



(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)



1-0031860

(51)⁷ C07D 211/76; A61P 35/00; C07D
498/04; A61K 31/45; C07C 309/04

(13) B

(21) 1-2015-04679

(22) 09/06/2014

(86) PCT/US2014/041594 09/06/2014

(87) WO 2014/200937 18/12/2014

(30) 61/833,196 10/06/2013 US

(45) 25/05/2022 410

(43) 27/06/2016 339A

(73) AMGEN INC. (US)

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, United States of America

(72) BIO, Matthew (US); CAILLE, Sebastien (US); COCHRAN, Brian (US); FANG, Yuanqing (CN); FOX, Brian, M. (US); LUCAS, Brian, S. (US); MCGEE, Lawrence, R. (US); VOUNATSOS, Filisaty (AU); WIEDEMANN, Sean (US); WORTMAN, Sarah (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT AXIT 2-((3R,5R,6S)-5-(3-CLOPHENYL)-6-(4-CLOPHENYL)-1-((S)-1-(ISOPROPYLSULFONYL)-3-METYLBUTAN-2-YL)-3-METYL-2-OXOPIPERIDIN-3-YL)AXETIC Ở DẠNG TINH THỂ, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic ở dạng tinh thể, các chất trung gian và dược phẩm chứa các hợp chất này. Sáng chế cũng đề xuất quy trình tạo ra hợp chất này cũng như các chất trung gian và quy trình tạo ra các chất trung gian này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất quy trình tạo ra axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (trong bản mô tả này được gọi là “Hợp chất A”) cũng như các chất trung gian và quy trình tạo ra các chất trung gian này. Sáng chế còn đề xuất hợp chất này ở dạng tinh thể và các chất trung gian.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

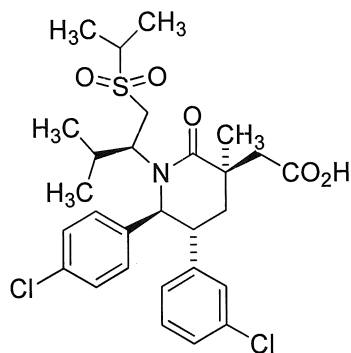
p53 là chất ngăn chặn khối u và yếu tố phiên mã mà đáp ứng áp lực đối với tế bào bằng cách hoạt hóa quá trình phiên mã của nhiều gen liên quan đến việc ngừng chu trình tế bào, làm chết tế bào theo chương trình, lão hóa, và sửa chữa ADN. Không giống như các tế bào bình thường, mà hiếm khi có lý do để hoạt hóa p53, các tế bào của khối u chịu áp lực thường xuyên đối với tế bào do nhiều loại chấn thương khác nhau kể cả hiện tượng giảm oxy huyết và sự hoạt hóa gen gây bệnh ung thư làm chết sơ bộ tế bào theo chương trình. Do đó, có ưu điểm chọn lọc cao đối với việc làm bất hoạt chu trình p53 trong các khối u, và đã có đề xuất rằng việc loại bỏ chức năng p53 có thể là cần thiết để khối u có thể sống sót. Nhằm ủng hộ quan điểm này, ba nhóm nghiên cứu đã sử dụng mô hình chuột để chứng minh rằng sự không có mặt của chức năng p53 là yêu cầu cần để duy trì các khối u đã được hình thành. Khi các nhà nghiên cứu phục hồi chức năng p53 cho các khối u có p53 đã được làm bất hoạt, thì các khối u này thoái triển.

p53 bị bất hoạt do đột biến và/hoặc hao hụt ở 50% u rắn và 10% u lỏng. Các thành viên then chốt khác của chu trình p53 cũng bị thay đổi về mặt di truyền hoặc về mặt ngoại di truyền ở bệnh ung thư. MDM2, là protein gây bệnh ung thư, ức chế chức năng của p53, và nó được hoạt hóa bằng cách khuếch đại gen theo tỷ lệ đã được thông báo là cao đến 10%. Kết quả là, MDM2 bị ức chế bởi chất ngăn chặn khối u khác,

p14ARF. Đã có gợi ý rằng các thay đổi tiếp theo đối với p53 có thể chịu trách nhiệm về việc làm bất hoạt ít nhất một phần chu trình p53 ở các khối u có p53^{WT} (p53 kiểu dại). Để ủng hộ quan điểm này, một số khối u có p53^{WT} dường như thể hiện khả năng làm chết tế bào theo chương trình giảm, mặc dù khả năng của chúng trong việc trải qua hiện tượng ngừng chu trình tế bào không thay đổi. Một chiến lược điều trị ung thư bao gồm việc sử dụng các phân tử nhỏ mà liên kết MDM2 và trung hòa tương tác của MDM2 với p53. MDM2 ức chế hoạt tính của p53 theo ba cơ chế: 1) hoạt động như ligaza của E3 ubiquitin để thúc đẩy sự thoái biến của p53; 2) liên kết với và phong bế miền hoạt hóa phiên mã p53; và 3) kết xuất p53 từ nhân vào tế bào chất. Cả ba cơ chế này sẽ bị phong bế bằng cách trung hòa tương tác MDM2-p53. Cụ thể, cách thức điều trị này có thể được áp dụng cho các khối u có p53^{WT}, và các nghiên cứu với các chất ức chế MDM2 phân tử nhỏ đã làm giảm một cách hứa hẹn mức độ phát triển của khối u cả *in vitro* và *in vivo*. Hơn nữa, ở các bệnh nhân có khối u có p53 bị bất hoạt, việc làm ổn định p53 kiểu dại ở các mô bình thường bằng cách ức chế MDM2 có thể cho phép bảo vệ một cách chọn lọc các mô bình thường khỏi chất độc đối với quá trình gián phân.

Sáng chế đề xuất hợp chất có khả năng ức chế tương tác giữa p53 và MDM2 và hoạt hóa các gen tác động xuôi dòng p53. Như vậy, hợp chất theo sáng chế sẽ là hữu ích trong việc điều trị ung thư, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm virus, bệnh loét và bệnh viêm. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc điều trị các u rắn như: các khối u ở ngực, ruột kết, phổi và tuyến tiền liệt; và các u lỏng như u bạch huyết và bệnh bạch cầu. Thuật ngữ MDM2 được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là protein MDM2 của người và p53 có nghĩa là protein p53 của người. Cần phải lưu ý rằng MDM2 của người còn có thể được gọi là HDM2 hoặc hMDM2.

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic có công thức hóa học sau:

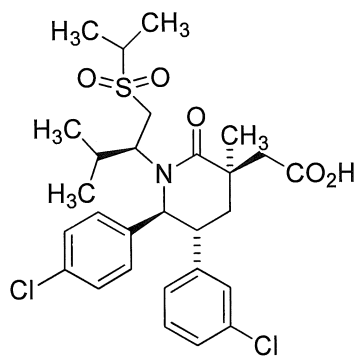


được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2011/153,509 (theo Ví dụ 362). Hợp chất này, là chất ức chế MDM2, hiện đang được khảo sát trong thử nghiệm lâm sàng ở người nhằm để điều trị các bệnh ung thư khác nhau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

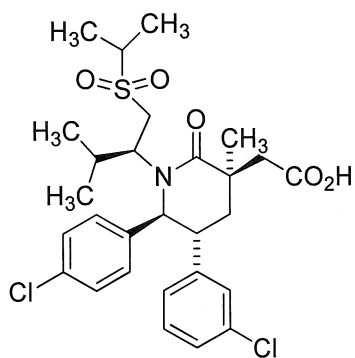
Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình tạo ra hợp chất này cũng như các chất trung gian và quy trình tạo ra các chất trung gian. Sáng chế còn đề xuất hợp chất này ở dạng tinh thể và các chất trung gian.

Theo phương án 1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



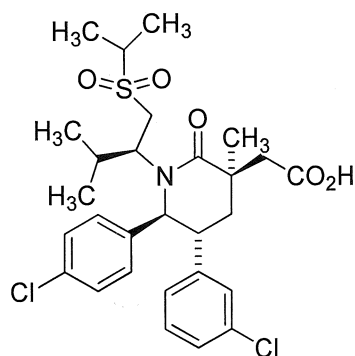
ở dạng tinh thể.

Theo phương án 2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



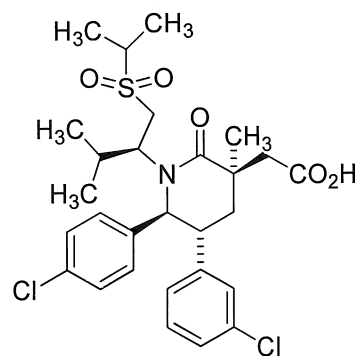
ở dạng tinh thể khan.

Theo phương án 3, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



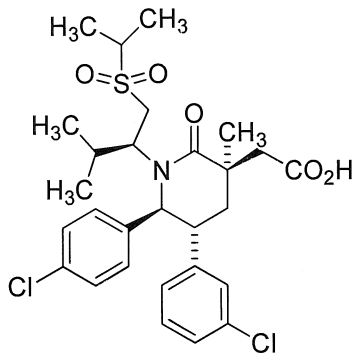
ở dạng tinh thể khan đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2 teta khoảng 11,6 độ, 12,4 độ, 18,6 độ, 19,0 độ, 21,6 độ và 23,6 độ.

Theo phương án 4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



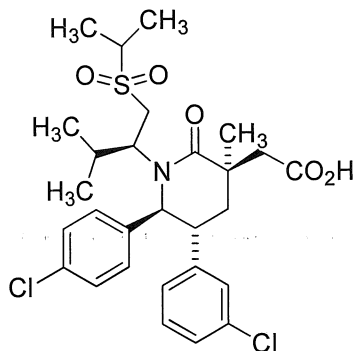
ở dạng tinh thể khan theo điểm 3 yêu cầu bảo hộ có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Hình 1.

Theo phương án 5, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa: hợp chất có công thức



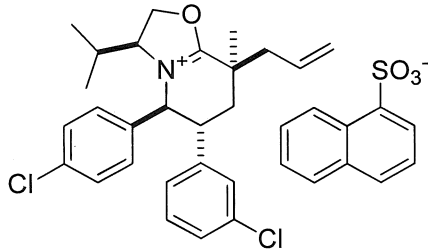
ở dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 4; và tá dược được dụng.

Theo phương án 6, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, u hắc tố, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu sinh tủy xương mãn tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, u bạch huyết tế bào B, u bạch huyết tế bào T, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, u bạch huyết tế bào lông tóc, u bạch huyết Burkett, bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính, bệnh bạch cầu sinh tủy xương mãn tính, bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư đầu và cổ, u nguyên bào đệm, sacôm xương, hoặc sacôm cơ vân, các phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng được phẩm chứa hợp chất có công thức

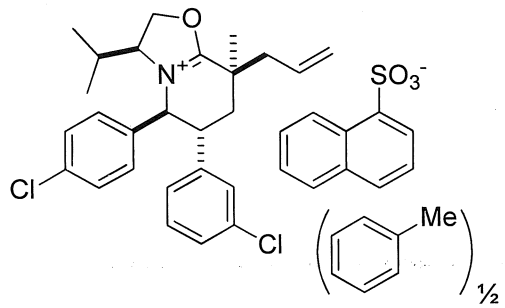


ở dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 4 với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

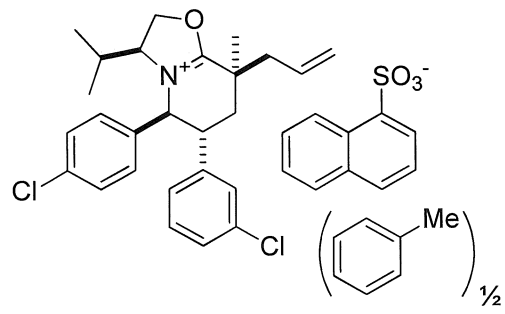
Theo phương án 7, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



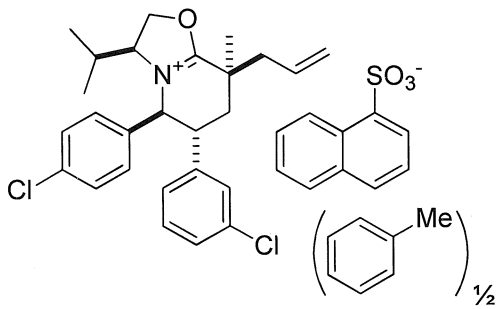
Theo phương án 8, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



Theo phương án 9, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể có công thức

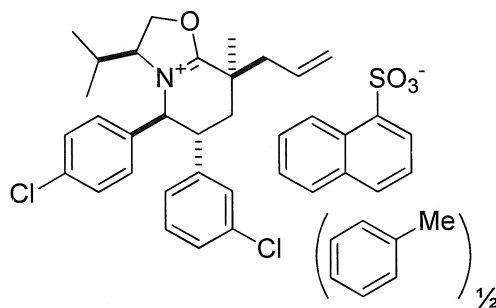


Theo phương án 10, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



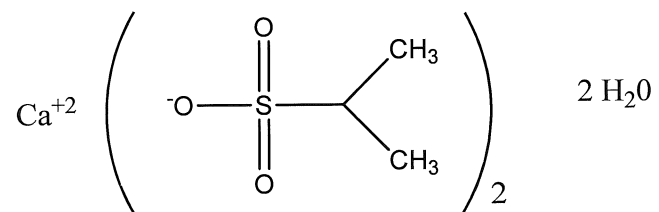
ở dạng tinh thể, đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2 theta khoảng 8,7 độ, 18,5 độ, 22,6 độ và 26,6 độ.

Theo phương án 11, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức

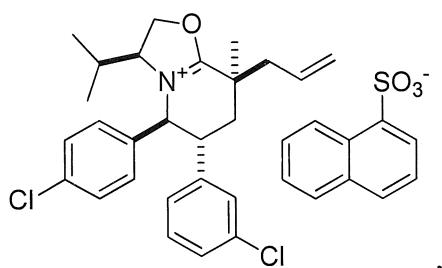


ở dạng tinh thể, theo điểm 10 có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Hình 3.

Theo phương án 12, sáng chế đề xuất hợp chất

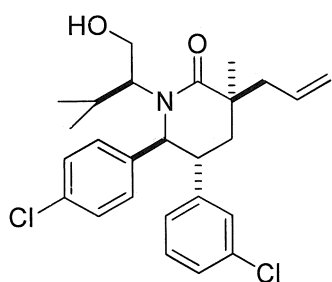


Theo phương án 13, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức

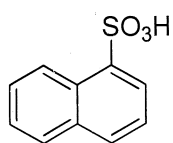


quy trình này bao gồm các bước:

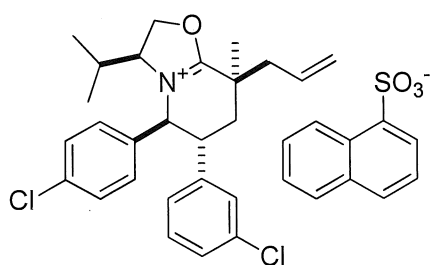
cho hợp chất có công thức



phản ứng với hợp chất có công thức

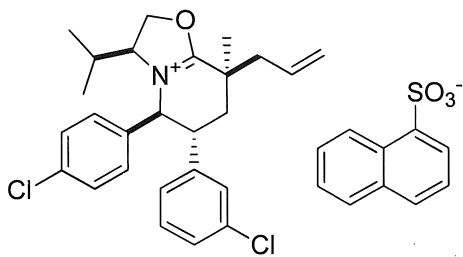


trong các điều kiện loại nước để tạo ra hợp chất có công thức

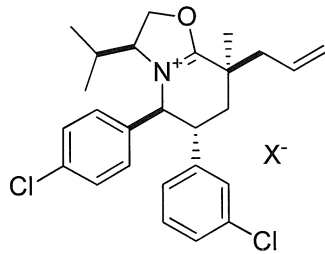


Theo phương án 14, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 13, trong đó các điều kiện loại nước là chưng cất đồng sôi với toluen.

Theo phương án 15, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức

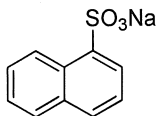


, quy trình này bao gồm bước:

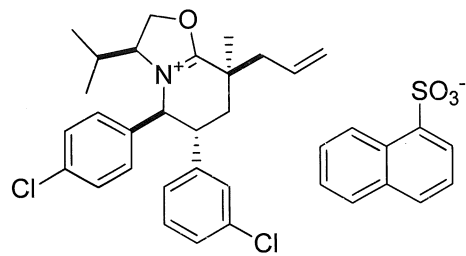


cho hợp chất có công thức

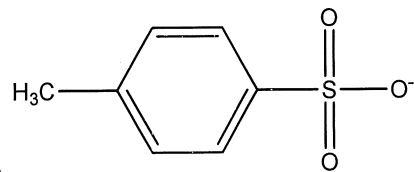
phản ứng với hợp chất có công thức



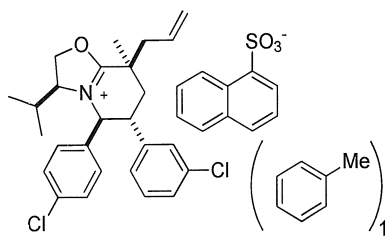
để tạo ra hợp chất có công thức



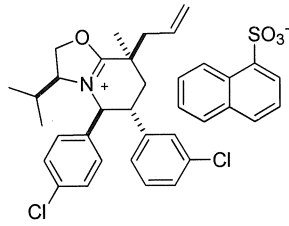
trong đó X là CF_3SO_3^- hoặc hợp chất có công thức



Theo phương án 16, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức

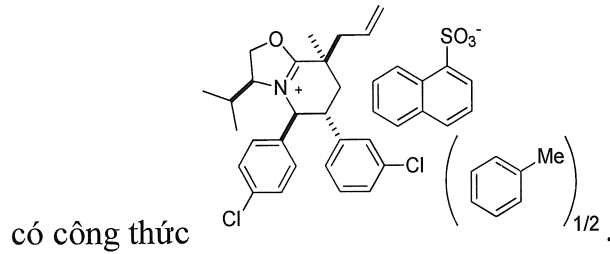


$\left(\text{C}_6\text{H}_5\text{Me} \right)^{1/2}$, quy trình này bao gồm bước:



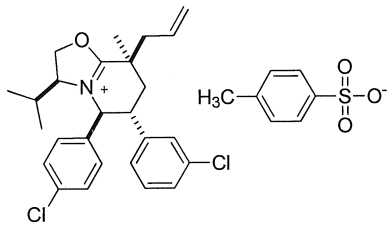
cho hợp chất có công thức

phản ứng với toluen để tạo ra hợp chất



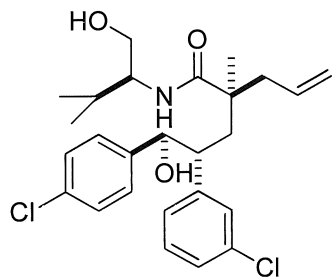
có công thức

Theo phương án 17, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức

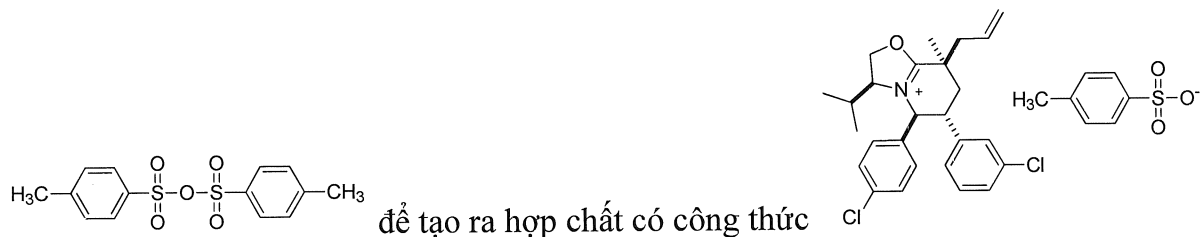


, quy trình này bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức

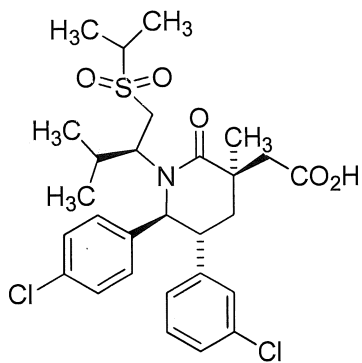


phản ứng với lutidin và hợp chất có công thức

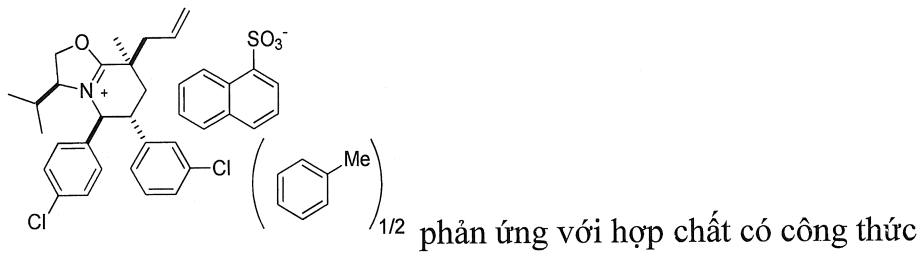


để tạo ra hợp chất có công thức

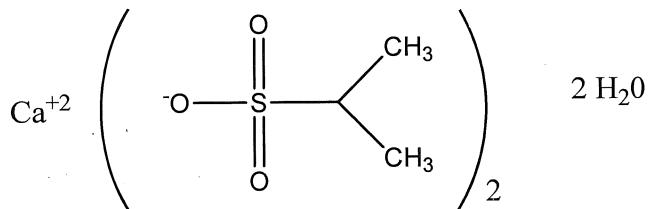
Theo phương án 18, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức



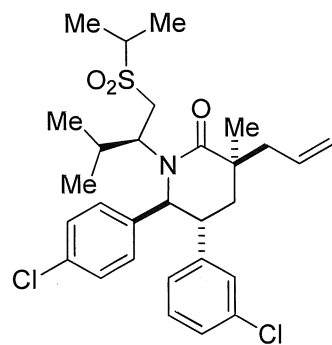
, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức



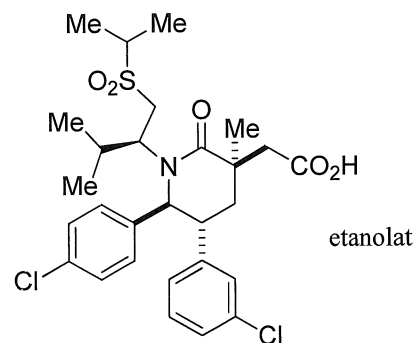
phản ứng với hợp chất có công thức



để tạo ra hợp chất có công thức

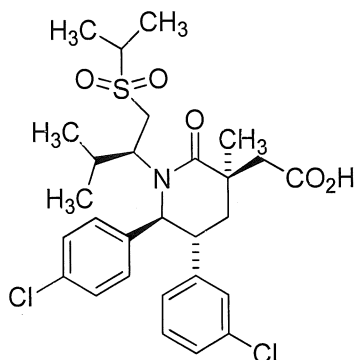


, mà bị oxy hóa thành hợp chất có công thức



etanolat

, mà được chuyển hóa tiếp thành hợp chất có công thức

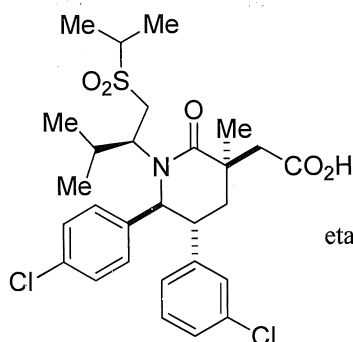


khan

Theo phương án 19, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 18, trong đó bước oxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng ozon.

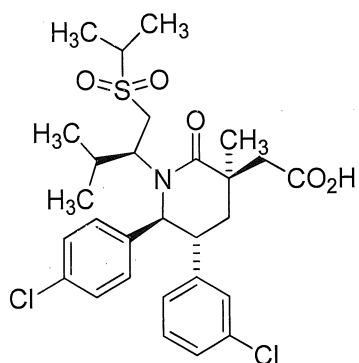
Theo phương án 20, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 18, trong đó bước oxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng ozon, tiếp theo là oxy hóa Pinnick.

Theo phương án 21, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 18, trong đó bước chuyển hóa hợp chất có công thức



etanolat

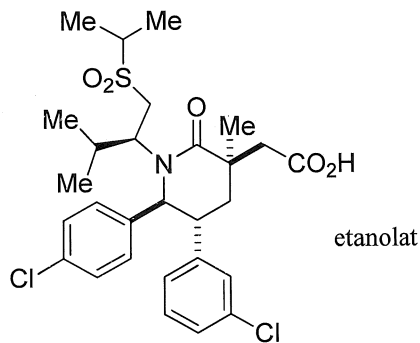
thành hợp chất có công thức



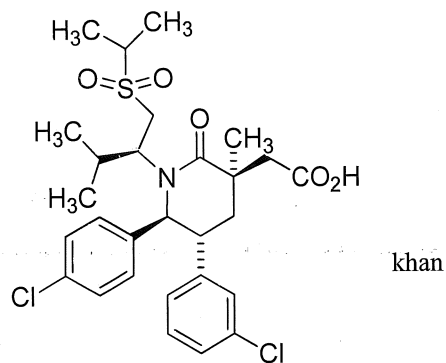
khan

được thực hiện bằng cách sử dụng metanol và nước.

Theo phương án 22, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 18, trong đó bước oxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng ozon, tiếp theo là oxy hóa Pinnick, và bước chuyển hóa hợp chất có công thức

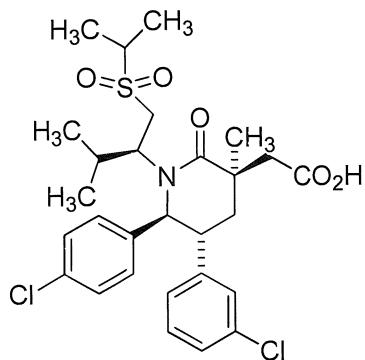


thành hợp chất có công thức

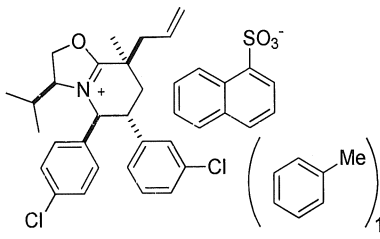


được thực hiện bằng cách sử dụng metanol và nước.

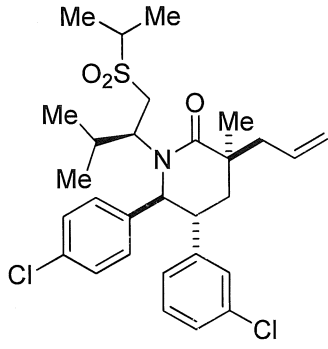
Theo phương án 23, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức



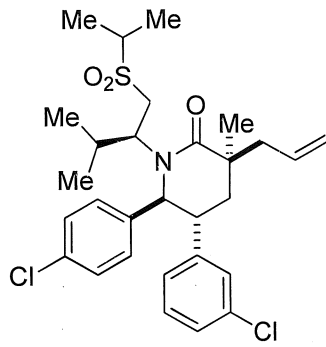
, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức



phản ứng với hợp chất có công thức Me^{I} để tạo

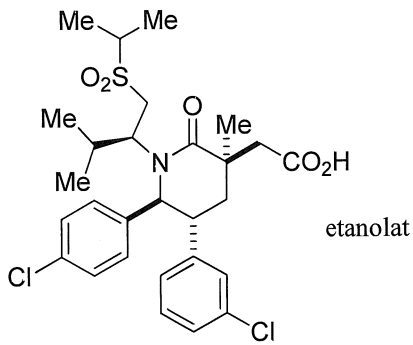


ra hợp chất có công thức

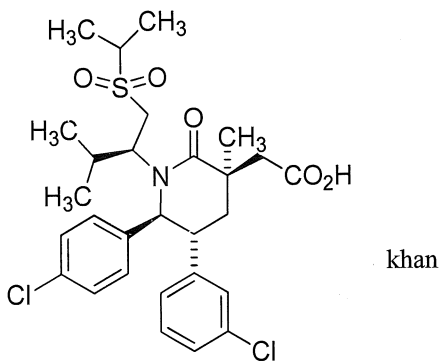


oxy hóa hợp chất có công thức

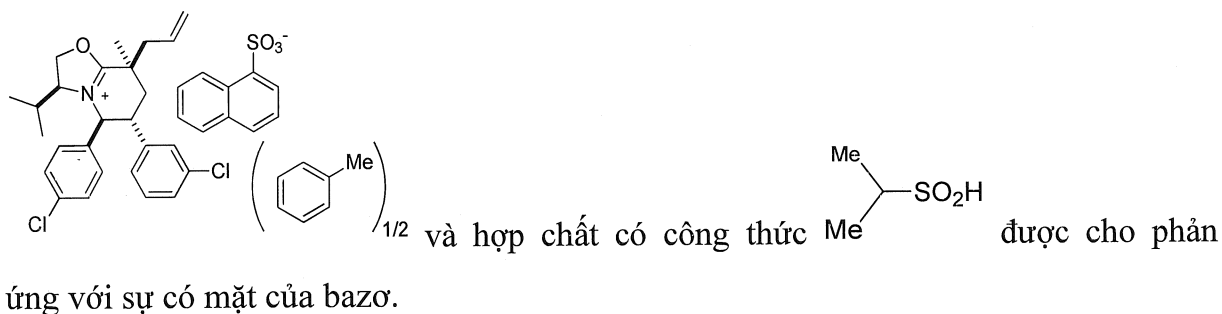
để tạo ra hợp chất có công thức



mà được chuyển hóa tiếp thành hợp chất có công thức



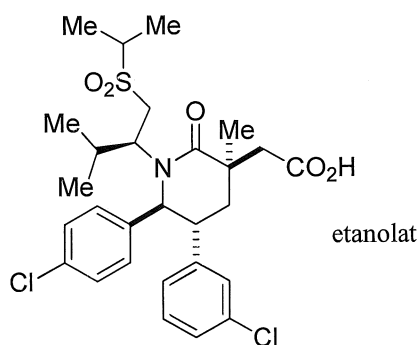
Theo phương án 24, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 23, trong đó hợp chất có công thức



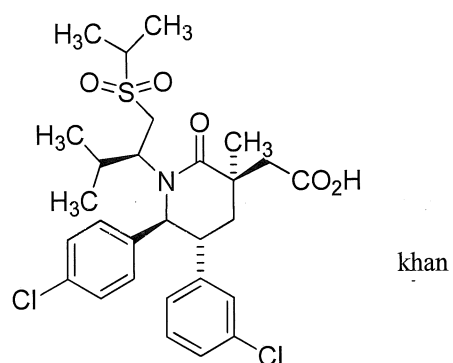
Theo phương án 25, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 24, trong đó bazơ là natri tert-butoxit.

