



(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)

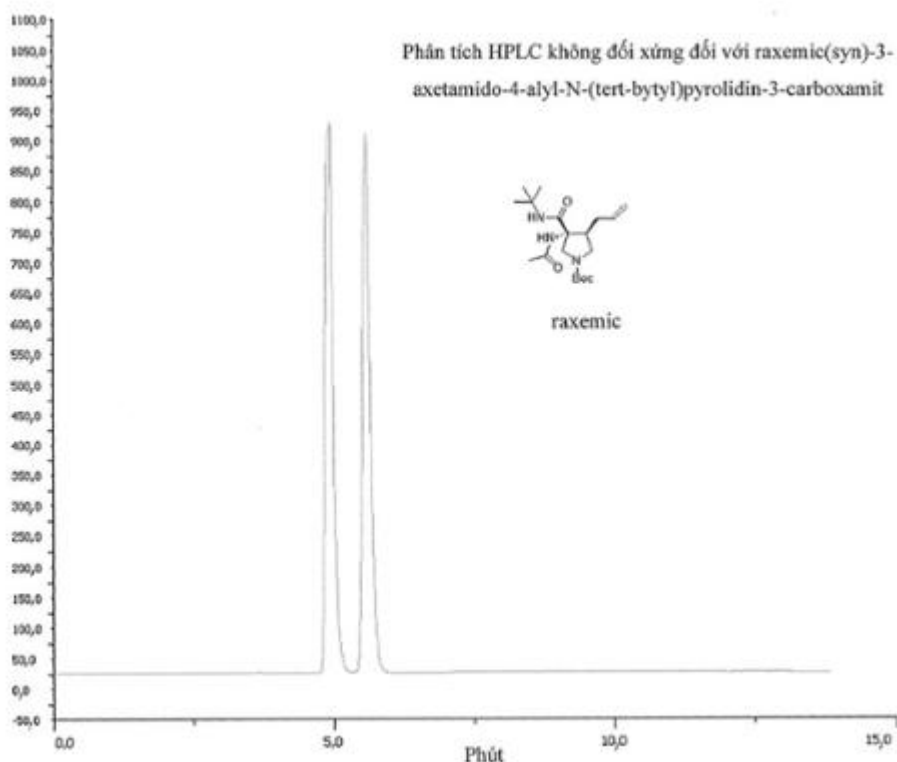


1-0032767

(51)⁷ C07D 207/16; C07C 233/05; C07C 233/57; C07F 5/02; C07D 207/06; C07B 57/00; C07C 51/02 (13) B

- (21) 1-2019-06497 (22) 11/05/2018
(86) PCT/US2018/032407 11/05/2018 (87) WO 2018/209290 15/11/2018
(30) 62/505,282 12/05/2017 US
(45) 25/08/2022 413 (43) 25/02/2020 383A
(73) CALITHERA BIOSCIENCES, INC. (US)
343 Oyster Point Boulevard, Suite 200, South San Francisco, CA 94080, United States of America
(72) VAN ZANDT, Michael, C. (US); SAVOY, Jennifer, L. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

- (54) HỢP CHẤT AMIN VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT (3R,4S)-3-AXETAMIDO-4-ALYL-N-(TERT-BUTYL)PYROLIDIN-3-CARBOXAMIT
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất amin và quy trình thích hợp để tách raxemic (3R,4S)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit và (3S,4R)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit bằng cách kết tinh chọn lọc bằng axit carboxylic không đối xứng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất amin và quy trình thích hợp để tách raxemic (3R,4S)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit và (3S,4R)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit bằng cách kết tinh chọn lọc bằng axit carboxylic không đối xứng.

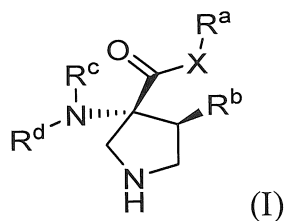
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất ức chế arginaza trên cơ sở pyrrolidin được chức hóa cao đã được mô tả trong Công bố đơn patent Mỹ số 2017/0121352. Ví dụ, Công bố đơn patent Mỹ số 2017/0121352 mô tả việc tổng hợp các chất ức chế arginaza hiệu nghiệm như axit (3R,4S)-1-(L-alanyl)-3-amino-4-(3-boronopropyl)pyrrolidin-3-carboxylic. Các chất ức chế arginaza ràng buộc trong vòng này có tiềm năng lớn làm thuốc mới đối với nhiều loại bệnh khác nhau như bệnh ung thư, bệnh hen, xơ nang, tổn thương tái tưới máu cơ tim, bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, rối loạn cương dương, và bệnh leishmania. Mô tả về vai trò của arginaza trong các bệnh này có thể được tìm thấy trong nhiều bài báo, bài báo tóm tắt và patent, bao gồm patent Mỹ số 9,200,011 (“Ring constrained analogs as arginase inhibitors”), Trends Pharmacol. Sci. 2015, 36(6): 395-405 (“Arginase: an old enzyme with new tricks”), và Clinical and Experimental Immunology 2012, 167: 195-205 (“Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumor-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumor microenvironment”).

Mặc dù các chất ức chế arginaza ràng buộc trong vòng này có tiềm năng lớn làm thuốc mới đối với nhiều loại bệnh khác nhau, chúng chứa nhiều tâm không đối xứng khiến cho chúng vốn phức tạp và gây khó khăn cho việc điều chế trên quy mô thương mại. Có lợi nếu có các phương pháp được cải thiện để điều chế các hợp chất như vậy.

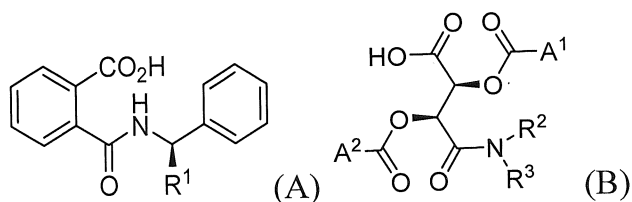
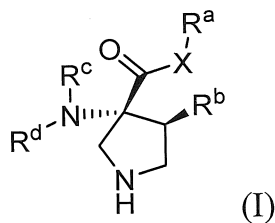
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất amin có công thức I:



trong đó các nhóm biến được xác định trong bản mô tả này. Theo các khía cạnh cụ thể của sáng chế, hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) lớn hơn 75% ee, lớn hơn 80% ee, lớn hơn 85% ee, lớn hơn 90% ee, lớn hơn 95% ee, lớn hơn 97% ee, lớn hơn 98% ee hoặc lớn hơn 99% ee.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất muối của hợp chất amin có công thức I và hợp chất axit carboxylic, như hợp chất có công thức A hoặc công thức B:

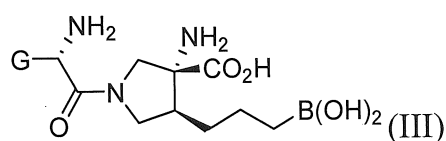


trong đó các nhóm biến được xác định trong bản mô tả này.

Theo một số phương án như vậy, sáng chế đề xuất các tinh thể của các hợp chất amin như vậy, các tinh thể muối của các hợp chất amin và các chế phẩm bao gồm các tinh thể như vậy, đặc biệt là các chế phẩm và các tinh thể trong đó muối được làm giàu một chất đồng phân không đối quang (tức là, một chất đồng phân đối ảnh của axit liên hợp của hợp chất amin là có mặt với lượng dư so với chất đồng phân đối ảnh còn lại, và bazơ liên hợp của hợp chất axit carboxylic có mặt căn bản dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất (ví dụ, ít nhất 98% ee)).

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế muối bằng cách kết tinh phân đoạn từ dung dịch, ví dụ, dung dịch bao gồm hợp chất amin (hoặc axit liên hợp của nó) và chất đồng phân đối ảnh của nó (ví dụ, trong hỗn hợp raxemic hoặc với nhỏ hơn 98% ee hợp chất có công thức I) và căn bản là chất đồng phân đối ảnh duy nhất (ví dụ, ít nhất 98% ee) của hợp chất axit carboxylic hoặc bazơ liên hợp của nó. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế các axit carboxylic không đối xứng được sử dụng trong quy trình tách và các phương pháp xác định lượng dư chất đồng phân đối ảnh của các sản phẩm đã tách bằng cách sử dụng HPLC không đối xứng.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình tổng hợp sử dụng các hợp chất amin nêu trên để điều chế chất ức chế arginaza có công thức III:



trong đó nhóm biến G được xác định trong bản mô tả này, và trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất trung gian trong quy trình này. Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức III có ee lớn hơn 75% ee, lớn hơn 80% ee, lớn hơn 85% ee, lớn hơn 90% ee, lớn hơn 95% ee, lớn hơn 97% ee, lớn hơn 98% ee hoặc lớn hơn 99% ee.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)-pyrrolidin-3-carboxamit điều chế được trong Ví dụ 1.

FIG. 2 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 8.

FIG. 3 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 9.

FIG. 4 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 10.

FIG. 5 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 11.

FIG. 6 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 12.

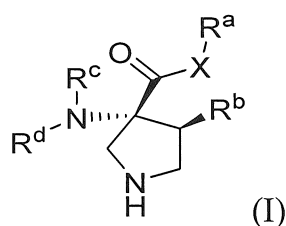
FIG. 7 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 13.

FIG. 8 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 14.

FIG. 9 thể hiện kết quả phân tích HPLC không đối xứng đối với sản phẩm dạng tinh thể của Ví dụ 15.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất amin có công thức I:



Trong đó:

X là O, S, hoặc NR^e ;

R^a là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp;

R^b là $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Z}^1$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{H}$, hoặc $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Z}^2$;

R^c và R^d độc lập là H, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, silyl, axyl, axyloxy; hoặc R^c và R^d , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

R^e là H hoặc alkyl thấp, như metyl;

n là 1 hoặc 2;

Z^1 là halogen, alkyl sulfonat, aryl sulfonat, hoặc alkyl sulfonat tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Z^2 là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp.

Theo một số phương án, hợp chất amin được miêu tả có công thức I có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 70% ee, 80% ee, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee, hoặc 99,5% ee. Theo các phương án khác, hợp chất amin được miêu tả có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất 90% ee, ít nhất 95% ee, hoặc thậm chí 98%, 99%, 99,5% hoặc ee lớn hơn. Theo các phương án cụ thể, lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức I được giới hạn bởi bất kỳ trong số hai phương án nêu trên, ví dụ, ee nằm trong khoảng từ 70% đến 90%, từ 80% đến 90%, từ 90% đến 95%, từ 80% đến 99,5%, từ 90% đến 99,5%, từ 95% đến 99,5%, v.v..

Theo một số phương án, R^a là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^a là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^a là *tert*-butyl.

Theo một số phương án, R^b là alyl, 3-flopropyl, 3-clopropyl, 3-bromopropyl, 3-iodopropyl, 3-propan metansulfonat, 3-propan triflometansulfonat, 3-propan benzensulfonat, 3-propan para-tolylsulfonat, axetaldehyt, 3-propionaldehyt, axit axetic, 3-axit propanoic, metyl axetat, metyl 3-propanat, etyl axetat, hoặc etyl 3-propanat. Theo một số phương án cụ thể, R^b là alyl.

Theo một số phương án, R^c là H, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^c là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^c là H.

Theo một số phương án, R^d là nhóm silyl, axyl, hoặc axyloxy. Theo một số phương án như vậy, R^d là trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, *tert*-butyldimetylsilyl, formyl, axetyl, trifloaxetyl, propionyl, butanoyl, isobutanoyl, *tert*-butanoyl, xyclopropanoyl, xyclobutanoyl, benzoyl, metyloxycacbonyl, etyloxycacbonyl, isopropyloxycacbonyl, *tert*-butyloxycacbonyl, benzyloxycacbonyl, alyloxycacbonyl, hoặc 9-floenylmetyloxycacbonyl. Theo một số phương án cụ thể, R^d là axetyl hoặc trifloaxetyl.

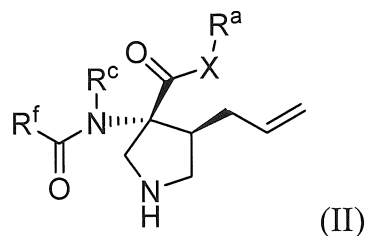
Theo một số phương án, R^c và R^d , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành dị vòng hoặc vòng heteroaryl. Theo một số phương án như vậy, R^c và R^d , cùng với nguyên

từ N gắn với chúng, tạo thành 2,5-dimethylpyrrol, 1*H*-pyrrol-2,5-dion, pyrrolidin-2,5-dion, hoặc isoindolin-1,3-dion.

Theo một số phương án, X là O hoặc S.

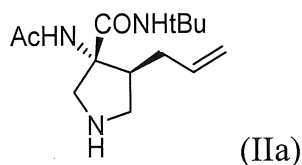
Theo một số phương án, X là NR^e. Theo một số phương án cụ thể, R^e là H.

Theo một số phương án cụ thể, hợp chất amin là hợp chất có công thức II:



Theo một số phương án, hợp chất amin được miêu tả có công thức II có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 70% ee, 80% ee, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee, hoặc 99,5% ee. Theo các phương án khác, hợp chất amin được miêu tả có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất 90% ee, ít nhất 95% ee, hoặc thậm chí 98%, 99%, 99,5% hoặc ee lớn hơn. Theo các phương án cụ thể, lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức II được giới hạn bởi bất kỳ trong số hai phương án nêu trên, ví dụ, ee nằm trong khoảng từ 70% đến 90%, từ 80% đến 90%, từ 90% đến 95%, từ 80% đến 99,5%, từ 90% đến 99,5%, từ 95% đến 99,5%, v.v..

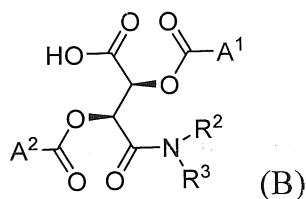
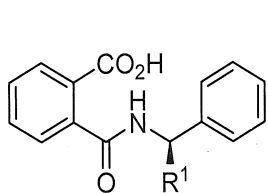
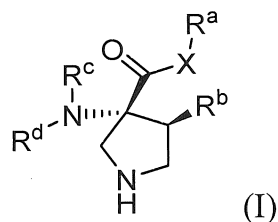
Theo một số phương án cụ thể, hợp chất amin là hợp chất có công thức IIa:



Theo một số phương án, hợp chất amin được miêu tả có công thức IIa có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 70% ee, 80% ee, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee, hoặc 99,5% ee. Theo các phương án khác, hợp chất amin được miêu tả có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất 90% ee, ít nhất 95% ee, hoặc thậm chí 98%, 99%,

99,5% hoặc ee lớn hơn. Theo các phương án cụ thể, lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức IIa được giới hạn bởi bất kỳ trong số hai phương án nêu trên, ví dụ, ee nằm trong khoảng từ 70% đến 90%, từ 80% đến 90%, từ 90% đến 95%, từ 80% đến 99,5%, từ 90% đến 99,5%, từ 95% đến 99,5%, v.v..

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất muối của hợp chất amin có công thức I và hợp chất axit carboxylic có công thức A hoặc B:



trong đó:

X là O, S, hoặc NR^c;

R^a là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp;

R^b là -CH₂CH=CH₂, -(CH₂)_nCH₂Z¹, -(CH₂)_nC(O)H, hoặc -(CH₂)_nCO₂Z²;

R^c và R^d độc lập là H, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, silyl, axyl, axyloxy; hoặc R^c và R^d, cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

R^e là H hoặc alkyl thấp, như metyl;

n là 1 hoặc 2;

Z¹ là halogen, alkyl sulfonat, aryl sulfonat, hoặc alkyl sulfonat tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

Z² là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp;

A¹ là phenyl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh, và tùy ý được thế bằng lên đến 4 R⁴;

A^2 là phenyl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh, và tùy ý được thế bằng lên đến 4 R^5 ;

R^1 là alkyl thấp hoặc xycloalkyl thấp;

R^2 và R^3 độc lập là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp; hoặc R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành dị vòng no có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ S và O; và

R^4 và R^5 độc lập là halogen, hydroxyl, nitro, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp.

Theo một số phương án, muối căn bản là chất đồng phân đối ảnh duy nhất của chất đồng phân không đối quang duy nhất. Theo một số phương án, hợp chất amin trong muối là giàu chất đồng phân đối ảnh trong chất đồng phân đối ảnh được miêu tả, như lớn hơn 70% ee, 80% ee, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee, hoặc ít nhất 99,5% ee.

Theo một số phương án, R^a là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^a là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^a là *tert*-butyl.

Theo một số phương án, R^b là alyl, 3-flopropyl, 3-clopropyl, 3-bromopropyl, 3-iodopropyl, 3-propan metansulfonat, 3-propan triflometansulfonat, 3-propan benzensulfonat, 3-propan para-tolylsulfonat, axetaldehyt, 3-propionaldehyt, axit axetic, axit 3-propanoic, metyl axetat, metyl 3-propanat, etyl axetat, hoặc etyl 3-propanat. Theo một số phương án cụ thể, R^b là alyl.

Theo một số phương án, R^c là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^c là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^c là H.

