



(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)



1-0035526

(51)⁷ C07D 207/38

(13) B

(21) 1-2018-00661

(22) 01/08/2016

(86) PCT/EP2016/068287 01/08/2016

(87) WO2017/029104 A1 23/02/2017

(30) 15181849.9 20/08/2015 EP

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/05/2018 362A

(73) UNILEVER GLOBAL IP LIMITED (GB)

Port Sunlight, Wirral, Merseyside, CH62 4ZD, United Kingdom

(72) NORBURY Andrew Martyn (GB); THORNTHWAITE David William (GB).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) QUY TRÌNH TỔNG HỢP γ -LACTAM TỪ AXIT GLYOXYLIC

(57) Quy trình tổng hợp của γ -lactam thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kháng vi sinh vật, chế phẩm ức chế tạo màng sinh học và chế phẩm kìm hãm vi khuẩn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các quy trình tổng hợp γ -lactam, trong đó lactam này thích hợp để sử dụng làm chế phẩm kháng vi sinh vật, chế phẩm ức chế tạo màng sinh học và chế phẩm cầm máu vi khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố sáng chế quốc tế số WO 2007/085042 và WO 2004/016588 bộc lộ lactam có tác dụng kháng vi sinh vật và các bước để tổng hợp chúng.

Scheffold et al. (Helv. Chem. Acta, 1967, No.79 pp. 798-808) cũng mô tả các phương pháp để tổng hợp lacton và lactam.

Mặc dù đã có các phương pháp đó, vẫn cần thêm các phương pháp khác để tổng hợp lactam. Cụ thể là, do tính hữu dụng của lactam trong các chế phẩm kháng vi sinh vật, có nhu cầu về các phương pháp tổng hợp được cải thiện để tạo điều kiện sản xuất lactam một cách thuận lợi ở quy mô thương mại.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình tổng hợp γ -lactam dùng trong chế phẩm kháng vi sinh vật.

Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp γ -lactam, quy trình gồm các bước:

(a) thực hiện phản ứng ngưng tụ Aldol giữa chất khởi đầu axeton và axit glyoxalic;

(b) xử lý (các) sản phẩm của bước (a) với axit hữu cơ để thực hiện phản ứng khử nước;

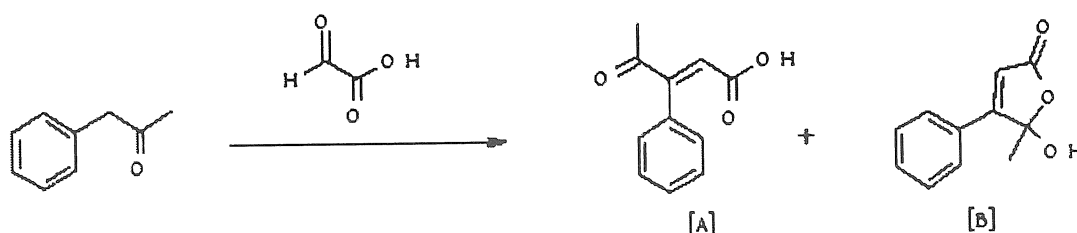
(c) cho sản phẩm của bước (b) phản ứng với amoniac hoặc amin bậc một, hoặc muối của chúng, để tạo ra γ -lactam.

Cần hiểu rõ rằng chất liệu ban đầu, sản phẩm, thuốc thử có thể được sử dụng khi thích hợp, có thể là muối, hydrat và dung môi của chúng. Axit glyoxalic thích hợp được cung cấp có thể là axit glyoxalic monohydrat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Bước (a) là phản ứng ngưng tụ Aldol. Nói cách khác, đó là phản ứng giữa hai cacbonyl chứa các hợp chất (chất khởi đầu axeton và axit glyoxalic) để tạo ra hợp chất β -hydroxy cacbonyl, tiếp sau đó khử nước để tạo ra hợp chất α,β cacbonyl không bão hòa. Đây có thể được coi là sự bổ sung Aldol rồi khử nước.