Theo phương án 26, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 23, trong đó bước oxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng RuCl_3 và NaIO_4 .

Theo phương án 27, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 23, trong đó bước chuyển hóa hợp chất có công thức

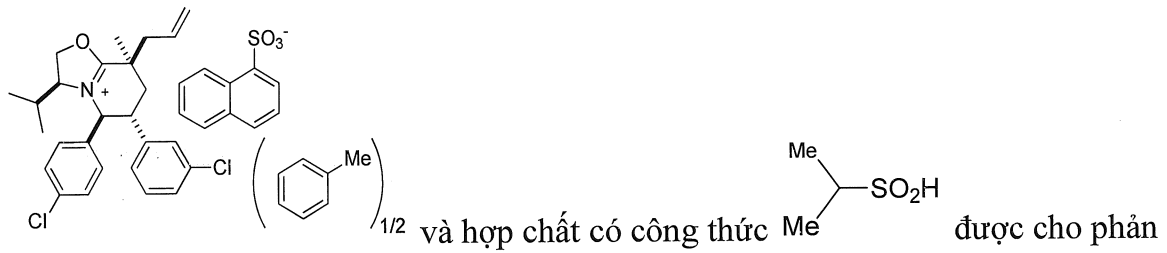


thành hợp chất có công thức



 được thực hiện bằng cách sử dụng metanol và nước.

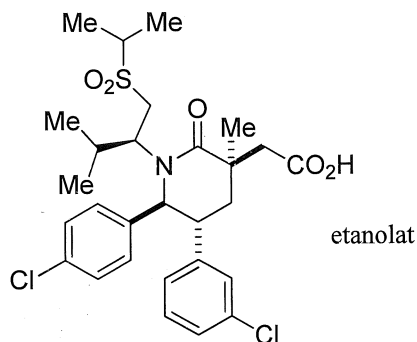
Theo phương án 28, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 23, trong đó hợp chất có công thức



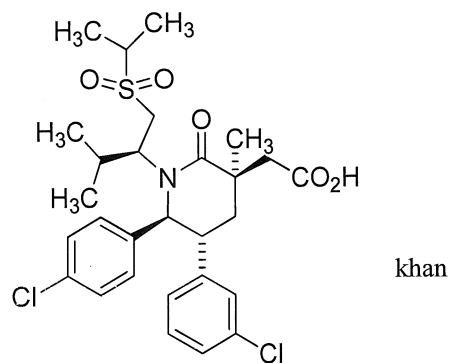
ứng với sự có mặt của bazơ;

bước oxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng RuCl_3 và NaIO_4 ; và

bước chuyển hóa hợp chất có công thức

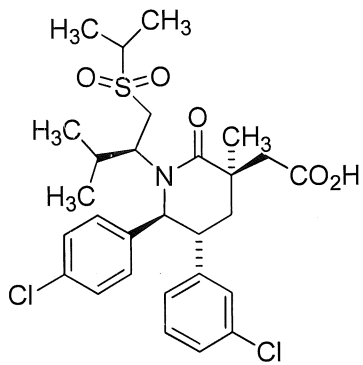


thành hợp chất có công thức

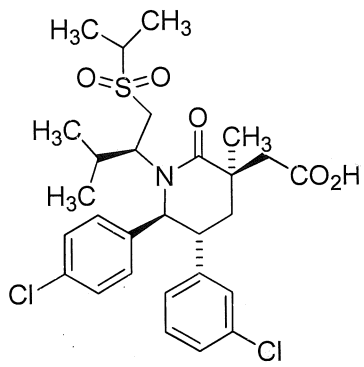


được thực hiện bằng cách sử dụng metanol và nước.

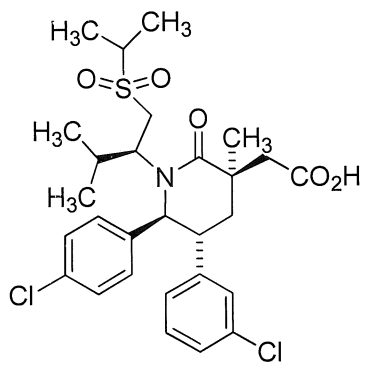
Theo phương án 29, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



Theo phương án 30, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức

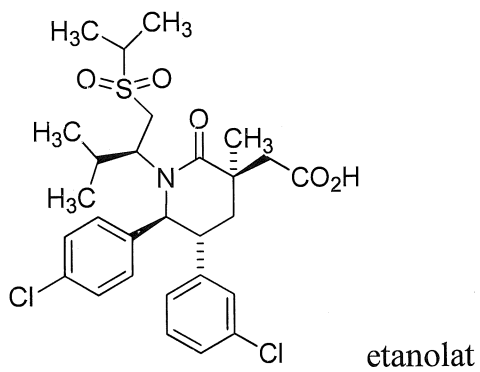


Theo phương án 31, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



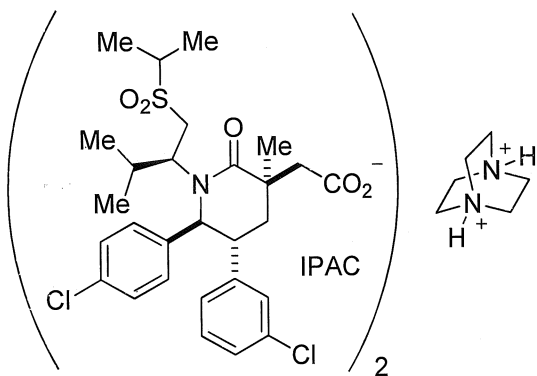
ở dạng tinh thể, đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2 theta khoảng 10,5 độ, 18,2 độ, 20,3 độ, 21 độ, 21,9 độ và 24,2 độ.

Theo phương án 32, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức

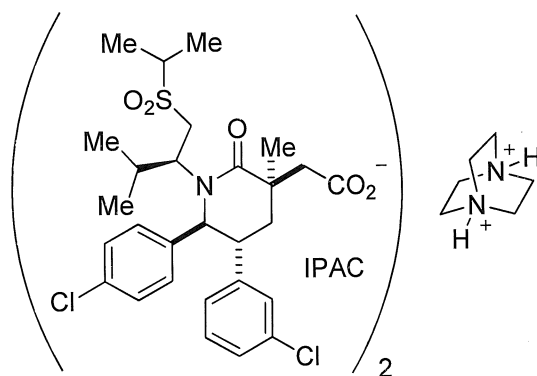


ở dạng tinh thể theo phương án 31 có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Hình 6.

Theo phương án 33, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức

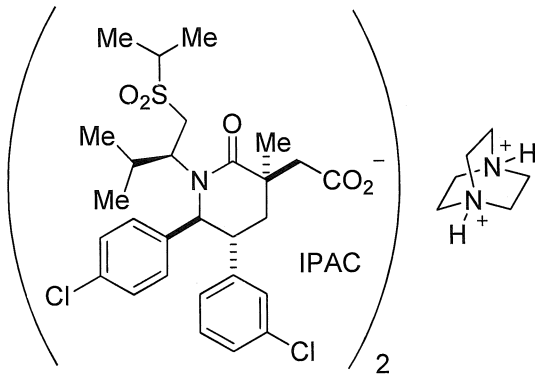


Theo phương án 34, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



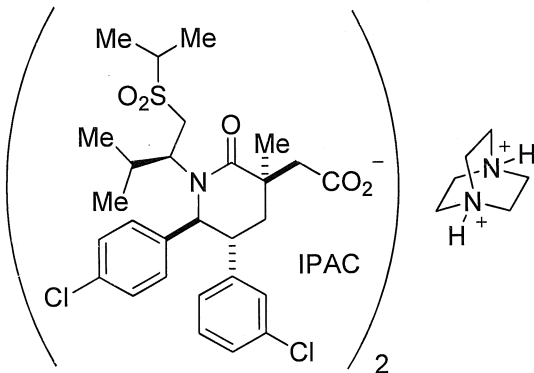
ở dạng tinh thể.

Theo phương án 35, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức



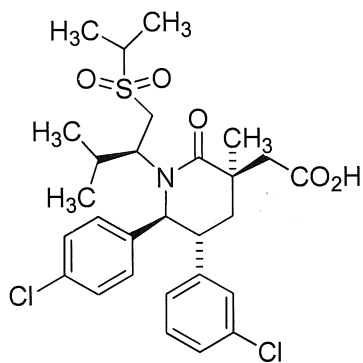
ở dạng tinh thể, đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2 theta khoảng 11,5 độ, 14,3 độ, 15,8 độ, 17,7 độ, 19,5 độ và 20,7 độ.

Theo phương án 36, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức

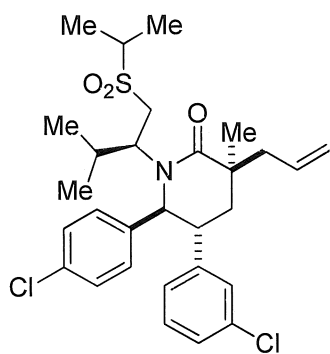


ở dạng tinh thể theo phương án 35 có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Hình 12.

Theo phương án 37, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức

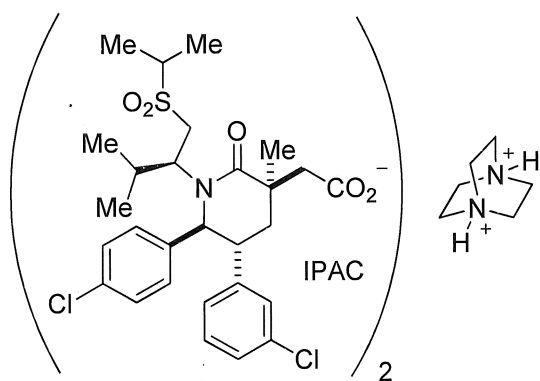


, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức

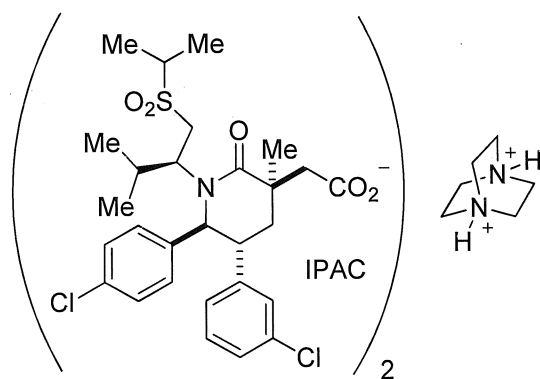


phản ứng với tác nhân oxy hóa và DABCO để tạo ra hợp chất

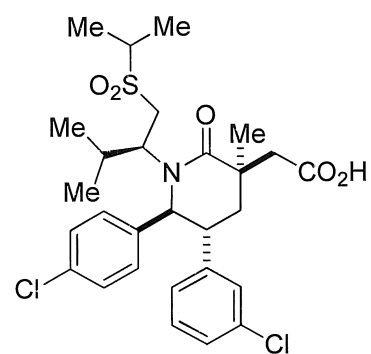
có công thức



và cho hợp chất có công thức



phản ứng với axit để tạo ra hợp chất có công thức



Theo phương án 38, sáng chế đề xuất quy trình theo phương án 37, trong đó tác nhân oxy hóa là ozon và axit là axit clohydric.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1. Mẫu XRPD của hợp chất A ở dạng tinh thể khan

Hình 2. Mẫu XRPD của hợp chất A ở dạng vô định hình

Hình 3. Mẫu XRPD của (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium naphthalen-1-sulfonat, hemi-toluen solvat ở dạng tinh thể

Hình 4. Mẫu XRPD của hợp chất A ở dạng tinh thể 1

Hình 5. Mẫu XRPD của hợp chất A ở dạng tinh thể 2

Hình 6. Mẫu XRPD của hợp chất A etanolat (etanol solvat)

Hình 7. Mẫu XRPD của hợp chất A propanol solvat

Hình 8. Đường cong DSC của hợp chất A ở dạng tinh thể khan

Hình 9. Đường cong DSC của hợp chất A ở dạng vô định hình

Hình 10. Đường cong DSC của (3*S*, 5*S*, 6*R*, 8*S*)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium naphthalen-1-sulfonat, hemi-toluen solvat ở dạng tinh thể

Hình 11. Đường cong DSC của hợp chất A etanolat

Hình 12. Mẫu XRPD của hợp chất A ở dạng muối DABCO

Hình 13. Đường cong DSC của hợp chất A ở dạng muối DABCO.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình tạo ra axit 2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)-

axetic (trong bản mô tả này được gọi là “Hợp chất A”) cũng như các chất trung gian và quy trình tạo ra các chất trung gian này. Sáng chế còn đề xuất hợp chất này ở dạng tinh thể và các chất trung gian.

Thuật ngữ "chứa" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa kết thúc mở, bao gồm thành phần đã được chỉ ra nhưng không loại trừ các thành phần khác.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng của hợp chất hoặc hỗn hợp gồm các hợp chất có tác dụng điều trị bệnh mà làm giảm, làm thuyên giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, hoặc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự bắt đầu của một trong số nhiều triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể.

Các thuật ngữ "bệnh nhân" và “đối tượng” có thể được dùng thay thế nhau và có nghĩa là động vật, như chó, mèo, bò, ngựa, cừu và người. Các bệnh nhân cụ thể là các động vật có vú. Thuật ngữ bệnh nhân bao gồm cả giống đực và giống cái.

Thuật ngữ "được dụng" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là hợp chất được đề cập, như hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của hợp chất này, hoặc chế phẩm chứa hợp chất này, hoặc tá dược cụ thể, là thích hợp để cho bệnh nhân dùng.

Các thuật ngữ "điều trị bệnh", "điều trị" hoặc "việc điều trị" và các thuật ngữ tương tự bao gồm việc điều trị mang tính phòng ngừa (ví dụ, phòng bệnh) và điều trị làm thuyên giảm bệnh.

Thuật ngữ “tá dược” có nghĩa là chất phụ gia, chất mang, chất pha loãng, tá dược được dụng bất kỳ, hoặc thành phần khác, ngoài thành phần dược chất (active pharmaceutical ingredient - API), mà thường được đưa vào để bào chế và/hoặc để cho bệnh nhân dùng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được cho bệnh nhân dùng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Hợp chất này có thể được dùng riêng rẽ hoặc làm một phần của dược phẩm hoặc chế phẩm dược dụng. Ngoài ra, hợp chất này hoặc các dược phẩm có thể được dùng toàn bộ một lần, ví dụ, bằng cách tiêm liều cao, nhiều lần, như theo đợt

dùng viên nén, hoặc phân phối hầu như đều trong một khoảng thời gian, ví dụ, bằng cách áp dụng cách cách phân phối qua da. Cũng cần phải lưu ý rằng liều dùng của hợp chất này có thể được thay đổi sau một khoảng thời gian.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, còn có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất/tác nhân bổ sung có dược tính. Cần phải lưu ý rằng các dược chất/các tác nhân bổ sung có dược tính có thể là các phân tử hóa học nhỏ thông thường hoặc có thể là các đại phân tử như các protein, các kháng thể, các kháng thể peptit, ADN, ARN hoặc các phần của các đại phân tử này.

Nếu bệnh nhân sẽ nhận hoặc đang nhận nhiều dược chất, thì các hợp chất này có thể được dùng đồng thời, hoặc lần lượt. Ví dụ, trong trường hợp viên nén, các hoạt chất có thể được tìm thấy trong một viên nén hoặc trong các viên nén riêng rẽ, mà có thể được dùng một lần hoặc lần lượt theo trình tự bất kỳ. Ngoài ra, cần phải nhận thấy rằng các dược phẩm có thể ở các dạng khác nhau. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có thể được phân phối thông qua viên nén, trong khi hợp chất khác được dùng bằng cách tiêm hoặc qua đường miệng ở dạng siro. Tất cả các dạng kết hợp, các phương pháp phân phối và trình tự dùng đều được dự định theo sáng chế.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" có nghĩa là tình trạng sinh lý ở các động vật có vú mà được đặc trưng bởi hiện tượng sinh trưởng tế bào mất kiểm soát. Các nhóm bệnh ung thư chính bao gồm bệnh ung thư biểu mô, u bạch huyết, sácôm, và u nguyên bào.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư. Các phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng hợp chất này, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị các khối u. Các phương pháp điều trị khối u bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng hợp chất này, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm dùng để điều trị tình trạng bệnh lý như bệnh ung thư.

Bệnh ung thư mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô như bệnh ung thư bàng quang, vú, ruột kết, trực tràng, thận, gan, phổi (bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ), thực quản, túi mật, buồng trứng, tụy, dạ dày, cổ tử cung, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, và da (kể cả bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy); u sinh huyết thuộc dòng bạch huyết (kể cả bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu sinh tủy xương mãn tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, u bạch huyết tế bào B, u bạch huyết tế bào T, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, u bạch huyết tế bào lông tóc và u bạch huyết Burkett); u sinh huyết thuộc dòng tủy (kể cả bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính và bệnh bạch cầu sinh tủy xương mãn tính, hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu tiền tủy bào); các loại u có nguồn gốc trung mô (kể cả sacôm sợi và sacôm cơ vân, và các loại sacôm khác, ví dụ, mô mềm và xương); các loại u của hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên (kể cả u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm và u bao sợi thần kinh); và các u khác (kể cả u hắc tố, u tinh hoàn, u biểu mô quai, sacôm xương, bệnh da sừng hóa sắc tố, u gai sừng, bệnh ung thư nang tuyến giáp và sacôm Kaposi). Các bệnh ung thư khác mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư đầu và cổ, u nguyên bào đệm, bệnh cổ chướng ác tính, và các bệnh ung thư sinh huyết.

Các bệnh ung thư cụ thể mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm sacôm mô mềm, bệnh ung thư xương như sacôm xương, các khối u ở vú, bệnh ung thư bàng quang, hội chứng Li-Fraumeni, các khối u não, sacôm cơ vân, bệnh ung thư biểu mô vò thượng thận, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, và bệnh bạch cầu sản sinh tủy xương cấp tính (acute myelogenous leukemia - AML).

Theo một phương án cụ thể của sáng chế liên quan đến việc điều trị các bệnh ung thư, bệnh ung thư được xác định là p53 kiểu dại (p53^{WT}). Theo phương án cụ thể khác, bệnh ung thư được xác định là p53^{WT} và đột biến CDKN2A. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc chẩn đoán để xác định bệnh nhân nào cần phải dùng hợp

chất theo sáng chế. Ví dụ, mẫu tế bào ung thư của bệnh nhân có thể được lấy và phân tích để xác định tình trạng của tế bào ung thư liên quan đến p53 và/hoặc CDKN2A. Theo một khía cạnh, bệnh nhân mắc bệnh ung thư thuộc dạng p53^{WT} sẽ được chọn để điều trị hơn so với các bệnh nhân mắc bệnh ung thư mà bị đột biến liên quan đến p53. Theo khía cạnh khác, bệnh nhân mắc bệnh ung thư mà thuộc cả dạng p53^{WT} và có protein CDKN2A đột biến được chọn trước các bệnh nhân không có các đặc tính này. Việc lấy tế bào ung thư để phân tích là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thuật ngữ “p53^{WT}” có nghĩa là protein được ghi mã bởi trình tự ADN hệ gen số NC_000017 phiên bản 9 (7512445..7531642) (do GenBank cung cấp); protein được ghi mã bởi trình tự ADN bổ trợ số NM_000546 (do GenBank cung cấp); hoặc protein có trình tự GenBank số NP_000537.3. Thuật ngữ “thể đột biến CDKN2A” có nghĩa là protein CDKN2A không ở kiểu dại. Thuật ngữ “CDKN2A kiểu dại” có nghĩa là protein được ghi mã bởi trình tự ADN hệ gen số 9:21957751-21984490 (Ensembl ID); protein được ghi mã bởi trình tự ADN bổ trợ số NM_000077 (GenBank) hoặc NM_058195 9GenBank) hoặc; hoặc protein có trình tự GenBank số NP_000068 hoặc NP_478102.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều dược chất mà là chất ức chế protein trong chu trình phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K). Việc kết hợp các hợp chất theo sáng chế cùng với các chất ức chế protein trong chu trình PI3K đã thể hiện tác dụng hiệp đồng trong các thử nghiệm về sự sinh trưởng tế bào ung thư, kể cả hiện tượng làm chết tế bào theo chương trình và diệt tế bào ở mức cao hơn. Các ví dụ về protein trong chu trình PI3K bao gồm PI3K, mTOR và PKB (còn được gọi là Akt). Protein PI3K tồn tại ở vài dạng đồng chức năng bao gồm α , β , δ , hoặc γ . Dự định rằng chất ức chế PI3K mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể có tính chọn lọc đối với một hoặc nhiều dạng đồng chức năng. Thuật ngữ có tính chọn lọc có nghĩa là các hợp chất ức chế một hoặc nhiều dạng đồng chức năng hơn các dạng đồng chức năng khác. Mức độ chọn lọc là khái niệm đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được đo theo hoạt tính đã biết trong các thử nghiệm *in vitro* hoặc các thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Mức độ chọn lọc được ưu tiên bao gồm mức độ chọn lọc

mạnh hơn 2 lần, tốt hơn là 10 lần, hoặc tốt hơn nữa là 100 lần đối với một hoặc nhiều dạng đồng chức năng mạnh hơn so với các dạng đồng chức năng khác. Theo một khía cạnh, các chất ức chế PI3K mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc PI3K α . Theo khía cạnh khác, hợp chất này là chất ức chế chọn lọc PI3K δ .

Các ví dụ về chất ức chế PI3K mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đã được bộc lộ trong các tài liệu sau: công bố đơn PCT số WO2010/151791; công bố đơn PCT số WO2010/151737; công bố đơn PCT số WO2010/151735; công bố đơn PCT số WO2010/151740; công bố đơn PCT số WO2008/118455; công bố đơn PCT số WO2008/118454; công bố đơn PCT số WO2008/118468; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20100331293; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20100331306; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20090023761; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20090030002; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20090137581; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2009/0054405; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số U.S. 2009/0163489; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2010/0273764; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số U.S. 2011/0092504; hoặc công bố đơn PCT số WO2010/108074.

Các hợp chất mà ức chế cả PI3K và mTOR (các chất ức chế kép) là đã biết. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng các chất ức chế kép PI3K và mTOR để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

mTOR là protein sinh ra trong chu trình PI3K. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất ức chế mTOR kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Các chất ức chế mTOR mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đã được bộc lộ các tài liệu sau: công bố đơn PCT số WO2010/132598 hoặc công bố đơn PCT số WO2010/096314.

PKB (Akt) cũng là protein sinh ra trong chu trình PI3K. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất ức chế mTOR kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Các chất ức chế PKB mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đã được bộc lộ các tài liệu sau: patent Mỹ số 7,354,944; patent Mỹ số 7,700,636; patent Mỹ số 7,919,514; patent Mỹ số 7,514,566; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2009/0270445 A1; patent Mỹ số 7,919,504; patent Mỹ số 7,897,619; hoặc công bố đơn PCT số WO 2010/083246 A1.

Các cách kết hợp theo sáng chế còn có thể được sử dụng cùng với việc xạ trị, điều trị bằng hormon, phẫu thuật và liệu pháp miễn dịch, mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Vì theo một khía cạnh sáng chế dự tính việc điều trị bệnh/tình trạng bệnh lý bằng cách kết hợp các dược chất mà có thể được dùng riêng rẽ, sáng chế còn đề xuất việc kết hợp các dược phẩm riêng rẽ ở dạng kit. Kit này bao gồm hai dược phẩm riêng rẽ: hợp chất theo sáng chế, và dược chất thứ hai. Kit này là một vật chứa để chứa các dược phẩm riêng rẽ như bình được phân chia hoặc gói bằng lá kim loại được phân chia. Các ví dụ khác về vật chứa bao gồm bơm tiêm, hộp và túi. Thông thường, kit có hướng dẫn sử dụng các thành phần riêng rẽ. Dạng kit là đặc biệt có lợi khi các thành phần riêng rẽ được ưu tiên dùng ở các dạng liều khác nhau (ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), dùng với khoảng cách thời gian khác nhau giữa các liều, hoặc khi thầy thuốc kê đơn hoặc bác sỹ thú y muốn chuẩn độ từng thành phần của hỗn hợp này.

Một ví dụ về kit này được gọi là gói vỉ thuốc. Gói vỉ thuốc đã được biết đến trong ngành công nghiệp bao gói và được sử dụng rộng rãi cho việc bao gói các dạng dược phẩm liều đơn vị (viên nén, viên nang, và dạng tương tự). Gói vỉ thuốc thường được cấu thành bởi tấm vật liệu tương đối cứng phủ bằng lá vật liệu, tốt hơn là vật liệu dẻo trong suốt. Trong quá trình bao gói, các chỗ lõm được tạo ra trên tấm lá vật liệu dẻo này. Các chỗ lõm này có kích thước và hình dáng của viên nén hoặc viên nang cần được bao gói. Tiếp theo, viên nén hoặc viên nang được đặt vào trong chỗ lõm này và tấm vật liệu tương đối cứng được dán kín vào lá vật liệu dẻo trên bề mặt của lá này mà ngược với hướng tạo các chỗ lõm. Kết quả là, viên nén hoặc viên nang được bao kín trong chỗ lõm giữa lá vật liệu dẻo và tấm này. Tốt hơn, nếu tấm này có độ cứng sao cho viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra khỏi gói vỉ thuốc bằng cách tác dụng

lực bằng tay lên chỗ lõm nhờ đó tạo ra được lỗ hồng trên tấm cứng ở chỗ vết lõm. Sau đó, viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra qua lỗ hồng đó.

Có thể muốn tạo ra chi tiết hỗ trợ nhớ trên kit này, ví dụ, ở dạng con số bên cạnh viên nén hoặc viên nang, theo đó con số này tương ứng với ngày theo lịch trình mà viên nén hoặc viên nang đã được chỉ rõ đó cần được dùng. Ví dụ khác về chi tiết hỗ trợ nhớ này là lịch in lên bì, ví dụ, như sau "Tuần thứ nhất, Thứ hai, Thứ ba, . . . v.v. . . . Tuần thứ hai, Thứ hai, Thứ ba, . . . " v.v.. Các phương án khác cho chi tiết hỗ trợ nhớ sẽ dễ dàng được nhận ra. "Liều hằng ngày" có thể là một viên nén hoặc một viên nang hoặc vài viên tròn hoặc vài viên nang để được dùng vào ngày nhất định. Ngoài ra, liều hằng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể là một viên nén hoặc một viên nang, trong khi liều hằng ngày của hợp chất thứ hai có thể là vài viên nén hoặc vài viên nang và ngược lại. Chi tiết hỗ trợ nhớ cần thể hiện điều này và hỗ trợ trong việc dùng đúng các hoạt chất.

Theo khía cạnh cụ thể khác, sáng chế đề xuất bộ phận đóng được thiết kế để phân phối liều hằng ngày vào thời điểm theo trình tự mục đích sử dụng dự kiến của chúng. Tốt hơn, nếu bộ phận đóng này có lắp chi tiết hỗ trợ nhớ, để tạo điều kiện thuận lợi hơn nữa cho việc tuân thủ lịch trình. Ví dụ về chi tiết hỗ trợ nhớ này là bộ đếm cơ mà biểu thị số lượng liều hằng ngày đã được phân phối. Ví dụ khác về chi tiết hỗ trợ nhớ này là bộ nhớ vi chip hoạt động bằng pin liên hợp với bộ đọc tinh thể lỏng, hoặc tín hiệu nhắc bằng âm thanh mà, ví dụ, đọc ra ngày đã dùng liều hằng ngày cuối cùng và/hoặc nhắc ngày cần dùng liều tiếp theo.

Hợp chất theo sáng chế và các dược chất khác, nếu muốn, có thể được cho bệnh nhân dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, (ví dụ, qua đường tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc dưới da) trong bể não, trong âm đạo, trong khoang màng bụng, trong bàng quang, tại chỗ (ví dụ, các loại bột, dầu bôi hoặc thuốc nhỏ giọt), hoặc ở dạng đặt trong má hoặc xịt mũi. Tất cả các phương pháp mà dược người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này áp dụng để dùng dược chất đều được dự định theo sáng chế.

Các dược phẩm thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm dung dịch, thể phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước chấp nhận được về mặt sinh lý, và bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc thể phân tán vô trùng để tiêm truyền. Các ví dụ về các chất mang, các chất pha loãng, các dung môi, hoặc các chất dẫn chứa nước hoặc không chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxerol, và các chất tương tự), hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu) và các este hữu cơ dùng để tiêm được như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt theo yêu cầu trong trường hợp thể phân tán, và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược như chất bảo quản, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa, và tác nhân phân tán. Nhiễm tạp vi sinh có thể được ngăn ngừa bằng cách bổ sung tác nhân diệt vi khuẩn và tác nhân diệt nấm khác nhau vào, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể muốn đưa các chất đẳng trương, ví dụ, đường, natri clorua, và các chất tương tự vào dược phẩm này. Tác dụng hấp thụ kéo dài của các dược phẩm tiêm truyền có thể đạt được bằng cách sử dụng các tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, bột, và hạt. Ở các dạng liều rắn này, hoạt chất được trộn lẫn với ít nhất một tá dược (hoặc chất mang) trợ thông thường như natri xitrat hoặc đicacxi phosphat hoặc (a) chất độn không giãn nở hoặc chất độn giãn nở, ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, manitol, và axit silixic; (b) chất kết dính, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza, và acacia; (c) chất tẩm ướt, ví dụ, glyxerol; (d) chất gây rã, ví dụ, aga-aga, canxi cacbonat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, các phức silicat nhất định, và natri cacbonat; (e) chất làm chậm quá trình hòa tan, ví dụ, parafin; (f) các chất thúc đẩy sự hấp thụ, ví dụ, các hợp chất amoni bậc bốn; (g) các tác nhân thẩm ướt, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat; (h) các chất hấp phụ, ví dụ, cao lanh và bentonit; và (i) các chất làm trơn, ví dụ, talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp

viên nang, và viên nén, các dạng liều còn có thể chứa chất đệm. Các thành phần rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được dùng làm chất độn trong viên nang gelatin nhồi cứng và mềm bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa, cũng như polyetylen glycol có phân tử lượng cao, và các chất tương tự.