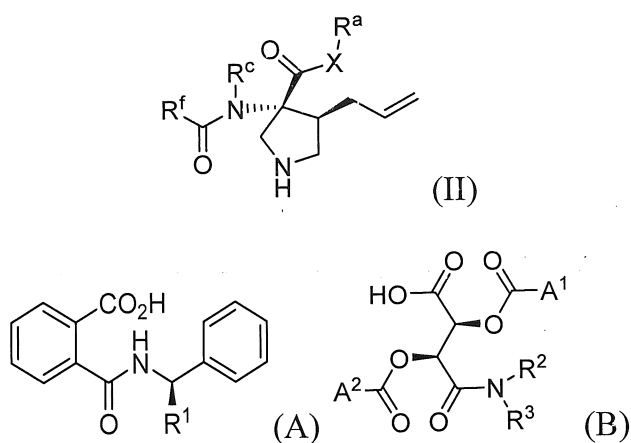
Theo một số phương án, R^d là nhóm silyl, axyl, hoặc axyloxy. Theo một số phương án như vậy, R^d là trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, *tert*-butyldimetylsilyl, formyl, axetyl, trifloaxetyl, propionyl, butanoyl, isobutanoyl, *tert*-butanoyl, xyclopropanoyl, xyclobutanoyl, benzoyl, metyloxycacbonyl, etyloxycacbonyl, isopropyloxycacbonyl, *tert*-butyloxycacbonyl, benzyloxycacbonyl, alyloxycacbonyl, hoặc 9-floenylmetyloxycacbonyl. Theo một số phương án cụ thể, R^d là axetyl hoặc trifloaxetyl.

Theo một số phương án, R^c và R^d , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành dị vòng hoặc vòng heteroaryl. Theo một số phương án như vậy, R^c và R^d , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành 2,5-dimethylpyrrol, 1*H*-pyrrol-2,5-dion, pyrrolidin-2,5-dion, hoặc isoindolin-1,3-dion.

Theo một số phương án, X là O hoặc S.

Theo một số phương án, X là NR^e . Theo một số phương án cụ thể, R^e là H.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất muối của hợp chất amin có công thức II và hợp chất axit carboxylic có công thức A hoặc B:



trong đó:

A^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh, và tùy ý được thế bằng lên đến 4 R^4 ;

A^2 là phenyl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh, và tùy ý được thế bằng lên đến 4 R^5 ;

X là O, S, hoặc NR^e ;

R^a , R^c , và R^f độc lập là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp;

R^e là H hoặc alkyl thấp, như methyl;

R^1 là alkyl thấp hoặc xycloalkyl thấp;

R^2 và R^3 là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp; hoặc R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành dị vòng no có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ S và O; và

R^4 và R^5 độc lập là halogen, hydroxyl, nitro, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp.

Theo một số phương án, R^a là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^a là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^a là *tert*-butyl.

Theo một số phương án, R^c là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^c là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^c là H.

Theo một số phương án, R^b là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^f là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^f là metyl.

Theo một số phương án, X là O hoặc S.

Theo một số phương án, X là NR^d . Theo một số phương án cụ thể, R^d là H.

Theo một số phương án cụ thể, phần amin của muối là hợp chất có công thức (IIa).

Theo một số phương án, muối căn bản là chất đồng phân đối ảnh duy nhất của chất đồng phân không đối quang duy nhất. Theo một số phương án, hợp chất amin trong muối là giàu chất đồng phân đối ảnh trong chất đồng phân đối ảnh được miêu tả, như lớn hơn 70% ee, 80% ee, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee, hoặc ít nhất 99,5% ee. Theo một số phương án, hợp chất axit carboxylic trong muối là giàu chất đồng phân đối ảnh trong chất đồng phân đối ảnh được miêu tả, như ít nhất 90% ee, ít nhất 95% ee, hoặc thậm chí 98%, 99% hoặc ee lớn hơn.

Theo một số phương án, A^1 là phenyl. Theo một số phương án, A^1 là heteroaryl có 5-6 cạnh, như thiophenyl, furanyl, thiazolyl, isothiazolyl, indazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, hoặc 1,3,5-triazinyl.

Theo một số phương án, A^2 là phenyl. Theo một số phương án, A^2 là heteroaryl có 5-6 cạnh, như thiophenyl, furanyl, thiazolyl, isothiazolyl, indazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, hoặc 1,3,5-triazinyl.

Theo một số phương án, A^1 và A^2 là giống nhau. Theo một số phương án, A^1 và A^2 là khác nhau.

Theo một số phương án, A^1 và A^2 đều là phenyl.

Theo một số phương án, A^1 được thế bằng một R^4 , ví dụ tại vị trí 2, 3, 4 hoặc 5 so với điểm gắn vào phần còn lại của công thức B.

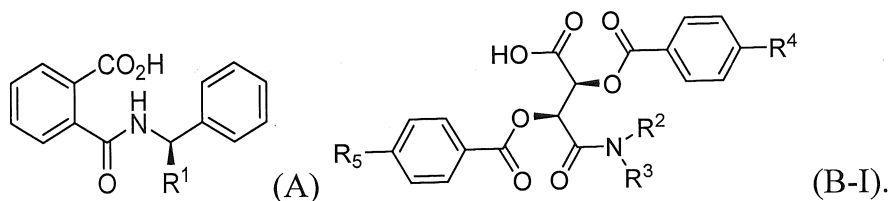
Theo một số phương án, A^2 được thế bằng một R^5 , ví dụ tại vị trí 2, 3, 4 hoặc 5 so với điểm gắn vào phần còn lại của công thức B.

Theo một số phương án, A^1 được thế bằng hai R^4 , ví dụ tại các vị trí 1,2; 2,3; 1,3; 1,4; 1,5 hoặc 2,4 so với điểm gắn vào phần còn lại của công thức B.

Theo một số phương án, A^2 được thế bằng hai R^5 , ví dụ tại các vị trí 1,2; 2,3; 1,3; 1,4; 1,5 hoặc 2,4 so với điểm gắn vào phần còn lại của công thức B.

Theo một số phương án, A^1 và A^2 là được thế giống nhau. Theo một số phương án, A^1 và A^2 là được thế khác nhau.

Theo một số phương án, hợp chất axit carboxylic là có công thức A hoặc công thức B-I:



Theo một số phương án, hợp chất axit carboxylic là có công thức A. Theo một số phương án, R^1 là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^1 là metyl.

Theo một số phương án, hợp chất axit carboxylic là có công thức B. Theo một số phương án cụ thể, hợp chất axit carboxylic là có công thức B-I.

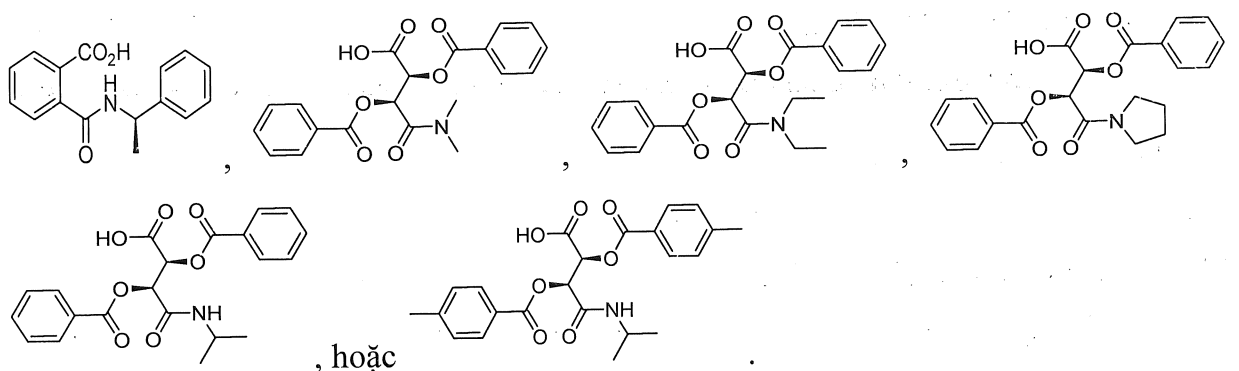
Theo một số phương án, R^2 và R^3 độc lập là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl; hoặc R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành dị vòng no có 3 đến 6 cạnh gắn

nguyên tử N. Theo một số phương án cụ thể, R^2 và R^3 độc lập là metyl, etyl, hoặc isopropyl; hoặc R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành pyrrolidinyl.

Theo một số phương án, R^4 là C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án, R^4 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^4 là metyl. Theo các phương án khác, R^4 là halogen, hydroxyl, hoặc nitro. Theo một số phương án cụ thể, R^4 và R^5 là giống nhau.

Theo một số phương án, R^5 là C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-4} xycloalkyl. Theo một số phương án, R^5 là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án cụ thể, R^5 là metyl. Theo các phương án khác, R^5 là halogen, hydroxyl, hoặc nitro.

Theo một số phương án cụ thể, hợp chất axit carboxylic là:



Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế muối được đề xuất trong bản mô tả này bằng cách kết tinh phân đoạn từ dung dịch, bao gồm: điều chế dung dịch kết tinh bao gồm hợp chất amin, căn bản là chất đồng phân đối ảnh duy nhất của hợp chất axit carboxylic, và dung môi; và kết tinh từ dung dịch kết tinh muối của hợp chất amin và hợp chất axit carboxylic.

Theo một số phương án, dung môi bao gồm nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, hoặc axetonitril hoặc hỗn hợp gồm chất bất kỳ trong số các chất này. Theo một số phương án, dung môi là isopropanol. Theo một số phương án, dung môi là etyl axetat. Theo một số phương án, dung môi là axetonitril. Theo một số phương án, dung môi là hỗn hợp gồm metanol và etyl axetat, như 5-35% metanol/etyl axetat, tốt hơn là 15-25% metanol/etyl axetat. Theo một số phương án, dung môi là hỗn hợp gồm metanol và isopropanol, như 5-

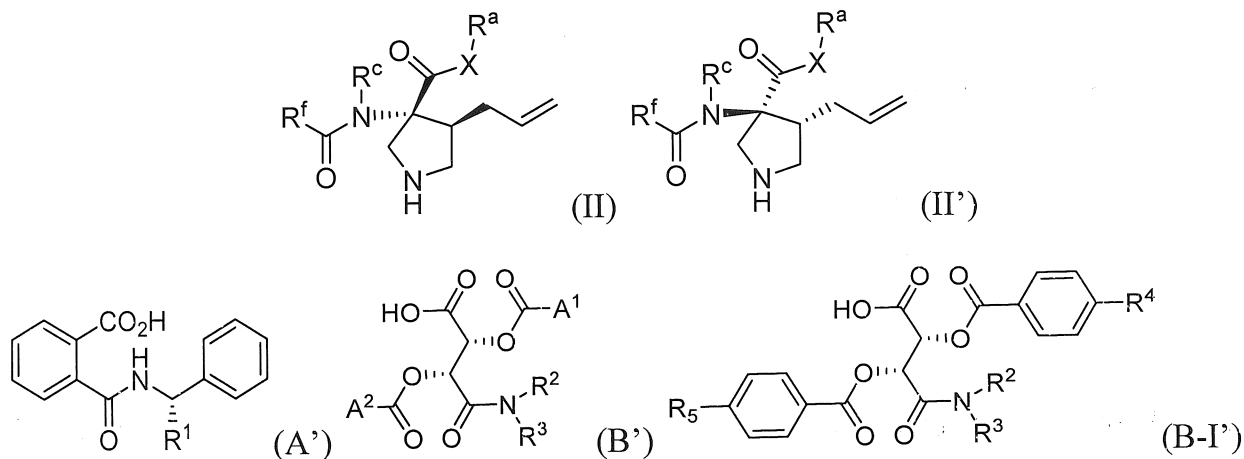
35% metanol/isopropanol, tốt hơn là 5-25% metanol/isopropanol. Theo một số phương án, dung môi là metanol.

Theo một số phương án, dung dịch kết tinh bao gồm hợp chất amin và chất đồng phân đối ảnh của nó. Theo một số phương án, dung dịch kết tinh bao gồm hỗn hợp racemic của hợp chất amin và chất đồng phân đối ảnh của nó. Theo một số phương án, dung dịch kết tinh bao gồm lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất amin so với chất đồng phân đối ảnh của nó. Theo một số phương án như vậy, hợp chất amin trong dung dịch kết tinh có mặt ở nhỏ hơn 5% ee, nhỏ hơn 10% ee, nhỏ hơn 15% ee, nhỏ hơn 20% ee, nhỏ hơn 25% ee, nhỏ hơn 30% ee, nhỏ hơn 40% ee, nhỏ hơn 50% ee, nhỏ hơn 60% ee, nhỏ hơn 70% ee, nhỏ hơn 80% ee, nhỏ hơn 90% ee, nhỏ hơn 95% ee, ít nhất 96% ee, ít nhất 97% ee, ít nhất 98% ee, ít nhất 99% ee, hoặc ít nhất 99,5% ee. Theo một số phương án, chất đồng phân đối ảnh của hợp chất amin là giàu một chất đồng phân đối ảnh. Theo một số phương án như vậy, chất đồng phân đối ảnh của hợp chất amin trong dung dịch kết tinh có ít nhất 5% ee, ít nhất 10% ee, ít nhất 15% ee, ít nhất 20% ee, ít nhất 25% ee, ít nhất 30% ee, ít nhất 40% ee, ít nhất 50% ee, ít nhất 60% ee, ít nhất 70% ee, ít nhất 80% ee, ít nhất 90% ee, ít nhất 95% ee, ít nhất 96% ee, ít nhất 97% ee, ít nhất 98% ee, ít nhất 99% ee, hoặc ít nhất 99,5% ee.

Theo một số phương án, muối của hợp chất amin với axit carboxylic tạo thành từ bước kết tinh căn bản là chất đồng phân đối ảnh duy nhất của chất đồng phân không đối quang duy nhất. Theo một số phương án, muối có mặt ở ít nhất 5% ee, ít nhất 10% ee, ít nhất 15% ee, ít nhất 20% ee, ít nhất 25% ee, ít nhất 30% ee, ít nhất 40% ee, ít nhất 50% ee, ít nhất 60% ee, ít nhất 70% ee, ít nhất 80% ee, ít nhất 90% ee, ít nhất 95% ee, ít nhất 96% ee, ít nhất 97% ee, ít nhất 98% ee, ít nhất 99% ee, hoặc ít nhất 99,5% ee.

Theo một số phương án, trước khi hợp chất amin mong muốn được kết tinh, chất đồng phân đối ảnh không mong muốn được kết tinh trước bằng cách sử dụng chất đồng phân đối ảnh của một trong số hợp chất axit carboxylic. Bằng cách thực hiện bước kết tinh trước này, dung dịch kết tinh được tạo ra dưới dạng dịch nổi, và nhờ đó giàu hợp chất amin mong muốn so với dung dịch ban đầu. Do đó, theo một số phương án, việc điều chế dung dịch kết tinh bao gồm điều chế dung dịch tiền chất bao gồm hợp chất amin, chất đồng phân

đối ảnh thứ hai, không mong muốn, của hợp chất amin, và chất đồng phân đối ảnh thứ hai của hợp chất axit carboxylic. Tức là, dung dịch tiền chất bao gồm các amin đồng phân đối ảnh có công thức II và II', và axit carboxylic có công thức A', B', hoặc B-I' (tức là, axit carboxylic này là chất đồng phân đối ảnh đối lập với chất đồng phân đối ảnh có công thức A, B, hoặc B-I):



Các nhóm biến trong các công thức II, II', A', và B' có thể được chọn như được xác định trên đây liên quan đến các công thức II, A, và B. Theo các phương án này, chất đồng phân đối ảnh thứ hai của hợp chất axit carboxylic (tức là, chất đồng phân đối ảnh được miêu tả trong công thức A', B', hoặc B-I') được chọn để kết tinh với chất đồng phân đối ảnh không mong muốn của hợp chất amin (tức là, chất đồng phân đối ảnh được miêu tả trong công thức II'). Tiếp theo, muối của chất đồng phân đối ảnh thứ hai của hợp chất amin với chất đồng phân đối ảnh thứ hai của hợp chất axit carboxylic được kết tinh từ dung dịch tiền chất, nhờ đó tạo ra dung dịch kết tinh dưới dạng dịch nổi. Không cần thiết rằng axit carboxylic được sử dụng trong bước kết tinh trước (tức là, chất đồng phân đối ảnh được miêu tả trong công thức A', B', hoặc B-I') là chất đồng phân đối ảnh đối lập của axit carboxylic được sử dụng trong bước kết tinh (tức là, chất đồng phân đối ảnh được miêu tả trong công thức A, B, hoặc B-I). Theo một số phương án, axit carboxylic được sử dụng trong bước kết tinh trước là chất đồng phân đối ảnh đối lập của axit carboxylic được sử dụng trong bước kết tinh. Theo một số phương án, axit carboxylic được sử dụng trong bước kết tinh trước không phải là chất đồng phân đối lập của axit carboxylic được sử dụng trong bước kết tinh.

