoặc hỗn hợp của chúng.

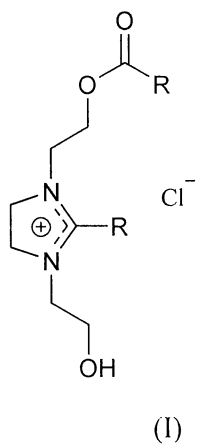
Trong sáng chế này, cụm từ chứa danh từ và các từ "nêu trên", "đã nêu" được dự tính là gồm một hoặc nhiều danh từ tương ứng. Các thuật ngữ "bao gồm", "bao gồm cả" và "có" được dự định có nghĩa là, có thể có các yếu tố bổ sung ngoài các yếu tố được liệt kê.

Dựa vào phân mô tả trên đây, người ta sẽ thấy rằng một số đối tượng theo sáng chế đạt được và các kết quả có lợi khác cũng đạt được.

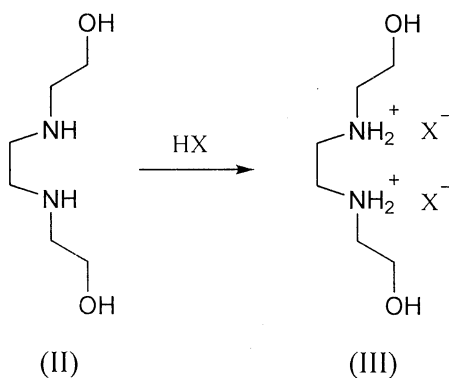
Vì những thay đổi khác nhau có thể được tiến hành trong các thành phần và quy trình ở trên mà không đi trệch ra khỏi phạm vi bảo hộ của sáng chế, dự định rằng, mọi nội dung trong phân mô tả ở trên và được đề cập ở đây sẽ được hiểu là để minh họa và không theo hướng hạn chế.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

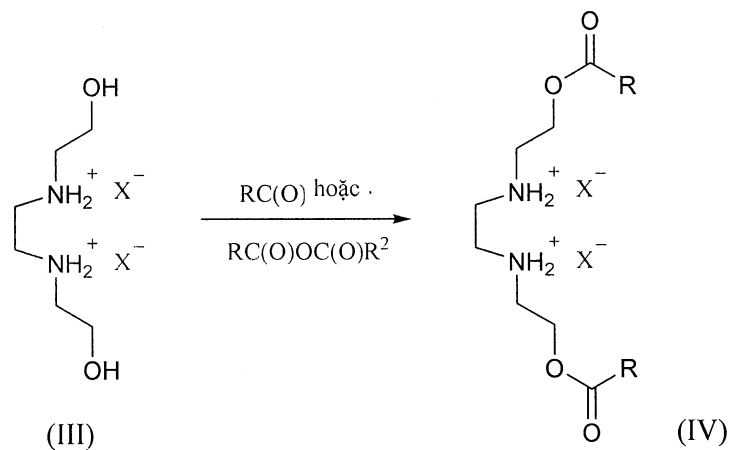
1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



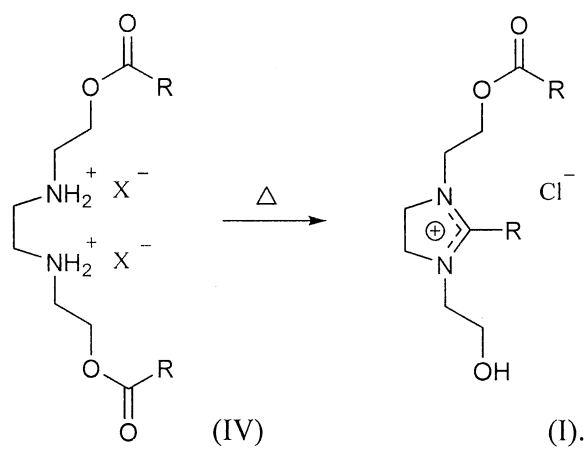
trong đó, R là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no có 11 đến 29 nguyên tử cacbon, quy trình này bao gồm các bước: cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hydro halogenua (HX) để tạo ra hợp chất có công thức (III), trong đó X là Cl, Br, hoặc I;



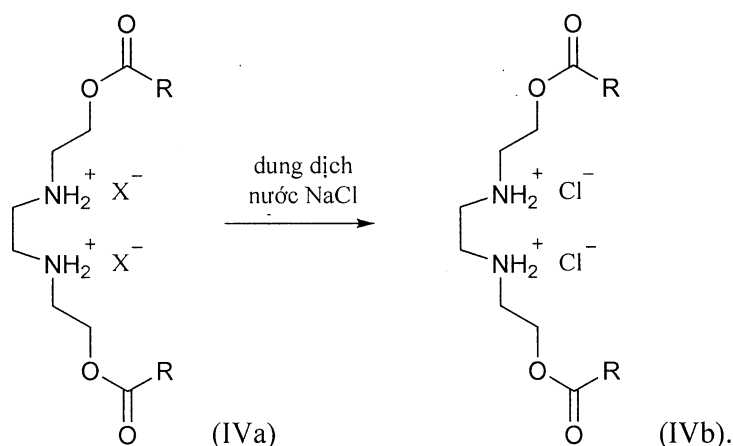
cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với halogenua axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{Y}]$ , trong đó R như được xác định trong công thức (I) nêu trên và trong đó Y được lựa chọn từ nhóm bao gồm Cl, Br, F, và I, hoặc anhydrit axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}^2]$ , trong đó R như được xác định trong công thức (I) nêu trên và  $\text{R}^2$  là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, béo, no hoặc không no có 1 đến 29 nguyên tử cacbon, để tạo ra hợp chất có công thức (IV); và