Các dạng liều rắn như viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt có thể được bào chế với lớp bao và lớp vỏ, như lớp bao tan trong ruột và các dạng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng còn có thể chứa các chất cản quang, và cũng có thể thuộc loại dược phẩm mà giải phóng hoạt chất hoặc hợp chất ở phần nhất định của đường dạ dày-ruột theo cách chậm. Các ví dụ về thành phần đưa vào mà có thể được sử dụng là các chất polyme và các loại sáp. Hoạt chất cũng có thể ở dạng bao vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Các dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, siro, và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hoạt chất, dạng liều lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường được dùng trong lĩnh vực kỹ thuật này, như nước hoặc các dung môi khác, tác nhân hòa tan và chất nhũ hóa, ví dụ, rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, dầu, cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu, và dầu hạt vừng, glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan, hoặc hỗn hợp gồm các chất này, và các chất tương tự.

Bên cạnh các chất pha loãng trợ như vậy, dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược, như tác nhân thẩm ướt, tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất điều vị, và chất tạo mùi thơm. Ngoài hoạt chất, các huyền phù có thể chứa các tác nhân tạo huyền phù, ví dụ, rượu isostearylic đã được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga, và tragacan, hoặc hỗn hợp gồm các chất này, và các chất tương tự.

Tốt hơn, nếu các dược phẩm dùng qua đường trực tràng là viên đặt, mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các tá dược hoặc các chất

mang không kích ứng thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp dùng cho viên đặt, mà là rắn ở nhiệt độ bình thường trong phòng, nhưng lại là lỏng ở nhiệt độ cơ thể, và do đó, tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều dùng khu trú hợp chất theo sáng chế bao gồm dầu bôi, bột, thuốc xịt và thuốc xông. Hoạt chất hoặc các hợp chất được trộn lẫn trong điều kiện vô trùng với chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, và chất bảo quản bất kỳ, dung dịch đệm, hoặc chất đẩy mà có thể là cần thiết. Các dược phẩm dùng trong nhãn khoa, dầu bôi vào mắt, bột, và dung dịch cũng được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được cho bệnh nhân dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 3.000mg hằng ngày. Đối với người lớn bình thường có thể trọng khoảng 70kg, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 100mg cho mỗi kilogam thể trọng thường là đủ. Liều lượng cụ thể và khoảng liều lượng mà có thể được sử dụng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, kể cả các yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nặng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đang được điều trị, và dược tính của hợp chất đang được dùng. Việc xác định khoảng liều lượng và liều lượng tối ưu đối với bệnh nhân cụ thể thuộc về kỹ năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng muối dược dụng, este, amit hoặc tiền dược chất. Thuật ngữ "muối" được dùng để chỉ các muối vô cơ và các muối hữu cơ của các hợp chất theo sáng chế. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ ở bước tách cuối cùng và tinh chế hợp chất, hoặc bằng cách cho hợp chất tinh khiết ở dạng bazơ hoặc dạng axit tự do của nó phản ứng riêng với bazơ hoặc axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp và tách muối tạo ra được theo cách đó. Các muối đại diện bao gồm các muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, bisulfat, nitrat, axetat, oxalat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, naphtylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat, và laurylsulphonat, và các muối tương tự. Các muối này có thể bao gồm các cation trên cơ sở các kim loại kiềm và các kim loại kiềm thổ, như natri, lithi, kali, canxi, magie, và các kim loại tương tự, cũng như amoni không độc, amoni bậc bốn, và các cation amin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, đimetylamini, trimetylamini,

triethylamin, etylamin, và các amoni tương tự. Ví dụ, xem tài liệu: S. M. Berge, et al., "*Pharmaceutical Salts*", *J Pharm Sci*, 66: 1-19 (1977).

Các ví dụ về các este được dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm các C₁-C₈ alkyl este. Các este chấp nhận được còn bao gồm các C₅-C₇ xycloalkyl este, cũng như các arylalkyl este như benzyl. Các C₁-C₄ alkyl este thường được sử dụng. Các este của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ví dụ về các amit được dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm các amit thu được từ amoniac, các C₁-C₈ alkyl amin bậc một, và các C₁-C₈ đialkyl amin bậc hai. Trong trường hợp các amin bậc hai, amin còn có thể ở dạng nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. Các amit thu được từ amoniac, các C₁-C₃ alkyl amin bậc một và các C₁-C₂ đialkyl amin bậc hai thường được sử dụng. Các amit của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là các hợp chất mà được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Bước chuyển hóa này có thể xảy ra theo nhiều cơ chế khác nhau, như thông qua sự thủy phân trong máu. Việc sử dụng các tiền dược chất đã được T. Higuchi và W. Stella bàn luận đến trong tài liệu: "*Prodrugs as Novel Delivery Systems*", Vol. 14 thuộc A.C.S. Symposium Series, và trong tài liệu *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Để minh họa, vì hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức axit carboxylic, nên tiền dược chất có thể chứa este đã được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm axit carboxylic bằng nhóm như (C₁-C₈ alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymetyl, 1-(alkanoyloxy)etyl có 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)etyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymetyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có 3 đến 9 nguyên tử

cacbon, 1-(N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (như β -dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl và piperidino-, pyrrolidino- hoặc morpholino(C₂₋₃)alkyl.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa tâm bất đối xứng hoặc tâm không đối xứng, và do đó tồn tại ở các dạng chất đồng phân lập thể khác nhau. Dự tính rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất này cũng như hỗn hợp của chúng, kể cả các hỗn hợp triệt quang, tạo ra một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế dự định tất cả các chất đồng phân dị hình và các chất đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì cả dạng cis và dạng trans (lần lượt được gọi là Z và E), cũng như hỗn hợp, đều được dự tính đến theo sáng chế.

Hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể, như hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, có thể được tách thành các thành phần hóa học lập thể của chúng dựa trên các khác biệt về tính chất hóa lý của chúng theo các phương pháp đã biết như sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo phản ứng với hợp chất có hoạt tính quay quang thích hợp (ví dụ, rượu), tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) từng chất đồng phân không đối quang thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số hợp chất có thể là các chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thể).

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat cũng như các dạng đã được solvat hóa với các dung môi được dụng như nước (hydrat), etanol, và các dung môi tương tự. Sáng chế còn bao gồm và dự định cả dạng đã được solvat hóa và các dạng không được solvat hóa như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể tồn tại ở các dạng hổ biến khác nhau. Tất cả các chất hổ biến của hợp chất theo sáng chế được dự định đến theo sáng chế. Ví dụ, tất cả các dạng hổ biến của gốc tetrazol cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra,

tất cả các dạng keto-enol hoặc các dạng imin-enamin, chẳng hạn, của các hợp chất cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng tên gọi và cấu trúc của các hợp chất nêu trong bản mô tả này có thể dựa trên dạng hồ biến cụ thể của hợp chất. Mặc dù tên gọi hoặc cấu trúc chỉ có thể được dùng cho một chất hồ biến cụ thể, dự định rằng tất cả các chất hồ biến đều nằm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi có quy định rõ khác.

Cũng dự định rằng sáng chế bao gồm các hợp chất mà được tổng hợp *in vitro* bằng cách áp dụng các kỹ thuật phòng thí nghiệm, như các kỹ thuật mà các nhà hóa học tổng hợp đã biết; hoặc được tổng hợp bằng cách áp dụng các kỹ thuật *in vivo*, như thông qua sự chuyển hóa, lên men, tiêu hóa, và các kỹ thuật tương tự. Cũng dự tính rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách áp dụng kết hợp các kỹ thuật *in vitro* và các kỹ thuật *in vivo*.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị, mà là giống với các hợp chất nêu trong bản mô tả này, chỉ khác là một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thường được tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng các nguyên tử đơteri (^2H).

Hợp chất theo sáng chế mà chứa các đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất mà trong đó có sự kết hợp của các đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C , có thể được dùng trong các thử nghiệm phân phối thuốc và/hoặc cơ chất ở mô. Các đồng vị đã được triti hóa, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , được đặc biệt ưu tiên vì dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể tạo ra một số ưu điểm về mặt

điều trị bệnh nhờ mức độ ổn định cao hơn trong quá trình chuyển hóa, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* dài hơn hoặc liều lượng cần thiết giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bằng cách thể chất phản ứng đã được đánh dấu bằng đồng vị sẵn có cho chất phản ứng đã được đánh dấu không bằng đồng vị.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều trạng thái rắn khác nhau kể cả các trạng thái tinh thể và trạng thái vô định hình. Các trạng thái tinh thể khác nhau, còn được gọi các dạng đa hình, và trạng thái vô định hình của các hợp chất theo sáng chế, được dự định làm một phần của sáng chế như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế, có thể muốn sử dụng các nhóm rời chuyển nhất định. Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” (leaving group - “LG”) thường là các nhóm mà dễ bị thay thế bởi ái nhân. Các nhóm rời chuyển này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogenua (ví dụ, I, Br, F, Cl), sulfonat (ví dụ, mesylat, tosylat), sulfua (ví dụ, SCH₃), N-hydroxysuccinimit, N-hydroxybenzotriazol, và các nhóm tương tự. Các ví dụ về ái nhân bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các amin, các thiol, các rượu, các chất phản ứng Grignard, các loại anion (ví dụ, alkoxit, các amit, carbanion) và các ái nhân tương tự.

Tất cả các tài liệu sáng chế, công bố đơn yêu cầu cấp patent và các công bố khác được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ thử nghiệm cụ thể được thể hiện trong bản mô tả này minh họa các phương án cụ thể của sáng chế. Các ví dụ này nhằm làm đại diện và không nhằm để giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ.

Phổ ¹H-NMR thường thu được trên hệ quang phổ kế Bruker Avance III 500 (do Bruker, Billerica, MA cung cấp) vận hành ở tần số ¹H là 500,13MHz, có lắp đầu dò PABBI Bruker 5mm với gradien trục z; hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance II hoặc

Avance III 400 vận hành ở tần số ^1H là 400,23MHz, có lắp đầu dò PABBO Bruker 5mm với gradien trục z. Các mẫu thường được hòa tan trong 500 μl dung dịch DMSO- d_6 hoặc CD_3OD để phân tích NMR. Độ dịch chuyển hóa học của ^1H được đối chiếu với tín hiệu của dung môi còn lại từ DMSO- d_6 ở δ 2,50 và CD_3OD ở δ 3,30.

Các đỉnh có nghĩa được lập thành bảng và thường bao gồm: số proton, chỉ số đa bội (s, vạch đơn; d, vạch đôi; dd, vạch đôi của vạch đôi; t, vạch ba; q, vạch bốn; m, đa vạch; br s, vạch đơn rộng) và hằng số liên hợp tính theo Hertz. Phổ khối ion hóa điện tử (EI) thường được ghi trên quang phổ kế khối 6140 Quadrupole LC/MS do Agilent Technologies cung cấp (Agilent Technologies, Englewood, CO). Kết quả đo phổ khối được đưa ra theo tỷ lệ giữa khối lượng so với điện tích, đôi khi được tiếp nối bởi mức độ dư thừa tương đối của từng ion (trong ngoặc đơn). Nguyên liệu ban đầu trong các ví dụ nêu dưới đây thường là sẵn có từ các nguồn thương mại như Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, hoặc theo các quy trình đã được bộc lộ trong tài liệu chuyên ngành.

Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ PANalytical X'Pert PRO (do PANalytical, Almelo, Hà Lan cung cấp) có lắp bộ dò nhiễu dải thời gian thực (real time multiple strip - RTMS). Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha(1,54\text{\AA})$ và điện thế và cường độ dòng điện lần lượt được đặt ở mức 45kV và 40mA. Dữ liệu được gom ở nhiệt độ trong phòng với 2-teta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 45 độ và cỡ bước 0,0334 độ. Các mẫu được chuẩn bị trên vật đỡ mẫu nền thấp và được đặt lên giá mẫu mà được quay với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, dữ liệu XRPD thu được bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ PANalytical X'Pert PRO (do PANalytical, Almelo, Hà Lan cung cấp) có lắp bộ dò RTMS. Bức xạ đã được sử dụng là $\text{CuK}\alpha(1,54\text{\AA})$ và điện thế và cường độ dòng điện lần lượt được đặt ở mức 45kV và 40mA. Dữ liệu được gom ở nhiệt độ trong phòng với 2-teta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 40 độ và cỡ bước 0,0334 độ. Các mẫu được chuẩn bị trên vật đỡ mẫu nền thấp và được đặt lên giá mẫu mà được quay với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, dữ liệu XRPD thu được bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ PANalytical X'Pert PRO (do PANalytical, Almelo, Hà Lan cung cấp) có lắp bộ dò RTMS. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha(1,54\text{\AA})$ và điện thế và cường độ dòng điện lần lượt được đặt ở mức 45kV và 40mA. Dữ liệu được gom ở nhiệt độ trong phòng với 2-teta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 40 độ và cỡ bước 0,0167 độ. Các mẫu được chuẩn bị trên vật đỡ mẫu nền thấp và được đặt lên giá mẫu mà được quay với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, dữ liệu XRPD thu được bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ PANalytical X'Pert Pro (do PANalytical, Almelo, Hà Lan cung cấp) có lắp bộ dò RTMS. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha(1,54\text{\AA})$ và điện thế và cường độ dòng điện được đặt lần lượt ở 45kV và 40mA. Dữ liệu được gom ở nhiệt độ trong phòng với 2-teta nằm trong khoảng từ 3 độ đến 40 độ và cỡ bước 0,008 độ. Các mẫu được chuẩn bị trên vật đỡ mẫu nền thấp và được đặt lên giá mẫu với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, dữ liệu XRPD thu được bằng cách sử dụng hệ nhiễu xạ tia X Bruker D8 Discover (do Bruker, Billerica, MA cung cấp) được lắp giá mẫu theo dõi xyz và bộ dò diện tích GADDS. Bức xạ đã được sử dụng là $\text{CuK}\alpha(1,54\text{\AA})$ và điện thế và cường độ dòng điện lần lượt được đặt ở mức 45kV và 40mA. Các mẫu rắn trên đĩa thủy tinh phẳng được sắp xếp và mỗi mẫu được quét diện tích 1mm^2 theo kiểu đếm nhấp nháy trong thời gian 3 phút với 2-teta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 48 độ.

Dữ liệu phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) được gom bằng cách sử dụng kiểu DSC chuẩn (do DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE cung cấp). Tốc độ gia nhiệt $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ được áp dụng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 300°C . Phân tích được thực hiện trong nitơ và các mẫu được nạp vào nồi nhôm chuẩn đầy kín. Indi được dùng làm chuẩn định cỡ.

Theo cách khác, dữ liệu DSC được gom bằng cách sử dụng mẫu DSC đã được điều chỉnh nhiệt độ (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Sau khi cân bằng mẫu ở 20°C trong thời gian năm phút, tốc độ làm nóng $3^\circ\text{C}/\text{phút}$ được áp dụng với mức điều biến $\pm 0,75^\circ\text{C}/\text{phút}$ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 200°C . Phân

tích được thực hiện trong nitơ và các mẫu được nạp vào nồi nhôm chuẩn không kín. Indi được dùng làm chuẩn định cỡ.

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong bản mô tả này.

~	khoảng
+ve hoặc pos. ion	ion có điện tích dương
Δ	gia nhiệt
Ac	axetyl
ACN	axetonitril
Ac ₂ O	anhydrit axetic
aq	nước
AcOH	axit axetic
Bn	benzyl
Boc	tert-butyloxycarbonyl
BSA	albumin huyết thanh bò
Bu	butyl
Bz	benzoyl
Calcd hoặc Calc'd	theo tính toán
Ca(OH) ₂	canxi hydroxit
CH ₃ OK	kali metoxit
CH ₃ ONa	natri metoxit
Conc.	đã được cô đặc
d	ngày
DABCO	1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan
DCE	đicloetan
DCM	điclometan
DEA	dietylamin
Dess-Martin periodinan; chất phản ứng Dess- Martin	1,1,1-triaxetoxy-1,1-đihydro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)- on
DIEA hoặc DIPEA	diisopropyletylamin
DMAP	4-đimetylaminopyridin

DME	1,2-đimetoxyetan
DMF	N,N-đimetylformamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
DPPA	điphenylphosphoryl azit
dr hoặc DR	tỷ lệ giữa các chất đồng phân không đối quang
DSC	phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai
DTT	đithiothreitol
DVB	đivinylbenzen
EDC	N-etyl-N'-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimide
ee hoặc e.e.	độ chiral đồng phân đối ảnh
eq	đương lượng
ESI hoặc ES	ion hóa điện tử
Et	etyl
Et ₂ O	đietyl ete
Et ₃ N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
EtOH	rượu etylic
g	gam
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexafluorophosphat
HBTU	O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uron-hexafluorophosphat
Hex	hexan
HMPA	hexametylphosphoramit
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
IPAc hoặc IPAC	isopropyl axetat
IPA hoặc iPrOH	rượu isopropylic
iPr	isopropyl
chất phản ứng Jones	dung dịch chứa crom(IV)oxit và axit sulfuric trong nước

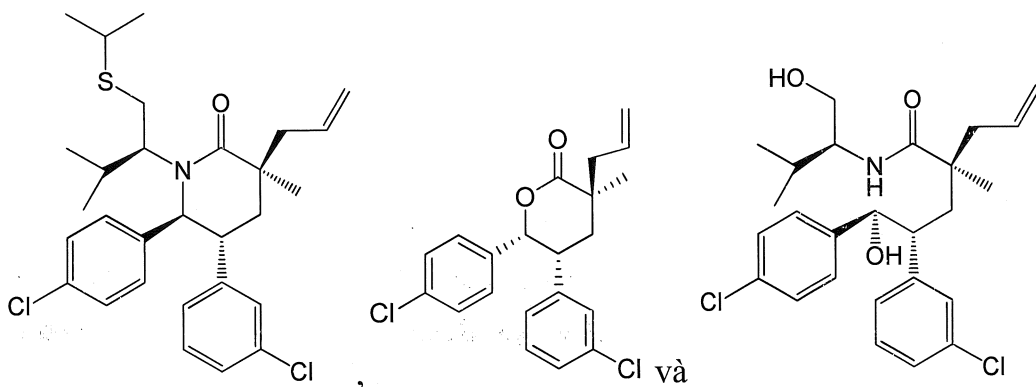
KHMDS	kali hexametyldisilazit
KOAc	kali axetat
LCMS, LC-MS hoặc LC/MS	phép đo phổ khối sắc ký lỏng
LDA	lithi diisopropylamit
LHMDS hoặc LiHMDS	lithi hexametyldisilazit
L-Selectrit®	lithi tri- <i>sec</i> -butylbohđrua (do Sigma-Aldrich, St. Louis cung cấp)
M	nồng độ phân tử gam theo thể tích (mol L ⁻¹)
mCPBA	axit m-cloperoxybenzoic
mDSC	phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai đã được điều biến
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeI	iđometan
MEK	metyl etyl keton
MeOH	ruợu metylic
mg	miligam
min	phút
mL	mililit
M	mol
MS	phổ khối
MsCl	metansulfonyl clorua
MTBE hoặc MtBE	metyl tert-butyl ete
m/z	tỷ lệ khối lượng so với điện tích
NaHMDS	natri hexametyldisilazit
NaOtBu	natri tert-butoxit
NBS	N-bromosucxinimit
nBuLi	n-butyl lithi
NMO	N-metylmorpholin-N-oxit
NMP	1-metyl-2-pyrolidion
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
N-Selectrit®	natri tri- <i>sec</i> -butylbohđrua (do Sigma-Aldrich, St. Louis cung cấp)

PBS	nước muối đệm phosphat
PMB	parametoxymethyl
Ph	phenyl
Pr	propyl
ppm	phần triệu
PTFE	polytetrafluorethylen
p-tol	para-toluylyl
rac	triet quang
RP-HPLC hoặc RPHPLC	sắc ký lỏng cao áp đảo pha
RT hoặc rt hoặc r.t.	nhiệt độ trong phòng
sat. hoặc sat'd hoặc satd	no (bão hòa)
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMS	tert-butylđimetylsilyl
TBDMS-Cl	tert-butylđimetylsilyl clorua
TBDPS	tert-butylđiphenylsilyl
TEMPO	(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl
tert hoặc t	bậc ba
TFA	axit trifluoroacetic
TGA	phân tích nhiệt trọng
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	sắc ký lớp mỏng
TMS	trimetylsilyl hoặc trimetylsilan
TPAP	tetrapropylamoni peruthenat
t _R	thời gian lưu
TRIS	2-amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol
TfOH	axit trifluoroacetic
TfO ⁻	trifluoroacetat
Tf ₂ O	anhydrit axit trifluoroacetic
TsOH hoặc PTSA	axit p-toluensulfonic
TsO ⁻	p-toluensulfonat

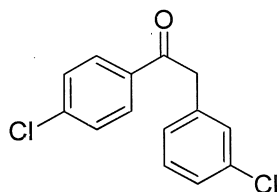
Ts ₂ O	anhydrit axit p-toluensulfonic
tBuOH	rượu tert-butylic
XRD	nhiều xạ tia X
XRPD hoặc PXRD	nhiều xạ bột tia X
v/v	thể tích so với thể tích

Các quy trình để tạo ra các chất trung gian nhất định và nguyên liệu ban đầu

Phương pháp tạo ra hợp chất có công thức



Bước A. 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon



Natri bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran, 117ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 2-(3-clophenyl) axetic (10g, 58,6mmol) trong tetrahydrofuran (58ml) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 40 phút, dung dịch chứa metyl 4-clobenzoat (10g, 58,6mmol) trong tetrahydrofuran (35ml) được bổ sung vào trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến 25°C. Sau khoảng thời gian hai giờ ở nhiệt độ 25°C, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hầu hết tetrahydrofuran được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được chiết bằng etyl axetat (2 × 100ml).

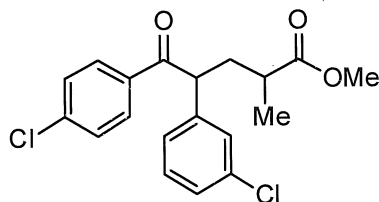
Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc và dịch lọc được cô. Sản phẩm này được kết tinh ra khỏi ete/pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Quy trình thay thế

Thionyl clorua (39,1kg, 329mol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm clobenzen (170l, 1684mol), axit 3-clophenylaxetic (50kg, 293mol), và dimetylformamit (0,7l, 9mol) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 15°C và được khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và nhôm clorua (43kg, 322mol) được bổ sung vào trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 20°C và được khuấy trong thời gian 15 giờ. Nước (200l) và ethanol (200l) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp hai pha này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Các pha được tách và lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối tetranatri của axit etylendiamin tetraaxetic (3% trọng lượng, 200l), và một lần bằng nước (200l). Heptan (1600l) được bổ sung vào các lớp hữu cơ trong thời gian 15 phút. Huyền phù này được khuấy trong thời gian 30 phút, làm lạnh đến nhiệt độ -5°C, và lọc. Chất đã lọc được làm khô ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 20 giờ. 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon được tách với hiệu suất 83,6% (67,4kg).

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8,05 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,21 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H). MS (ESI) = 265,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước B: Metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat

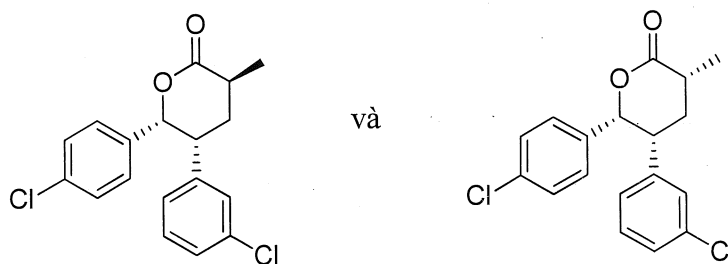


Metyl metacrylat (12,65ml, 119mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon (30g, 113mmol) trong tetrahydrofuran (283ml). Sau đó, kali *tert*-butoxit (1,27g, 11,3mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong chân không và thay thế bằng 300ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), nước (3 x 50ml), và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ khoảng 1:1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,87 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,27-7,14 (một loạt m, 4H), 4,61 (m, 1H), 3,69 (s, 1,5H), 3,60 (s, 1,5 H), 2,45 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,10 (ddd, $J = 13,9, 9,4, 5,5$ Hz, 0,5H), 1,96 (ddd, $J = 13,7, 9,0, 4,3$ Hz, 0,5H), 1,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,16 (d, $J = 7,0, 1,5$ H). MS (ESI) = 387,0 $[\text{M} + 23]^+$.

Bước C: (3*S*, 5*R*,6*R*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on và (3*R*, 5*R*,6*R*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on



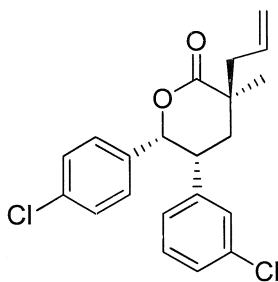
Metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat (40g, 104,0mmol) được hòa tan trong 200ml toluen khan và cô trong chân không. Cặn được đặt trong chân không cao trong thời gian 2 giờ trước khi dùng. Hợp chất này được chia thành các mẻ 2 x 20g và được xử lý như sau: metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat (20g, 52,0mmol) trong 2-propanol khan (104ml) được xử lý bằng kali *tert*-butoxit (2,33g, 20,8mmol) trong bình hydro hóa bằng thủy tinh dung lượng 250ml. $\text{RuCl}_2(\text{S-xylbinap})(\text{S-DAIPEN})$ (0,191g, 0,156mmol, do Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA cung cấp) trong 3,8ml toluen được bổ sung vào. Sau thời gian 1,5 giờ, bình này được tạo áp suất đến 50psi (344,7kPa) và được sục hydro năm lần và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được nạp lại hydro bổ sung nếu cần. Sau thời gian 3 ngày, các hỗn hợp phản ứng được kết hợp và phân bố giữa dung dịch amoni clorua bão hòa 50% và etyl axetat. Lớp nước được

chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô.

Sản phẩm thô (chủ yếu là (4*R*,5*R*)-isopropyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hydroxy-2-metylpentanoat) được hòa tan trong tetrahydrofuran (450ml) và metanol (150ml). Lithi hydroxit (1,4M, 149ml, 208mmol) được bổ sung vào, và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan lại trong etyl axetat. Dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào và khuấy cho đến khi lớp nước có độ pH khoảng 1. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Chất này được hòa tan trong 200ml toluen khan và xử lý bằng pyridini *p*-toluensulfonat (PPTS, 0,784g, 3,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ để hồi lưu trong các điều kiện Dean-Stark cho đến khi seco-axit được dùng hết (khoảng 2 giờ). Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50ml) và nước muối (50ml). Dung dịch này được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Chất thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 120g; rửa giải bằng 100% diclometan). Các hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng rắn màu trắng với tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh 94:6 và hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang metyl theo tỷ lệ 7:3.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,22-6,98 (một loạt m, 5H), 6,91 (dt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 0,3H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 0,7H), 5,76 (d, *J* = 4,1 Hz, 0,3 H), 5,69 (d, *J* = 4,7 Hz, 0,7H), 3,67 (dt, *J* = 6,6, 4,3 Hz, 0,3H), 3,55 (td, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 0,7 H), 2,96 (d của các vạch năm, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 0,7 H), 2,81 (m, 0,3 H), 2,56 (dt, *J* = 14,3, 8,0 Hz, 0,7 H), 2,32 (dt, *J* = 13,69, 7,0 Hz, 0,3 H), 2,06 (ddd, *J* = 13,7, 8,4, 4,1, 0,3 H), 1,85 (ddd, *J* = 14,1, 12,5, 7,4, 0,7 H), 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,9 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 2,1H). MS (ESI) = 357,0 [M + 23]⁺. [α]_D (22°C, nồng độ = 1,0, CH₂Cl₂) = -31,9°; nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 98°C đến 99°C.

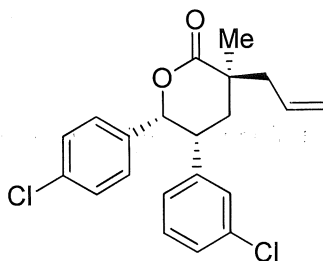
Bước D. (3*S*,5*R*,6*R*)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on



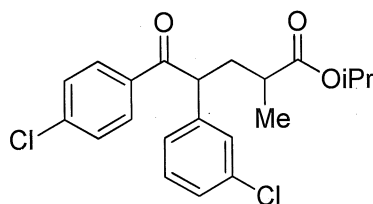
Dung dịch chứa (3*S*, 5*R*,6*R*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on và (3*R*,5*S*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (4,5g, 13,4mmol) và alyl bromua (3,48ml, 40,3mmol) trong tetrahydrofuran (22ml) ở nhiệt độ -35°C (axetonitril/bể làm lạnh bằng nước đá khô) được xử lý bằng dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (1,0M, 17,45ml, 17,45mmol). Hỗn hợp phản ứng này để ấm lên đến nhiệt độ -5°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa 50%. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 100ml etyl axetat và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng khi để yên trong chân không. SFC không đối xứng (92% CO₂, 8% metanol (20mm amoniac), 5ml/phút, cột Phenomenex Lux-2 (do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp), 100 bar (10.000kPa), 40°C, phương pháp 5 phút) được dùng để xác định rằng hợp chất này có tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh 96:4. (Chất đồng phân đối ảnh chính: hợp chất nêu ở đề mục này, thời gian lưu = 2,45 phút, 96%; chất đồng phân đối ảnh phụ (cấu trúc không được thể hiện, thời gian lưu = 2,12 phút, 4%). Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tinh lại bằng cách bổ sung heptan (4,7g đã được tạo huyền phù đặc trong 40ml) vào ở nhiệt độ hồi lưu và 1,5ml toluen được bổ sung nhỏ giọt vào để hòa tan. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Chất rắn màu trắng được lọc và rửa bằng 20ml heptan lạnh để tạo ra bột màu trắng. SFC không đối xứng (92% CO₂, 8% metanol, cột Phenomenex Lux-2, theo cùng phương pháp như nêu trên) biểu thị tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh 99,2:0,8. (chất đồng phân đối ảnh chính, 2,45 phút, 99,2%; chất đồng phân đối ảnh phụ: 2,12 phút, 0,8%)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,24 (ddd, $J = 8,0, 2,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,20–7,15 (một loạt m, 3H), 6,91 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,78 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,84 (ddt, $J = 17,6, 10,2, 7,4$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,21–5,13 (một loạt m, 2H), 3,82 (dt, $J = 11,7, 4,5$ Hz, 1H), 2,62 ($\underline{\text{ABX}}$ $J_{\text{AB}} = 13,7$ Hz, $J_{\text{AX}} = 7,6$ Hz, 1H), 2,53 ($\underline{\text{ABX}}$, $J_{\text{AB}} = 13,9$ Hz, $J_{\text{BX}} = 7,2$ Hz, 1H). 1,99 (dd, $J = 14,1, 11,9$ Hz, 1H), 1,92 (ddd, $J = 13,9, 3,9, 1,2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz, δ ppm): 175,9, 140,2, 134,5, 134,3, 134,0, 132,2, 129,8, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 126,4, 119,9, 83,9, 44,5, 42,4, 40,7, 31,8, 26,1. MS (ESI) = 375,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. IR = 1730 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{24^\circ\text{C}}$ (nồng độ = 1,0, CH_2Cl_2) = -191° . Nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 111°C đến 114°C .