Sự kết tinh chất đồng phân đối ảnh không mong muốn theo cách này có thể dẫn đến dung dịch kết tinh trong đó hợp chất amin mong muốn có mặt ở ít nhất 5% ee, ít nhất 10% ee, ít nhất 15% ee, ít nhất 20% ee, ít nhất 25% ee, ít nhất 30% ee, ít nhất 40% ee, ít nhất 50% ee, ít nhất 60% ee, ít nhất 70% ee, ít nhất 80% ee, ít nhất 90% ee, ít nhất 95% ee, ít nhất 96% ee, ít nhất 97% ee, ít nhất 98% ee, ít nhất 99% ee, hoặc ít nhất 99,5% ee. Tiếp theo, muối mong muốn có thể được kết tinh từ dung dịch kết tinh như được mô tả trên đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tách hỗn hợp gồm (3R,4S)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamid IIa và (3S,4R)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamid IIb căn bản thành các chất đồng phân đối ảnh duy nhất bằng cách kết tinh chọn lọc bằng axit carboxylic không đối xứng theo công thức A hoặc B. Các axit carboxylic như vậy là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng một hoặc hai bước tổng hợp từ anhydrit phtalic và axit tartaric được diaxyl hóa hoặc anhydrit của nó, như axit (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartaric, axit (-)-2,3-dibenzoyl-L-tartaric, axit (+)-O,O'-di-p-toluoyl-D-tartaric hoặc axit (-)-O,O'-di-p-toluoyl-L-tartaric.

Trong quy trình điển hình, hợp chất amin như (3R,4S)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamid IIa và chất đồng phân đối ảnh của nó (3S,4R)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamid IIb được hòa tan trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi và được kết hợp với dung dịch thứ hai chứa căn bản là chất đồng phân đối ảnh duy nhất của axit carboxylic đã chọn có công thức A hoặc công thức B. Hợp chất amin IIa có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp racemic với chất đồng phân đối ảnh của nó IIb, nó có thể được làm giàu so với IIb, hoặc IIb thể được làm giàu so với IIa. Theo một số phương án, IIa được làm giàu đến 5% ee, 10% ee, 15% ee, 20% ee, 25% ee, 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, hoặc thậm chí 95% hoặc ee lớn hơn. Theo một số phương án, IIb được làm giàu đến 5% ee, 10% ee, 15% ee, 20% ee, 25% ee, 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, hoặc thậm chí 95% hoặc ee lớn hơn. Dung môi có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp dưới dạng hỗn hợp dung môi bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, metanol, etanol, rượu isopropylic, axetonitril và etyl axetat. Trong một số trường hợp, có thể cần làm ấm một hoặc cả hai dung dịch để hòa tan hoàn toàn amin hoặc axit carboxylic. Khi các dung dịch này được kết hợp, dung dịch

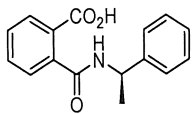
thu được được để yên cho đến khi muối tạo thành từ axit carboxylic không đối xứng và căn bản một trong số các chất đồng phân đối ảnh amin tạo kết tủa, kết tinh chọn lọc.

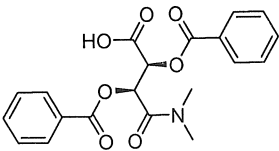
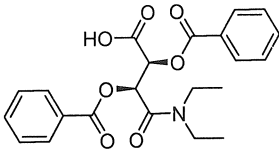
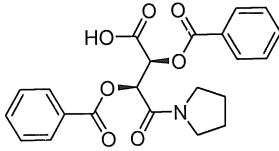
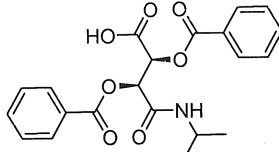
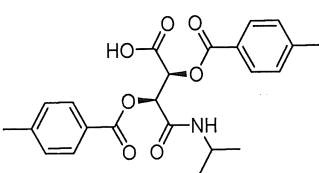
Thời gian cần cho quá trình kết tinh này sẽ phụ thuộc vào axit carboxylic, dung môi, nồng độ và nhiệt độ cụ thể. Trong một số trường hợp, kết tủa sẽ tạo thành trong vài phút, trong các trường hợp khác có thể cần vài giờ hoặc thậm chí vài ngày. Nói chung, quá trình chậm hơn sẽ cho tính chọn lọc chất đồng phân đối ảnh tốt hơn. Do đó, trong một số trường hợp, các điều kiện kết tinh đem lại quá trình chậm hơn được ưu tiên. Các điều kiện này bao gồm các dung môi phân cực hơn, các dung dịch đặc ít hơn và nhiệt độ cao hơn hoặc tốc độ làm nguội chậm.

Khi các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này sử dụng các axit carboxylic không đối xứng sẵn có (có bán trên thị trường hoặc bằng một vài bước tổng hợp) ở một trong hai dạng chất đồng phân đối ảnh, một trong hai chất đồng phân đối ảnh của amin có thể thu được chỉ đơn giản bằng cách sử dụng chất đồng phân đối ảnh thích hợp của axit carboxylic.

Trong một số trường hợp, hiệu suất và/hoặc lượng dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn có thể thu được bằng cách sử dụng hai quá trình kết tinh liên tiếp – quá trình kết tinh thứ nhất với một chất đồng phân đối ảnh của axit carboxylic để loại bỏ phần đáng kể amin không mong muốn (chất đồng phân đối ảnh không mong muốn) dưới dạng muối kết tủa, tiếp theo quá trình kết tinh thứ hai với chất đồng phân đối ảnh thứ hai của axit carboxylic thu được amin mong muốn dưới dạng muối kết tủa.

Mặc dù nhiều axit carboxylic có công thức A và công thức B có thể được sử dụng như được bàn luận trong bản mô tả này, một số axit carboxylic cụ thể bao gồm các axit carboxylic được minh họa và đặt tên dưới đây là các hợp chất 3-8 trong Bảng 1.

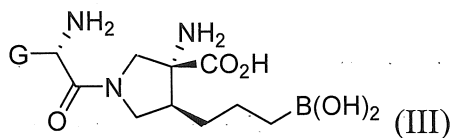
Hợp chất	Cấu trúc	Tên
3		Axit (R)-2-((1-phenylethyl)carbamoyl)benzoic

4		Axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(dimethylamino)-4-oxobutanoic
5		Axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(diethylamino)-4-oxobutanoic
6		Axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)butanoic
7		Axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(isopropylamino)-4-oxobutanoic
8		Axit (3S,4S)-5-(isopropylamino)-3,4-bis((4-methylbenzoyl)oxy)-2,5-dioxopentanoic

Các nguyên liệu và thuốc thử được sử dụng trong điều chế các hợp chất theo sáng chế là sẵn có từ các nhà cung cấp thương mại như Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) hoặc Fisher Scientific (Hampton, NH) hoặc được điều chế bằng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ theo quy trình nêu trong các tài liệu tham khảo như Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley và Sons, 1991), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley và Sons, 1991), và March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley và Sons, 4th Edition). Các sơ đồ được đề xuất trong bản mô tả này chỉ nhằm minh họa một số các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp, và các cải biến khác nhau của các phương pháp này có thể được tạo ra và gợi ý bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sau khi tham chiếu đến bản mô tả này. Các nguyên liệu, các hợp chất trung gian, và các sản phẩm cuối của phản ứng có thể được

tách và tinh chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở lọc, cất, kết tinh, sắc ký và dạng tương tự.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình tổng hợp để điều chế chất ức chế arginaza có công thức III:



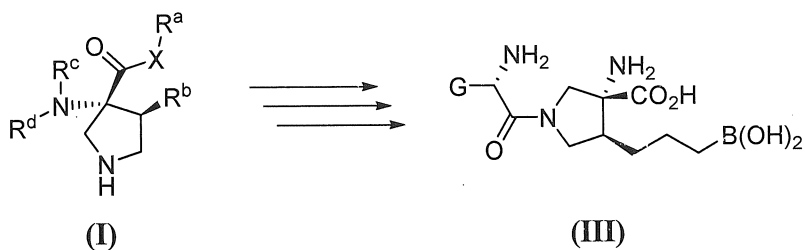
trong đó G của chất ức chế arginaza III là mạch bên axit amin, như hydro (glyxin), metyl (alanin), isopropyl (valin), *sec*-butyl (isoleuxin), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (loxin), benzyl (phenylalanin), p-hydroxybenzyl (tyrosin), $-\text{CH}_2\text{OH}$ (serin), $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (treonin), $-\text{CH}_2$ -3-indoyl (tryptophan), $-\text{CH}_2\text{COOH}$ (axit aspartic), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (axit glutamic), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (asparagin), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (glutamin), $-\text{CH}_2\text{SH}$ (cystein), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ (methionin), $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ (lysin), $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ (arginin) hoặc $-\text{CH}_2$ -3-imidazoyl (histidin).

Theo các phương án cụ thể, G là metyl. Theo các phương án cụ thể khác, G là hydro. Theo các phương án cụ thể khác, G là $-\text{CH}_2\text{OH}$.

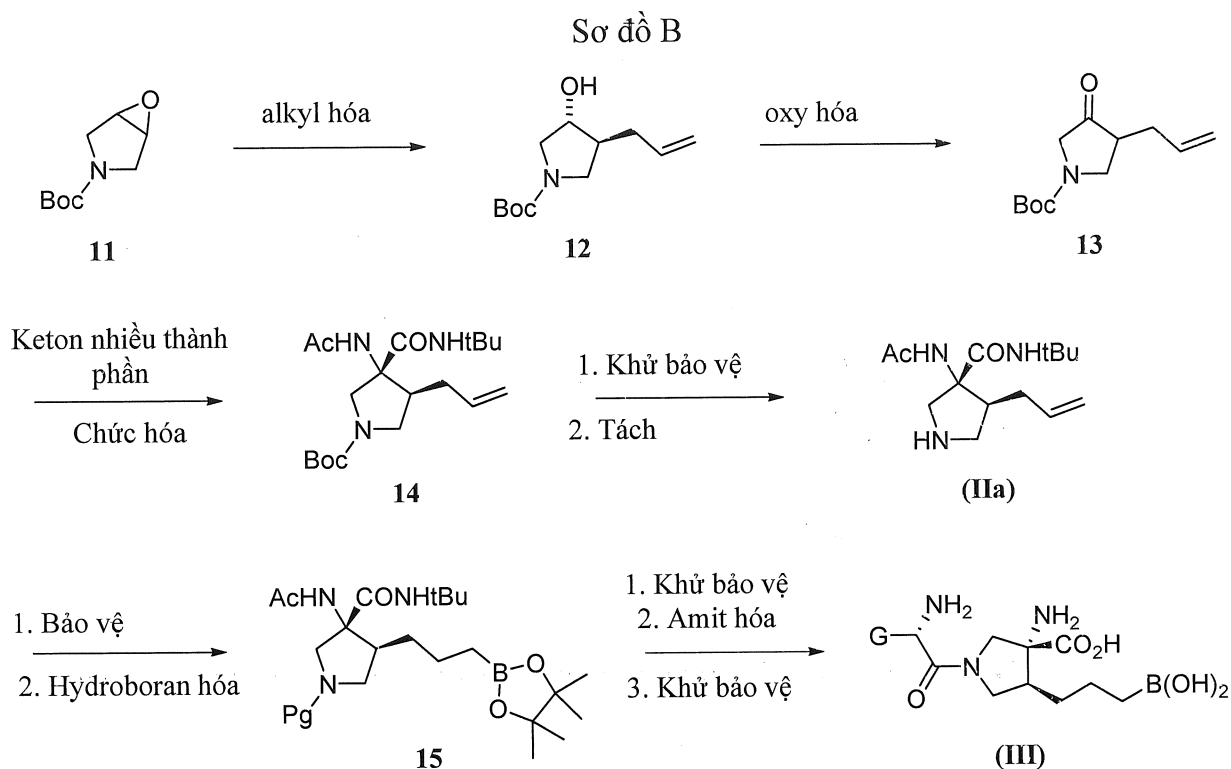
Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức III thu được bằng các quy trình được mô tả ở đây có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 80%, 90% ee, 95% ee, 96% ee, 97% ee, 98% ee, 99% ee, hoặc thậm chí lớn hơn 99,5% ee.

Theo sáng chế, chất ức chế arginaza có công thức chung III có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất có công thức I, công thức II hoặc công thức IIa dưới dạng hợp chất trung gian. Sơ đồ chung để tổng hợp hợp chất có công thức III từ hợp chất có công thức I được miêu tả trong Sơ đồ A. Trong Sơ đồ A, đa mũi tên thể hiện nhiều bước tổng hợp, mà sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Sơ đồ A



Theo một số khía cạnh, chất ức chế arginaza có công thức chung III có thể được điều chế như được minh họa và được mô tả trong sơ đồ chung B dưới đây.

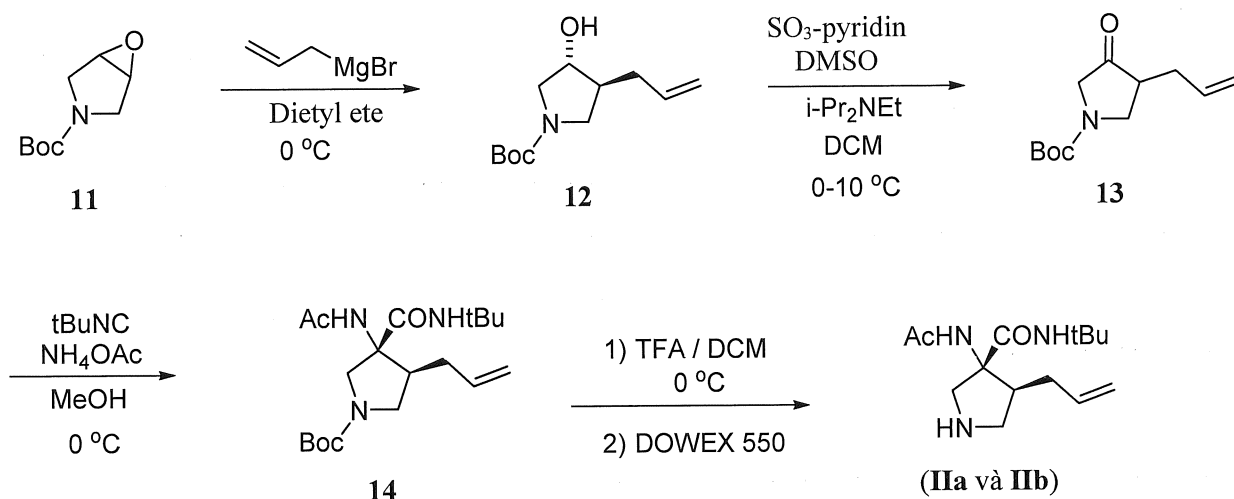


Epoxit 11 có thể được thu từ nguồn thương mại hoặc được điều chế bằng cách epoxy hóa tert-butyl 2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat, ví dụ từ phản ứng với nước N-bromosuccinimit hoặc axit meta-cloperoxybenzoic. Alkyl hóa epoxit 11 tạo ra rượu raxemic 12 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất ái nhân alkyl kim loại thích hợp, như thuốc thử alkyl lithi, thuốc thử alkyl magie, thuốc thử alkyl kẽm, thuốc thử alkyl đồng, hoặc các thuốc thử bao gồm các hỗn hợp của các kim loại này. Việc mở vòng epoxit cũng có thể được hỗ trợ bởi axit Lewis hoặc kim loại chuyển tiếp. Dung môi có thể bao gồm dung môi bất kỳ thích hợp để thêm chất ái nhân, như nhưng không giới hạn ở diethyl ete, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, và dạng tương tự. Rượu raxemic 12 có thể tiếp theo được oxy hóa

thành keton 13 bằng cách sử dụng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ đối với các rượu bậc hai, như nhưng không giới hạn ở, oxy hóa Swern, oxy hóa Parikh-Doering, oxy hóa Corey-Kim, oxy hóa bằng cách sử dụng iot siêu hóa trị, và dạng tương tự. Keton 13 có thể tiếp theo được biến đổi trong phản ứng nhiều thành phần thành dẫn xuất axit amin raxemic 14. Các phản ứng nhiều thành phần như vậy có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phản ứng Ugi, phản ứng Strecker, và các biến thể của chúng. Các biến thể của dung môi, thứ tự thêm, và chất phụ gia cũng có thể được sử dụng trong các phản ứng này, ví dụ, phản ứng Ugi có thể được thực hiện trong phạm vi dung môi như, nhưng không giới hạn ở, trifloetanol, metanol, nước, axetonitril, diclometan, tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng, và bao gồm chất phụ gia như amoni hydroxit. Dẫn xuất axit amin raxemic 14 có thể tiếp theo được khử bảo vệ trong các điều kiện hiện có (ví dụ, loại bỏ Boc bằng TFA, HCl, hoặc axit Lewis), xử lý bằng nhựa hydroxit DOWEX-550 hoặc tạo huyền phù đặc trong dung môi thích hợp (ví dụ, metyl *tert*-butyl ete) và lọc, thu được amin raxemic (chất đồng phân đối ảnh IIa và chất đồng phân đối ảnh IIb). Tiếp theo, amin raxemic (IIa và IIb) có thể được tách bằng các phương pháp theo sáng chế để thu được amin không đối xứng IIa. Theo một số khía cạnh, việc trung hòa muối tạo thành, ví dụ, bằng cách sử dụng bazơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali bicacbonat, natri metoxit, v.v., có thể giải phóng amin tự do ra khỏi muối để cho phép tách amin không đối xứng IIa. Việc bảo vệ amin không đối xứng IIa và tiếp theo hydroboran hóa có thể tạo ra pinacol borat 15. Trong hợp chất 15, Pg là nhóm bảo vệ, như được xác định dưới đây. Theo các khía cạnh khác, trước khi hydroboran hóa, việc trung hòa và bảo vệ có thể được thực hiện theo một bước bằng cách sử dụng nước natri bicacbonat và di-*tert*-butyl dicacbonat. Amin không đối xứng được bảo vệ có thể tiếp tục qua các bước làm giàu chất đồng phân đối ảnh, như bằng huyền phù đặc ẩm trong các hỗn hợp etyl axetat và n-heptan và lọc sau khi nguội. Hydroboran hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, như bằng cách sử dụng pinacol boran hoặc bis(pinacolato)dibor với sự có mặt của chất xúc tác iridi hoặc rodi thích hợp. Thứ tự khử bảo vệ/amit hóa chọn lọc tiếp sau tiếp theo là khử bảo vệ toàn bộ có thể tạo ra chất ức chế arginaza có công thức III.