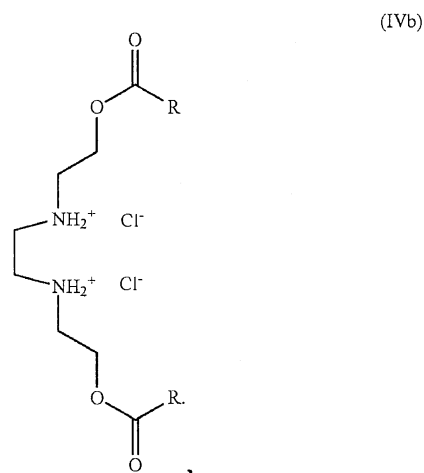
gia nhiệt hợp chất có công thức (IV) để tạo ra hợp chất có công thức (I):



2. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic  $[\text{RC(O)Y}]$ , và X không phải là Cl và hợp chất có công thức (IVa) được tạo ra, quy trình còn bao gồm bước rửa hợp chất có công thức (IVa) bằng dung dịch nước chứa natri clorua để tạo ra hợp chất có công thức (IVb):



3. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}^2]$ , hoặc halogenua axit carboxylic  $[\text{RC}(\text{O})\text{Y}]$  và  $\text{X} = \text{Cl}$  và hợp chất có công thức (IVb) được tạo ra.



4. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic hoặc anhydrit axit carboxylic với sự có mặt của chất xúc tác axit.

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic hoặc anhydrit axit carboxylic với sự có mặt của chất xúc tác axit được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit p-toluen sulfonic, axit benzensulfonic, axit sulfoaxetic, axit phosphorơ, và trichlorua phospho.

6. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (II) được phản ứng với hydro halogenua (HX) trong hỗn hợp phản ứng bao gồm thêm dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm  $\text{C}_2\text{-C}_6$  axit carboxylic,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  nitril, các rượu  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  ete,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alkyl cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

7. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (II) được phản ứng với hydro halogenua HX ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C.

8. Quy trình theo điểm 1, trong đó R<sup>2</sup> là C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

9. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với halogenua axit carboxylic [RC(O)Y], trong đó R là nhóm C<sub>11</sub>-C<sub>29</sub> hydrocarbyl béo, mạch thẳng, và Y là Cl hoặc Br.

10. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic [RC(O)C(O)R<sup>2</sup>], trong đó R là nhóm C<sub>11</sub>-C<sub>29</sub> hydrocarbyl béo mạch thẳng, no hoặc không no và R<sup>2</sup> là nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> hydrocacbyl béo, mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

11. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic [RC(O)OC(O)R<sup>2</sup>], hoặc halogenua axit carboxylic [RC(O)Y] trong hỗn hợp phản ứng bao gồm thêm dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alkyl cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

12. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III) được phản ứng với anhydrit axit carboxylic hoặc halogenua axit carboxylic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C.

13. Quy trình theo điểm 3, trong đó hợp chất có công thức (IV), trong đó X không phải là Cl, được tiếp xúc với dung dịch nước chứa natri clorua để tạo ra hợp chất có công thức (IVb).

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó hợp chất có công thức (IV), trong đó X không phải là Cl, được tiếp xúc với dung dịch nước chứa natri clorua trong hỗn hợp phản ứng bao gồm thêm dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>

ete, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

15. Quy trình theo điểm 14, trong đó hợp chất có công thức (IV), trong đó X không phải là Cl, được tiếp xúc với dung dịch nước chứa natri clorua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C.

16. Quy trình theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức (IVb) được gia nhiệt trong hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> nitril, các rượu C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ete, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkyl axetat, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> keton, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> hydrocacbon béo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocacbon clo hóa, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alkyl cacbonat, sulfolan, dimetyl sulfoxit, toluen, clobenzen và hỗn hợp của chúng.

17. Quy trình theo điểm 16, trong đó hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) bao gồm thêm kiềm yếu được lựa chọn từ nhóm bao gồm natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, amin bậc ba, và hỗn hợp của chúng.