Quy trình khác để tạo ra (3*S*,5*R*,6*R*)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on



Bước 1: Isopropyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat

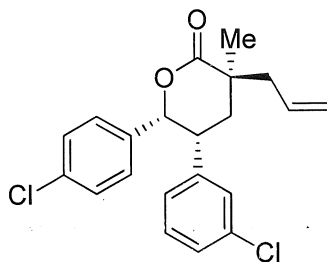


Dung dịch chứa 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon (Bước A) (67,4kg, 255mol) trong THF (325l) được làm khô theo cách đồng sôi để đạt được hàm lượng nước theo Karl Fisher là 0,05% trọng lượng. Metyl metacrylat (25,8kg, 257mol) được bổ sung vào dung dịch này và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 45°C . Dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (20% trọng lượng trong THF, 14,3kg, 25mol) được bổ sung vào trong thời gian 30 phút và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 10°C và dung dịch nước chứa axit xitric monohydrat (20%

trọng lượng, 35l) được bổ sung vào trong khoảng thời gian ngắn hơn 5 phút. Isopropyl axetat (400l) và dung dịch nước của natri clorua (20% trọng lượng, 300l) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút và các pha được tách. Lớp hữu cơ được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra thể tích của phần chưng cất là 560l trong khi đồng thời bổ sung isopropanol (350l) vào và tạo ra dung dịch chứa methyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat trong isopropanol (54% trọng lượng, tổng khối lượng dung dịch 140kg). Dung dịch này có lượng nước là 0,01% trọng lượng theo Karl Fisher. Isopropanol (420l) và axit sulfuric (53kg, 535mol) được bổ sung thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp này được làm ấm để hồi lưu và được khuấy trong thời gian 12 giờ, trong thời gian đó 200l dung môi được chưng cất và 200l isopropanol mới được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 20°C và nước (180l) được bổ sung vào trong thời gian 30 phút. Isopropyl axetat (270l) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng cách sử dụng isopropyl axetat (100l). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200l) bốn lần. Lớp hữu cơ được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra thể tích của phần chưng cất là 500l trong khi đồng thời bổ sung isopropanol (50l) vào và tạo ra dung dịch chứa isopropyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat trong isopropanol (60% trọng lượng, tổng khối lượng dung dịch 134kg). Dung dịch này có lượng nước là 0,02% trọng lượng theo Karl Fisher. Chất nêu ở đề mục này thu được với tổng hiệu suất 81% ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ gần đúng là 1:1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,70-7,80 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,00-7,18 (một loạt m, 4H), 4,78-4,96 (m, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 2,02-2,30 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 1H), 0,99-1,19 (m, 15H).

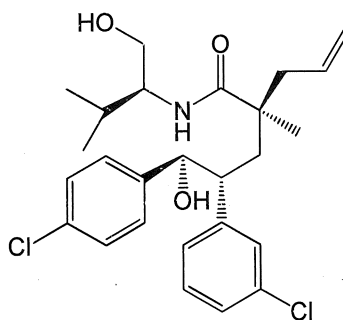
Bước 2. (3*S*,5*R*,6*R*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on



Isopropanol (900l) đã được loại bỏ khí và kali *tert*-butoxit (13kg, 116mol) được bổ sung vào dung dịch đã được loại bỏ khí chứa isopropyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat trong isopropanol (60% trọng lượng, tổng khối lượng dung dịch 252kg, 151kg nguyên liệu ban đầu isopropyl este, 385mol). Dung dịch đã được loại bỏ khí điều chế được một cách riêng rẽ chứa (S)-RUCY®-XylBINAP (còn được gọi là RuCl[(S)-điapena][(S)-xylbinap] (230g, 0,2mol, chất xúc tác, do Takasago International Corporation, Rockleigh, NJ cung cấp) trong isopropanol (25l). Hỗn hợp này được sục hydro bốn lần ở áp suất 5 bar (500kPa) và được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 5,5 giờ. Việc gia áp bằng hydro được dừng và hỗn hợp này được loại bỏ khí bằng nitơ. Tetrahydrofuran (460l) được bổ sung vào hỗn hợp này. Dung dịch chứa lithi hydroxit (24kg, 576mol) trong nước (305l) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 40 phút và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 24 giờ. Dung dịch chứa axit clohydric đậm đặc (79,3kg, 11,4M, 740mol) trong nước (690l) được bổ sung vào hỗn hợp này trong thời gian 2 giờ. Toluene (580l) được bổ sung vào, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, và các pha được tách. Phần nước được chiết bằng cách sử dụng toluene (700l). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước chứa natri clorua (25% trọng lượng, 700kg). Lớp hữu cơ được chưng cất ở áp suất khí quyển và ở nhiệt độ 100°C để tạo ra thể tích của phần chưng cất là 2700l trong khi đồng thời bổ sung toluene (800l) vào. Còn ít hơn 0,05% trọng lượng isopropanol hoặc nước (theo Karl Fisher) trong hỗn hợp sau bước trao đổi dung môi này. Carbonyl diimidazol (59kg, 365mol) được bổ sung vào dung dịch toluene trong thời gian 2 giờ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian hai giờ nữa. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 10°C và dung dịch chứa axit orthophosphoric (72kg, 545mol) trong nước (400l) được bổ sung vào trong thời gian 1

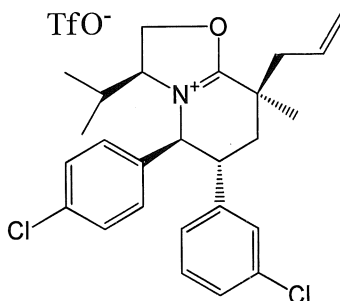
giờ, trong khi duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này thấp hơn 20°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, các pha được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa natri clorua (25% trọng lượng, 484kg). Toluene (400l) được chưng cất ở áp suất khí quyển và nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội dung dịch này đến nhiệt độ 20°C, tetrahydrofuran (500l) được bổ sung vào và hàm lượng nước theo Karl Fisher đo được là 0,03% trọng lượng. Dung dịch chứa sản phẩm này được giảm nhiệt độ đến -10°C và dung dịch allyl bromua (66,8kg, 552mol) trong tetrahydrofuran (50l) được bổ sung vào. Dung dịch chứa lithi hexametyldisilazit trong toluene (255kg, 26% trọng lượng, 492mol) được bổ sung vào trong thời gian 6 giờ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C và dung dịch nước chứa axit orthophosphoric (40% trọng lượng, 400mol) được bổ sung vào trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 20°C. Nước (200l) và diclometan (400l) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút và các pha được tách. Dung dịch này được chưng cất ở áp suất khí quyển và ở nhiệt độ 100°C để tạo ra thể tích của phần chưng cất là 1350l và lượng toluene còn lại trong hỗn hợp này đo được là 9,8% trọng lượng. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 70°C. Diisopropyl ete (85l), nước (26l), và isopropanol (65l) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 35°C, được khuấy trong thời gian 9 giờ, làm nguội đến nhiệt độ 30°C, và lọc. Chất đã lọc được rửa ba lần bằng heptan (80l). Các chất rắn được sấy ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 48 giờ để tạo ra 90,1kg (3*S*,5*R*,6*R*)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on với tổng hiệu suất 63%. Sắc ký lỏng cao áp không đối xứng biểu thị tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh là 99,95:0,05.

Bước E. (*S*)-2-((2*R*,3*R*)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxypropyl)-N-((*S*)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit



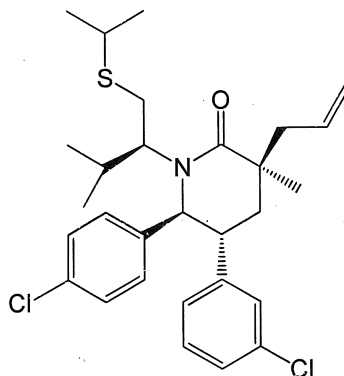
(3*S*,5*R*,6*R*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (113g, 300,0mmol) được kết hợp với (*S*)-2-amino-3-metylbutan-1-ol (93g, 900,0mmol) và huyền phù này được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng ethyl axetat (1000ml) và rửa bằng dung dịch axit clohydric 1N (2X), nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước F. (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium triflometansulfonat



Anhydrit triflometansulfonic (57ml, 339mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 60 phút qua phễu cấp liệu vào dung dịch chứa (*S*)-2-((2*R*,3*R*)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hydroxypropyl)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit (73,7g, 154mmol) và 2,6-đimetylpyridin (78ml, 678mmol) trong điclorometan (700ml) ở nhiệt độ -50°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong một giờ nữa và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu đỏ, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước G. (3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylthio)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



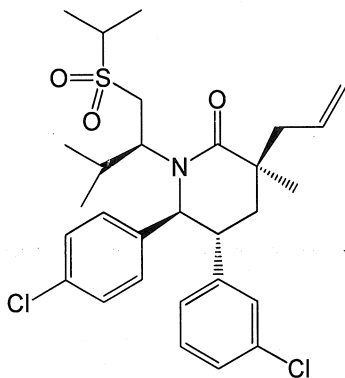
(3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-Allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,-5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyriđin-4-ium triflometansulfonat (736mg, 1,242mmol) được cân vào bình đáy hình quả lê loại dung tích 50ml đã được sấy trong lò và hòa tan trong 20ml toluen khan. Toluene được loại bỏ trong chân không để loại bỏ vết nước trong chất rắn. Quy trình này được lặp lại hai lần, và cặn thu được được làm khô trong chân không cao.

Dung dịch chứa natri isopropyl sulfua được điều chế bằng cách bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (3,0ml, 3,00mmol, dung dịch 1M trong tetrahydrofuran) vào dung dịch chứa propan-2-thiol (331mg, 4,35mmol) trong 8ml dimetylformamit mà đã được điều chế trong nitơ và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch sulfua được phép khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian năm phút và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyriđin-4-ium triflometansulfonat khô (736mg, 1,242mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (tổng cộng 8ml) và được chuyển (tổng cộng 3 lần chuyển) qua xi lanh vào dung dịch sulfua trong thời gian 5 phút. Sau thời gian 5 phút, bề nước đá được loại bỏ và dung dịch màu cam nhạt được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng.

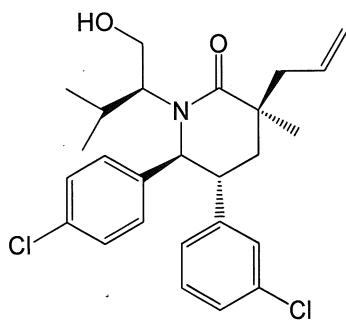
Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa. Pha nước được làm bão hòa trong natri clorua và được chiết ngược ba lần. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng dung dịch natri

bicacbonat bão hòa, hai lần bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không để tạo ra cặn mà được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (cột 80g, gradien rửa giải 0% đến 50% etyl axetat trong hexan).

Phương pháp tạo ra hợp chất có công thức:



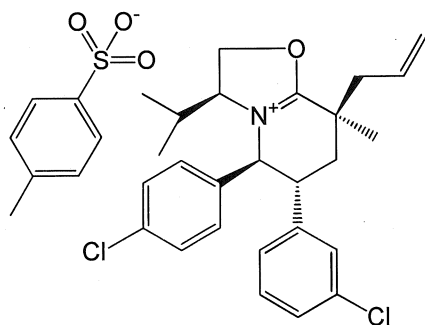
Bước A. (3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeidin-2-on



Lithi hydroxit hydrat (64,6g, 1540mmol) được bổ sung thành từng phần, trong khoảng thời gian 5 phút, vào dung dịch chứa (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium triflometansulfonat (Bước F nêu trên) được hòa tan trong tetrahydrofuran (500ml) và nước (300ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (khoảng 1,3l) và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1N (đã được làm lạnh bằng nước đá, với đủ axit clohydric để thêm proton và loại bỏ mọi 2,6-dimetylpyridin còn sót lại (300ml x 2)), nước và nước muối. Dung môi được loại bỏ

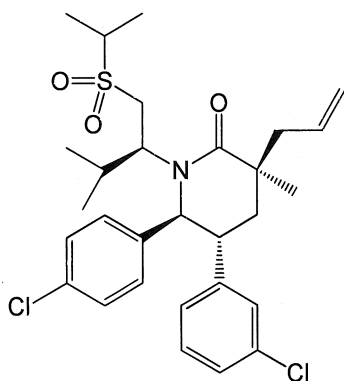
trong chân không để tạo ra cặn mà được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (1500g cột, gradien rửa giải 0% đến 50% etyl axetat trong hexan. Sản phẩm này còn được kết tinh ra khỏi xyclohexan.

Bước B. (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-Allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium 4-metylbenzensulfonat



(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (49,77g, 98mmol) được chuyển sang bình loại dung tích 1000ml chứa axit 4-metylbenzensulfonic hydrat (19,27g, 101mmol) và thanh khuấy. Các chất phản ứng này được tạo huyền phù trong toluen (230ml). Bình này được lắp ống chữ U Dean Stark và thiết bị ngưng hồi lưu, và hỗn hợp đã khuấy được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong bể đã được gia nhiệt sơ bộ. Sau thời gian 1 giờ, dung môi được loại bỏ một cách cẩn thận trong chân không và cặn thu được làm khô tiếp trong chân không cao. Hợp chất nêu ở đề mục này được đưa sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

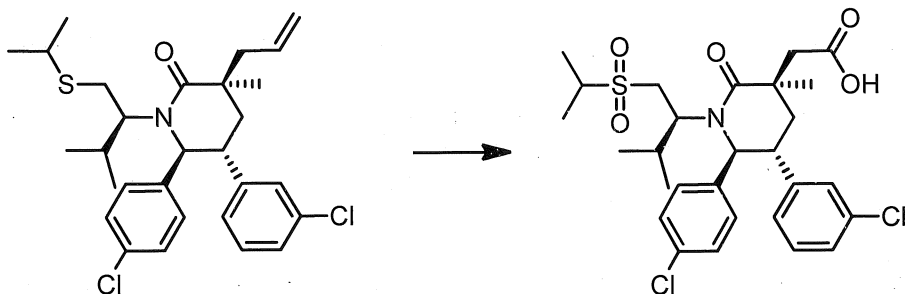
Bước C. (3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on



(3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-Allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,-5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium 4-metylbenzensulfonat, khô, kali cacbonat dạng bột (26,9g, 195mmol) và propan-2-thiol (14ml, 150mmol) được bổ sung vào cùng với 200ml đimetyformamit mới được vẩy nước. Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở nhiệt độ 50°C. Sau khoảng 21 giờ, dung dịch chứa axit meta-cloperbenzoic (68,2g, 77% tinh khiết theo trọng lượng, trong 100ml đimetylformamit) được chuyển sang phễu nhỏ giọt và được bổ sung nhanh vào hỗn hợp phản ứng đã khuấy trong khi bình này được nhúng vào trong bể nước đá. Sau 5 phút, dung dịch màu vàng thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, axit *meta*-cloperbenzoic (12g, 77% trọng lượng) được bổ sung thêm vào ở dạng rắn và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được rót vào etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1M (500ml) mà đã được rót vào nước đá. Pha nước được chiết ngược lại ba lần và rửa bằng một lượng bổ sung dung dịch NaOH 1M (500ml, cũng được rót vào nước đá). Lớp nước được rửa một lần bằng etyl axetat và các chất hữu cơ được kết hợp. Natri thiosulfat (dung dịch nước 1M, 250ml) được bổ sung vào các chất hữu cơ trong bình Erlenmeyer cỡ lớn, và hỗn hợp này được khuấy trong hai mươi phút. Lớp hữu cơ được rửa lại bằng natri thiosulfat (dung dịch nước 1M, 250ml) và hỗn hợp này được để yên qua kỳ nghỉ cuối tuần. Các chất hữu cơ được cô đến khoảng 500ml, sau đó lần lượt được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10%, natri hydroxit 1M, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (cột 1,5kg silicagel, gradien rửa giải 0% đến 50% etyl axetat trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất A (Quy trình tổng hợp A)

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic



Ruteni(III) clorua trihydrat (22mg, 0,084mmol) và natri periodat (1,12g, 5,24mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (3*S*,5*R*,6*S*)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylthio)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeđin-2-on (390mg, 0,752mmol) trong axetonitril (4,0ml), cacbon tetraclorea (4,0ml), và nước (6,0ml). Hỗn hợp màu nâu sẫm thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua đệm điatomit, rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được phân bố giữa dung dịch HCl 2M và etyl axetat. Pha nước được chiết ngược lại hai lần bằng etyl axetat, và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thành cặn mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (cột silicagel 40g, gradien rửa giải 0% đến 15% isopropanol trong hexan). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, được cất dung môi, được hòa tan lại trong lượng tối thiểu ACN/nước, làm đông lạnh, và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra bột màu trắng.

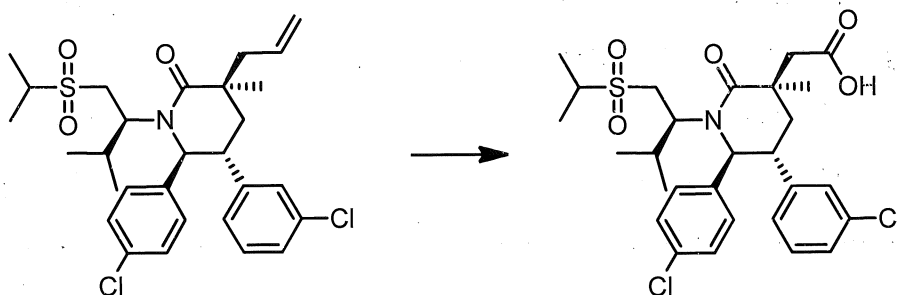
Tiếp theo, hỗn hợp gồm (3*S*,5*R*,6*S*)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylthio)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeđin-2-on (388mg, 0,748mmol), ruteni(III) clorua trihydrat (19,56mg, 0,075mmol), và natri periodat (1,15g, 5,38mmol) trong axetonitril (4ml), cacbon tetraclorea (4,00ml), và nước (4,00ml) được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường. Sau bốn giờ, hỗn hợp này được lọc qua đệm điatomit, và dịch lọc được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch HCl 2M. Pha nước được chiết ngược lại hai lần bằng etyl axetat, và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước

muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không thành cặn. Cặn này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (cột silicagel 40g, gradien rửa giải 0% đến 15% isopropanol trong hexan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô và kết hợp với chất rắn thu được trong thử nghiệm trước. Chất kết hợp được hòa tan trong lượng tối thiểu axetonitril/nước, làm đông lạnh, và sấy khô ở nhiệt độ thấp qua đêm để tạo ra chất rắn màu trắng.

Mẫu XRPD thu được là phù hợp với dạng vô định hình (Hình 2).

Quy trình tổng hợp hợp chất A (Quy trình tổng hợp B)

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic



Natri periodat (2,85g, 13,32mmol) và ruteni(III) clorua trihydrat (0,049g, 0,189mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (3*S*,5*R*,6*S*)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-piperidin-2-on (1,73g, 3,14mmol) trong axetonitril (18ml), cacbon tetraclorea (18ml), và nước (27ml). Hỗn hợp này được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch HCl 2M và lọc qua đệm diatomit và rửa bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Chất này được tinh chế hai lần theo phương pháp sắc ký cực nhanh (120g silicagel, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan; cột 120g, gradien rửa giải 0% đến 15% gradien isopropanol trong hexan). Nó được tinh chế thêm một lần nữa theo phương pháp sắc ký cực nhanh (220g silicagel; gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan, 45 phút) bằng cách áp dụng phương pháp mà trong

đó các phân đoạn tinh khiết nhất được cô và để riêng và gom các phân đoạn đã trộn và đưa đến bước sắc ký.

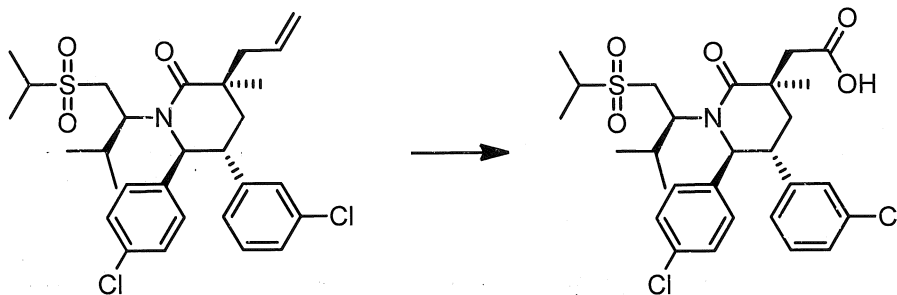
Tiếp đó, hỗn hợp gồm (3*S*,5*R*,6*S*)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeđin-2-on (4,1g, 7,45mmol), ruteni(III) clorua trihydrat (0,120g, 0,459mmol), và natri periodat (6,73g, 31,5mmol) trong axetonitril (40ml), cacbon tetraclohua (40ml), và nước (60ml) được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 2M vào và lọc qua diatomit, rửa bằng lượng dư etyl axetat. Hầu hết các chất hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được chiết vào etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đến cạn mà được tinh chế hai lần theo phương pháp sắc ký cực nhanh (cột silicagel 330g, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan; cột silicagel 330g, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan) để tạo ra bột màu trắng đục. Chất này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh ba lần nữa (cột silicagel 220g; gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan, 45 phút) bằng cách áp dụng phương pháp, trong đó các phân đoạn tinh khiết nhất được cô và để riêng và gom các phân đoạn đã trộn và đưa đến bước sắc ký.

Các phân đoạn đã được trộn từ cả hai thử nghiệm được kết hợp và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh thêm hai lần (cột silicagel 220g; gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan, 45 phút), và các phân đoạn tinh khiết lại được để riêng. Tất cả các phân đoạn tinh khiết được kết hợp, cô trong chân không, hòa tan trong lượng tối thiểu axetonitril/nước và sấy khô ở nhiệt độ thấp.

Mẫu XRPD là phù hợp với dạng vô định hình (Hình 2).

Quy trình tổng hợp hợp chất A (Quy trình tổng hợp C)

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopipeđin-3-yl)axetic



(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-

(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (5,05g, 9,17mmol) được cân vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml có thanh khuấy lớn và chứa 2,04g natri periodat (2,04g). Hỗn hợp này được pha loãng bằng cacbon tetraclorea (52ml), axetonitril, (52ml) và nước (78ml). Bình này được nhúng trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ bên trong được theo dõi bằng cặp nhiệt kế điện tử.

Ruteni clorua hydrat (khoảng 50mg) được bổ sung vào thành một phần. Nhiệt độ bên trong tăng đến 22°C, sau đó nước đá được bổ sung vào bể để làm nguội hỗn hợp này. Sau đó 3 phút, ruteni clorua hydrat (25mg) được bổ sung thêm vào. Sau khi khuấy trong thời gian tổng cộng ba mươi phút, ba phần natri periodat (2,08g, 2,07g và 2,08g) được bổ sung từ từ vào cách khoảng 15 phút. Nhiệt độ được giữ thấp hơn 19°C, và nước đá được bổ sung nhanh vào bể nếu nhiệt độ bên trong bắt đầu tăng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua đệm diatomit và bánh lọc được rửa kỹ bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô trong chân không và phân bố giữa dung dịch HCl 2M (100ml) và etyl axetat (200ml).

Hai vòng sắc ký cột cực nhanh (330g silicagel, sau đó 220g silicagel, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phần chất này được sấy khô ở nhiệt độ thấp ra khỏi axetonitril và nước. Các phân đoạn kém tinh khiết được tinh chế lại bằng hai vòng sắc ký cột cực nhanh bổ sung (cột silicagel 220g, sau đó là cột silicagel 330g, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan). Các phân đoạn tinh khiết nhất từ cả hai lượt được kết hợp, cô trong chân không và sấy khô ở nhiệt độ thấp ra khỏi axetonitril và nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Mẫu XRPD là phù hợp với dạng vô định hình (hình 2).

Ba quy trình tổng hợp nêu trên đều tạo ra hợp chất A ở dạng vô định hình. Không thu được dạng tinh thể. Các cố gắng kết tinh hợp chất A vô định hình đã được thực hiện theo quy trình nêu trên (Quy trình tổng hợp C) được tổng kết trong Bảng 1A sau.

Bảng 1A

Khối lượng của hợp chất A (mg)	Thể tích dung môi (ml)	Thành phần dung môi	Điều kiện	Quan sát
7,5	1,0	Nước/etanol (90/10 thể tích))	Huyền phù đặc ở nhiệt độ trong phòng	Vô định hình theo phương pháp XRPD sau 2 tháng
8,0	1,0	Nước/dimetyl formamit (90/10 (thể tích))	Huyền phù đặc ở nhiệt độ trong phòng	Vô định hình theo phương pháp XRPD sau 2 tháng
8,7	1,0	Heptan/toluen (98/2 (thể tích))	Huyền phù đặc ở nhiệt độ trong phòng	Vô định hình theo phương pháp XRPD sau 2 tháng
8,7	1,0	Heptan/metyl-t-butylete (98/2 (thể tích))	Huyền phù đặc ở nhiệt độ trong phòng	Vô định hình theo phương pháp XRPD sau 2 tháng
9,5	1,0	Xyclohexan/toluen (98/2 (thể tích))	Huyền phù đặc ở nhiệt độ trong phòng	Vô định hình theo phương pháp XRPD sau 27 ngày
10,5	1,0	Xyclohexan/metyl-t-butylete (98/2 (thể tích))	Huyền phù đặc ở nhiệt độ trong phòng	Vô định hình theo phương pháp XRPD sau 27 ngày

Hợp chất ở dạng vô định hình đã được tạo ra theo quy trình nêu trên (Quy trình tổng hợp C) được sử dụng trong kỹ thuật sàng lọc đa hình hiệu năng cao (high-throughput - HT). Nguyên liệu ban đầu này được quan sát thấy là vô định hình theo

phương pháp XRPD. Ở dạng thử nghiệm sàng lọc, trong số 192 điều kiện đã được thử nghiệm, chỉ 1 mẫu tinh thể được quan sát thấy thể hiện một dạng được thể hiện trên Hình 5 (hợp chất A ở dạng tinh thể 2). Dạng xác định được theo sàng lọc HTS là không phù hợp với hợp chất A ở dạng tinh thể khan.

Lượng nạp hợp chất là khoảng 8mg/lỗ. Hợp chất A ở dạng vô định hình (Quy trình tổng hợp C) được phân phối vào từng lỗ trên giá lọ thủy tinh loại 96 lỗ. Sau đó, các mẫu rắn trong các lọ được chuyển sang đĩa nguồn kết tinh loại 96 lỗ.

Đối với mỗi thiết kế thư viện, các dung môi kết tinh được phân phối vào đĩa nguồn (960 μ l/lọ) (Bảng 1 và Bảng 2). Sau khi bổ sung dung môi vào, đĩa nguồn được xử lý bằng siêu âm trong thời gian 30 phút, sau đó được đun nóng ở nhiệt độ 55°C và khuấy trong thời gian 30 phút và giữ ở nhiệt độ 25°C không khuấy trong thời gian 30 phút. Duy trì ở nhiệt độ 25°C, các dung môi trong đĩa nguồn được hút và lọc vào đĩa lọc. Tiếp đó, dịch lọc được hút và được phân phối vào ba đĩa kết tinh (làm bay hơi, làm kết tủa, làm nguội). Sau khi hoàn thành bước lọc 96 lỗ, đĩa nguồn được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 8 giờ. Đĩa làm bay hơi (200 μ l dịch lọc/lỗ) được để mở ra xung quanh trong thời gian 24 giờ. Đĩa làm kết tủa đã được bịt kín (150 μ l dịch lọc/lỗ được nạp vào 150 μ l chất chống hòa tan đã được nạp trước; là nước hoặc heptan (Bảng 1)) được làm nguội thẳng từ nhiệt độ 25°C đến nhiệt độ 5°C trong thời gian 8 giờ và được giữ ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 8 giờ. Đĩa làm nguội đã được bịt kín (300 μ l dịch lọc/lỗ) được bắt đầu ở nhiệt độ 25°C, làm nguội đến nhiệt độ 5°C trong thời gian 8 giờ, và được giữ ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 8 giờ nữa. Khi kết thúc bước kết tinh, đĩa làm kết tủa và đĩa làm nguội được ly tâm ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 10 phút với vận tốc 1500 vòng/phút, và dịch nổi trong từng lỗ của cả hai đĩa được hút ra và được gạn bỏ. Trước khi lấy từng đĩa trong số 4 đĩa ra để gom các mẫu tinh thể vào nền thủy tinh loại 96 lỗ của nó, giấy bắc được sử dụng để nhúng vào từng lỗ nhằm đảm bảo khô.

Bảng 1. Bảng phân tán dung môi đối với việc sàng lọc dạng HT. Tất cả các hỗn hợp dung môi đều là (thể tích/thể tích).