Theo một số khía cạnh, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được minh họa trong Sơ đồ C và D dưới đây, và bằng các quy trình chi tiết được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Raxemic *tert*-butyl-*trans*-3-allyl-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (IIa và IIb) được điều chế từ epoxit 11 có bán trên thị trường theo bốn bước như được phác họa trong Sơ đồ C. Việc thêm allyl magie bromua vào diethyl ete ở 0 °C thu được rượu raxemic 12, mà sau khi oxy hóa bằng phức chất lưu huỳnh trioxit pyridin và DMSO thu được keton tương ứng 13. Bước xử lý tiếp sau bằng amoni axetat và *tert*-butyl isoxyanua trong metanol ở 0 °C thu được dẫn xuất axit amin raxemic 14 dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân syn và anti mà được tách bằng cách kết tinh. Việc khử bảo vệ *tert*-butyl carbamat (nhóm Boc) bằng cách sử dụng axit trifloaxetic trong diclometan tiếp theo là xử lý bằng nhựa hydroxit DOWEX-550 thu được amin raxemic (IIa và IIb) dưới dạng bazơ tự do.

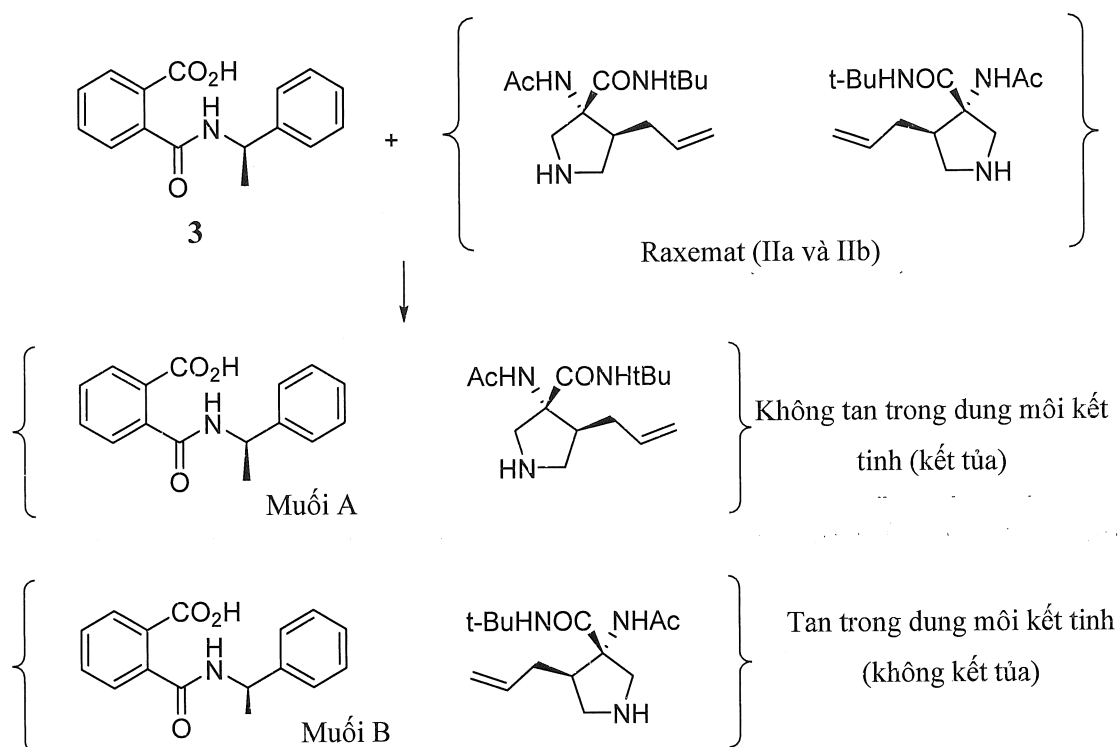
Sơ đồ C



Phương pháp tách amin raxemic (IIa và IIb) thành các chất đồng phân đối ảnh duy nhất căn bản bằng cách sử dụng axit carboxylic không đối xứng theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ D. Trong ví dụ này, raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) và axit (R)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic 3 được hòa tan trong metanol (15%) và etyl axetat (85%) có làm nóng. Khi dung dịch trở nên trong, nó được làm nguội và kết tủa từ từ tạo thành. Kết tủa này, là muối tạo thành từ axit 3, và amin IIa, được tách bằng cách lọc. Muối này có thể trở thành bazơ tự do bằng

cách sử dụng các phương pháp chuẩn hoặc được sử dụng trực tiếp cho bước tổng hợp tiếp theo.

Sơ đồ D



Các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ bằng cách sử dụng các phương pháp thử nghiệm chi tiết được cung cấp trong bản mô tả này. Lưu ý rằng quá trình kết tinh chọn lọc phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm lựa chọn (các) dung môi, nhiệt độ, nồng độ và lượng axit carboxylic không đối xứng có mặt. Việc lựa chọn cụ thể các biến này sẽ quyết định kết quả kết tinh và có thể được thay đổi tùy theo kết quả mong muốn (hiệu suất, lượng dư chất đồng phân đối ảnh, nồng độ, thời gian, chi phí). Ví dụ, dung dịch kết tinh loãng hơn thường sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc kết tinh chậm hơn, thường cải thiện tính chọn lọc chất đồng phân đối ảnh, nhưng với mức thu hồi thấp hơn; trong khi dung dịch đặc hơn thường sẽ thúc đẩy quá trình kết tinh, mang lại hiệu suất cao hơn nhưng với lượng dư chất đồng phân đối ảnh thấp hơn nhất định. Mầm kết tinh của chất mong muốn cũng thường sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình kết tinh.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “axyl” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm có công thức chung hydrocarbylC(O)-, tốt hơn là alkylC(O)-.

Thuật ngữ “axylamino” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm amino được thế bằng nhóm axyl và có thể được đại diện, ví dụ, bằng công thức hydrocarbylC(O)NH-.

Thuật ngữ “axyloxy” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm có công thức chung hydrocarbylC(O)O-, tốt hơn là alkylC(O)O-.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl, tốt hơn là nhóm alkyl thấp, có nguyên tử oxy gắn vào. Các nhóm alkoxy đại diện bao gồm metoxy, triflometoxy, etoxy, propoxy, *tert*-butoxy và dạng tương tự.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm alkoxy và có thể có công thức chung alkyl-O-alkyl.

Thuật ngữ “alkenyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm béo chứa ít nhất một liên kết đôi và được dự tính bao gồm cả “alkenyl không được thế” và “alkenyl được thế”, alkenyl được thế chỉ các nhóm alkenyl có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của nhóm alkenyl. Các phần tử thế như vậy có thể có mặt trên một hoặc nhiều cacbon mà được bao gồm hoặc không được bao gồm trong một hoặc nhiều liên kết đôi. Ngoài ra, các phần tử thế như vậy bao gồm tất cả các phần tử thế được bao hàm đối với các nhóm alkyl, như được bàn luận dưới đây, ngoại trừ khi độ bền bị cản trở. Ví dụ, sự thế các nhóm alkenyl bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl được bao hàm.

Nhóm “alkyl” hoặc “alkan” là hydrocacbon không thơm mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà no hoàn toàn. Điển hình là, nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 6, trừ khi có quy định khác. Các ví dụ về các nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, pentyl và octyl. Nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁-C₆ còn được gọi là nhóm “alkyl thấp”.

Ngoài ra, thuật ngữ "alkyl" (hoặc "alkyl thấp") như được sử dụng trong khắp bản mô tả, các ví dụ, và yêu cầu bảo hộ được dự tính bao gồm cả "alkyl không được thế" và "alkyl được thế", alkyl được thế chỉ các nhóm alkyl có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung chính hydrocacbon. Các phần tử thế như vậy, trừ khi có quy định khác, có thể bao gồm, ví dụ, halogen (ví dụ, flo), hydroxyl, alkoxy, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, heteroxyclyl, aralkyl, hoặc nhóm thơm hoặc nhóm thơm khác loại. Theo các phương án cụ thể, các phần tử thế trên alkyl được thế được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, halogen, xyano, hoặc hydroxyl. Theo các phương án cụ thể hơn, các phần tử thế trên các alkyl được thế được chọn từ flo, xyano, hoặc hydroxyl. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng chính các nhóm được thế trên mạch hydrocacbon có thể được thế, nếu thích hợp. Ví dụ, các phần tử thế của alkyl được thế có thể bao gồm các dạng được thế và không được thế của azido, imino, cũng như ete, alkylthio, -CF₃, -CN và dạng tương tự. Các alkyl được thế được lấy làm ví dụ sẽ được mô tả dưới đây. Các xycloalkyl có thể được thế tiếp bằng alkyl, alkenyl, alkoxy, alkylthio, -CF₃, -CN, và dạng tương tự.

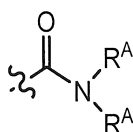
Thuật ngữ "C_{x-y}" khi được sử dụng cùng với nhóm hóa học, như, axyl, axyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc alkoxy có nghĩa là bao gồm các nhóm chứa từ x đến y cacbon trong mạch. Ví dụ, thuật ngữ "C_{x-y} alkyl" chỉ các nhóm hydrocacbon no được thế hoặc không được thế, bao gồm các nhóm alkyl mạch thẳng và alkyl mạch nhánh chứa từ x đến y cacbon trong mạch, bao gồm các nhóm haloalkyl. Các nhóm haloalkyl cụ thể bao gồm triflometyl, diflometyl, 2,2,2-trifloetyl, và pentafloretyl. C₀ alkyl chỉ hydro khi nhóm này ở vị trí tận cùng, liên kết nếu ở bên trong. Các thuật ngữ "C_{2-y} alkenyl" và "C_{2-y} alkynyl" chỉ các nhóm béo không no được thế hoặc không được thế tương tự về chiều dài và khả năng thế các alkyl được mô tả trên đây, nhưng lần lượt chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba.

Thuật ngữ "alkylamino", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm amino được thế bằng ít nhất một nhóm alkyl.

Thuật ngữ "alkylthio", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm thiol được thế bằng nhóm alkyl và có thể có công thức chung alkylS-.

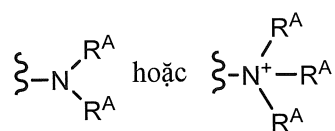
Thuật ngữ “alkynyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm béo chứa ít nhất một liên kết ba và được dự tính bao gồm cả “alkynyl không được thế” và “alkynyl được thế”, alkynyl được thế chỉ các nhóm alkynyl có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của nhóm alkynyl. Các phần tử thế như vậy có thể có mặt trên một hoặc nhiều cacbon được bao gồm hoặc không được bao gồm trong một hoặc nhiều liên kết ba. Ngoài ra, các phần tử thế như vậy bao gồm tất cả các phần tử thế được bao hàm đối với các nhóm alkyl, như được bàn luận trên đây, ngoại trừ khi độ bền bị cản trở. Ví dụ, sự thế các nhóm alkynyl bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, carboxycyl, aryl, heteroxycyl, hoặc heteroaryl được bao hàm.

Thuật ngữ “amit”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm



trong đó mỗi R^A độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, hoặc hai R^A được kết hợp cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Các thuật ngữ “amin” và “amino” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ cả hai amin được thế và không được thế và các muối của chúng, ví dụ, nhóm mà có thể có công thức



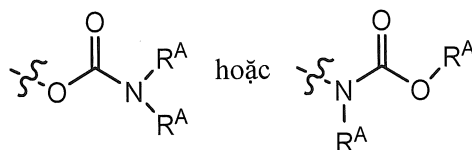
trong đó mỗi R^A độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, hoặc hai R^A được kết hợp cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “aminoalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm amino.

Thuật ngữ “aralkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các nhóm thơm đơn vòng được thế hoặc không được thế trong đó mỗi nguyên tử của vòng là cacbon. Tốt hơn là vòng này là vòng có 6 hoặc 10 cạnh, tốt hơn nữa là vòng 6 cạnh. Thuật ngữ “aryl” cũng bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề trong đó ít nhất một trong số các vòng là thơm, ví dụ, các vòng còn lại có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm aryl bao gồm benzen, naphtalen, phenantren, phenol, anilin, và dạng tương tự.

Thuật ngữ “carbamat” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm



trong đó mỗi R^A độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, như nhóm alkyl, hoặc cả hai R^A được kết hợp cùng với (các) nguyên tử xen vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Các thuật ngữ “vòng cacbon”, và “carboxycyclic”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ vòng no hoặc không no trong đó mỗi nguyên tử của vòng là cacbon. Thuật ngữ vòng cacbon bao gồm cả vòng cacbon thơm và vòng cacbon không thơm. Vòng cacbon không thơm bao gồm cả vòng xycloalkan, trong đó tất cả các nguyên tử cacbon đều no, và vòng xycloalken, mà chứa ít nhất một liên kết đôi. “Vòng cacbon” bao gồm vòng một vòng có 3-8 cạnh và vòng hai vòng có 8-12 cạnh. Mỗi vòng của vòng cacbon hai vòng có thể được chọn từ các vòng no, không no và thơm. Vòng cacbon bao gồm các phân tử hai vòng trong đó một, hai hoặc ba hoặc nhiều hơn nguyên tử là chung giữa hai vòng. Thuật ngữ “vòng cacbon dung hợp” chỉ vòng cacbon hai vòng trong đó mỗi vòng có chung hai nguyên tử liền kề với vòng còn lại. Mỗi vòng của vòng cacbon dung hợp có thể được chọn từ các vòng no, không no và thơm. Theo phương án được lấy làm ví dụ, vòng thơm, ví dụ, phenyl,

có thể được dung hợp với vòng no hoặc không no, ví dụ, xyclohexan, xyclopentan, hoặc xyclohexen. Dạng kết hợp bất kỳ của các vòng hai vòng no, không no và thơm, khi hóa trị cho phép, đều được bao gồm trong định nghĩa về carboxyclic. “Vòng cacbon” được lấy làm ví dụ bao gồm xyclopentan, xyclohexan, bixyclo[2.2.1]heptan, 1,5-xyclooctadien, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, bixyclo[4.2.0]oct-3-en, naphtalen và adamantan. Các vòng cacbon dung hợp được lấy làm ví dụ bao gồm decalin, naphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, bixyclo[4.2.0]octan, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-inden và bixyclo[4.1.0]hept-3-en. “Vòng cacbon” có thể được thế tại bất kỳ một hoặc nhiều vị trí có khả năng mang nguyên tử hydro.

Nhóm “xycloalkyl” là hydrocacbon vòng mà no hoàn toàn. “Xycloalkyl” bao gồm vòng một vòng hoặc hai vòng. Điển hình là, nhóm xycloalkyl một vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, điển hình hơn từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trừ khi có quy định khác. Vòng thứ hai của xycloalkyl hai vòng có thể được chọn từ vòng no, không no và thơm. Xycloalkyl bao gồm các phân tử hai vòng trong đó một, hai hoặc ba hoặc nhiều hơn nguyên tử là chung giữa hai vòng. Thuật ngữ “xycloalkyl dung hợp” chỉ xycloalkyl hai vòng trong đó mỗi vòng có chung hai nguyên tử liền kề với vòng còn lại. Vòng thứ hai của xycloalkyl hai vòng dung hợp có thể được chọn từ vòng no, không no và thơm. Nhóm “xycloalkenyl” là hydrocacbon vòng chứa một hoặc nhiều liên kết đôi.

Thuật ngữ “carboxycylalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon.

Thuật ngữ “cacbonat” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm $-\text{OCO}_2\text{-R}^A$, trong đó R^A là nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “carboxy”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm có công thức $-\text{CO}_2\text{H}$.

Thuật ngữ “este”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$ trong đó R^A là nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “ete”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hydrocarbyl được liên kết qua nguyên tử oxy với nhóm hydrocarbyl khác. Do đó, phần tử thế ete của nhóm

hydrocarbyl có thể là hydrocarbyl-O-. Ete có thể là đối xứng hoặc không đối xứng. Các ví dụ về ete bao gồm, nhưng không giới hạn ở, di vòng-O-di vòng và aryl-O-di vòng. Ete bao gồm các nhóm “alkoxyalkyl”, mà có thể có công thức chung alkyl-O-alkyl.