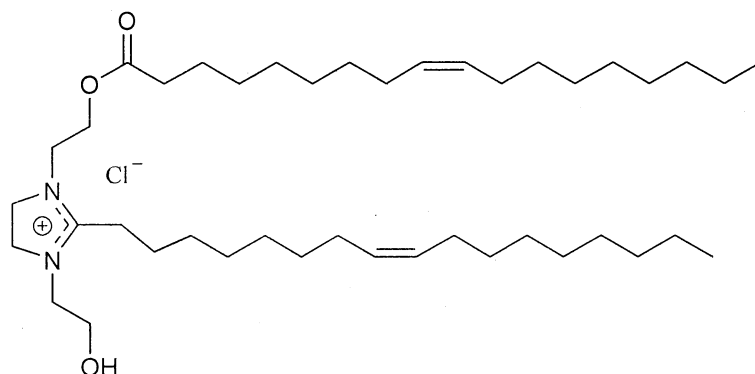
18. Quy trình theo điểm 16, trong đó hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ, bao gồm thêm tác nhân làm khô được lựa chọn từ nhóm bao gồm các rây phân tử, canxi clorua, magie sulfat, natri sulfat, than hoạt tính, và tổ hợp của chúng.

19. Quy trình theo điểm 16, trong đó hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức (IVb) và dung môi hữu cơ được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C.

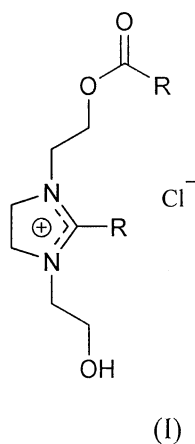
20. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước gia nhiệt hợp chất có công thức (IV) tạo ra hỗn hợp sản phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) và quy trình bao gồm thêm bước lọc hỗn hợp sản phẩm để tạo ra phần chất rắn và phần dịch lọc bao gồm hợp chất có công thức (I).

21. Quy trình theo điểm 20, trong đó hợp chất có công thức (I) được thu hồi từ phần dịch lọc hỗn hợp sản phẩm, và được tinh chế bằng cách rửa bằng dung môi, bằng cách tái kết tinh, hoặc bằng phương pháp sắc ký.

22. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất 1-[2-(9(Z)-octadecenoyloxy)ethyl]-2-(8(Z)-heptadecenyl)-3-(2-hydroxyethyl)imidazolini clorua (DOTIM):

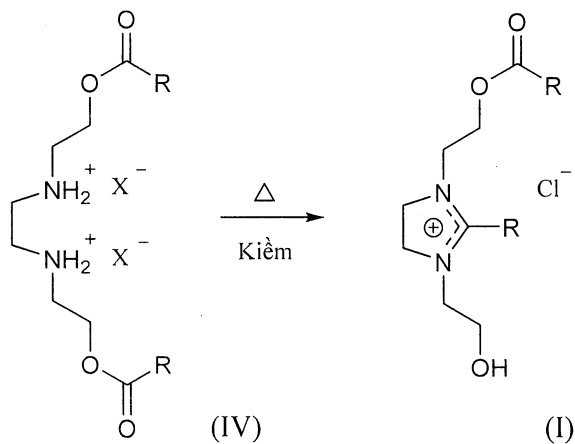


23. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



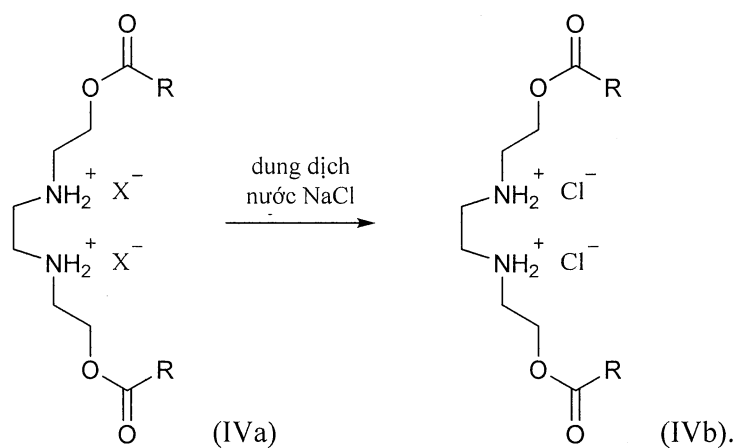
trong đó, R là nhóm hydrocarbyl mạch thẳng, béo, no hoặc không no có 11 đến 29 nguyên tử cacbon, quy trình này bao gồm các bước:

gia nhiệt hợp chất có công thức (IV) trong hỗn hợp phản ứng bao gồm dung môi hữu cơ và kiềm để tạo ra hợp chất có công thức (I):



trong đó, R như được xác định trong công thức (I) nêu trên và X là Cl, Br, hoặc I.

24. Quy trình theo điểm 23, bao gồm thêm bước rửa hợp chất có công thức (IVa), trong đó X không phải là Cl bằng dung dịch nước chứa natri clorua để tạo ra hợp chất có công thức (IVb), và hỗn hợp phản ứng bao gồm hợp chất có công thức IV(b):



25. Quy trình theo điểm 23, trong đó kiềm là kiềm yếu được lựa chọn từ natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, amin bậc ba, hoặc hỗn hợp của chúng.