	7	8	9	10	11	12
Chất chống hòa tan	Nước	Nước	Nước	Nước	Heptan	Heptan
	DCE/heptan (5/95)	DCE/heptan (10/90)	Toluen/heptan (5/95)	MTBE/heptan (5/95)	THF/heptan (20/80)	THF.heptan (40/60)
	THF/heptan (5/95)	THF/heptan (10/90)	Toluen/heptan (10/90)	MTBE (10/90)	DMF/heptan (20/80)	DMF/heptan (40/60)
	IPAc/heptan (5/95)	IPAc/heptan (10/90)	Axit axetic	MEK/heptan (5/95)	Axeton/heptan (20/80)	Axeton/heptan (40/60)
	IPA/heptan (5/95)	IPA/heptan (10/90)e	Heptan	MEK/heptan (10/90)	Axetonitri l/heptan (20/80)	Axetonitri l/heptan (40/60)
	DCE/xyclohexan (5/95)	DCE/xyclohexan (10/90)	Toluen/xyclohexan (5/95)	MTBE/xyclohexan (5/95)	Etanol/xyclohexan (20/80)	Etanol/xyclohexan (40/60)
	THF/xyclohexan (5/95)	THF/xyclohexan (10/90)	Toluen/xyclohexan (10/90)	MTBE/xyclohexan (10/90)	IPA/xyclohexan (20/80)	IPA/xyclohexan (40/60)
	IPAc/xyclohexan (5/95)	IPAc/xyclohexan (10/90)	Axit axetic	MEK/xyclohexan (5/95)	NMP/xyclohexan (20/80)	NMP/xyclohexan (40/60)
	IPA/xyclohexan (5/95)	IPA/xyclohexan (10/90)	xyclohexan	MEK/xyclohexan (10/90)	nước	NaOH 0,01M trong nước

Các hình ảnh lưỡng chiết quang được gom đối với từng lỗ trong bốn đĩa loại 96 lỗ bằng cách soi kính hiển vi quang ánh sáng phân cực chéo. Các mẫu XRPD được gom trên hệ nhiễu xạ tia X Bruker D8 Discover được lắp giá mẫu theo dõi xyz và bộ phát hiện vùng của hệ nhiễu xạ phát hiện vùng chung (general area detector diffraction system - GADDS). Các mẫu sàng lọc trên đĩa thủy tinh phẳng được bố trí và quét diện tích mẫu 1mm² theo cách đếm nhấp nháy trong thời gian 3 phút với 2 θ nằm trong khoảng từ 5° đến 48° bằng cách sử dụng bức xạ CuK α (40kv, 40mA) thông qua thiết bị

tạo ánh sáng đơn sắc than chì và ống chuẩn trực có lỗ kim cỡ 0,5mm. Ngoài các đĩa sàng lọc, nguyên liệu ban đầu còn được phân tích bằng cách sử dụng dụng cụ này và áp dụng phương pháp này.

Ngoài ra, các thử nghiệm về mức độ kết tinh HT bằng cách sử dụng các bazơ làm chất phụ gia được thực hiện. Lượng tỷ lệ của CH_3OK , CH_3ONa , Tris và amoni hydroxit được bổ sung vào làm dung dịch MeOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, lysin, dietanolamin, và diethylamin được bổ sung làm dung dịch nước và dung môi được cho bay hơi dưới dòng nitơ thổi trước khi phân tán dung môi.

Đối với mỗi thiết kế thư viện, các dung môi làm kết tinh được phân phối vào đĩa nguồn (960 μl /lỗ). Sau khi bổ sung dung môi vào, đĩa nguồn được xử lý bằng siêu âm trong thời gian 30 phút, sau đó được đun nóng ở nhiệt độ 55°C và khuấy trong thời gian 30 phút và giữ ở nhiệt độ 25°C không khuấy trong thời gian 30 phút. Duy trì ở nhiệt độ 25°C, các dung môi trong đĩa nguồn được hút và lọc vào đĩa lọc. Tiếp đó, dịch lọc được hút và được phân phối vào ba đĩa kết tinh (làm bay hơi, làm kết tủa, làm nguội). Sau khi hoàn thành bước lọc 96 lỗ, đĩa nguồn được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 8 giờ. Đĩa làm bay hơi (200 μl dịch lọc/lỗ) được để mở ra xung quanh trong thời gian 24 giờ. Đĩa làm kết tủa đã được bịt kín (150 μl dịch lọc/lỗ được nạp vào 150 μl chất chống hòa tan đã được nạp trước) được làm nguội thẳng từ nhiệt độ 25°C đến nhiệt độ 5°C trong khoảng thời gian 8 giờ và được giữ ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 8 giờ. Đĩa làm nguội đã được bịt kín (300 μl dịch lọc/lỗ) được bắt đầu ở nhiệt độ 25°C, được làm nguội khối bậc ba đến nhiệt độ 5°C trong khoảng thời gian 8 giờ, và được giữ ở nhiệt độ 5°C trong khoảng thời gian 8 giờ nữa. Khi kết thúc bước kết tinh, đĩa làm kết tủa và đĩa làm nguội được ly tâm ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 10 phút ở 1500 vòng/phút, và dịch nổi trong từng lỗ của cả hai đĩa được hút ra và được gạn. Trước khi lấy từng đĩa trong số 4 đĩa ra để gom các mẫu tinh thể trên nền thủy tinh loại 96 lỗ của nó, giấy bắc được sử dụng để nhúng vào từng lỗ nhằm đảm bảo khô.

Không thử nghiệm nào trong số các thử nghiệm này tạo ra muối bất kỳ nào ở dạng tinh thể. Bảy (7) mẫu tạo ra dạng tinh thể phù hợp với mẫu XRPD trên Hình 4

(hợp chất A ở dạng tinh thể 1). Tất cả các mẫu tinh thể quan sát được trong phần này của sàng lọc đều được xử lý bằng cách làm bay hơi. Các mẫu được làm bay hơi ra khỏi IPA nhờ CH_3OK , ra khỏi MeCN nhờ Tris, ra khỏi THF/ H_2O (90/10) nhờ lysin, ra khỏi IPA nhờ lysin, ra khỏi THF/nước (90/10) nhờ dietanolamin, ra khỏi MeCN nhờ dietanolamin, và ra khỏi toluen/MeOH (50/50) nhờ dietanol amin tạo ra các mẫu tinh thể mà là phù hợp với hợp chất A ở dạng tinh thể 1 theo phương pháp XRPD.

Bảng 2. Bảng phân phối dung môi đối với việc sàng lọc dạng HT. Tất cả các hỗn hợp dung môi đều là (thể tích).

		1	2	3	4	5	6
	Ion trái dấu\chất chống hòa tan	Heptan	Heptan	Heptan	Heptan	Heptan	Heptan
A	Amoniac	THF	THF/ H_2O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Toluen/MeOH (50/50)
B	CH_3OK	THF	THF/ H_2O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Toluen/MeOH (50/50)
C	CH_3ONa	THF	THF/ H_2O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Toluen/MeOH (50/50)
D	$\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0,5 đương lượng)	THF	THF/ H_2O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Toluen/MeOH (50/50)
E	Tris	THF	THF/ H_2O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Toluen/MeOH (50/50)
F	Lysin	THF	THF/ H_2O (90/10)	EtOH/ H_2O (90/10)	MeCN	IPA	MeCH/ H_2O (90/10)
G	Đienthanolamin	THF	THF/ H_2O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Toluen/MeOH (50/50)
H	Đietylamin	THF	THF/ H_2O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	Toluen/MeOH (50/50)

Các nghiên cứu kết tinh

Thử nghiệm 1

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (100mg) được đặt trong ống nghiệm thử nghiệm loại 13mm, và 1ml dung dịch chứa 40% etanol trong nước được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Chất này không hòa tan, thậm chí cả sau khi làm nóng trong điều kiện hồi lưu. 2ml dung dịch chứa 40% etanol trong nước được bổ sung thêm vào, và chất này vẫn không hòa tan hoàn toàn sau khi hồi lưu. Etanol được bổ sung nhỏ giọt vào cho đến khi chất này đi vào dung dịch. Dung dịch này được làm nguội từ từ. Chất này tiết ra dầu trước khi đạt đến nhiệt độ trong phòng.

Thử nghiệm 2

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (100mg) được đặt trong ống nghiệm thử nghiệm loại 13mm và hòa tan trong 1ml etanol và làm tăng nhiệt độ để hồi lưu. Nước được bổ sung nhỏ giọt vào cho đến khi vẩn đục, mà tạo ra khi bổ sung, biến mất trong vòng vài giây (tổng cộng 1ml nước được bổ sung vào). Dung dịch này được làm nguội từ từ. Nó tiết ra dầu trước khi đạt đến nhiệt độ trong phòng. Etanol (0,2ml) được bổ sung thêm vào, và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến hồi lưu. Chất này tiết ra dầu khi được làm nguội chậm đến nhiệt độ trong phòng. Etanol (0,2ml) được bổ sung thêm vào, và hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu. Hỗn hợp này không tiết ra dầu sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, nhưng không tạo ra tinh thể. Sau 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được đặt trong máy làm đông lạnh, và chất này tiết ra dầu.

Thử nghiệm 3

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (100mg, bột trắng) được đặt

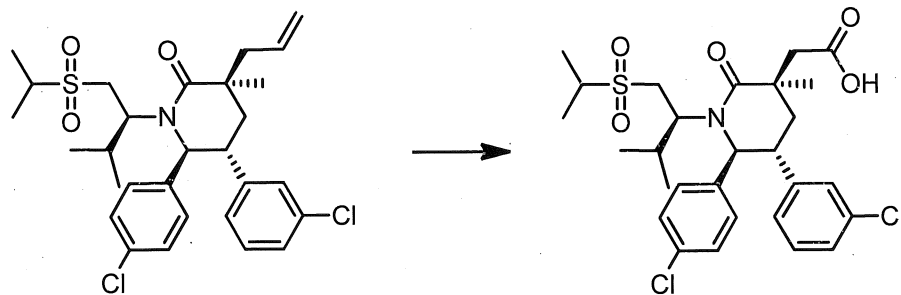
trong ống nghiệm thử nghiệm loại 13mm, và 1ml dung dịch chứa 60% etanol trong nước được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Bọt này được hòa tan hoàn toàn hoặc được hòa tan hầu như hoàn toàn trước khi kết tủa ra ở dạng rắn màu trắng. Chất rắn được gom bằng cách lọc trong chân không. Phân tích cho thấy rằng chất rắn là tinh khiết hơn nguyên liệu ban đầu. Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (100mg, bột trắng) được đặt trong ống nghiệm thử nghiệm loại 13mm, và 1ml dung dịch 60% etanol trong nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong quá trình bổ sung vào và chất này được hòa tan trong một thời gian ngắn trước khi kết tủa ở dạng rắn màu trắng. Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu để hòa tan chất này và được làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, không tạo ra tinh thể. Dung dịch được gieo mầm bằng chất rắn điều chế được trong thử nghiệm trước, và chất rắn được tạo ra ngay lập tức. Các tinh thể này được gom bằng cách lọc chân không và rửa bằng dung dịch lạnh chứa 60% etanol trong nước để tạo ra tinh thể rắn màu trắng. Phân tích cho thấy sự cải thiện hơn nữa về mức độ tinh khiết, và nhiễu xạ tia X thể hiện chất này ở dạng tinh thể. XRPD là phù hợp với hợp chất A etanolat (hình 6).

Thử nghiệm 4

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (100mg, bột trắng) được đặt trong ống nghiệm thử nghiệm loại 13mm, và 0,75ml dung dịch chứa 60% etanol trong nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong quá trình bổ sung, và sau vài phút, bọt được thay thế bằng tinh thể rắn màu trắng. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên để hồi lưu, được làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng không khuấy. Sau vài ngày, các tinh thể lớn hình thành. Chúng được gom bằng cách lọc chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng tinh thể hình kim không màu. Thu được một cấu trúc tinh thể tia X và phù hợp với hợp chất A etanolat (hình 6).

Quy trình tổng hợp hợp chất A etanolat

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic



(3*S*,5*R*,6*S*)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-2-on (86,8g, 158mmol) được hòa tan trong axetonitril (300ml) và etyl axetat (300ml) và chuyển sang bình Morton loại 3 cổ dung tích 2l. Nước (450ml) được bổ sung vào. Bình này có lắp cặp nhiệt kế và thanh khuấy từ và sau đó được chìm vào trong bể nước. Ruteni(III) clorua hydrat (0,782g, 3,47mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là natri periodat (33,75g). Nhiệt độ tăng từ 17°C đến 22°C. Sau 35 phút, phần phân ước thứ hai của natri periodat (33,75g) được bổ sung vào và nhiệt độ tăng từ 21°C đến 25°C. Sau 38 phút, phần phân ước thứ ba của natri periodat (33,75g) được bổ sung vào, và nhiệt độ tăng từ 22°C đến 28°C trong thời gian 12 phút. Nước đá được bổ sung vào bể nước và sau khi hỗn hợp này đã nguội (khoảng 8 phút) thì phần phân ước thứ ba của natri periodat (35g) được bổ sung vào. Nhiệt độ tăng từ 21°C đến 25°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, natri periodat (20g) được bổ sung vào, và 4 giờ sau đó, phần phân ước khác của natri periodat (20g) được bổ sung vào. Sau một giờ, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng bằng thanh khuấy treo. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua phễu Büchner và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Bánh lọc được làm khô qua đêm trong thiết bị lọc chân không.

Chất này được bổ sung vào phễu tách lớn cùng với nước (1l) và etyl axetat (500ml). Nước muối được bổ sung (50ml) vào. Sau 5 giờ, các pha được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bisulfit 10%. Sau khi để yên qua đêm, các pha được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1l). Sau 30 phút, lớp hữu cơ được

tách, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (cột silicagel 1,5kg, gradien rửa giải 0% đến 50% isopropanol trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic thu được được hòa tan trong etanol và chuyển sang bình hình quả lê loại dung tích 500ml. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Dung dịch chứa 60% etanol trong nước (360ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ đến 90°C để hòa tan toàn bộ chất này. Dung dịch này được làm nguội từ từ và được gieo mầm ở nhiệt độ 50°C, 45°C, và 40°C với khoảng 5mg tinh thể sản phẩm nhưng chất này hòa tan. Dung dịch này được gieo mầm ở nhiệt độ 37°C với khoảng 5mg tinh thể sản phẩm và chất này không hòa tan. Chất này được làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng và đặt trong máy lạnh qua đêm. Tinh thể được gom bằng cách lọc chân không qua phễu Büchner và rửa bằng dung dịch chứa 60% etanol lạnh trong nước (khoảng 100ml). Chất này được làm khô bằng cách hút không khí qua tầng lọc trong thời gian 4 giờ để tạo ra chất rắn màu trắng (80,6g). Chất này được đặt trong chân không ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày. Tiếp theo, chất này được đặt trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay ở nhiệt độ 50°C ở áp suất 15 Torr (2kPa) trong thời gian 4 giờ. Sau đó, nó được đặt trong chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Phân tích NMR cho thấy rằng 6% trọng lượng etanol có mặt trong mẫu đó.

Một phần nhỏ của mẫu này (100mg) được tạo huyền phù đặc trong nước (0,5ml) qua đêm. Chất rắn được gom bằng cách lọc chân không và rửa bằng nước để tạo ra chất rắn màu trắng. Phân tích NMR chỉ ra rằng 2,9% trọng lượng etanol có mặt. Chất này được tạo huyền phù đặc lại trong nước (0,5ml) qua đêm và gom bằng cách lọc chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Phân tích NMR chỉ ra rằng 0,5% trọng lượng etanol có mặt. Nhiễu xạ tia X chỉ ra rằng chất này đã trở thành vô định hình.

Phần còn lại của chất này được đun nóng ở nhiệt độ 55°C trong chân không qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, nó được tạo huyền phù đặc trong nước (250ml) và khuấy theo cách cơ học. Các phần phân ước được loại ra một

cách định kỳ và chất rắn được đo về hàm lượng etanol. Sau 40 giờ, nước (100ml) được bổ sung thêm vào và chất này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 4,5 ngày nữa. Chất này được gom bằng cách lọc chân không để tạo ra chất rắn dạng hạt màu trắng mà được tạo huyền phù lại trong nước (350ml) và được khuấy theo cách cơ học ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 8 giờ. Chất này được gom bằng cách lọc chân không qua phễu Büchner để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được làm khô bằng cách hút không khí thông qua tầng lọc trong thời gian 6 giờ và sau đó nó được phép để yên thông với không khí trong chụp đậy qua đêm để tạo ra chất rắn màu trắng chứa 3,5% trọng lượng etanol.

Sàng lọc thử công chất đa hình

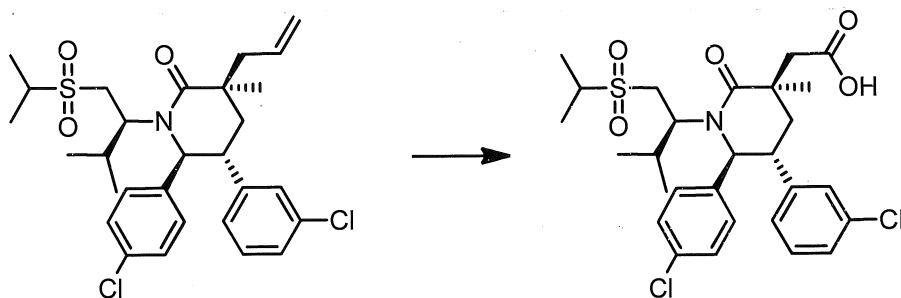
Các mẫu được chuẩn bị theo quy trình chung sau. Khoảng 20mg hợp chất A etanolat được cân và bổ sung vào lọ nhỏ. Dung môi, 1ml, bổ sung vào lọ này. Các mẫu được phép tạo huyền phù đặc. Các dung môi được thử nghiệm là nước/etanol (theo tỷ lệ thể tích 80/20), nước/etanol (theo tỷ lệ thể tích 70/30), nước/etanol (theo tỷ lệ thể tích 60/40), nước/1-propanol (theo tỷ lệ thể tích 90/10), nước/1-propanol (theo tỷ lệ thể tích 80/20), nước/1-propanol (theo tỷ lệ thể tích 70/30), nước/axetonitril (theo tỷ lệ thể tích 95/5), nước/axetonitril (theo tỷ lệ thể tích 90/10), nước/axeton (theo tỷ lệ thể tích 95/5), nước/axeton (theo tỷ lệ thể tích 90/10), heptan, heptan/isopropyl axetat (theo tỷ lệ thể tích 99/1), xyclohexan, xyclohexan/isopropyl axetat (theo tỷ lệ thể tích 99/1). Quan sát được ghi nhận khi bắt đầu thử nghiệm và vào các ngày thứ 3, 7, 10, 13 và 19. Các mẫu được phân tích theo phương pháp XRPD vào các ngày thứ 7 và 10, 13, hoặc 19. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3. XRPD là phù hợp với hợp chất A etanolat (hình 6), Hợp chất A propanol solvat (hình 7), hợp chất A ở dạng tinh thể khan (hình 1) hoặc hợp chất A ở dạng vô định hình (hình 2).

Bảng 3

Mẫu số	Dung môi	Tinh thể	Dạng
1	nước/etanol (theo tỷ lệ thể tích 80/20)	Có	Etanolat
2	nước/etanol (theo tỷ lệ thể tích 70/30)	Có	Etanolat
3	nước/etanol (theo tỷ lệ thể tích 60/40)	Có	Etanolat
4	nước/1-propanol (theo tỷ lệ thể tích 90/10)	Có	Propanol solvat
5	nước/1-propanol (theo tỷ lệ thể tích 80/20)	Có	Propanol solvat
6	nước/1-propanol (theo tỷ lệ thể tích 70/30)	Có	Propanol solvat
7	nước/axetonitril (theo tỷ lệ thể tích 95/5)	Có	Tinh thể khan
8	nước/axetonitril (theo tỷ lệ thể tích 90/10)	Có	Tinh thể khan
9	nước/axeton (theo tỷ lệ thể tích 95/5)	Có	Tinh thể khan
10	nước/axeton (theo tỷ lệ thể tích 90/10)	Không	Vô định hình
11	heptan	Có	Tinh thể khan
12	heptan/isopropyl axetat (theo tỷ lệ thể tích 99/1)	Có	Tinh thể khan
13	xyclohexan	Có	Tinh thể khan
14	xyclohexan/isopropyl axetat (theo tỷ lệ thể tích 99/1)	Có	Tinh thể khan

Quy trình tổng hợp hợp chất A etanolat

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-methylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic



Nhiều mẻ được xử lý liên tiếp nhau và kết hợp cho bước tinh chế cuối cùng.

Mẻ 1:

(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (80,6g, 146mmol) được hòa tan trong axetonitril (280ml) và etyl axetat (280ml) và chuyển sang bình Morton loại 3 cổ dung tích 2l. Nước (418ml) được bổ sung vào. Bình này có lắp cặp nhiệt kế và được nhúng ngập vào trong bể nước. Ruteni(III) clorua hydrat (0,726g, 3,22mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là natri periodat (31,25g). Nhiệt độ tăng từ 17°C đến 24°C, và nước đá được bổ sung vào bể nước để kiểm soát nhiệt độ. Sau 15 phút, phần phân ước thứ hai của natri periodat (31,25g) được bổ sung vào và nhiệt độ tăng từ 18°C đến 20°C. Sau 15 phút, phần phân ước thứ ba của natri periodat (31,25g) được bổ sung vào và nhiệt độ tăng từ 18°C đến 25,6°C. Nước đá được bổ sung thêm vào bể nước này. Sau 10 phút, phần phân ước thứ tư của natri periodat (31,25g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong hai giờ, natri periodat (15g) được bổ sung vào và sau 90 phút natri periodat (6g) lại được bổ sung vào. Sau một giờ, phần lỏng được gạn vào phễu tách lớn. Chất rắn được rửa bằng etyl axetat (1,5l), bổ sung vào phễu tách, và rửa bằng dung dịch natri bisulfit 10% (1l). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và các pha được phép tách qua đêm. Chất liệu rắn được tạo huyền phù đặc lại với etyl axetat (300ml) và lọc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bisulfit 10% và nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Chất thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (cột silicagel 1,5kg, gradien rửa giải 0% đến 50% isopropanol trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Mé 2:

(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (90,4g, 162mmol) được hòa tan trong axetonitril (308ml) và etyl axetat (308ml) và chuyển sang bình Morton loại 3 cổ dung tích 2l. nước (463ml) được bổ sung vào. Bình này có lắp cặp nhiệt kế và thanh khuấy cơ. Ruteni(III) clorua hydrat (0,803g, 3,56mmol) được bổ sung vào và bình phản ứng này được nhúng vào bể nước mát. Natri periodat được bổ sung vào thành nhiều phần (phần thứ nhất: 34,0g), và nhiệt độ được theo dõi để giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ thấp

hơn 25°C. Nước đá được bổ sung một cách định kỳ vào bể nước này để hỗ trợ việc kiểm soát nhiệt độ.

Sau khi khuấy trong thời gian 12 phút, phần thứ hai (39,7g) được bổ sung vào, sau 28 phút tiếp theo là phần thứ ba (36,6g), và sau 13 phút là phần thứ tư (35,6g). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và phần thứ năm (15g) được bổ sung vào, và sau 25 phút, phần thứ sáu (16,5g) được bổ sung vào. Sau khoảng 15 phút, hỗn hợp phản ứng này được gạn vào phễu chiết và chất rắn còn lại được rửa bằng etyl axetat (2 x 1l). Các chất hữu cơ được gom và được rửa bằng dung dịch natri bisulfite 10% (1l). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1l) và làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Chất thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (cột silicagel 1,5kg, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Mô 3:

(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeidin-2-on (131,8g, 239mmol) được hòa tan trong axetonitril (402ml) và etyl axetat (402ml) và chuyển sang bình Morton loại 3 cổ dung tích 2l. Nước (603ml) được bổ sung vào. Bình này có lắp cặp nhiệt kế và thanh khuấy cơ. Ruteni(III) clorua hydrat (1,079g, 4,79mmol) được bổ sung vào và bình phản ứng này được nhúng vào bể nước mát. Natri periodat được bổ sung vào thành nhiều phần (phần thứ nhất: 59g), và nhiệt độ được theo dõi để giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này thấp hơn 25°C. Nước đá được bổ sung một cách định kỳ vào bể nước để hỗ trợ việc kiểm soát nhiệt độ.

Sau khi khuấy trong thời gian 45 phút, phần thứ hai (50g) được bổ sung vào, sau 30 phút tiếp theo là phần thứ ba (22g), sau 20 phút là phần thứ tư (30g), và sau 20 phút là phần thứ năm (50g). Sau khi khuấy trong hai giờ, phần thứ sáu (20g) được bổ sung vào, sau 20 phút tiếp theo là phần thứ bảy (10g) và sau 20 phút là phần thứ tám (10g). Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng này được gạn vào phễu chiết và chất rắn còn lại được rửa bằng etyl axetat (2 x 1l). Các chất hữu cơ được gom và rửa bằng dung dịch natri

bisulfit 10% (1l). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1l) và làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Để loại bỏ hạt, chất này được hòa tan trong diclometan, lọc và cô. Chất thô này được chia thành hai phần và mỗi phần được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (cột silicagel 1,5kg, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Mê 4:

(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeidin-2-on (87,3g, 159mmol) được hòa tan trong axetonitril (302ml) và etyl axetat (302ml) và chuyển sang bình Morton loại 3 cổ dung tích 2l. Nước (453ml) được bổ sung vào. Bình này có lắp cặp nhiệt kế và thanh khuấy cơ. Ruteni(III) clorua hydrat (0,786g, 3,49mmol) được bổ sung vào và bình phản ứng được nhúng vào bể nước mát. Natri periodat được bổ sung vào thành nhiều phần (phần thứ nhất: 34,5g), và nhiệt độ được theo dõi để giữ hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ thấp hơn 25°C. Nước đá được bổ sung một cách định kỳ vào bể nước để hỗ trợ việc kiểm soát nhiệt độ.

Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, phần thứ hai (34,4g) được bổ sung vào, sau 30 phút tiếp theo là phần thứ ba (34,5g), và sau 30 phút là phần thứ tư (34,5g). Nhiệt độ cao nhất là 27°C. Sau khi khuấy trong thời gian 3,5 giờ, phần thứ năm (20g) được bổ sung vào, sau 1 giờ tiếp theo là phần thứ sáu (5g). Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng này được gạn vào phễu chiết và chất rắn còn lại được rửa bằng etyl axetat (2 x 1l). Các chất hữu cơ được gom và rửa bằng dung dịch natri bisulfit 10% (1l). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (0,5l) và làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Chất thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (Biotage SNAP cart, cột silicagel 1,5kg, gradien rửa giải 0% đến 50% isopropanol trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Các phân đoạn không tinh khiết được tinh chế lại theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (cột silicagel 1,5kg, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Mê 5:

Các phân đoạn không tinh khiết từ các mẻ 1 đến 4 được tinh chế lại bằng cách lặp lại nhiều lần sắc ký cột cực nhanh (lượng silicagel thay đổi từ 330g đến 1,5kg, gradien rửa giải 0% đến 20% isopropanol trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Tinh chế cuối cùng:

Chất từ các mẻ 1 đến 5 được kết hợp với phần chất thu được từ quy trình tổng hợp khác, 18g. Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (400g) được hòa tan trong etanol và cô trong chân không để tạo ra chất dạng tinh thể rắn màu trắng. Dung dịch chứa 60% etanol trong nước (1900ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ đến 80°C trong khi quay trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay ở áp suất khí quyển. Sau khi chất này được hòa tan, dung dịch được làm nguội từ từ trong khi khuấy cơ học bình này. Sau 3 giờ, nhiệt độ được làm nguội đến 50°C và chất này được gieo mầm bằng tinh thể axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((*S*)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic. Chất rắn này được hòa tan hoàn toàn. Sau 30 phút, dung dịch này được tạo mầm lại (45°C) và chất này bắt đầu kết tinh từ từ. Sau khi hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nó được đặt trong máy lạnh qua đêm. Các tinh thể này được gom bằng cách lọc chân không qua phễu Büchner. Bánh lọc được rửa bằng dung dịch chứa 60% etanol trong nước đã được làm lạnh bằng nước đá và làm khô trong chân không trên phễu Büchner này để tạo ra chất rắn màu trắng. Phân tích NMR chỉ ra rằng 7,8% trọng lượng etanol có mặt (1 đương lượng mol). Nước (đã khử ion và lọc (hệ lọc Milli-Q, do EMD Millipore, Billerica, MA cung cấp)) được bổ sung vào chất rắn và hỗn hợp này được khuấy cơ học ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các phân phân ước được loại ra một cách định kỳ để theo dõi lượng etanol của chất rắn. Sau ba ngày, chất này được lọc chân không qua phễu Büchner, rửa bằng nước (đã khử ion và lọc như nêu trên) và làm khô bằng cách hút chân không qua bánh lọc trong thời gian 3 giờ. Bánh lọc được làm khô trong không khí trong thời gian hai ngày trong phễu này, sau đó, nó được chuyển

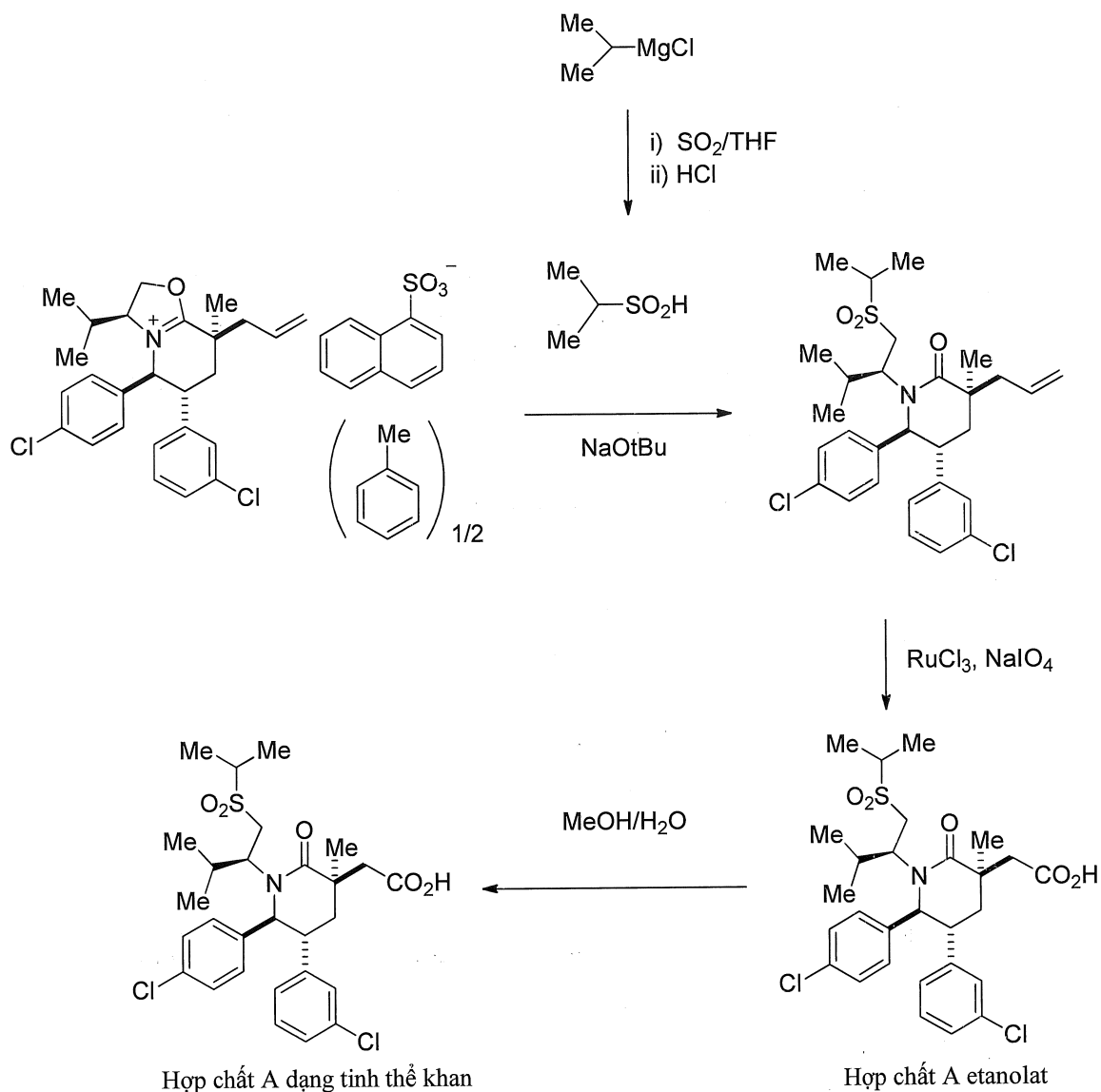
sang bình loại dung tích 2l ở dạng rắn màu trắng và làm khô trong chân không qua đêm. Phân tích NMR cho thấy rằng 6,2% trọng lượng ethanol có mặt.