Các thuật ngữ “halo” và “halogen” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là halogen và bao gồm clo, flo, bromo, và iodo.

Các thuật ngữ “hetaralkyl” và “heteroaralkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm hetaryl.

Thuật ngữ “heteroalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ mạch no hoặc không no gồm các nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại, trong đó không có hai nguyên tử khác loại liền kề.

Các thuật ngữ “heteroaryl” và “hetaryl” bao gồm các cấu trúc vòng đơn thơm được thế hoặc không được thế, tốt hơn là vòng có 5 đến 7 cạnh, tốt hơn nữa là vòng có 5 đến 6 cạnh, mà các cấu trúc vòng của chúng bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là một hoặc hai nguyên tử khác loại. Các thuật ngữ “heteroaryl” và “hetaryl” cũng bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề trong đó ít nhất một trong số các vòng là thơm khác loại, ví dụ, các vòng còn lại có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ, pyrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, và pyrimidin, và dạng tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nguyên tử của nguyên tố bất kỳ không phải cacbon hoặc hydro. Các nguyên tử khác loại cụ thể là nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các thuật ngữ “heteroxyclyl”, “di vòng”, và “đi vòng” chỉ các cấu trúc vòng không thơm được thế hoặc không được thế, tốt hơn là vòng có 3 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là vòng có 3 đến 7 cạnh, mà các cấu trúc vòng của chúng bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là một hoặc hai nguyên tử khác loại. Các thuật ngữ “heteroxyclyl” và “đi vòng” cũng bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc

nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề trong đó ít nhất một trong số các vòng này là dị vòng, ví dụ, các vòng còn lại có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, piperidin, piperazin, pyrrolidin, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, morpholin, lacton, lactam, và dạng tương tự.

Thuật ngữ “heteroxyclylalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm dị vòng.

Thuật ngữ “hydrocarbyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm được liên kết qua nguyên tử cacbon không có phần tử thế =O hoặc =S, và điển hình là có ít nhất một liên kết cacbon-hydro và khung chính cacbon sơ cấp, nhưng có thể tùy ý bao gồm các nguyên tử khác loại. Do đó, các nhóm như metyl, etoxyetyl, 2-pyridyl, và triflometyl được coi là hydrocarbyl nhằm mục đích của sáng chế, nhưng các phần tử thế như axetyl (có phần tử thế =O trên cacbon liên kết) và etoxy (được liên kết qua oxy, mà không phải cacbon) là không có. Các nhóm hydrocarbyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở aryl, heteroaryl, vòng cacbon, heteroxyclyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, và các dạng kết hợp của chúng.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm hydroxy.

Thuật ngữ “thấp” khi được sử dụng cùng với nhóm hóa học, như, axyl, axyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, hoặc xycloalkyl có nghĩa là bao gồm các nhóm có mười nguyên tử không phải hydro hoặc ít hơn trong phần tử thế, tốt hơn là sáu hoặc ít hơn. Ví dụ, “alkyl thấp” chỉ nhóm alkyl chứa mười nguyên tử cacbon hoặc ít hơn, tốt hơn là sáu hoặc ít hơn. Theo một số phương án, các phần tử thế axyl, axyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc alkoxy được xác định trong bản mô tả này lần lượt là axyl thấp, axyloxy thấp, alkyl thấp, alkenyl thấp, alkynyl thấp, hoặc alkoxy thấp, bất kể chúng xuất hiện một mình hoặc kết hợp với các phần tử thế khác, như trong các nhóm hydroxyalkyl và aralkyl (trong trường hợp này, ví dụ, các nguyên tử bên trong nhóm aryl không được tính khi tính số nguyên tử cacbon trong phần tử thế alkyl).

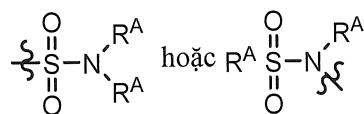
Các thuật ngữ “polyxyclyl”, “đa vòng”, và “polyxyclic” chỉ hai hoặc nhiều vòng (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl) trong đó hai hoặc nhiều hơn nguyên tử là chung cho hai vòng liền kề, ví dụ, các vòng là “vòng dung hợp”. Mỗi vòng của đa vòng có thể được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, mỗi vòng của đa vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là từ 5 đến 7.

Thuật ngữ “silyl” chỉ gốc silic với ba gốc hydrocarbyl gắn vào.

Thuật ngữ “được thế” chỉ các gốc (nhóm) có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung chính. Lưu ý rằng “thế” hoặc “được thế bằng” bao hàm điều kiện sự thế như vậy là theo hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và phần tử thế, và sự thế này tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ, không tự phát trải qua quá trình biến đổi như bởi sự tái sắp xếp, đóng vòng, loại bỏ, v.v.. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “được thế” được bao hàm bao gồm tất cả các phần tử thế cho phép của các hợp chất hữu cơ. Theo khía cạnh rộng, các phần tử thế cho phép bao gồm các phần tử thế không vòng và vòng, mạch nhánh và không mạch nhánh, carboxylic và dị vòng, thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ. Các phần tử thế cho phép có thể là một hoặc nhiều và giống hoặc khác nhau đối với các hợp chất hữu cơ thích hợp. Nhằm mục đích của sáng chế, các nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các phần tử thế hydro và/hoặc các phần tử thế cho phép bất kỳ của các hợp chất hữu cơ được mô tả trong bản mô tả này mà thỏa mãn hóa trị của các nguyên tử khác loại. Các phần tử thế có thể bao gồm các phần tử thế bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, halogen, hydroxyl, alkoxy, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, heteroxyclyl, aralkyl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại. Theo các phương án cụ thể, các phần tử thế trên các alkyl được thế được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, halogen, xyano, hoặc hydroxyl. Theo các phương án cụ thể hơn, các phần tử thế trên các alkyl được thế được chọn từ flo, xyano, hoặc hydroxyl. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng chính các phần tử thế có thể được thế, nếu thích hợp. Trừ khi được chỉ rõ là “không được thế,” tham chiếu đến các nhóm hóa học trong bản mô tả này được hiểu là bao gồm các biến thể được thế. Ví dụ, tham chiếu đến nhóm hoặc gốc “aryl” bao hàm cả hai biến thể được thế và không được thế.

Thuật ngữ “sulfat” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm $-\text{OSO}_3\text{H}$, hoặc muối được dụng của chúng.

Thuật ngữ “sulfonamit” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm có công thức chung



trong đó mỗi R^A độc lập là hydro hoặc hydrocarbyl, như alkyl, hoặc cả hai R^A được kết hợp cùng với (các) nguyên tử xen vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

Thuật ngữ “sulfoxit” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^A$, trong đó R^A là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “sulfonat” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm SO_3H , hoặc muối được dụng của chúng.

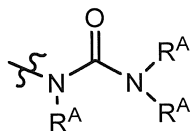
Thuật ngữ “sulfon” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và chỉ nhóm $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^A$, trong đó R^A là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “thioalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm thiol.

Thuật ngữ “thioeste”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^A$ hoặc $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^A$ trong đó R^A là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “thioete”, như được sử dụng trong bản mô tả này, là tương đương với ete, trong đó oxy được thay bằng lưu huỳnh.

Thuật ngữ “ure” đã được biết rõ trong lĩnh vực này và có thể có công thức chung



trong đó mỗi R^A độc lập là hydro hoặc hydrocarbyl, như alkyl, hoặc sự có mặt bất kỳ của R^A được kết hợp cùng với nhau và (các) nguyên tử xen vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng.

“Nhóm bảo vệ” (“Pg”) chỉ nhóm nguyên tử mà, khi được gắn vào nhóm chức phản ứng trong phân tử, che khuất, làm giảm hoặc ngăn ngừa khả năng phản ứng của nhóm chức. Điển hình là, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ chọn lọc khi cần trong quá trình tổng hợp. Các ví dụ về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy trong Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY và Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Nhóm bảo vệ (Pg) nitơ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, metoxymetyl (“MOM”), benzyloxycarbonyl (“CBZ”), *tert*-butoxycarbonyl (“Boc”), trimetylsilyl (“TMS”), 2-trimetylsilyl-etansulfonyl (“2-TES”), trietylsilyl (“TES”), triisopropylsilyl (“TIPS”), *tert*-butyldimetylsilyltrityl (“TBDMS”) và nhóm trityl được thế, alyloxycarbonyl, 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (“Fmoc”), nitroveratryloxycarbonyl (“NVOC”) và dạng tương tự. Nhóm bảo vệ hydroxyl đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm bảo vệ trong đó nhóm hydroxyl được axyl hóa (este hóa) hoặc alkyl hóa như benzyl và trityl ete, cũng như alkyl ete, tetrahydropyranyl ete, trialkylsilyl ete (ví dụ, các nhóm TMS hoặc TIPS), glycol ete, như các dẫn xuất etylen glycol và propylen glycol và alyl ete.

Thuật ngữ “căn bản là chất đồng phân đối ảnh duy nhất” chỉ hợp chất có mặt ở lớn hơn 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, như lớn hơn 95%, lớn hơn 96% ee, lớn hơn 97% ee, lớn hơn 98% ee, hoặc lớn hơn 99% ee.

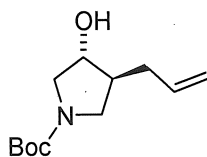
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chung, sẽ dễ dàng hiểu được bằng cách tham chiếu đến các ví dụ sau mà được bao gồm chỉ nhằm minh họa một số khía cạnh và phương án của sáng chế, và không dự tính làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

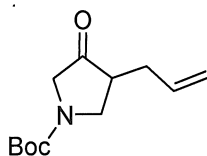
Đối với các ví dụ được cung cấp dưới đây, lượng dư chất đồng phân đối ảnh được xác định sau khi amin cơ bản, (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit từ muối kết tinh được tạo dẫn xuất dưới dạng *tert*-butyl carbamat của nó hoặc

nhóm Boc. Sản phẩm này được phân tích bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IB 5 μ m (4,6 mm x 250 mm). Các chi tiết để điều chế dẫn xuất Boc và phân tích HPLC được cung cấp dưới đây lần lượt dưới dạng các ví dụ 16 và 17.

Ví dụ 1: (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb).

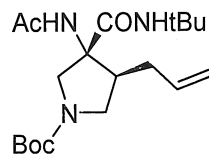


Bước 1: Tổng hợp raxemic tert-butyl-trans-3-allyl-4-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat: Allyl magie bromua (1,037 mL, 713 mmol, 0,69 M trong dietyl ete) được làm lạnh đến 0°C và được xử lý cẩn thận bằng *tert*-butyl 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (**11**, 60 g, 323,9 mmol) trong dietyl ete khan (324 mL, 1 M). Sau khi kết thúc thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, được dập tắt từ từ bằng nước bão hòa amoni clorua (500 mL), được chiết bằng dietyl ete (2 x 400 mL), được sấy khô trên MgSO₄, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20-40% etyl axetat trong heptan) thu được *tert*-butyl-*trans*-3-allyl-4-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (**12**, 64,33 g, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,80 (1H, m), 5,06 (2H, m), 4,07 (1H, m), 3,57 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,26-2,10 (2H, m) và 1,45 (9H, s).

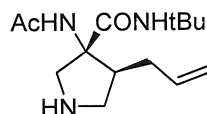


Bước 2: Tổng hợp raxemic tert-Butyl-3-allyl-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat: Trong môi trường khí nitơ khô, dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa *tert*-butyl-*trans*-3-allyl-4-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (**12**, 60 g, 264 mmol) và diisopropyletylamin (132,2 mL, 799,8 mmol) trong diclometan (750 mL, 0,35 M) được xử lý bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa phức chất lưu huỳnh trioxit pyridin (94,95 g, 596,6 mmol) trong DMSO khan (750 mL) ở tỷ lệ duy trì hỗn hợp phản ứng thấp hơn 10 °C. Sau khi kết thúc thêm, hỗn hợp được khuấy ở 3 °C trong 15 phút, dập tắt bằng nước (380 mL) và được chiết bằng etyl axetat

(500 mL, tiếp theo 2 x 300 mL). Dung dịch hữu cơ đã kết hợp được rửa hai lần bằng nước (200 mL), một lần bằng nước bão hòa natri clorua (200 mL), được sấy khô (MgSO_4) và được cô. Dầu thô thu được được cất ở 105 °C (0,4 mm Hg) thu được raxemic *tert*-butyl 3-allyl-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat (**13**, 58 g, hiệu suất 83%) dưới dạng dầu không màu. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 5,74 (1H, m), 5,09 (2H, m), 4,02 (1H, m), 3,88 (1H, d, $J = 19,4$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 19,4$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 9,4, 8,3$ Hz), 2,65 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,18 (1H, m) và 1,45 (9H, s).



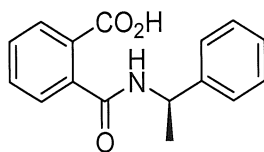
Bước 3: Tổng hợp raxemic (syn) *tert*-butyl-3-axetamido-4-allyl-3-(*tert*-butylcarbamoyle)pyrrolidin-1-carboxylat: Trong môi trường khí nitơ khô, dung dịch chứa keton (**13**, 79,3 g, 352 mmol) và amoni axetat (135,7 g, 1,759 mmol) trong metanol (200 mL) được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng *tert*-butyl isoxyanua (80,2 mL, 704 mol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Huyền phù đặc thu được được cô, được pha loãng bằng hỗn hợp 1:2 etyl axetat và nước (300 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, kết tủa được lọc và được rửa bằng nước (100 mL) và ete đã làm lạnh bằng băng (2 x 50 mL) và được sấy khô bằng không khí. Sản phẩm thô, chủ yếu là chất đồng phân *syn* (khoảng 10:1), được pha loãng bằng etyl axetat (400 mL), rượu isopropylic (400 mL) và etanol (2 mL), tiếp theo được làm ấm đến 70°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ nữa, dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy liên tục qua đêm, được lọc và được rửa bằng ete đã làm lạnh bằng băng (2 x 50 mL) và được sấy khô trong lò ở 60°C qua đêm thu được raxemic (syn) *tert*-butyl-3-axetamido-4-allyl-3-(*tert*-butylcarbamoyle)pyrrolidin-1-carboxylat (**14**, 82,1 g, hiệu suất 63%.) dưới dạng bột màu trắng.



Bước 4: Tổng hợp raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(tert-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit:

Dung dịch chứa raxemic (syn)-*tert*-butyl-3-axetamido-4-allyl-3-(*tert*-butylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**14**, 20,0 g, 54,4 mmol) trong diclometan (400 mL) được làm lạnh đến 0 °C và được xử lý bằng axit trifloaxetic (80 mL, 19,8 mmol) nhỏ giọt qua phễu thêm. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy cho đến khi, không còn nguyên liệu như được chỉ ra bằng TLC (khoảng 1 giờ). Dung dịch được cô, hòa tan lại trong toluen (50 mL) và được cô (3 x) nhằm đảm bảo loại bỏ lượng dư axit trifloaxetic. Chất rắn màu trắng thu được được hòa tan trong metanol (300 mL) và được xử lý bằng nhựa DOWEX 550A-OH (xấp xỉ 120 g được rửa sơ bộ bằng nước và metanol). Sau khi khuấy dung dịch nhựa (pH 8,5) trong 2 giờ, hỗn hợp được lọc và được cô, hòa tan lại trong diclometan và được cô thu được raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (**IIa** và **IIb**, 14,4 g, 99%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400MHz, d₄ MeOH) δ 5,82-5,71 (m, 1H) 5,10-5,01 (m, 2H) 3,76 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) 3,16 (dd, *J*=11,3,7,6 Hz, 1H) 2,97 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) 2,70 (dd, *J*=11,3,7,1 Hz, 1H) 2,40-2,35 (m, 1H) 2,32-2,24 (m, 1H) 1,98 (s, 3H) 1,92-1,84 (m, 1H) 1,33 (s, 9H). FIG. 1 thể hiện (**IIa** và **IIb**) bằng HPLC không đối xứng.

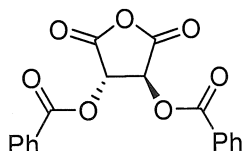
Ví dụ 2: Điều chế axit (*R*)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic (**3**).



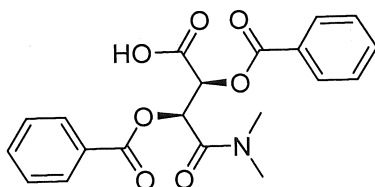
Tổng hợp axit (R)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic (3). Huyền phù chứa anhydrit phtalic (50 g, 337,6 mmol) trong EtOAc (200 mL) và THF (200 mL) được làm lạnh đến 5-10 °C có khuấy và được xử lý cẩn thận bằng (*R*)-(+)-1-phenyletylamin (47,37 mL, 371,3 mmol). Sau khi kết thúc thêm hỗn hợp phản ứng trở nên trong, bề đá được loại bỏ và dung dịch được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL), được rửa bằng HCl 2N, nước bão hòa natri clorua và nước, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ MTBE và hexan thu được axit (*R*)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic (**3**, 64,6

g, 71%) dưới dạng bột màu trắng. NMR (400MHz,DMSO) δ 8,67 (d, $J=8,2$ Hz, 1H) 7,72 (dd, $J=7,6, 1,3$ Hz, 1H) 7,53 (td, $J=7,6, 1,4$ Hz, 1H) 7,45 (td, $J=7,6, 1,4$ Hz, 1H) 7,38-7,35 (m, 3H) 7,27 (t, $J=7,6$ Hz, 2H) 7,20-7,09 (m, 1H) 5,09-5,02 (m, 1H) 1,37 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 3: Điều chế axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(dimethylamino)-4-oxobutanoic (4)

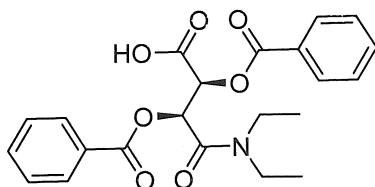


Bước 1: Tổng hợp (3S,4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl dibenzoat. Huyền phù chứa axit (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartaric (300 g, 358,3 mmol) trong anhydrit axetic (600 mL) được làm ấm đến 85°C có khuấy. Sau 2 giờ, dung dịch được làm lạnh trong bể đá và huyền phù thu được được lọc, được rửa bằng 1:1 hexan / dietyl ete (500 mL) và được sấy khô trong chân không thu được (3S,4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl dibenzoat (239 g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng. NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,08-8,06 (m, 4H) 7,67-7,63 (m, 2H) 7,51-7,47 (m, 4H) 5,98 (s, 2H).



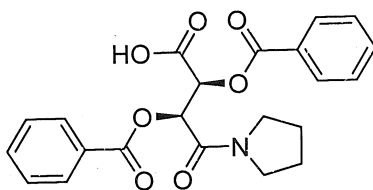
Bước 2: Tổng hợp axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(dimethylamino)-4-oxobutanoic. Dung dịch chứa (3S,4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl dibenzoat (90 g, 264,5 mmol) trong etyl axetat (150 mL) được làm lạnh đến 0 °C và được xử lý cẩn thận bằng 2M dimethylamin trong THF (158,7 mL, 317,4 mmol). Khi kết thúc thêm, bể đá được loại bỏ và dung dịch được khuấy trong 2 giờ nữa, tiếp theo lần lượt được rửa bằng HCl 2 N, nước bão hòa natri clorua, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ MTBE và hexan thu được axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(dimethylamino)-4-oxobutanoic (4, 81 g, hiệu suất 79%) dưới dạng bột màu trắng. NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,04-8,00 (m, 4H) 7,56-7,52 (m, 2H) 7,42-7,37 (m, 4H) 6,22 (d, $J=6,0$ Hz, 1H) 5,95 (d, $J=6,0$ Hz, 1H) 3,18 (s, 3H) 2,97 (s, 3H).

Ví dụ 4: Điều chế axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(diethylamino)-4-oxobutanoic (5)



Trong môi trường khí nitơ, huyền phù chứa (3S, 4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl dibenzoat (1,021g, 3,0mmol) trong THF khan (15 mL) được làm lạnh trong bể đá, và được xử lý bằng diethylamin (0,6 mL, 5,8 mmol). Khi kết thúc thêm, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trong khi khuấy liên tục trong 16 giờ. Dung dịch được xử lý bằng nhựa axit DOWEX 50W-X8 (3 g, được rửa sơ bộ bằng metanol), khuấy vài phút, được lọc và phần lọc được cô. Dầu cặn được hòa tan trong etyl axetat (10 mL) và hexan (20 mL) có khuấy. Sau khi khuấy trong 15 phút, huyền phù thu được được làm lạnh trong bể đá trong 15 phút, được lọc và được rửa bằng 3:1 hexan/etyl axetat. Chất rắn được sấy khô thu được axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(diethylamino)-4-oxobutanoic (5, 896 mg, hiệu suất 72%) dưới dạng bột màu trắng. NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,04-7,99 (m, 4H) 7,55-7,50 (m, 2H) 7,40-7,36 (m, 4H) 6,19 (d, *J*=5,9 Hz, 1H) 5,95 (d, *J*=5,9 Hz, 1H) 3,55-3,44 (m, 3H) 3,27-3,18 (m, 1H) 1,23 (t, *J*=7,1 Hz, 3H) 1,05 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

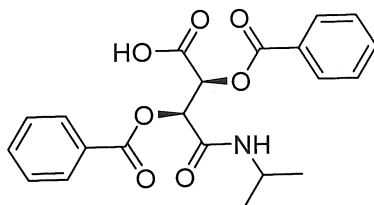
Ví dụ 5: Điều chế axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)butanoic (6)



Trong môi trường khí nitơ, huyền phù chứa (3S, 4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl dibenzoat (2,04 g, 6,0 mmol) trong THF khan (30 mL) được làm lạnh trong bể đá, và được xử lý bằng pyrrolidin (0,96 mL, 11,7 mmol). Khi kết thúc thêm, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trong khi khuấy liên tục trong 16 giờ. Dung dịch được xử lý bằng nhựa axit DOWEX 50W-X8 (6 g, được rửa sơ bộ bằng metanol), khuấy vài phút, được lọc và phần lọc được cô. Dầu cặn được hòa tan trong diclometan và được nạp lên cột silicagel (~100cc) và được giải hấp theo thứ tự bằng etyl axetat, 10% metanol

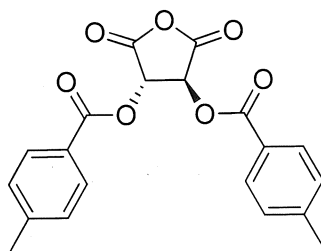
trong etyl axetat, và 88:12:2 etyl axetat/metanol/axit axetic thu được axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)butanoic (**6**, 1,94 g, hiệu suất 79%) dưới dạng bột màu trắng. NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,05-8,00 (m, 4H) 7,57-7,53 (m, 2H) 7,42-7,38 (m, 4H) 6,06 (dd, $J=6,4$ Hz, 1H) 5,94 (dd, $J=6,3$ Hz, 1H) 3,82-3,76 (m, 1H) 3,57-3,51 (m, 2H) 3,46-3,40 (m, 1H) 1,97-1,72 (m, 4H).

Ví dụ 6: Điều chế axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(isopropylamino)-4-oxobutanoic (**7**)



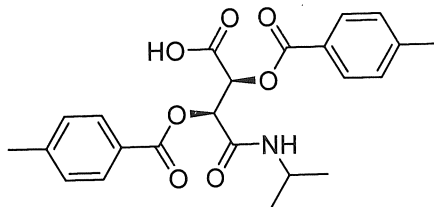
Dung dịch chứa (3S,4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl dibenzoat (88 g, 258,6 mmol) trong etyl axetat (132 mL) và THF (132 mL) được làm lạnh đến 0 °C và được xử lý cẩn thận bằng 2-aminopropan (26,6 mL, 310,3 mmol). Khi kết thúc thêm, bể đá được loại bỏ và dung dịch được khuấy trong 2 giờ nữa, tiếp theo được rửa lần lượt bằng HCl 2N, nước bão hòa natri clorua, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ MTBE và hexan thu được axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(isopropylamino)-4-oxobutanoic (**7**, 97,4 g, hiệu suất 94%) dưới dạng bột màu trắng. NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,05-8,01 (m, 4H) 7,67-7,51 (m, 2H) 7,48-7,40 (m, 4H) 6,02 (d, $J=3,4$ Hz, 1H) 5,98 (d, $J=3,4$ Hz, 1H) 4,12-4,04 (m, 1H) 1,09 (d, $J=6,6$ Hz, 3H) 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 7: Điều chế axit (3S,4S)-5-(isopropylamino)-3,4-bis((4-metylbenzoyl)oxy)-2,5-dioxopentanoic (**8**)



Bước 1: Tổng hợp (3S,4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(4-metylbenzoat).
Huyền phù chứa axit (+)-2,3-di-O-toluoyl-D-tartaric (15,0 g, 38,82 mmol) trong anhydrit

axetic (45 mL) được làm ấm đến 85°C có khuấy. Sau 2 giờ, dung dịch được làm lạnh trong bể đá và huyền phù thu được được lọc, được rửa bằng 1:1 hexan/dietyl ete (100 mL) và được sấy khô trong chân không thu được (3S,4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(4-metylbenzoat) (10,85g, 76%) dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng. NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, $J=8,3$ Hz, 4H) 7,28 (d, $J=8,3$ Hz, 4H) 5,92 (s, 2H) 2,42 (s, 6H).



Bước 2: Tổng hợp axit (3S,4S)-5-(isopropylamino)-3,4-bis((4-metylbenzoyl)oxy)-2,5-dioxopentanoic. Huyền phù chứa (3S,4S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(4-metylbenzoat) (5,0g, 13,57 mmol) trong etyl axetat (20mL) và THF (20 mL) được làm lạnh đến 0 °C và được xử lý bằng 2-aminopropan (1,40 mL, 16,29 mmol). Sau khi thêm, huyền phù trở nên đặc. Bể đá được loại bỏ và tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa. Diclometan (100 mL) được thêm và dung dịch tiếp theo được rửa bằng HCl 2N, nước bão hòa natri clorua, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ MTBE và hexan thu được axit (3S,4S)-5-(isopropylamino)-3,4-bis((4-metylbenzoyl)oxy)-2,5-dioxopentanoic (**8**, 5,62g, 97%) dưới dạng bột màu trắng. NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,94-7,90 (m, 4H) 7,25 (d, $J=7,8$ Hz, 2H) 7,21 (d, $J=8,0$ Hz, 2H) 5,99 (d, $J=3,5$ Hz, 1H) 5,95 (d, $J=3,5$ Hz, 1H) 4,12-4,03 (m, 1H) 2,41 (s, 3H) 2,39 (s, 3H) 1,08 (d, $J=6,6$ Hz, 3H) 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 8: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (R)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic (**3**)

Dung dịch chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (150 mg, 0,5 mmol), axit (R)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic (83 mg, 0,55 eq) và axit axetic (17 mg, 0,5 eq) trong 25% metanol/etyl axetat (18 mL) được làm ấm cho đến khi dung dịch trở nên trong. Sau khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, muối từ từ kết tinh từ dung dịch. Sau khoảng 48 giờ, chất kết tinh thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa 25% metanol/etyl axetat và

được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 34%, 99,7% ee). FIG. 2 thể hiện muối của Ví dụ 8 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 9: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (R)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic (3)

Dung dịch chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (75 mg, 0,28 mmol) và axit (R)-2-((1-phenyletyl)carbamoyl)benzoic (76 mg, 0,28 eq) trong 15% metanol/etyl axetat (4 mL) được làm ấm cho đến khi dung dịch trở nên trong. Sau khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, muối từ từ kết tinh từ dung dịch. Sau khoảng 24 giờ chất kết tinh thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa 15% metanol/etyl axetat và được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 66%, 84,8% ee). FIG. 3 thể hiện muối của Ví dụ 9 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 10: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(dimethylamino)-4-oxobutanoic (4)

Dung dịch chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (1,65 g, 6,17 mmol) trong metanol (9 mL) được xử lý bằng dung dịch thứ hai chứa axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(dimethylamino)-4-oxobutanoic (2,37 g, 6,17 mmol) trong isopropanol ấm (41 mL). Sau khi dung dịch được kết hợp và được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, muối từ từ kết tinh từ dung dịch (48-72 giờ). Chất kết tinh thu được này được lọc, được rửa bằng dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa 33% metanol/isopropanol và được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 77%, 99,5% ee). FIG. 4 thể hiện muối của Ví dụ 10 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 11: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(diethylamino)-4-oxobutanoic (5)

Dung dịch chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (75 mg, 0,28 mmol) và axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(diethylamino)-4-

oxobutanoic (116 mg, 0,28 mmol) trong etyl axetat (3 mL) được làm ấm cho đến khi dung dịch trở nên trong. Sau khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, muối từ từ kết tinh từ dung dịch. Sau khoảng 24 giờ, chất kết tinh thu được được lọc, được rửa bằng etyl axetat đã làm lạnh bằng băng và được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 84%, 45% ee). FIG. 5 thể hiện muối của Ví dụ 11 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 12: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)butanoic (6)

Dung dịch chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (75 mg, 0,28 mmol) và axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)butanoic (115 mg, 0,28 mmol) trong 15% metanol/etyl axetat (4 mL) được làm ấm cho đến khi dung dịch trở nên trong. Sau khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, muối từ từ kết tinh từ dung dịch. Sau khoảng 24 giờ, chất kết tinh thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa 15% metanol/etyl axetat và được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 73%, 95,4% ee). FIG. 6 thể hiện muối của Ví dụ 12 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 13: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(isopropylamino)-4-oxobutanoic (7)

Dung dịch chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (1,65 g, 6,17 mmol) trong isopropanol (20 mL) được xử lý bằng dung dịch thứ hai chứa axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(isopropylamino)-4-oxobutanoic (2,46 g, 6,17 mmol) trong 55% metanol/isopropanol ấm (30 mL). Sau khi các dung dịch được kết hợp và được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, muối mong muốn từ từ kết tinh từ dung dịch. Sau khi khoảng 48, giờ chất kết tinh thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa 33% metanol/isopropanol và được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 77%, 99,7% ee). FIG. 7 thể hiện muối của Ví dụ 13 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 14: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(isopropylamino)-4-oxobutanoic (7)

Dung dịch đã khuấy chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (0,83 g 3,10 mmol) trong isopropanol (10 mL) được xử lý bằng dung dịch thứ hai chứa axit (2S,3S)-2,3-bis(benzoyloxy)-4-(isopropylamino)-4-oxobutanoic (1,24 g, 3,10 mmol) trong 55% metanol/isopropanol ấm (15 mL). Trong khi khuấy liên tục, các dung dịch được kết hợp và được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 24 giờ chất kết tinh thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa 33% metanol/isopropanol và được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 81%, 97,8% ee). FIG. 8 thể hiện muối của Ví dụ 14 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 15: Kết tinh chọn lọc raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (IIa và IIb) bằng axit (3S,4S)-5-(isopropylamino)-3,4-bis((4-methylbenzoyl)oxy)-2,5-dioxopentanoic (8)

Dung dịch chứa raxemic (syn)-3-axetamido-4-allyl-N-(*tert*-butyl)pyrrolidin-3-carboxamit (75 mg, 0,28 mmol) và axit (3S,4S)-5-(isopropylamino)-3,4-bis((4-methylbenzoyl)oxy)-2,5-dioxopentanoic (120 mg, 0,28 mmol) trong axetonitril (1 mL) được làm ấm cho đến khi dung dịch trở nên trong. Sau khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, muối mong muốn từ từ kết tinh từ dung dịch. Sau khoảng 24 giờ, chất kết tinh thu được được lọc, được rửa bằng axetonitril băng và được sấy khô thu được muối đã làm giàu (hiệu suất 46%, 96,4% ee). FIG. 9 thể hiện muối của Ví dụ 15 bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 16: Phương pháp chung để điều chế (syn) *tert*-butyl-3-axetamido-4-allyl-3-(*tert*-butylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat không đối xứng từ kết tinh chọn lọc (các ví dụ 8-15)

Dung dịch chứa muối đã kết tinh chọn lọc (100 mg) trong etyl axetat (1 mL) và nước bão hòa NaHCO₃ (1 mL) được xử lý bằng di-*tert*-butyl dicacbonat (1,5 đương lượng). Sau khi khuấy trong 16-24 giờ, lớp hữu cơ được tách, được lọc qua đệm ngăn silicagel giải

hấp bằng 30% etyl axetat/hexan tiếp theo 100% etyl axetat và được cô thu được (syn) *tert*-butyl-3-axetamido-4-allyl-3-(*tert*-butylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng mà sẽ được phân tích bằng HPLC không đối xứng.

Ví dụ 17: Phương pháp HPLC không đối xứng để xác định lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (syn) *tert*-butyl-3-axetamido-4-allyl-3-(*tert*-butylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat (IIa)

Các mẫu được phân tích bằng HPLC bằng cách sử dụng Gilson 215 Liquid Handler có trang bị bộ dò PrepELS II Detector, cột Daicel Corporation Chiralpak IB 5 μ m (4,6 mm x 250 mm) bằng cách sử dụng 10% etanol/ hexan, đẳng dòng trong 12 phút với lưu lượng 1 mL/min.

Viện dẫn

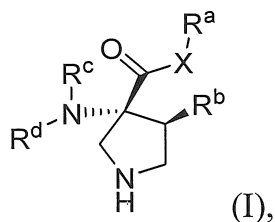
Tất cả các công bố và patent nêu trong bản mô tả này đều được đưa vào theo cách viện dẫn rõ ràng và cụ thể. Trong trường hợp xung đột, bản mô tả này sẽ kiểm soát được bằng các định nghĩa bất kỳ trong đó.