Mẫu XRPD là phù hợp với hợp chất A etanolat (hình 6).

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,43 (br s, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,37 (br, 2H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 1,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,99 (br, 1H), 6,98 (dt, $J = 7,7, 1,4, 1,4$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 14,0, 10,1$ Hz, 1H), 3,59 (ddd, $J = 13,7, 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 13,9, 1,3$ Hz, 1H), 3,06 (ddd, $J = 10,6, 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,50 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,12 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,03 (dd, $J = 13,3, 3,0$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) = 568,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Các quy trình tổng hợp để tạo ra axit 2-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic (Hợp chất A)

Sơ đồ 1-Quy trình 1



Điều chế axit propan-2-sulfinic:

Tetrahydrofuran (20l) được bổ sung vào bình phản ứng và nhiệt độ của bình này được giảm đến nhiệt độ -50°C . Dioxide lưu huỳnh (3,5kg, 54,6mol) được ngưng tụ trong bình phản ứng này ở nhiệt độ -50°C . Isopropyl magie clorua (dung dịch 2M trong tetrahydrofuran, 21l, 42mol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -10°C và dung dịch nước axit clohydric 2,5N (18,5l, 46,2mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 20°C và t-butylmetyl ete (10l) được bổ sung vào. Các pha được tách và pha nước được chiết hai lần bằng t-butylmetyl ete (10l). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng

dung dịch nước natri clorua (12% trọng lượng, 20ml) và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit sulfinic mong muốn với hiệu suất 82% (3,7kg).

Điều chế (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeidin-2-on:

Tetrahydrofuran (3,6l) được bổ sung vào dung dịch chứa axit propan-2-sulfinic (912g, 8,4mol) trong toluen (7,5l). Natri t-butoxit (dung dịch 2M trong tetrahydrofuran, 3,6l, 7,2mol) được bổ sung vào trong khi duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này thấp hơn 20°C. Độ pH của hỗn hợp này đo được là khoảng 6. Hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất khí quyển để tạo ra phần chưng cất với lượng 6,6kg. (3S,5S,6R,8S)-8-Allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-oxazolo[3,2-a]pyridin-4-ium naphtalen-1-sulfonat, hemi-toluen solvat (trong bản mô tả này còn được gọi “muối oxoimini, hemi-toluen solvat”) (3,62kg, 5,2mol) và toluen (7,8l) được bổ sung vào, duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này thấp hơn 30°C. Hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất khí quyển để tạo ra phần chưng cất với lượng 7,2kg trong khi đồng thời bổ sung dimethylacetamid (10,9l) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 120°C trong thời gian 14 giờ và làm nguội đến nhiệt độ 25°C. T-butylmetyl ete (9,1l) và nước (14,5l) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp hai pha này được khuấy cho đến khi không nhìn thấy chất rắn nào nữa. Các pha được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (7,3l) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (7,1l). Lớp hữu cơ được lọc và được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 15kg trong khi đồng thời bổ sung axetonitril (21,3l) vào. Nước (2l) được bổ sung vào và dung dịch này được gieo mầm bằng (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeidin-2-on (160g, 0,29mol) ở 25°C (Chất mầm đã được điều chế theo cùng quy trình trong thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn đã được thực hiện trước đó). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong thời gian 25 phút và làm nguội đến nhiệt độ 20°C trong khoảng 45 phút. Hỗn hợp gồm axetonitril (3,0l) và nước (7,0l) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ và lọc. Sản phẩm này được rửa bằng hỗn hợp gồm axetonitril (3,6l) và

nước (2,4l). Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (2,9kg) với hiệu suất 86%.

Điều chế hợp chất A etanolat:

Ruteni clorua hydrat (20,5g, 0,09mol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (2,4kg, 4,4mol) trong etyl axetat (8,4l), axetonitril (8,6l), và nước (6,5l). Natri periodat (5,0kg, 23,2mol) được bổ sung vào thành bốn 4 phần bằng nhau trong thời gian 1,5 giờ, duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này trong khoảng từ 20°C đến 28°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2,5 giờ và lọc qua lớp diatomit (3,33kg). Bánh lọc diatomit thu được được rửa bằng isopropyl axetat (10,4l) và nước (3l). Dịch lọc này được tách pha. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri clorua (25% trọng lượng, 5,5l), được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri clorua và dung dịch natri bisulfit (25% trọng lượng natri clorua và 20% trọng lượng natri bisulfit, 7,8l), và một lần bằng dung dịch nước natri clorua (25% trọng lượng, 6,5l). Lớp hữu cơ được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm trong khi đồng thời bổ sung isopropyl axetat (12,4l) vào. Mẻ này được lọc. Than (680g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 13 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua lớp diatomit (1,5kg) và bánh lọc diatomit được rửa bằng isopropyl axetat (8l). Dung dịch này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 24,5kg trong khi đồng thời bổ sung etanol (16l) vào. Heptan (8,5l) được bổ sung vào và dung dịch này được gieo mầm bằng Hợp chất A etanolat (Chất mầm đã được điều chế theo cùng quy trình trong thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn đã được thực hiện trước đó) (95g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 40 phút và được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 10,9kg trong khi đồng thời bổ sung heptan (8,8l) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 12 giờ và lọc. Sản phẩm này được rửa bằng hỗn hợp etanol (0,4l) và heptan (1,6l). Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra hợp chất A etanolat (1,99kg) với hiệu suất 70%.

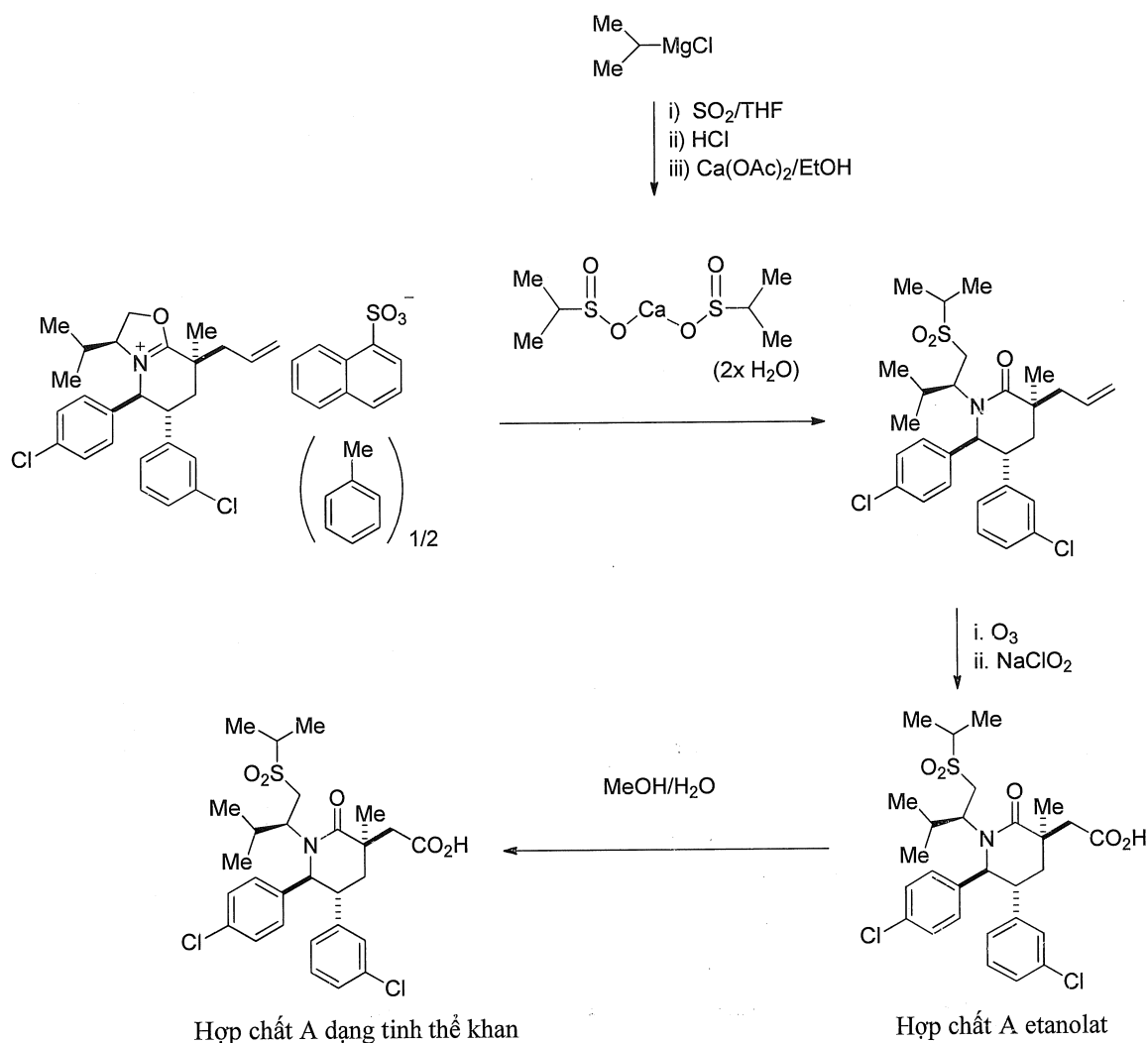
Điều chế hợp chất A ở dạng tinh thể khan:

Hợp chất A etanolat (1,0kg, 1,62mol) được hòa tan trong metanol (8,5l) và dung dịch thu được được lọc. Dung dịch này được nâng nhiệt độ lên đến 35°C và nước (2,5l) được bổ sung vào. Dung dịch này được gieo mầm bằng Hợp chất A dạng tinh thể khan (50g, 0,074mol) và làm nguội đến nhiệt độ 20°C trong thời gian 4 giờ (Chất mầm đã được điều chế theo cùng quy trình trong thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn đã được thực hiện trước đó). Nước (2l) được bổ sung vào trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút và lọc. Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra Hợp chất A ở dạng tinh thể khan (0,86kg) với hiệu suất 93%.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 7,36 (bs, 4H), 7,23 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,16 (ddd, 1H, $J = 7,9, 1,9, 1,0$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz), 6,98 (bd, 1H, $J = 7,9$ Hz), 5,02 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 3,84 (dd, 1H, $J = 13,4, 10,2$ Hz), 3,58 (ddd, 1H, $J = 13,5, 11,3, 3,0$ Hz), 3,39 (spt, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,17 (bd, 1H, $J = 13,4$ Hz), 3,07 (bt, 1H, $J = 8,6$ Hz), 2,95 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 2,51 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 2,13 (bt, 1H, $J = 13,5$ Hz), 2,11 (spt, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,04 (dd, 1H, $J = 13,5, 3,0$ Hz), 1,30 (2x d, 6H, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (s, 3H), 0,56 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,38 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); Khối lượng chính xác $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}]^+$: theo tính toán = 568,1691, đo được M/Z $[\text{M}+1] = 568,1686$.

Cần phải lưu ý rằng khi mầm tinh thể được dùng trong các quy trình nêu trong bản mô tả này, thì mầm tinh thể có thể thu được theo các quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này, thường là trên quy mô nhỏ hơn, để thu được mầm tinh thể cho các quy trình quy mô lớn hơn.

Sơ đồ 2 - Quy trình 2



Điều chế canxi propan-2-sulfinat dihydrat:

Tetrahydrofuran (20l) được bổ sung vào bình phản ứng và nhiệt độ của bình này được giảm đến -50°C . Lưu huỳnh đioxit (3,5kg, 54,6mol) được ngưng tụ trong bình phản ứng ở nhiệt độ -50°C . Isopropyl magie clorua (dung dịch 2M trong tetrahydrofuran, 21l, 42mol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -10°C và dung dịch nước axit clohydric 2,5N (18,5l, 46,2mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 20°C và t-butylmetyl ete (10l) được bổ sung vào. Các pha đã được tách và pha nước được chiết hai lần bằng t-butylmetyl ete (10l). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua (12% trọng lượng, 20ml) và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit propan-2-sulfonic mong muốn với hiệu suất 82% (3,7kg). Axit

propan-2-sulfinic được hòa tan trong etanol (37l) và dung dịch chứa canxi axetat monohydrat (3,0kg, 17,1mol) trong nước (7,2l) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ và lọc. Sản phẩm này được rửa bằng hỗn hợp gồm etanol (10,8l) và nước (1,1l). Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra canxi propan-2-sulfinat dihydrat với hiệu suất 86% (4,26kg). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,37 (s, 4H), 1,88 (spt, 2H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (d, 12H, $J = 7,0$ Hz).

Điều chế (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipecidin-2-on:

Canxi propan-2-sulfinat dihydrat (2943616) (2,7kg, 9,36mol) và toluen (22l) được bổ sung vào bình loại dung tích 60 lít. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 110°C và được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 50kg trong khi đồng thời bổ sung toluen (43l) vào. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến 40°C và (3S,5S,6R,8S)-8-Allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridin-4-ium naphthalen-1-sulfonat, hemi toluen solvat (3,6kg, 5,2mol) và toluen (9,0l) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 110°C và được chưng cất trong điều kiện áp suất khí quyển để tạo ra phần chưng cất với lượng 15,8kg trong khi đồng thời bổ sung dimethylacetamid (10,9l) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 120°C trong thời gian 14 giờ và làm nguội đến nhiệt độ 40°C . T-butylmetyl ete (9,1l) và nước (14,5l) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp hai pha này được khuấy cho đến khi không nhìn thấy chất rắn nào nữa. Các pha được tách. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước (2x7,3l), một lần bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (7,1l), và một lần bằng dung dịch nước natri clorua (12% trọng lượng, 7,1l). Lớp hữu cơ được giảm nhiệt độ đến 20°C , lọc, và được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 15kg trong khi đồng thời bổ sung axetonitril (21,3l) vào. Nước (2l) được bổ sung vào. Dung dịch này được gieo mầm bằng (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipecidin-2-on (160g, 0,29mol) ở 25°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong thời gian 25 phút và làm nguội đến nhiệt độ 20°C trong khoảng thời gian 45 phút (Chất

mầm đã được điều chế theo cùng quy trình trong thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn đã được thực hiện trước đó). Hỗn hợp gồm axetonitril (3,0l) và nước (7,0l) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ và lọc. Sản phẩm này được rửa bằng hỗn hợp gồm axetonitril (3,6l) và nước (2,4l). Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (2,8kg) với hiệu suất 83%.

Điều chế hợp chất A etanolat:

Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (1,6kg, 2,9mol) trong hỗn hợp gồm nước (2,4l) và axetonitril (21,6l) được thổi qua bình ozon có thùng phản ứng được khuấy liên tục (bình loại dung tích 1l) với tốc độ dòng 60ml/phút ở 20°C (theo cách khác, bước oxy hóa bằng ozon được thực hiện trong bình phản ứng bằng cách sử dụng ống phun ozon). Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào dung dịch chứa natri clorit (80% trọng lượng, 1,0kg, 11,6mol) trong nước (5,6l) trong thời gian 6 giờ (theo cách khác, dung dịch nước natri clorit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 16 giờ và dung dịch chứa natri bisulfit (1,2kg, 11,6mol) trong nước (5,6l) được bổ sung vào trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ và các pha được tách. Isopropyl axetat (8l) và nước (8l) được bổ sung vào các lớp hữu cơ. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút và các pha được tách. Lớp hữu cơ được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua (6% trọng lượng, 8l), ba lần bằng dung dịch nước natri phosphat 1M (độ pH =6, 8l), và một lần bằng dung dịch nước natri clorua (6% trọng lượng, 8l). Lớp hữu cơ được lọc. Hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 35kg trong khi đồng thời bổ sung isopropyl axetat (32l) vào. Hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 36kg trong khi đồng thời bổ sung etanol (32l) vào. Heptan (9,6l) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 5kg. Hỗn hợp này được gieo mầm bằng Hợp chất A etanolat (80g, 0,13mol) (Chất mầm đã

được điều chế theo cùng quy trình trong thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn đã được thực hiện trước đó). Heptan (6,4l) được bổ sung vào trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 12 giờ, làm nguội đến nhiệt độ 15°C, và lọc. Sản phẩm này được rửa bằng hỗn hợp gồm etanol (90ml) và heptan (4,8l). Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra Hợp chất A etanolat (1,33kg) với hiệu suất 81%.

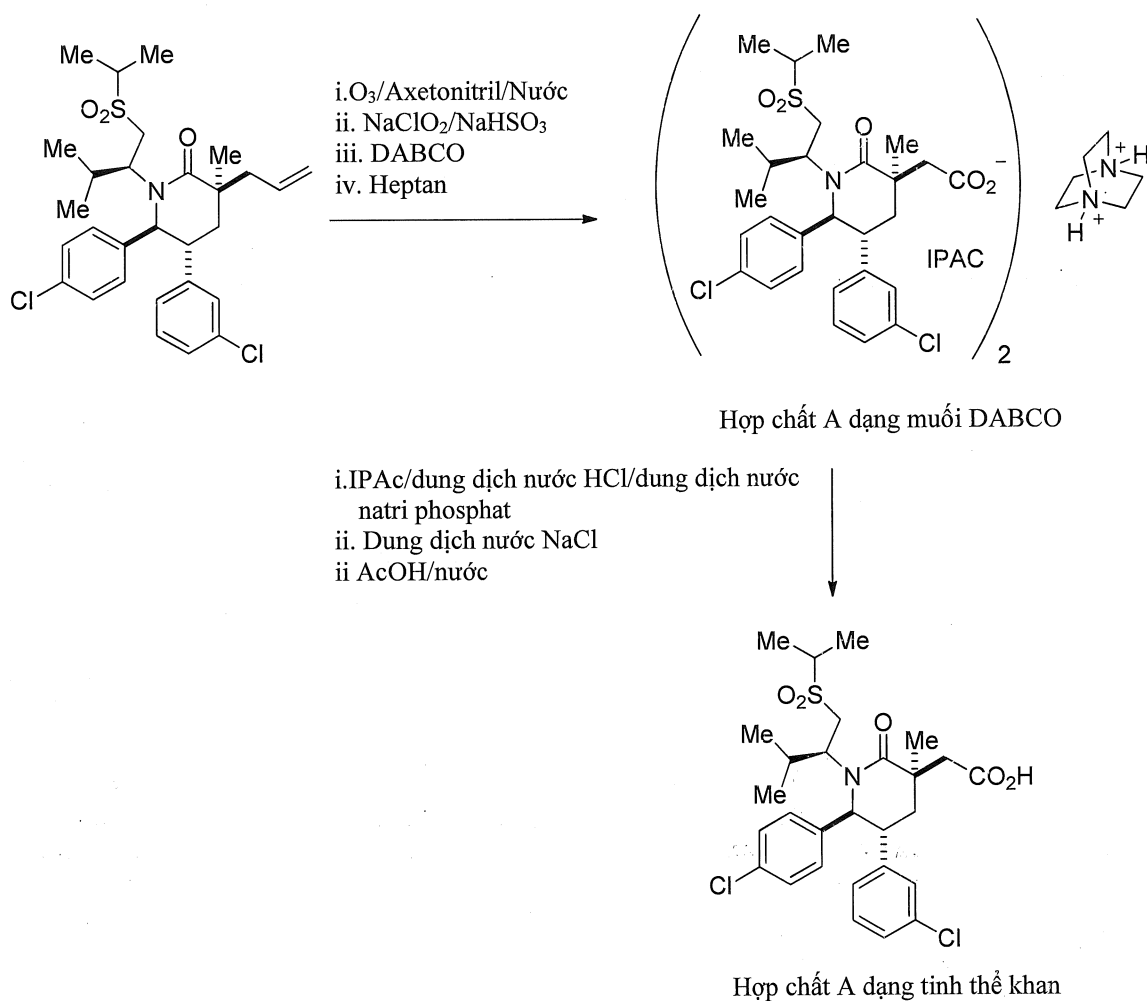
Điều chế hợp chất A dạng tinh thể khan:

Hợp chất A etanolat (1,0kg, 1,62mol) được hòa tan trong metanol (8,5l) và dung dịch thu được được lọc. Dung dịch này được nâng nhiệt độ lên đến 35°C và nước (2,5l) được bổ sung vào. Dung dịch này được gieo mầm bằng Hợp chất A dạng tinh thể khan (50g, 0,074mol) và làm nguội đến nhiệt độ 20°C trong thời gian 4 giờ (Chất mầm đã được điều chế theo cùng quy trình trong thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn đã được thực hiện trước đó). Nước (2l) được bổ sung vào trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút và lọc. Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra Hợp chất A dạng tinh thể khan (0,86kg) với hiệu suất 93%.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 7,36 (bs, 4H), 7,23 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,16 (ddd, 1H, $J = 7,9, 1,9, 1,0$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz), 6,98 (bd, 1H, $J = 7,9$ Hz), 5,02 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 3,84 (dd, 1H, $J = 13,4, 10,2$ Hz), 3,58 (ddd, 1H, $J = 13,5, 11,3, 3,0$ Hz), 3,39 (spt, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,17 (bd, 1H, $J = 13,4$ Hz), 3,07 (bt, 1H, $J = 8,6$ Hz), 2,95 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 2,51 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 2,13 (bt, 1H, $J = 13,5$ Hz), 2,11 (spt, 1H, $J = 6,8$ Hz), 2,04 (dd, 1H, $J = 13,5, 3,0$ Hz), 1,30 (2x d, 6H, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (s, 3H), 0,56 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,38 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); Khối lượng chính xác $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}]^+$: theo tính toán = 568,1691, đo được $M/Z [M+1] = 568,1686$. Mẫu XRPD đại diện cho hợp chất A dạng tinh thể khan được thể hiện trên Hình 1.

Quy trình khác để tạo ra hợp chất A dạng tinh thể khan là tạo ra muối DABCO thay cho etanolat như được thể hiện trên Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3 – Quy trình điều chế muối DABCO



Điều chế hợp chất A dạng muối DABCO:

Ozon được phân phối vào dung dịch đã được khuấy chứa (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpipeidin-2-on (4,0kg, 7,27mol) trong hỗn hợp gồm nước (6l) và axetonitril (54l) bằng cách sử dụng ống thổi C22 Hastelloy dưới bề mặt ở nhiệt độ 20°C trong thời gian mười giờ. Dung dịch nước natri clorit (80% trọng lượng, 2,5kg, 29mol) trong nước (14l) được bổ sung vào trong thời gian 1 giờ, duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này thấp hơn 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 12 giờ và dung dịch chứa natri bisulfit (3,0kg, 29mol) trong nước (14l) được bổ sung vào trong thời gian 2 giờ, duy trì nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này thấp hơn 40°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ và các pha được tách. Isopropyl axetat (IPAC) (20l) và dung dịch nước natri phosphat 1M độ pH=6 (8l) được bổ sung vào các lớp hữu cơ. Hỗn hợp này

được khuấy trong thời gian 30 phút và các pha được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri phosphat 1M độ pH=6 (20l) và bằng dung dịch nước natri clorua 1M (20l). Hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 75kg trong khi đồng thời bổ sung isopropyl axetat (80l) vào. Lượng nước của dung dịch này theo Karl Fisher là dưới một phần trăm. Lớp hữu cơ được lọc. Dung dịch này được chưng cất tiếp đến thể tích 16l. Dung dịch này được nâng nhiệt độ lên đến 55°C và 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO, 424g, 3,65mol) được bổ sung vào. Mẫu là muối ((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) (136g, 0,18mol) được bổ sung vào ở dạng huyền phù đặc trong isopropyl axetat và heptan (theo tỷ lệ 1/1, 800ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 20 phút và làm nguội đến nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ. Heptan (16,8l) được bổ sung vào trong thời gian 1 giờ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 12 giờ. Sản phẩm này được lọc và bánh lọc được rửa một lần bằng hỗn hợp gồm isopropyl axetat và heptan (theo tỷ lệ 2/3, 21l) và một lần bằng hỗn hợp gồm isopropyl axetat và heptan (theo tỷ lệ 1/4, 21l). Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra Hợp chất A ở dạng muối DABCO (4,64kg) với hiệu suất 87% (100% phần trăm diện tích sắc ký lỏng (liquid chromatography area percent - LCAP), 78,9% trọng lượng Hợp chất A). Hợp chất A ở dạng muối DABCO này là solvat của isopropyl axetat (IPAC) theo Sơ đồ 3. Hợp chất A ở dạng muối DABCO này là điểm kiểm soát việc thực hiện tốt hơn quá trình tinh chế để làm gia tăng mức độ tinh khiết của dược chất (Hợp chất A). Nói chung, độ tinh khiết của các hỗn hợp phản ứng thô là độ tinh khiết nằm trong khoảng từ 97 đến 99 phần trăm diện tích sắc ký lỏng có thể được cải thiện đến độ tinh khiết 100 phần trăm diện tích sắc ký lỏng (không tạp chất nào ở mức cao hơn 0,05 phần trăm diện tích sắc ký lỏng) bằng cách áp dụng việc kết tinh muối DABCO. Để so sánh, việc tăng độ tinh khiết của dược chất (Hợp chất A) bằng cách sử dụng hợp chất A etanolat làm điểm đối chứng cho phép các hỗn hợp phản ứng thô có độ tinh khiết nằm trong khoảng từ 97 đến 99 phần trăm diện tích sắc ký lỏng được cải thiện đến độ tinh khiết nằm trong khoảng từ 99,5 đến 99,6 phần trăm

diện tích sắc ký lỏng (và nhiều tạp chất có mặt trong chất đã được lọc ở mức cao hơn 0,05 phần trăm diện tích sắc ký lỏng).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 12H), 1,41 (s, 6H), 1,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 12H), 2,02 (s, 6H), 2,05-2,00 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 4H), 2,71 (d, $J = 13,2$, 2H), 2,84 (dd, $J = 2,0, 13,6$, 2H), 2,90 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 2,96 (s, 12H), 3,11 (pent, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,67-3,22 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 4,07 (dd, $J = 10,4, 13,2$ Hz, 2H), 4,99 (sept, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,13 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,10-6,98 (m, 8H), 7,35-7,10 (m, 8H), 13,2 (br, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 15,3, 15,7, 20,3, 21,0, 21,4, 21,8, 25,6, 32,6, 39,6, 41,5, 44,5, 44,6, 44,8, 47,0, 54,8, 58,4, 67,6, 69,2, 76,7, 77,0, 77,4, 125,7, 126,9, 128,2, 128,5, 129,8, 133,9, 134,0, 137,5, 143,8, 170,7, 174,6, 176,3. Nhiệt độ nóng chảy 103°C .

Điều chế hợp chất A dạng tinh thể khan

Isopropyl axetat (41,4l) và nước (41,4l) được bổ sung vào muối (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropyl sulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) (8,28kg, 5,79mol). Dung dịch nước axit clohydric 4M (3l, 12,1mol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp hai pha này được khuấy trong thời gian 30 phút. Các pha được tách và các lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri phosphat 1M có độ pH=6 (25l) và một lần bằng dung dịch nước natri clorua (7% trọng lượng, 33l). Hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 56kg trong khi đồng thời bổ sung isopropyl axetat (42l) vào. Lượng isopropyl axetat và lượng nước theo Karl Fisher đo được đều ít hơn một phần trăm trong dung dịch. Lớp hữu cơ được lọc. Lớp hữu cơ được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần chưng cất với lượng 20kg trong khi đồng thời bổ sung axit axetic (45l) vào. Dung dịch này được nâng nhiệt độ lên đến 60°C và nước đã khử ion (29l) được bổ sung vào trong thời gian 30 phút. Mầm (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on (320g, 0,56mol) được bổ sung vào ở dạng huyền phù đặc trong axit axetic và nước đã khử ion (theo tỷ lệ 3/2, 1l). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ, và làm nguội đến

nhệt độ 20°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 12 giờ. Nước đã khử ion (7ml) được bổ sung vào trong thời gian 1 giờ và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ nữa. Sản phẩm này được lọc và bánh lọc được rửa một lần bằng hỗn hợp gồm axit axetic và nước đã khử ion (theo tỷ lệ 1/1, 13l) và ba lần bằng nước đã khử ion (3 x 65l). Sản phẩm này được làm khô trong nitơ để tạo ra (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-methylbutan-2-yl)-3-methylpiperidin-2-on (6,3kg) với hiệu suất 92% (100% LCAP, 100,3% trọng lượng, 320ppm axit axetic, <100ppm nước).

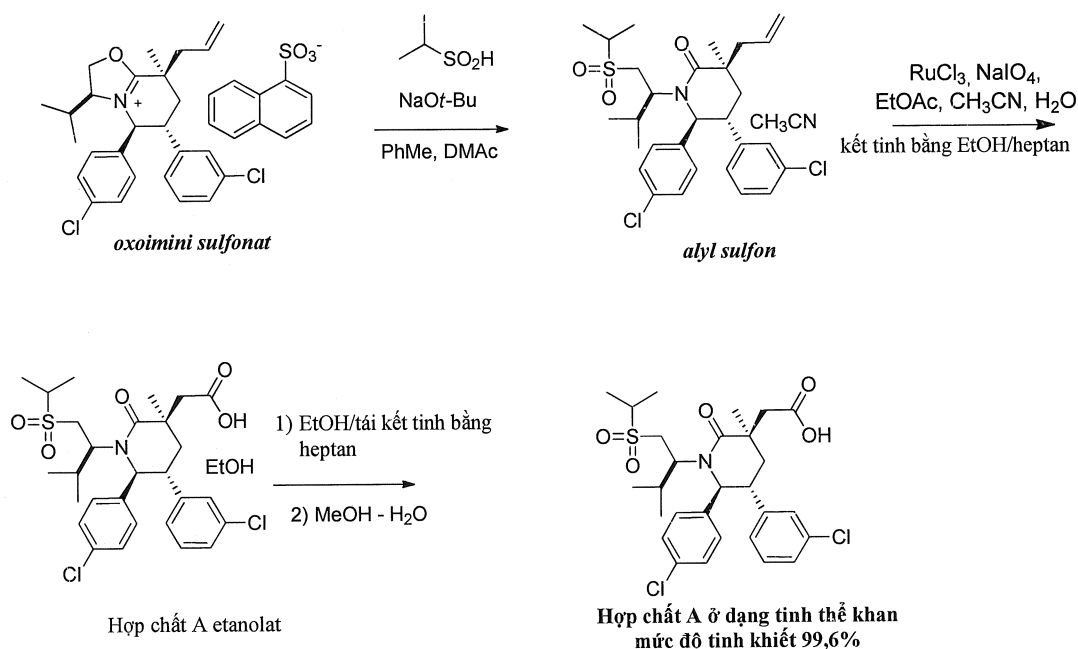
Quy trình tổng hợp hợp chất A được thể hiện trên Sơ đồ A. Chất trung gian quan trọng trong quy trình tổng hợp này là hợp chất (3S,5S,6R,8S)-8-Allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-methyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridin-4-ium naphthalen-1-sulfonat (trong bản mô tả này còn được gọi là “muối oxoimini” hoặc “muối oxazolini”). Do các khó khăn trong việc kết tinh các muối TfO⁻ hoặc TsO⁻ của (3S,5S,6R,8S)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-methyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridin-4-ium naphthalen-1-sulfonat, chúng không được phân lập. Việc kết tinh là hữu dụng vì nó có thể được áp dụng để loại bỏ các tạp chất đã được tạo ra trong quy trình này hoặc tìm thấy trong các nguyên liệu ban đầu. Do vậy, việc thủy phân thành lactam ở dạng tinh thể, tiếp theo là tái tạo muối oxoimini, có thể được áp dụng.

Sơ đồ A



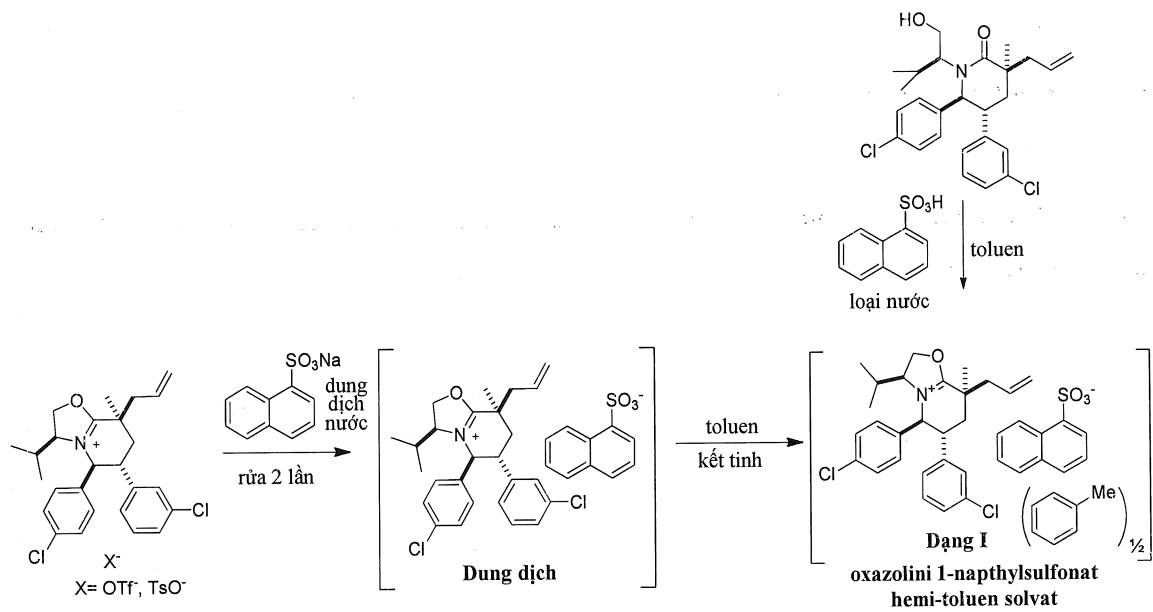
Sáng chế bộc lộ quy trình tạo ra muối oxoimini naphtalensulfonat, và cụ thể là muối oxoimini naphtalensulfonat, hemi toluen solvat, mà là tinh thể. Việc sử dụng muối oxoimini naphtalensulfonat, hemi-toluen solvat là phương pháp tốt hơn để tạo ra Hợp chất A (xem Sơ đồ B sau).

Sơ đồ B



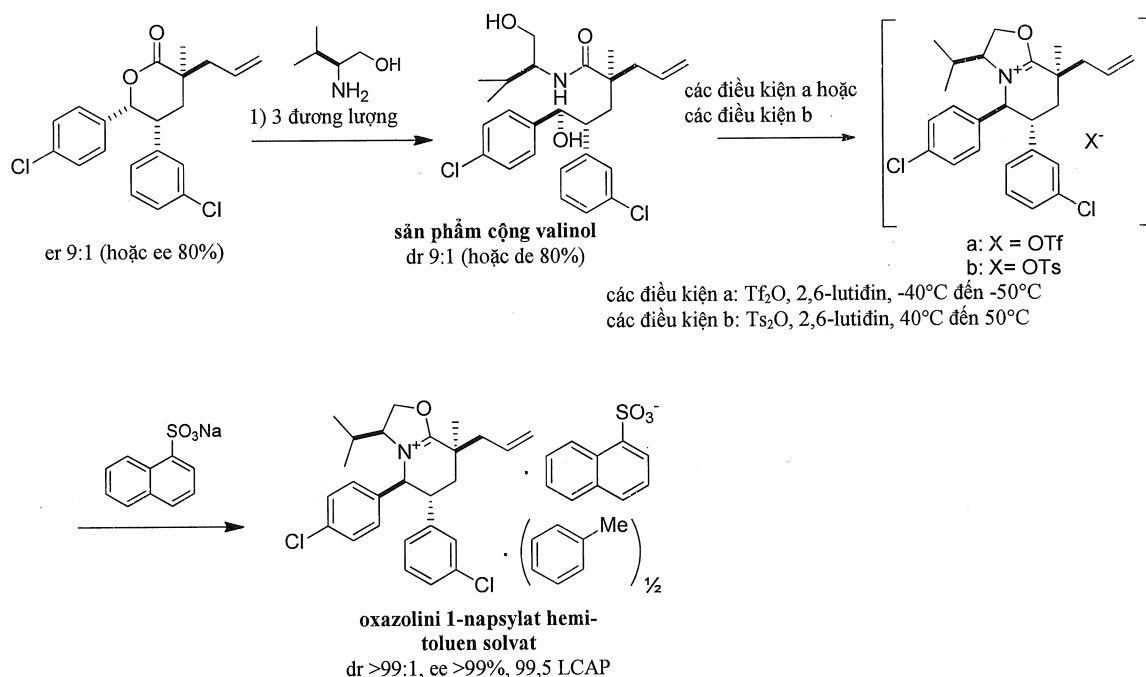
Muối oxoimini, hemi-toluen hydrat đã được tạo ra bằng cách làm nóng (3S,5R,-6S)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperidin-2-on và axit 1-naphtalen sulfonic trong toluen trong các điều kiện loại nước. Chất dạng tinh thể này được xác định tính chất là hemi-toluen solvat theo phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), DSC, và XRPD. Hợp chất dạng tinh thể này là hợp chất tự ổn định, mà do đó là thích hợp làm chất phản ứng để tạo ra Hợp chất A. Một cách để tạo ra muối oxoimini là trao đổi ion bằng cách sử dụng 1-naphtalen-sulfonat, tiếp theo kết tinh ra khỏi toluen. Đã phát hiện ra rằng các ưu điểm của việc sử dụng 1-naphtalen sulfonat so với các ion trái dấu khác bao gồm động học kết tinh nhanh, tính chất và kích thước tinh thể dễ dự đoán, độ hòa tan thấp trong toluen ở nhiệt độ trong phòng (<10mg/ml), nhiệt độ nóng chảy cao (nằm trong khoảng từ 207°C đến 209°C), và điều quan trọng nhất là, khả năng làm sạch tạp chất cao. Tất cả các tạp chất của quy trình này, kể cả các chất đồng phân lập thể, được làm sạch theo cách thông thường đến lượng ít hơn 0,5 phần trăm diện tích sắc ký lỏng (LCAP) với một bước kết tinh. (xem Sơ đồ C sau)

Sơ đồ C



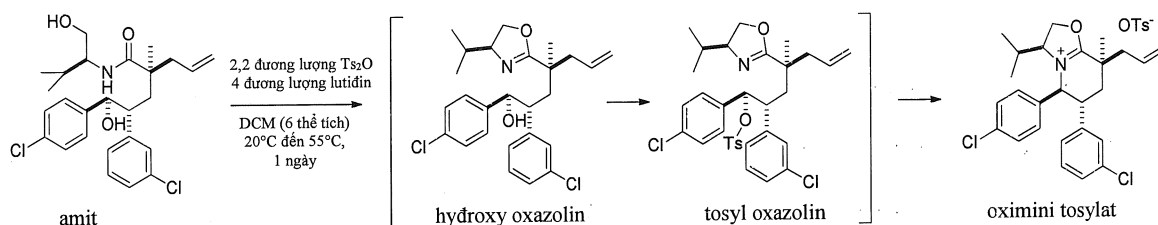
Quy trình tạo ra muối oxoimini như được thể hiện trên Sơ đồ D sau có thể được hoàn thành bằng cách đóng vòng loại nước đồng thời bằng cách sử dụng Tf_2O trong các điều kiện đông lạnh (các điều kiện a) hoặc bằng cách sử dụng Ts_2O ở nhiệt độ cao (các điều kiện b).

Sơ đồ D



Các ưu điểm của các điều kiện a là ở chỗ phản ứng này có thể được thực hiện chỉ ở một bước. Tuy nhiên, các điều kiện này có thể có các phản ứng phụ (như việc loại bỏ không mong muốn dẫn đến các sản phẩm phụ kiểu stilben) và bước xử lý đông lạnh không mong muốn. Các điều kiện sau (các điều kiện b) là quy trình từng bước, với bước đã xác định được rõ về việc tạo ra các chất trung gian trong tiến trình thành muối oxoimini naphthalensulfonat. Vì Ts_2O là chất phản ứng yếu hơn, mức độ đóng vòng kép không mong muốn giảm đáng kể và có thể đạt được sản lượng cao hơn (hiệu suất >75% so với <60%). Ngoài ra, quy trình này được mong muốn hơn để tăng quy mô trong các điều kiện làm nóng.

Sơ đồ E



Quy trình chuyển hóa từng bước sản phẩm cộng valinol (được ký hiệu là “amit” trên Sơ đồ E) thành muối oxoimini naphthalensulfonat trong các điều kiện Ts_2O được thể hiện trên Sơ đồ E.

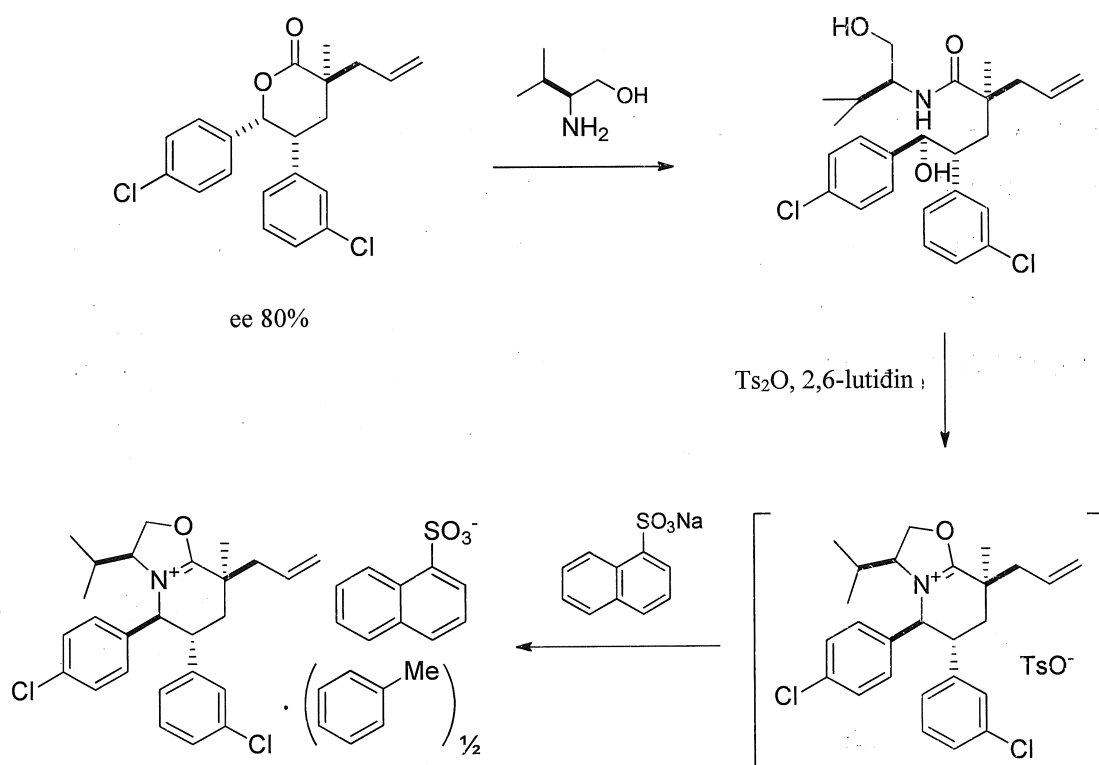
Dưới đây là mô tả về quy trình mà cho phép phân phối nhiều kilogam muối oxoimini. Bước thứ nhất của quy trình này là cho (3S,5R,6R)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-2-on phản ứng với L-valinol ở nhiệt độ cao. Độ tinh khiết quang thấp (80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh) và độ tinh khiết nói chung (85%) của lacton ban đầu là chấp nhận được. Sản phẩm cộng valinol được tạo ra ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang, mà được đưa vào các bước tổng hợp tiếp theo.

Với sự có mặt của 2,6-lutidin, phản ứng của sản phẩm cộng valinol (amit trên Sơ đồ E) với anhydrit tosic hầu như là tức thì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C, tạo ra hydroxy oxazolin ở dạng chất trung gian bền vững. Với sự có mặt của anhydrit tosic và 2,6-lutidin bổ sung, tạo ra chất trung gian thứ hai tham gia phản ứng dễ quan sát, là tosyl oxazolin. Cuối cùng, sau giai đoạn làm nóng kéo dài đối với hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu của nó (55°C trong 1 ngày), phản ứng này tiếp tục để tạo ra oxoimini tosylat.

Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng axit sulfuric và được rửa nhiều lần bằng dung dịch natri 1-naphtylsulfonat để tạo điều kiện thuận lợi cho việc trao đổi ion trái dấu. Sau bước chưng cất, mà trong đó dung môi của phản ứng được chuyển từ diclometan thành toluen, muối oxoimini kết tinh ở dạng hemi-toluen solvat kiểu hình que.

Tóm lại, tinh thể muối oxoimini là chất trung gian ổn định, dễ phân lập mà là lựa chọn tốt để làm sạch các tạp chất như các chất đồng phân không đối quang và stilben bằng cách kết tinh. Là nguyên liệu để tạo ra hợp chất A, muối oxoimini, hemi-toluen solvat có đặc điểm mong muốn, kể cả khả năng tách với độ tinh khiết hóa học và độ tinh khiết về mặt đồng phân lập thể cao, các tính chất khối phù hợp với các kỹ thuật bào chế chuẩn, và tính ổn định để bảo quản.

Sơ đồ F



Điều chế muối oxoimini, hemi-toluen solvat:

Theo sơ đồ F, L-valinol (2,6kg, 25,2mol) được làm nóng chảy ở nhiệt độ 50°C và (3S,5R,6R)-3-allyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-2-on (3,6kg, 84,0% trọng lượng, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) 80,8%, 7,9mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 110°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 20°C và điclometan (17,9l) được bổ sung vào. Dung dịch nước axit clohydric 1N (18,5l) được bổ sung vào và hỗn hợp hai pha này được khuấy trong thời gian 10 phút. Các pha được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua (20% trọng lượng, 7l). Lớp hữu cơ được chưng cất trong điều kiện áp suất khí quyển để tạo ra phần chưng cất với lượng 13,7kg trong khi đồng thời bổ sung điclometan (3,3l) vào. Lớp hữu cơ được bổ sung vào trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa *p*-toluen anhydrit sulfonic (5,9kg, 18mol) trong điclometan (23,0l). 2,6-Lutidin (3,56kg, 33,2mol) được bổ sung vào trong thời gian 1 giờ, duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này thấp hơn 25°C. Hỗn hợp

này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp này được chưng cất trong điều kiện áp suất khí quyển và ở nhiệt độ 40°C để tạo ra phần chưng cất với lượng 13,0kg. Hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch nước axit sulfuric 2N (19,5kg) trong thời gian 15 phút, duy trì nhiệt độ thấp hơn 20°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút và các pha được tách. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri 1-naphtylsulfonat (10% trọng lượng, 19,4kg), và một lần bằng dung dịch nước natri bicacbonat (5% trọng lượng, 19,5kg). Đihydrat của axit 1-naphtylsulfonic (64g, 0,26mol) được bổ sung vào.

Pha hữu cơ được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và duy trì nhiệt độ 50°C để tạo ra phần chưng cất với lượng 39,9kg trong khi đồng thời bổ sung toluen (27,0l) vào. Hỗn hợp này được gieo mầm bằng muối oxoimini, hemi-toluen solvat (40g, 0,06mol) và được khuấy trong thời gian 20 phút (Chất mầm đã được điều chế theo cùng quy trình trong thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn đã được thực hiện trước đó). Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 20°C và được khuấy trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Sản phẩm ở dạng bánh lọc được rửa bằng toluen (7,9l) và làm khô trong nitơ để tạo ra muối oxoimini, hemi-toluen solvat (3,7kg, 63,6% trọng lượng, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) 99,7%, DR 99/1) với hiệu suất 76%.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,03-8,00 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 3H), 7,56-7,42 (m, 6,5 H), 7,33 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 6H), 5,85 (m, 1H), 5,35 (m, 3H), 5,02 (m, 1H), 4,93 (t, 1H, $J = 9,98$ Hz), 4,3 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,39 (t, 1H, $J = 13,3$ Hz), 2,3 (s, 1,5 H), 2,01 (dd, 1H, $J = 13,69, 3,13$ Hz), 1,34 (s, 3H), 0,61 (d, 3H, $J = 6,46$ Hz), 0,53 (d, 3H, $J = 6,85$ Hz), 0,41 (m, 1H)

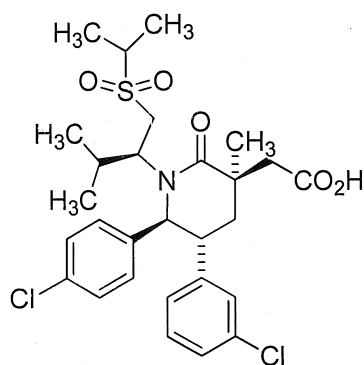
Muối oxoimini khan

Muối oxoimini, hemi-toluen solvat (1g) được hòa tan trong clorofom (10ml) và dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Clorofom (10ml) được bổ sung vào căn thu được và dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cuối cùng, clorofom (10ml) được bổ sung vào căn thu được và dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,13 (d, 1H, $J = 8,61$ Hz), 8,35 (d, 1H, $J = 7,24$ Hz), 7,86 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,09 (m, 3H), 6,11 (d, 1H, $J = 11,15$ Hz), 5,81 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,64 (dd, 1H, $J = 9,00, 4,89$ Hz), 3,56 (m, 1H), 2,89 (t, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,65 (m, 2H), 1,97 (dd, 1H, $J = 14,08, 3,33$ Hz), 1,54 (s, 3H), 0,66 (s, 3H), 0,36 (m, 1H), 0,59 (s, 3H)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



ở dạng tinh thể khan được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ khoảng 11,6 độ, 12,4 độ, 18,6 độ, 19,0 độ, 21,6 độ và 23,6 độ.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 1.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện trên Fig. 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được ở nhiệt độ trong phòng.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi có nhiệt độ nóng chảy khoảng 160,75°C.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi đường cong nhiệt lượng quét vi sai tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 8.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi đường cong nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig. 8.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và tá dược được dùng.

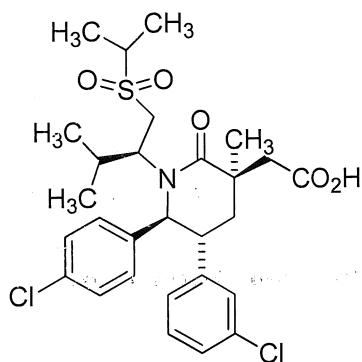
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này ở dạng liều rắn.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dạng liều rắn là viên nang, viên nén, bột, hoặc hạt.

12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dạng liều rắn là viên nén.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó dạng liều rắn là để dùng qua đường miệng.

14. Hợp chất có công thức:



etanolat ở dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ khoảng 10,5 độ, 18,2 độ, 20,3 độ, 21 độ, 21,9 độ và 24,2 độ.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 6.

16. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện trên Fig. 6.

17. Hợp chất theo điểm 14, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$.

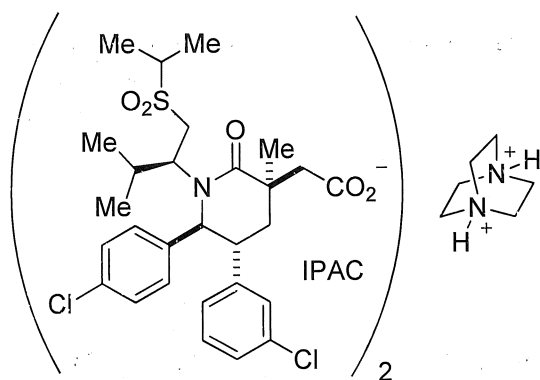
18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được ở nhiệt độ trong phòng.

19. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi có nhiệt độ nóng chảy khoảng 89,65°C.

20. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi đường cong nhiệt lượng quét vi sai tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 11.

21. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi đường cong nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig. 11.

22. Hợp chất có công thức:



ở dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2 theta khoảng 11,5 độ, 14,3 độ, 15,8 độ, 17,7 độ, 19,5 độ và 20,7 độ.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 12.

24. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện trên Fig. 12.

25. Hợp chất theo điểm 22, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α .

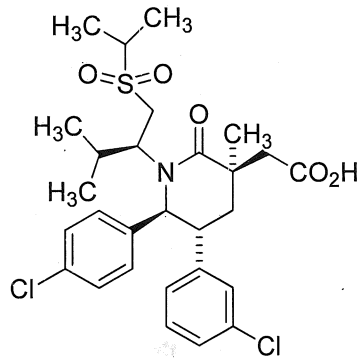
26. Hợp chất theo điểm 25, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được ở nhiệt độ trong phòng.

27. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi có nhiệt độ nóng chảy khoảng 96,16°C.

28. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 13.

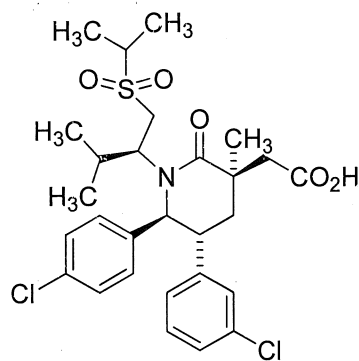
29. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi đường cong nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig. 13.

30. Hợp chất có công thức:



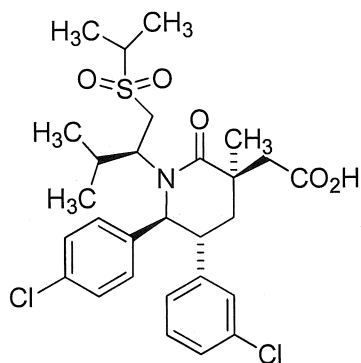
ở dạng tinh thể 1 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig. 4.

31. Hợp chất có công thức:



ở dạng tinh thể 2 được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig. 5.

32. Hợp chất có công thức:



propanol solvat, ở dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu

nhiều xạ bột tia X chứa ít nhất ba đỉnh ở góc nhiễu xạ 2 teta được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 9,0 độ, 10,3 độ, 12,7 độ, 15,7 độ, 17,9 độ, 20,1 độ và 20,8 độ.

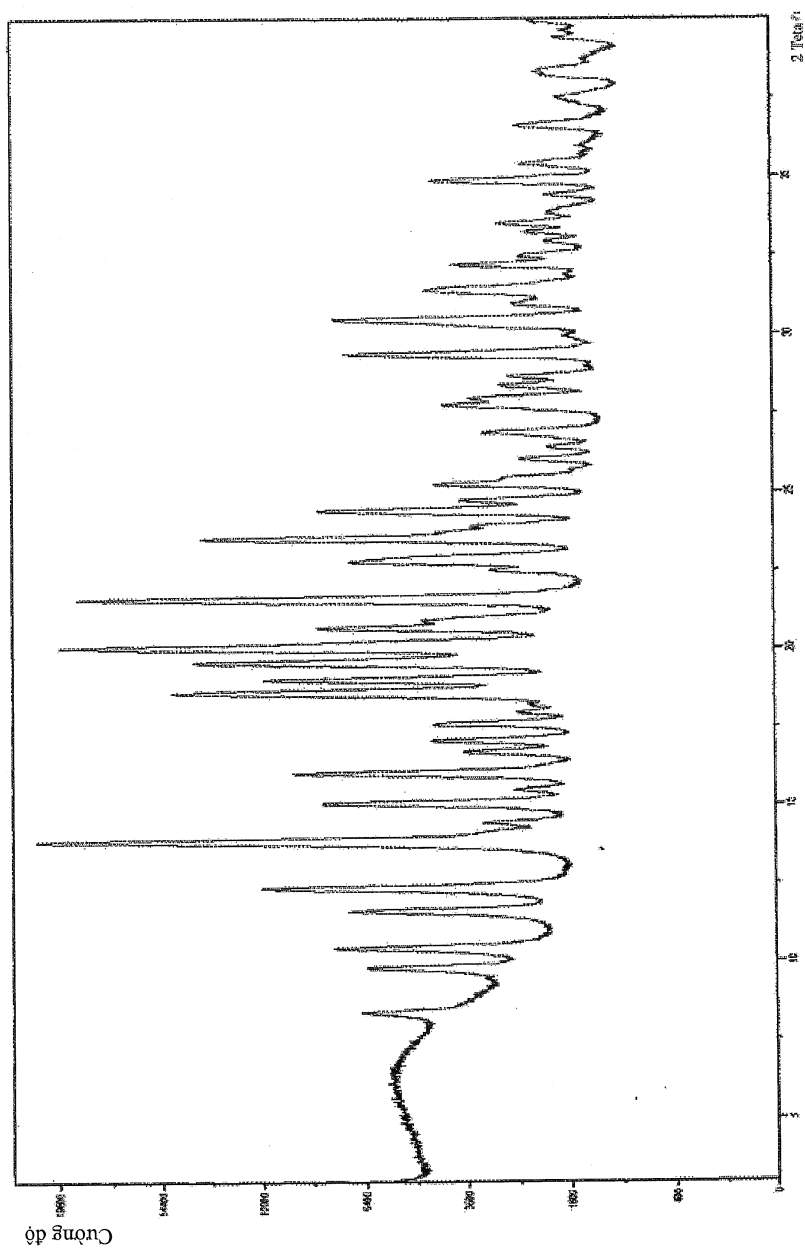
33. Hợp chất theo điểm 32, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 7.