Các phương án tương đương

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế đã được bàn luận, bản mô tả trên đây chỉ là minh họa và không giới hạn. Nhiều biến đổi của các phương án này sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ dưới đây. Phạm vi đầy đủ của sáng chế cần được xác định bằng cách tham chiếu đến yêu cầu bảo hộ, cùng với phạm vi đầy đủ của các phương án tương đương, và bản mô tả, cùng với các biến đổi như vậy.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất amin có công thức I:



trong đó:

X là O, S, hoặc NR^e ;

R^a là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp;

R^b là $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Z}^1$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{H}$, hoặc $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Z}^2$;

R^c và R^d độc lập là H, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, silyl, axyl, axyloxy; hoặc R^c và R^d , cùng với nguyên tử N gắn với chúng, tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

R^e là H hoặc alkyl thấp;

n là 1 hoặc 2;

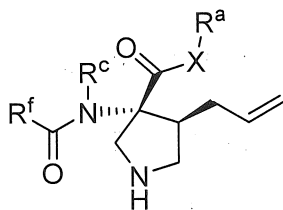
Z^1 là halogen, alkyl sulfonat, aryl sulfonat, hoặc alkyl sulfonat tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và

Z^2 là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp;

trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 75% ee.

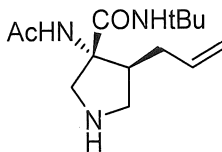
2. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó R^a là *tert*-butyl.
3. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó R^b là $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.
4. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó R^c là H.
5. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó R^d là axetyl hoặc trifloaxetyl.
6. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó X là NH.
7. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó X là O.

8. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó hợp chất amin là:



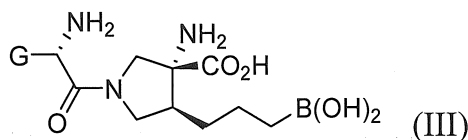
trong đó R^f là H, alkyl thấp, hoặc xycloalkyl thấp.

9. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 90% đến 99,5% ee.
10. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó hợp chất amin là:



11. Hợp chất amin theo điểm 1, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 97% ee.
12. Hợp chất amin theo điểm 8, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 90% đến 99,5% ee.
13. Hợp chất amin theo điểm 8, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 97% ee.
14. Hợp chất amin theo điểm 8, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 99% ee.
15. Hợp chất amin theo điểm 10, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 90% đến 99,5% ee.
16. Hợp chất amin theo điểm 10, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 97% ee.
17. Hợp chất amin theo điểm 10, trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 99% ee.

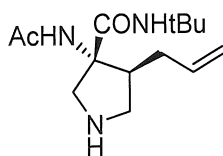
18. Quy trình sử dụng hợp chất amin theo điểm 10 để điều chế chất ức chế arginaza có công thức III:



trong đó G là H, methyl, isopropyl, *sec*-butyl, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, benzyl, *p*-hydroxybenzyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -3-indoyl, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ -3-imidazolyl;

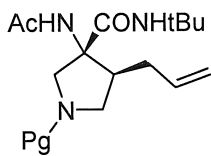
quy trình này bao gồm:

- (a) tạo ra hợp chất amin theo điểm 10:



trong đó hợp chất amin có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 80% ee;

- (b) thêm nhóm bảo vệ vào amin bậc hai của hợp chất amin tạo ra trong bước (a) để thu được hợp chất sau:



trong đó nhóm bảo vệ là formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, trimethylsilyl, 2-trimethylsilyl-etansulfonyl, metoxymetyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyltrityl, trityl, alyloxycarbonyl, 9-floenylmethyloxycarbonyl, hoặc nitro-veratryloxycarbonyl;

- (c) đặt hợp chất amin điều chế được trong bước (b) trong điều kiện hydroboran hóa;
 (d) loại bỏ nhóm bảo vệ amin bậc hai ra khỏi hợp chất điều chế được trong bước (c);

- (e) cho amin bậc hai của hợp chất điều chế được trong bước (d) tham gia vào phản ứng amit hóa; và
- (f) đặt hợp chất điều chế được trong bước (e) trong điều kiện đủ để tạo ra hợp chất có công thức III;

trong đó hợp chất có công thức III điều chế được bằng quy trình này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 80% ee.

19. Quy trình theo điểm 18, trong đó hợp chất amin tạo ra trong bước (a) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 90% ee.

20. Quy trình theo điểm 18, trong đó hợp chất có công thức III điều chế được bằng quy trình này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 90% ee.

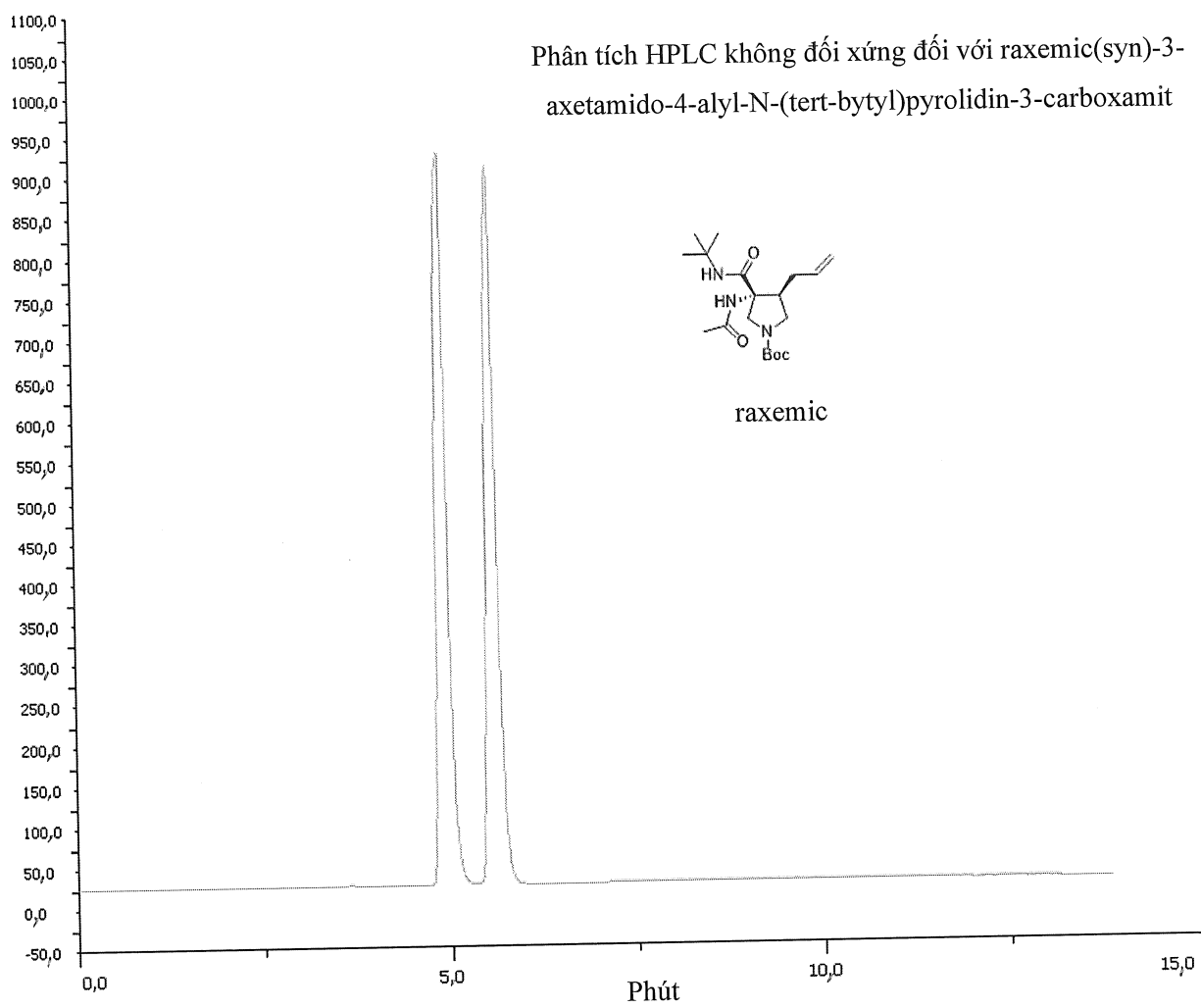


FIG. 1

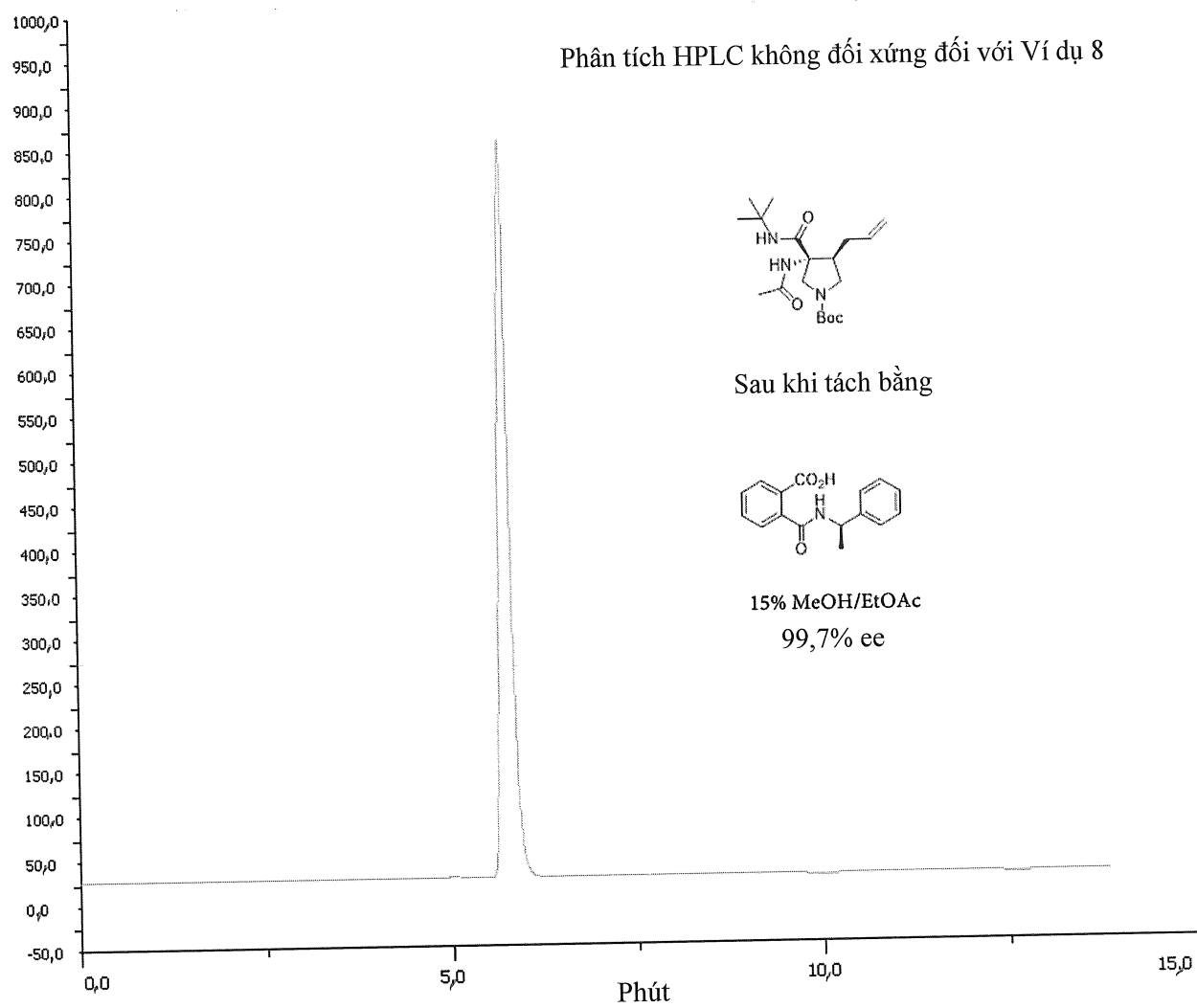


FIG. 2

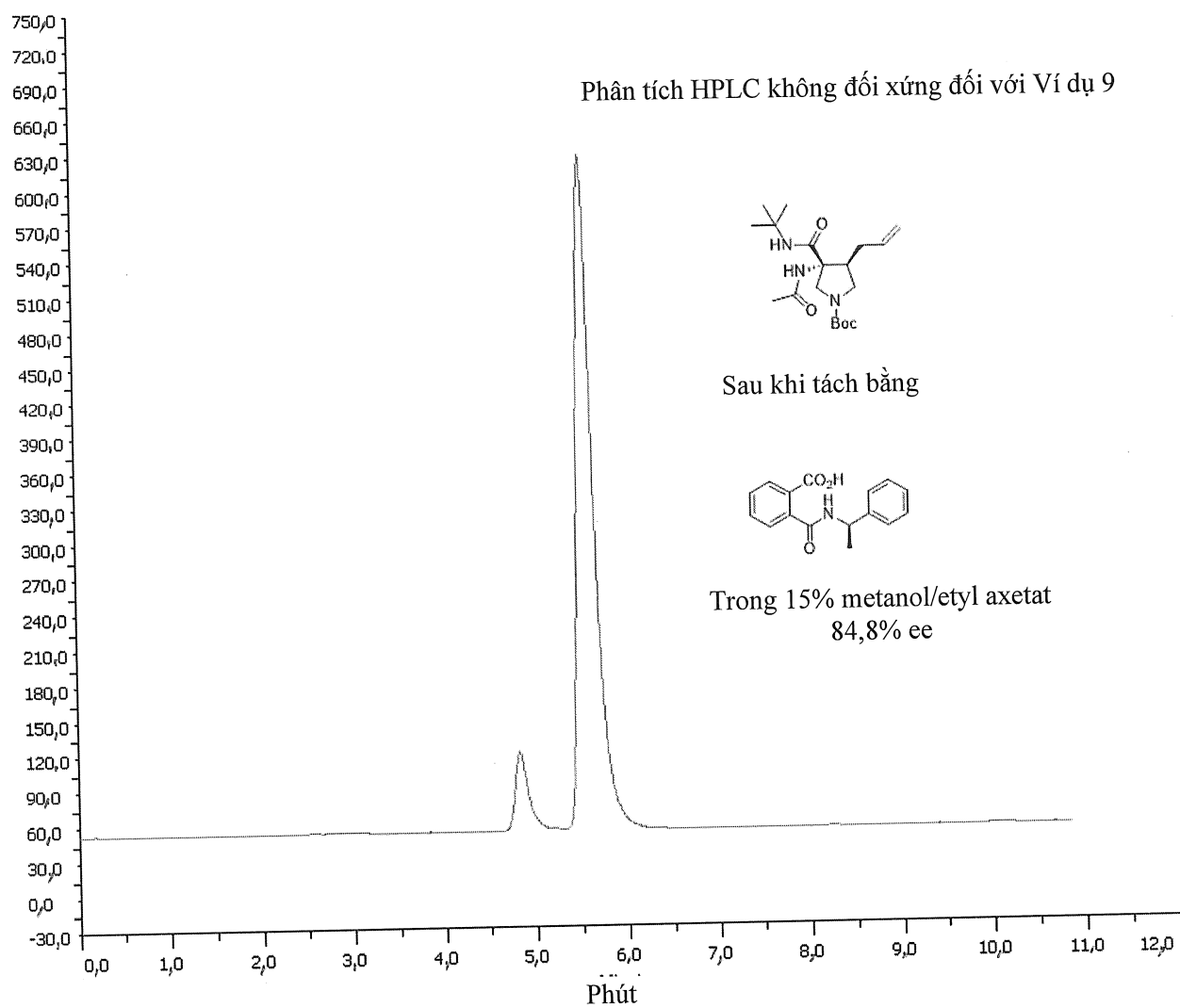


FIG. 3

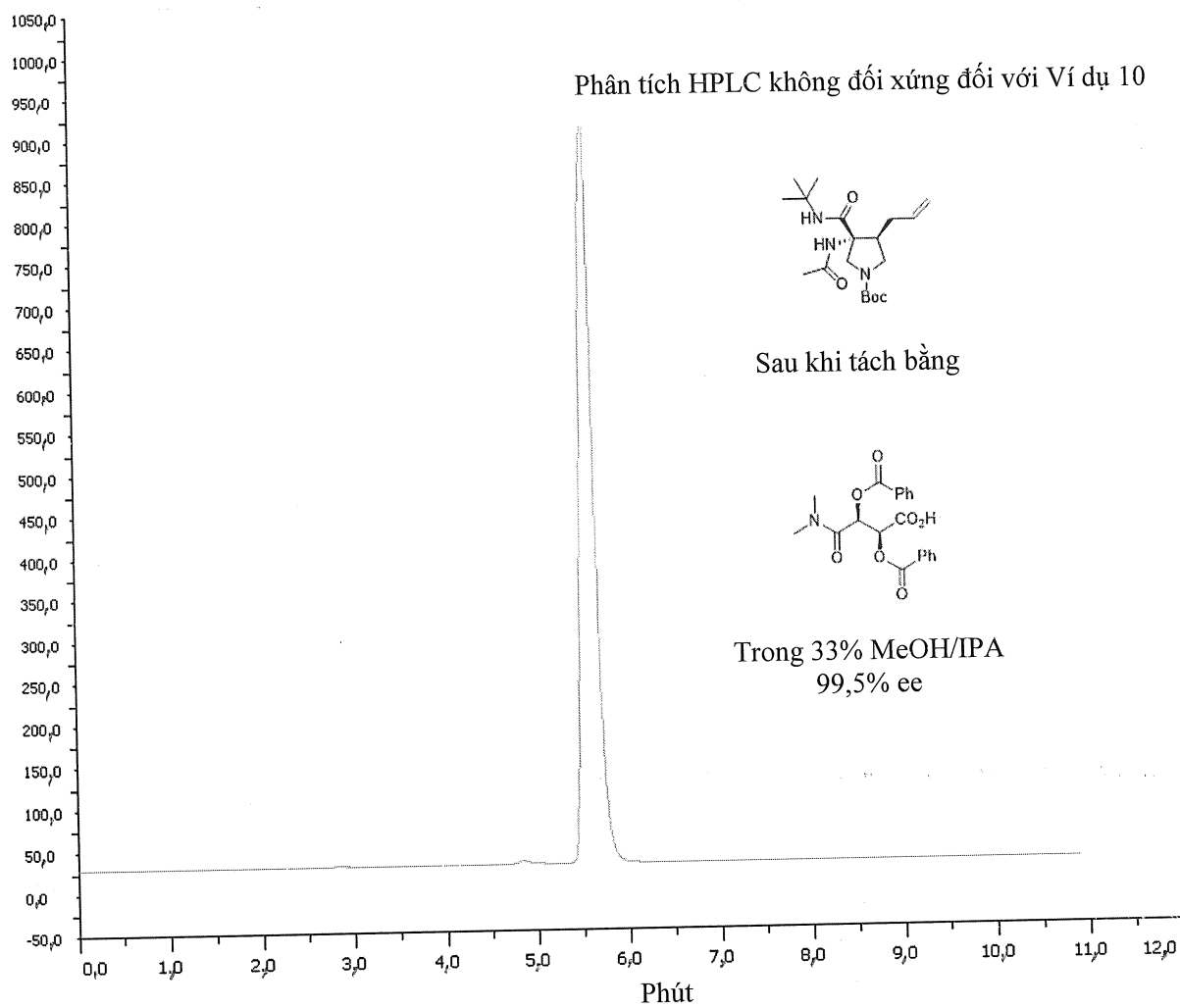


FIG. 4

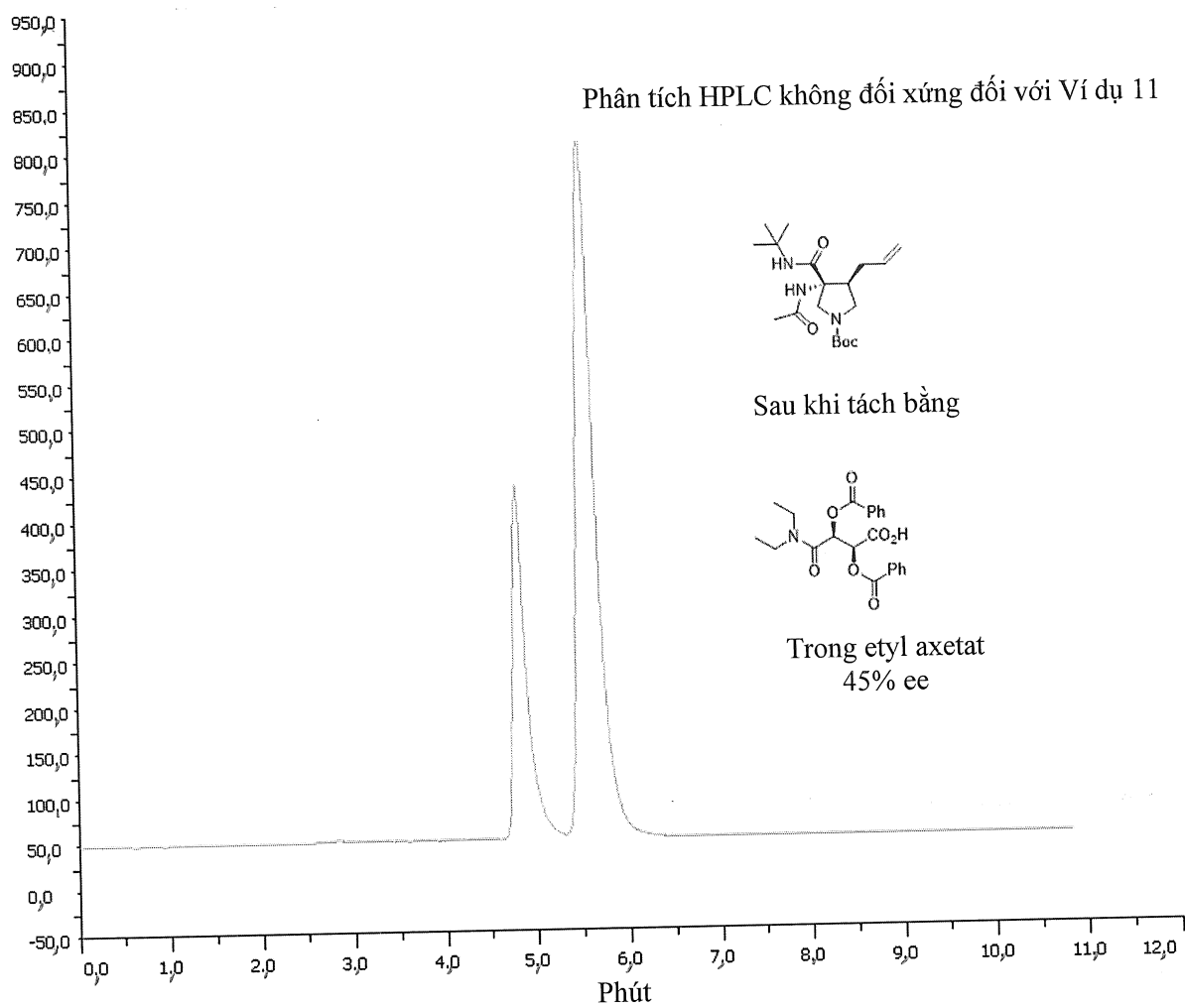


FIG. 5



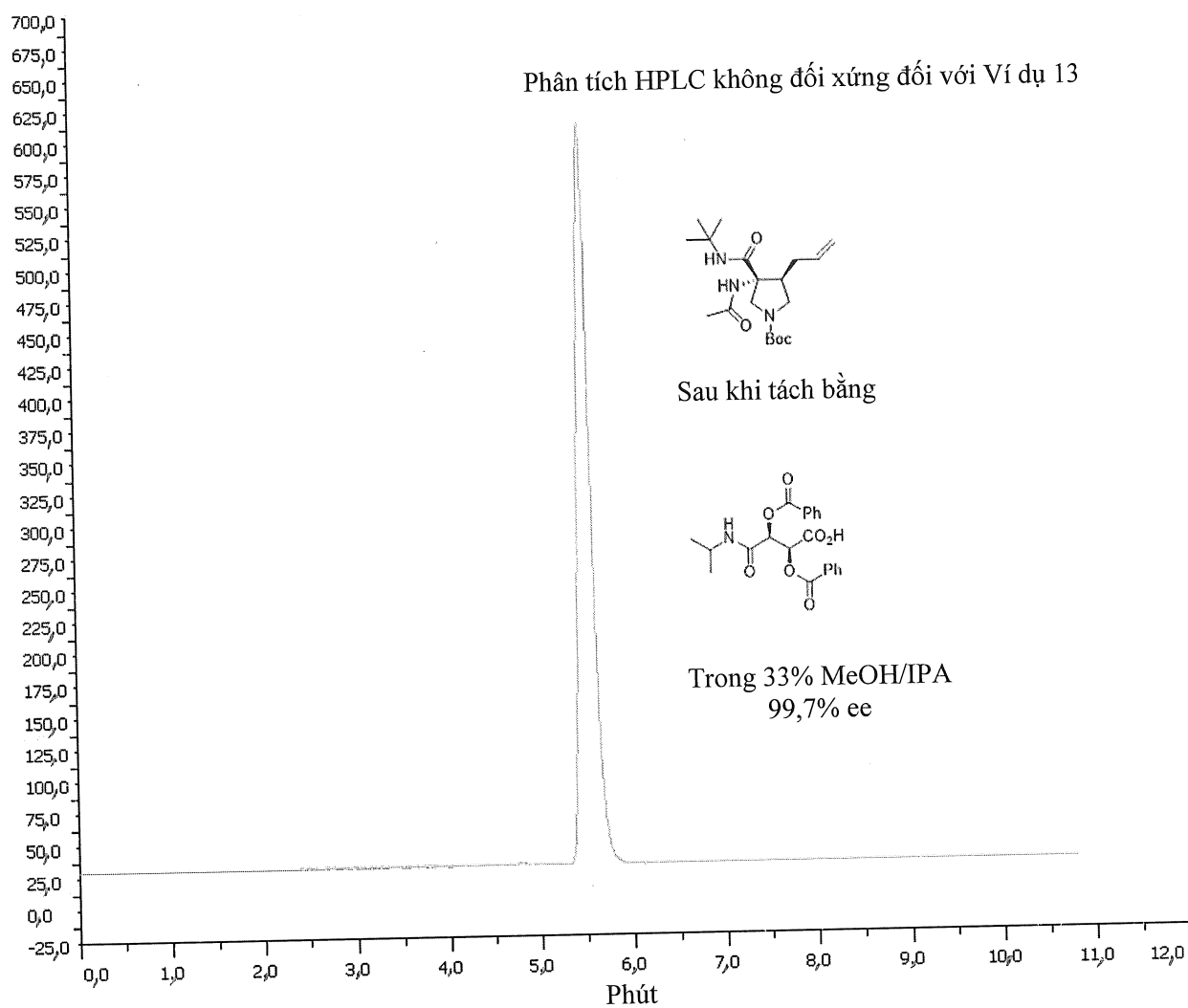


FIG. 7

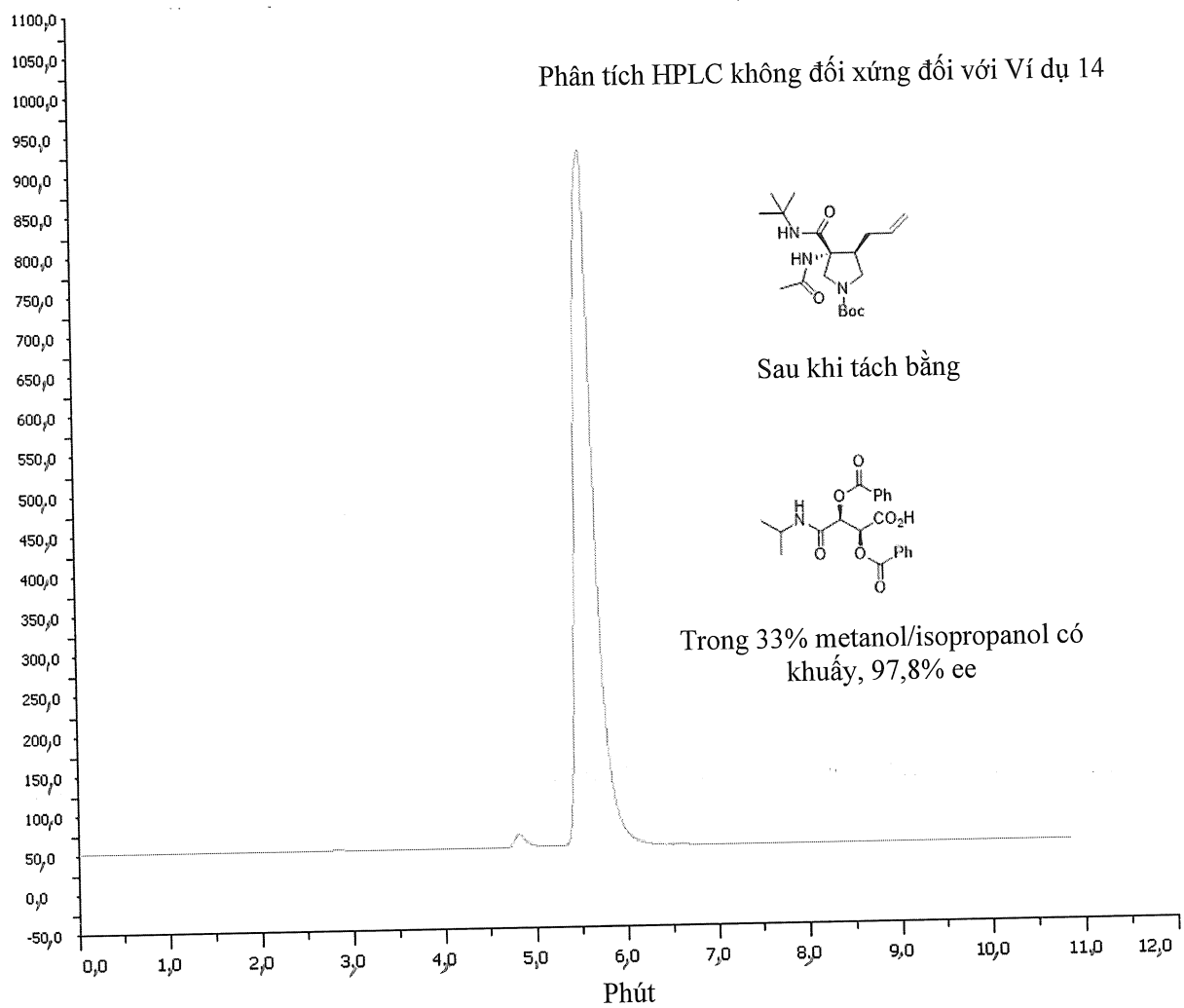


FIG. 8

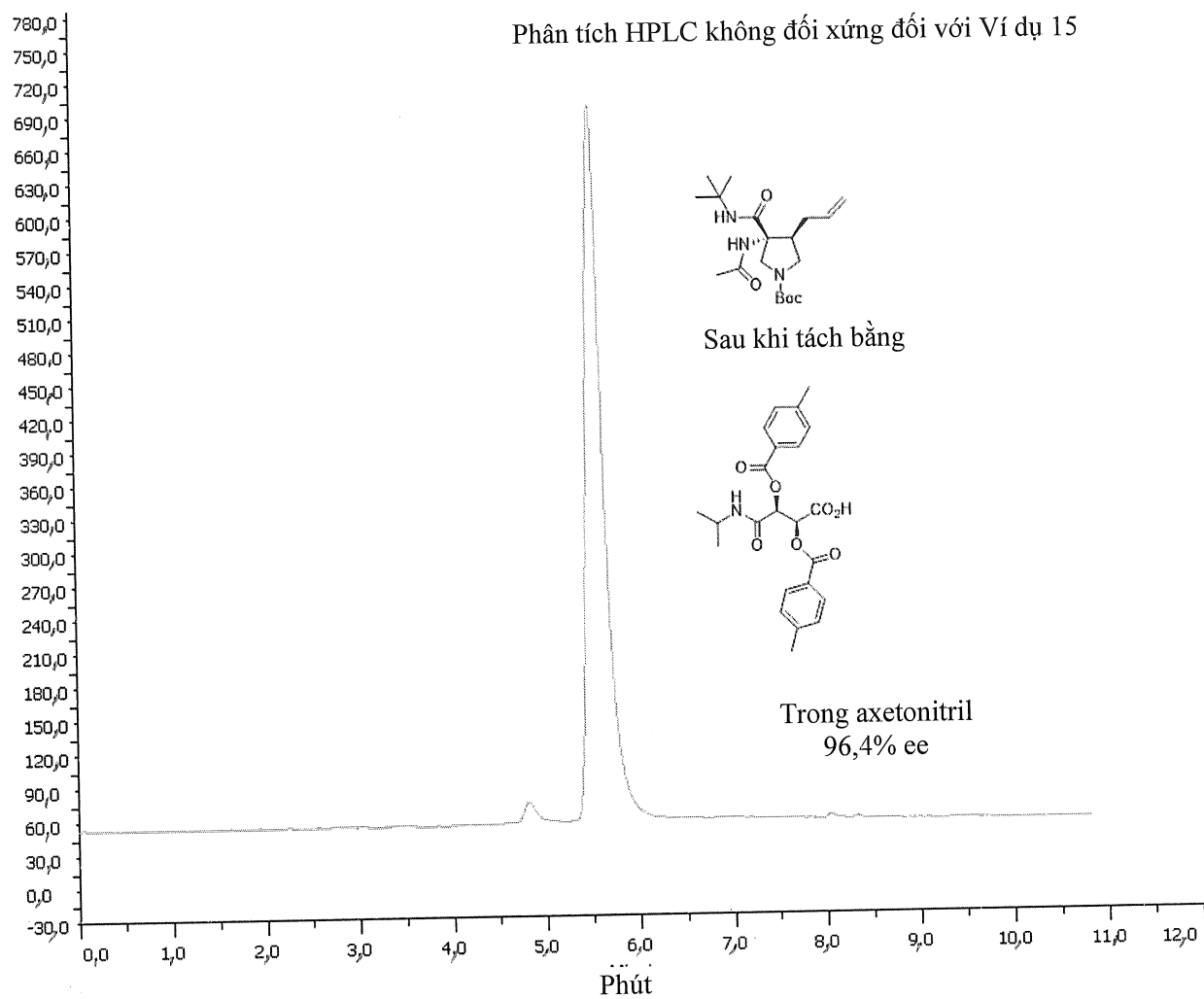


FIG. 9