34. Hợp chất theo điểm 32, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện trên Fig. 7.

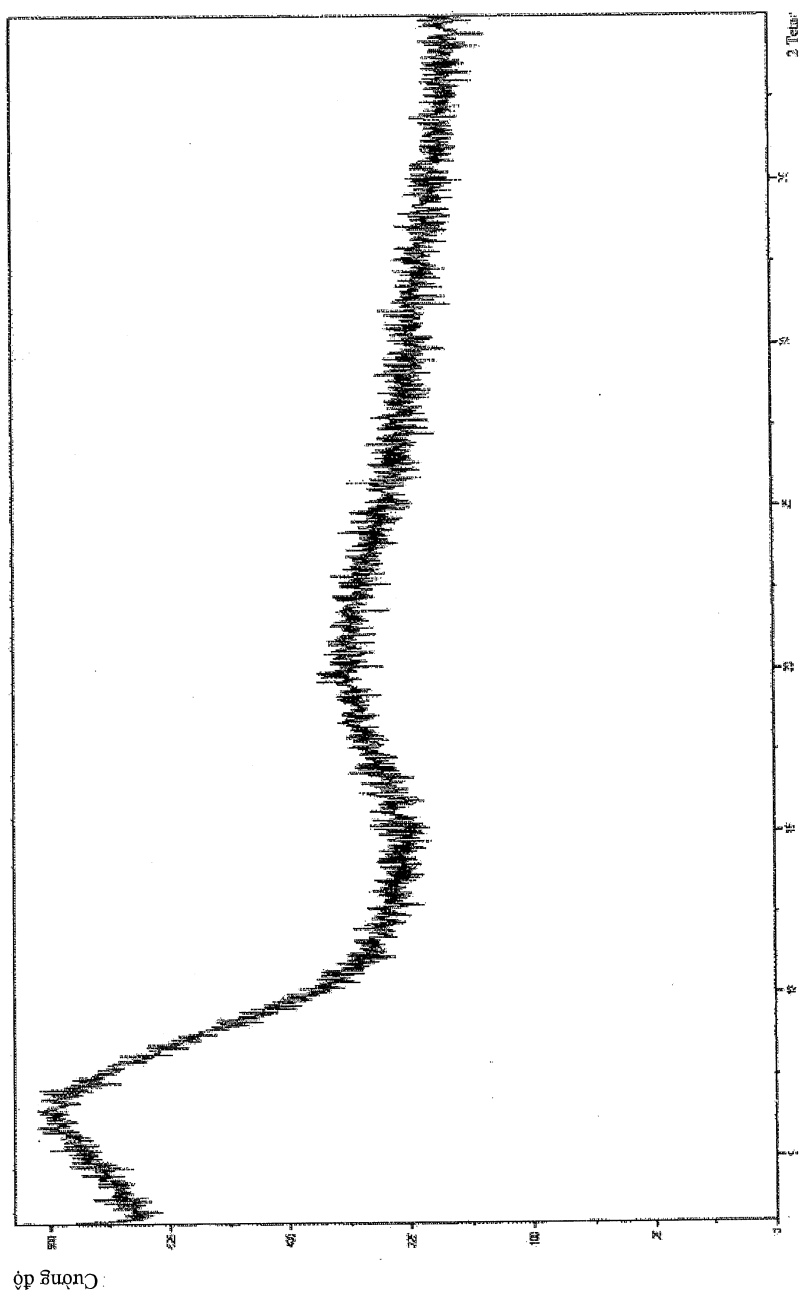
35. Hợp chất theo điểm 32, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$.

36. Hợp chất theo điểm 35, trong đó mẫu nhiễu xạ tia X thu được ở nhiệt độ trong phòng.

Hình 1
Hợp chất A ở dạng tinh thể khan

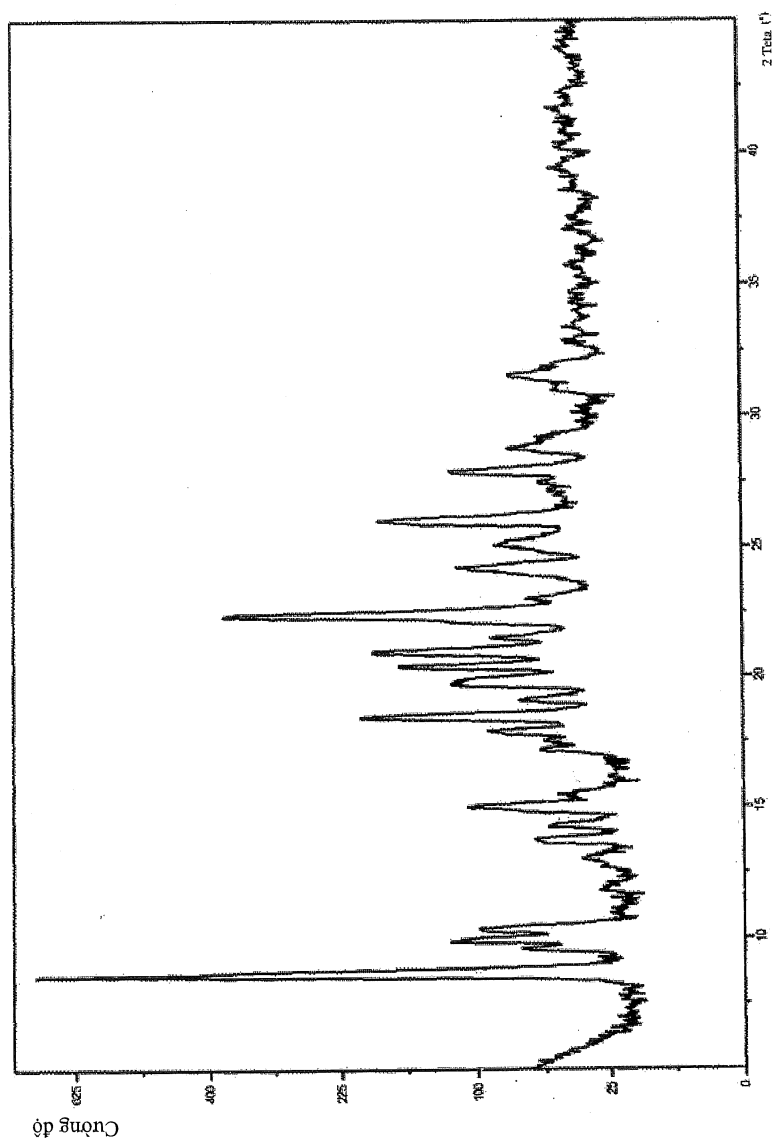


Hình 2
Hợp chất A ở dạng vô định hình



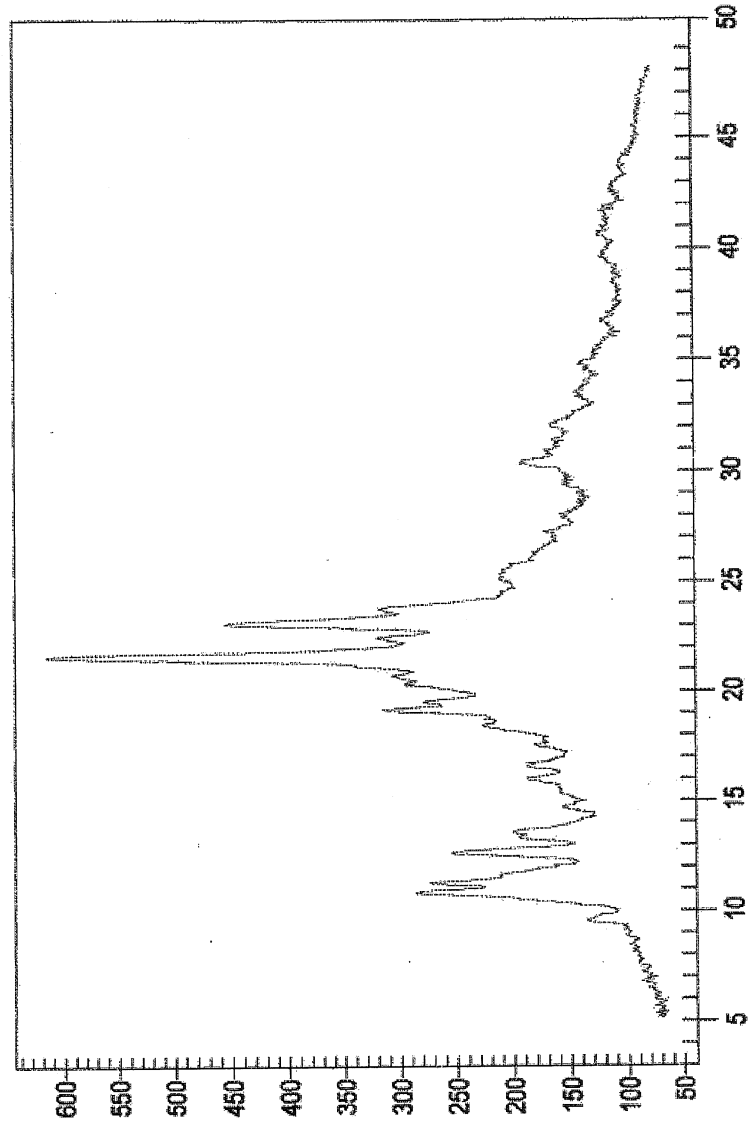
Hình 3

(3S, 5S, 6R, 8S)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-methyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridin-4-ium naphthalen-1-sulfonat, hemi-toluen solvat ở dạng tinh thể

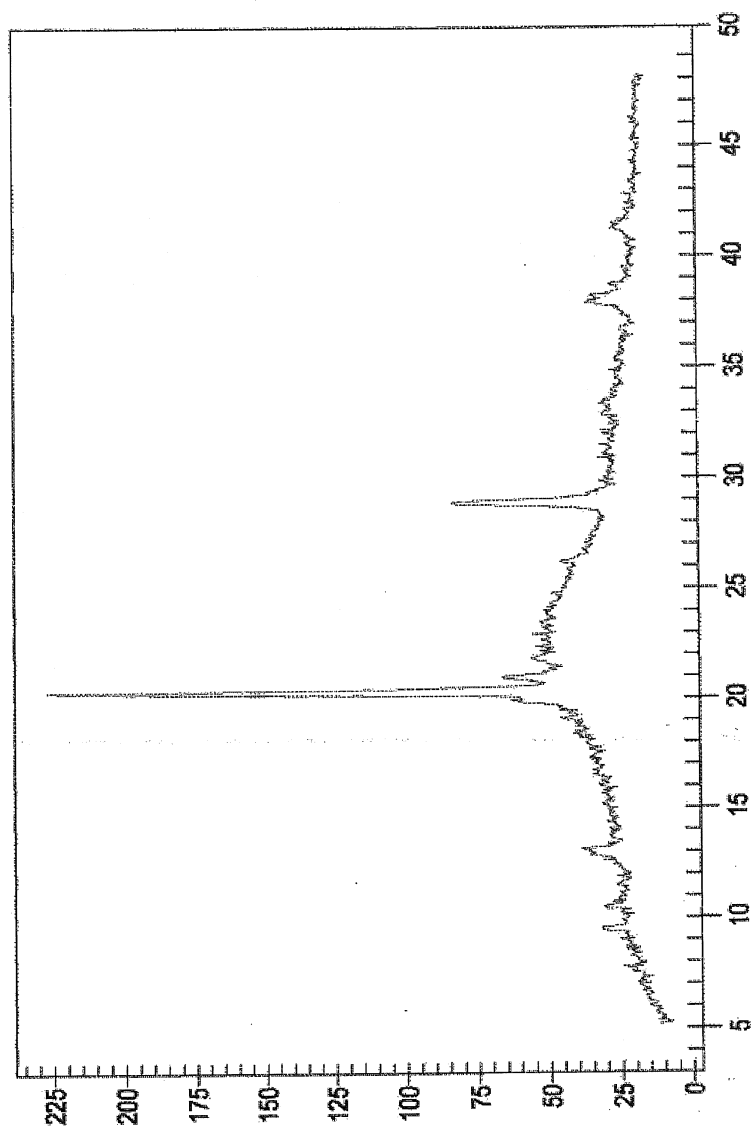


Hình 4

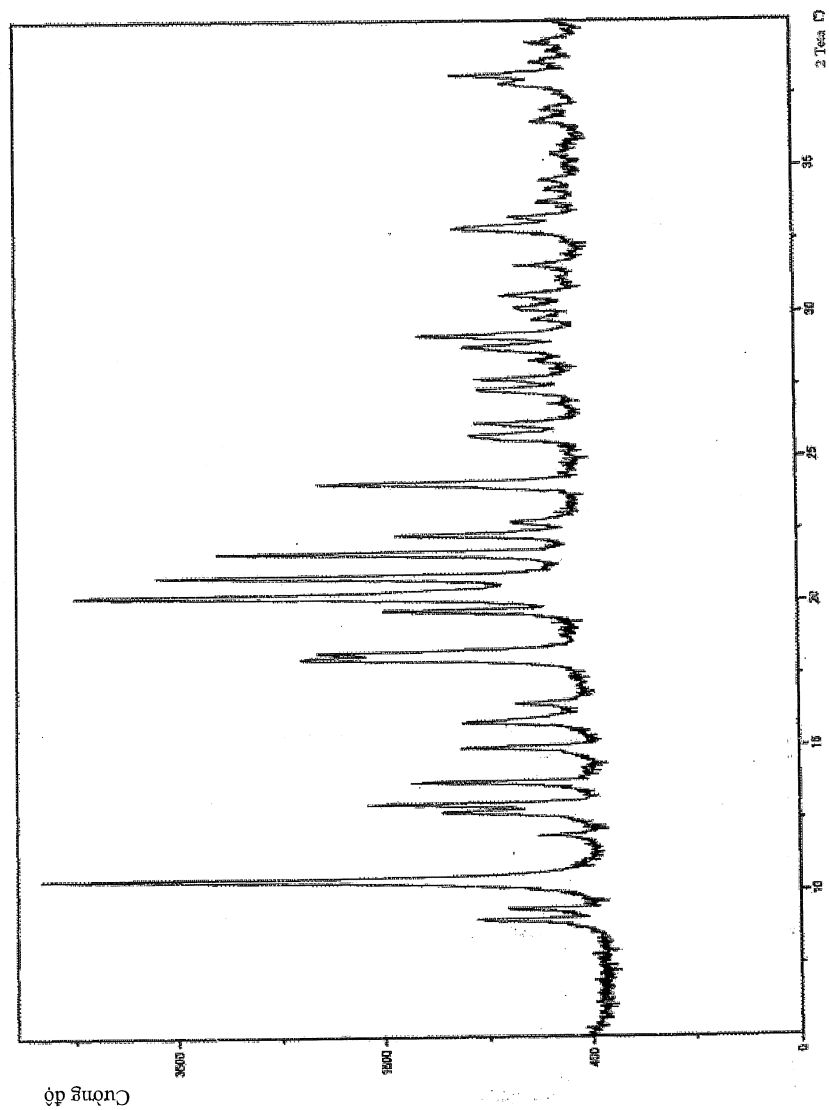
Hợp chất A ở dạng tinh thể 1



Hình 5
Hợp chất A ở dạng tinh thể 2

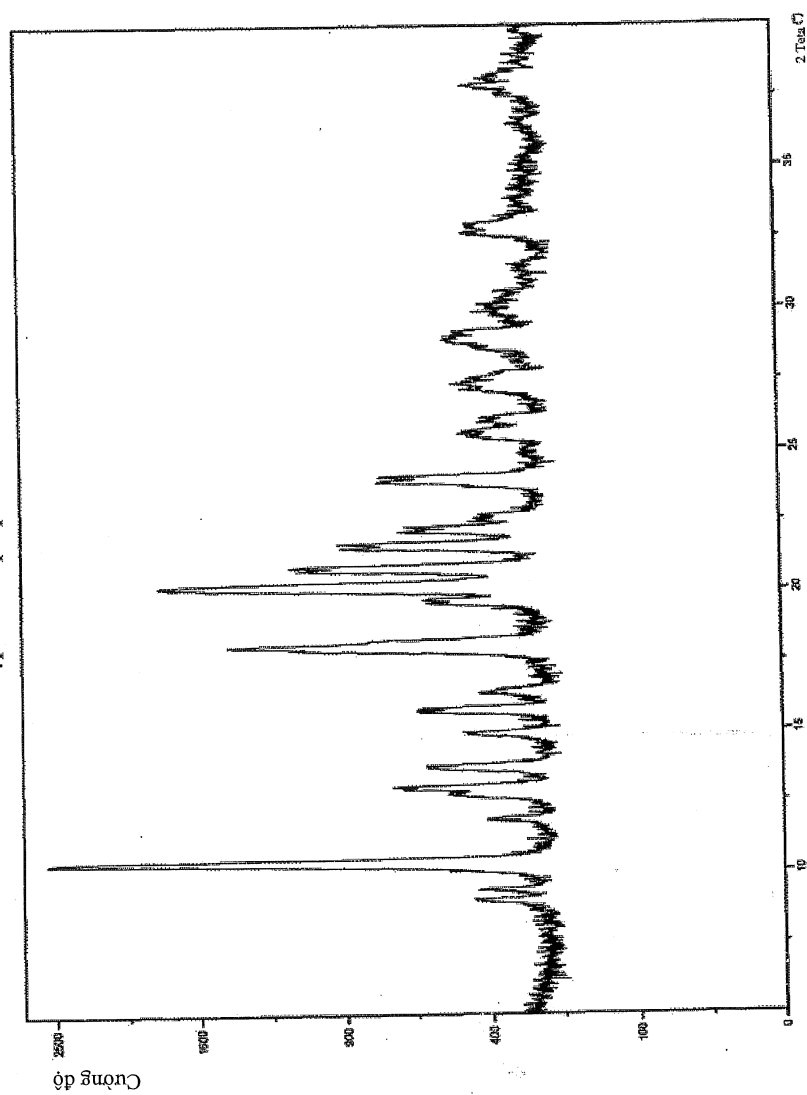


Hình 6
Hợp chất A etanolat



Hình 7

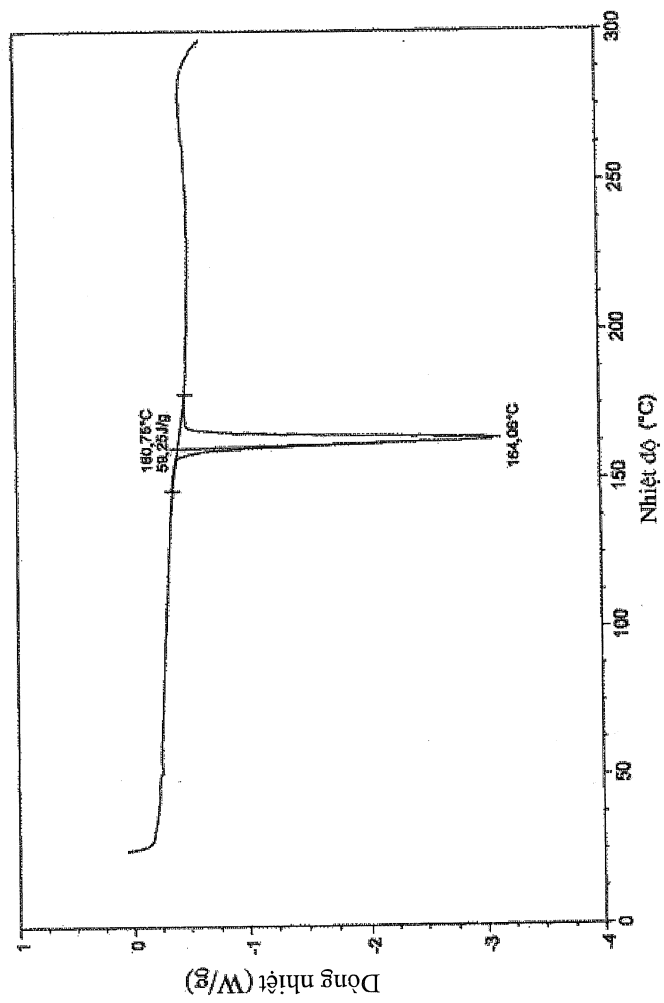
Hợp chất A propanol solvat



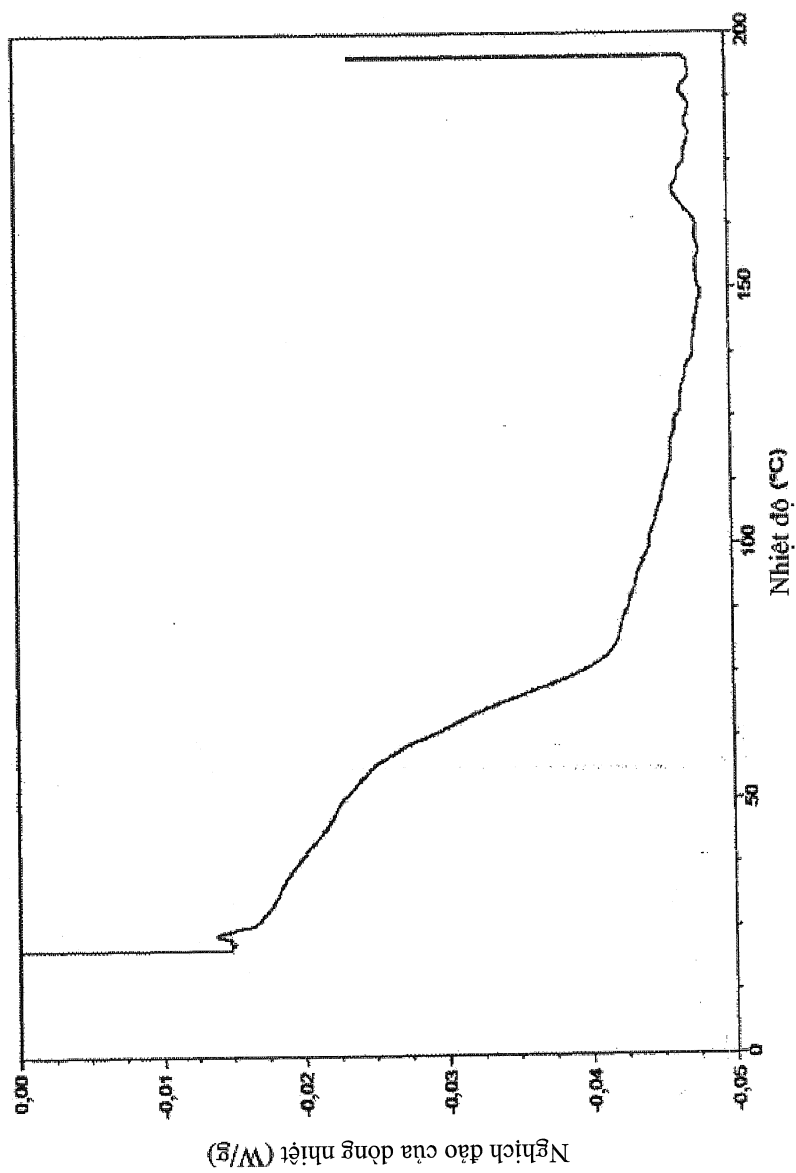
Hình 8

DSC của hợp chất A ở dạng tinh thể khan

DSC

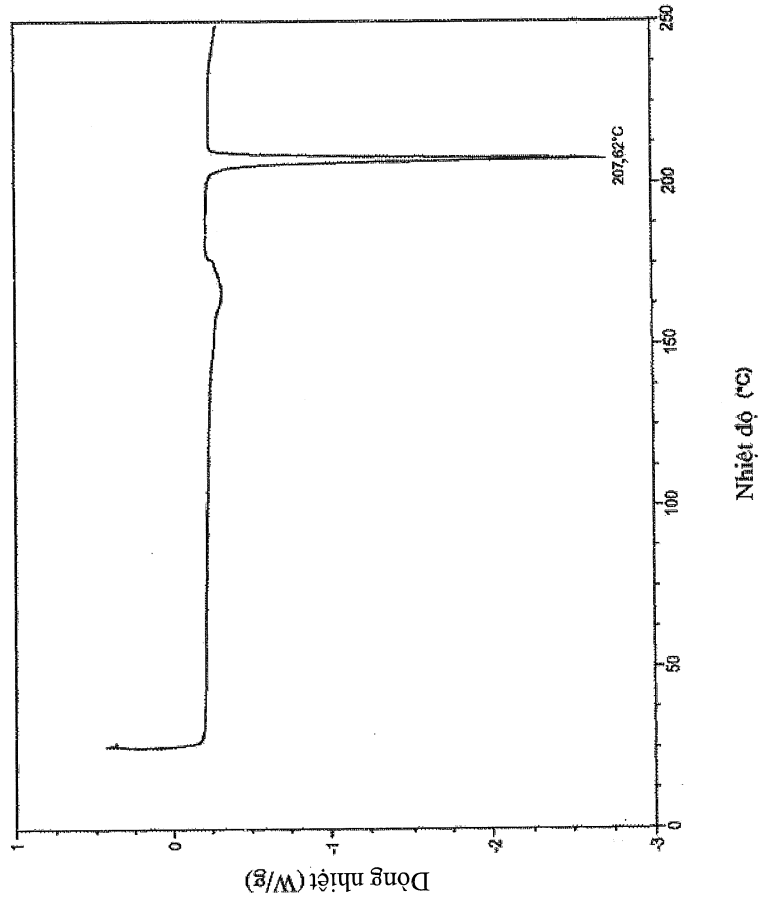


Hình 9
DSC của hợp chất A ở dạng vô định hình



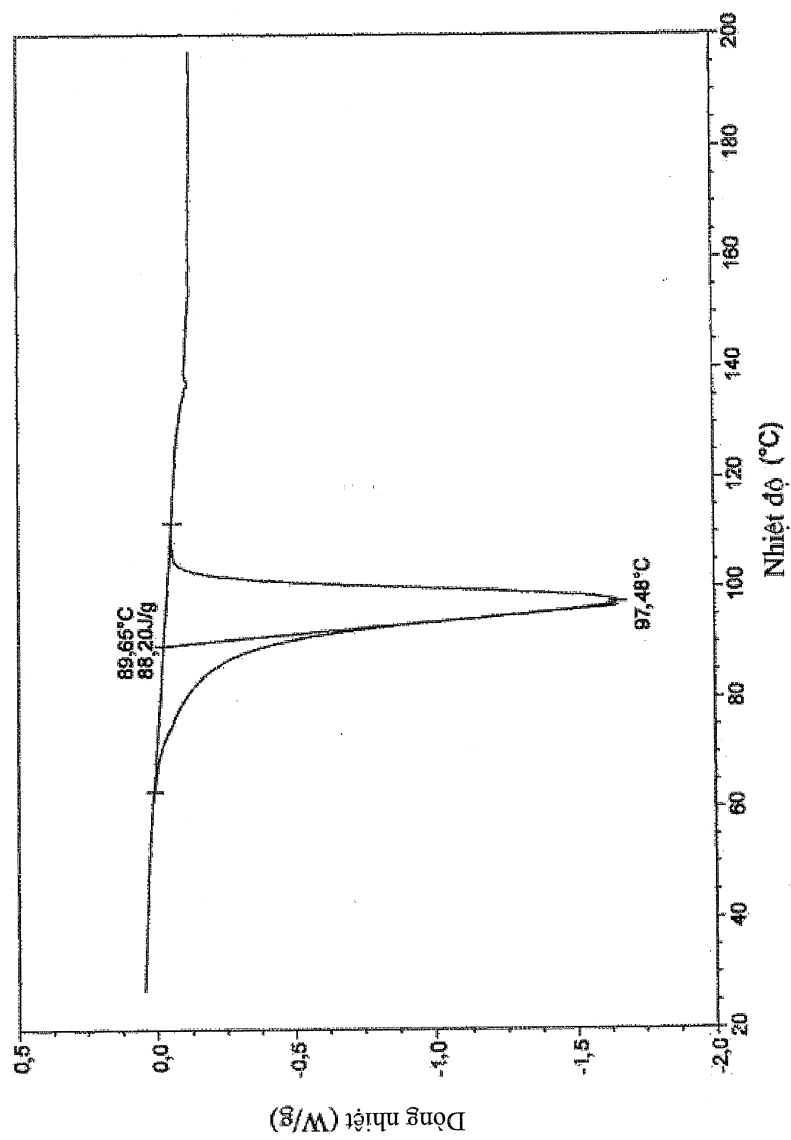
Hình 10

DSC của (3S, 5S, 6R, 8S)-8-allyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-methyl-2,3,5,6,7,8-hexahydrooxazol[3,2-a]pyridin-4-ium naphtalen-1-sulfonat, hemi-toluen solvat ở dạng tinh thể

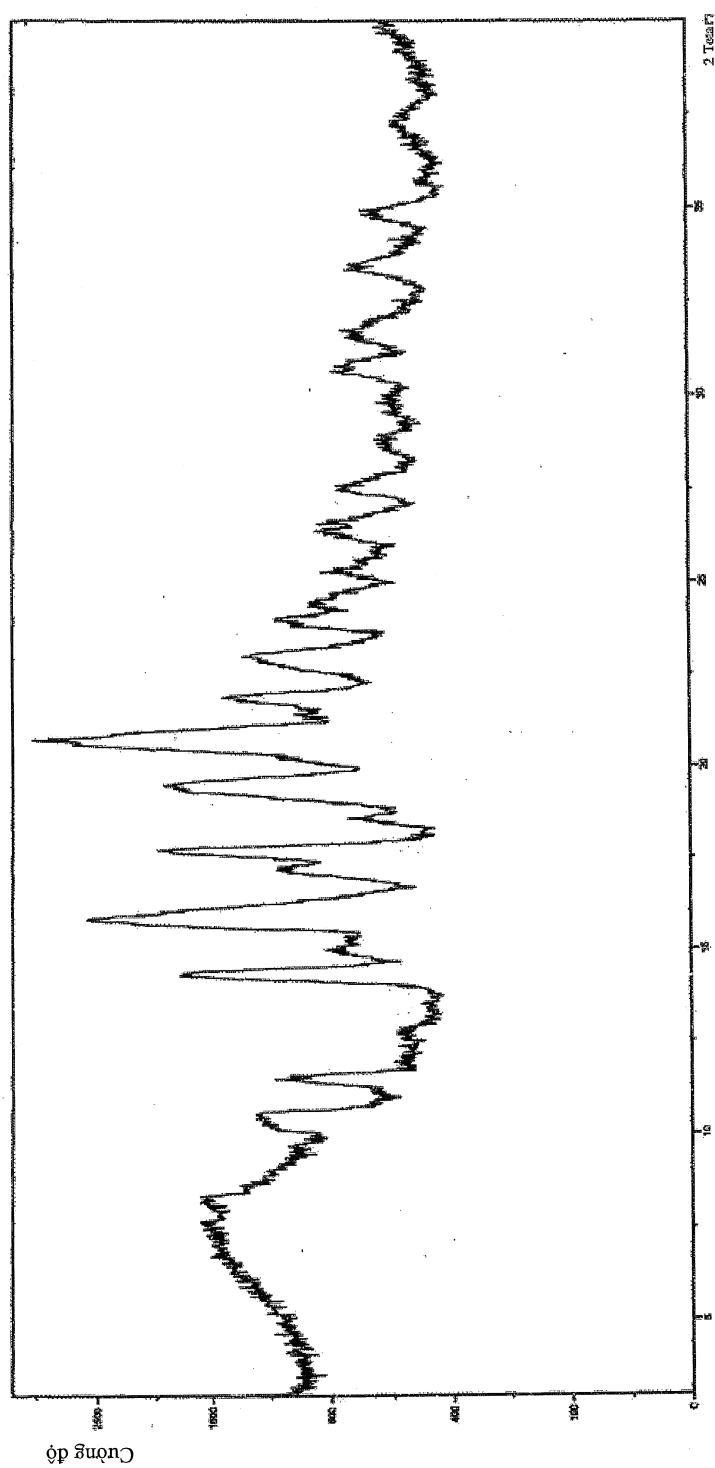


Hình 11

DSC của hợp chất A etanolat



Hình 12
XRPD của hợp chất A ở dạng muối DABCO



Hình 13

DSC của hợp chất A ở dạng muối DABCO