Trong phản ứng của bước (a), hợp chất α,β cacbonyl không bão hòa (sản phẩm [A]) sau đó có thể trải qua quá trình tạo vòng như được thể hiện dưới đây để tạo ra lacton (sản phẩm [B]) (các phần tử thể được chọn để làm rõ, và không hạn chế trong đó).

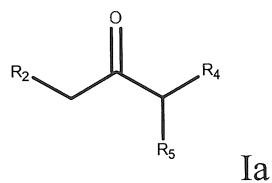


Cần hiểu rõ là tuy tỷ lệ giữa [A] và [B] phụ thuộc vào điều kiện phản ứng, nhưng hỗn hợp vẫn thường thu được (với [A] là sản phẩm chính, và [B] là sản phẩm phụ). Tất nhiên, cả hai [A] và [B] đều có thể được sử dụng độc lập với nhau.

Các phương pháp thuộc lĩnh vực kỹ thuật chỉ sử dụng [B] (sản phẩm phụ) trong các bước tiếp sau. (Các) tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng không cần tách [A] và [B] để tổng hợp lactam. Thay vào đó, (các) tác giả sáng chế lại phát hiện ra rằng bằng cách sử dụng bước (b) như được yêu cầu bảo hộ, cả [A] và [B] đều có thể được sử dụng mà không cần tách riêng.

Bước (a) có thể được xúc tác bằng axit. Nói cách khác, bước (a) có thể là phản ứng ngưng tụ Aldol giữa chất khởi đầu axeton và axit glyoxalic với sự có mặt của axit như axit phosphoric (H_3PO_4) hoặc anhydrit của chúng (ví dụ như P_2O_5).

Thuật ngữ "chất khởi đầu axeton" được sử dụng trong tài liệu này đề cập đến hợp chất có gốc axeton. Chất có thể được thế. Chất khởi đầu axeton thích hợp là hợp chất có công thức Ia:



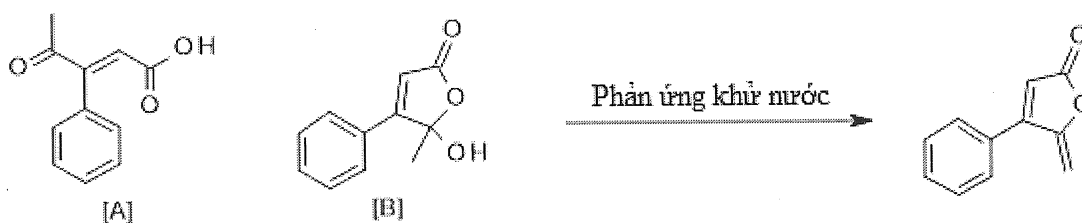
trong đó R_2 , R_4 , và R_5 được xác định trong tài liệu này liên quan đến công thức I và công thức II hoặc bất kỳ công thức phụ nào được xác định ở đây.

Ví dụ, R_2 có thể aryl hoặc aralalkyl. R_2 tốt hơn là nhóm phenyl được thế tùy ý, ví dụ như, nhóm phenyl không được thế hoặc nhóm phenyl được thế một lần. Các phần tử thế được ưu tiên bao gồm halogen và metyl. Ví dụ, và không giới hạn, R_2 có thể được chọn từ phenyl, 4-flophenyl, 4-clophenyl, 4-bromophenyl và 4-metylphenyl.

Tốt hơn là, R_4 là H. Tốt hơn là, R_5 là H.

Theo đó, trong một số trường hợp, chất khởi đầu axeton là 1-phenylpropan-2-on. Ví dụ, và không giới hạn, chất khởi đầu axeton có thể là 1-phenylpropan-2-on, 1-(4'-flophenyl)propan-2-on, 1-(4'-clophenyl)propan-2-on, 1-(4'-bromophenyl)propan-2-on hoặc 1-(4-tolyl)propan-2-on.

Bước (b) là phản ứng khử nước, được thể hiện dưới đây:



Sản phẩm của bước (a) được xử lý bằng axit hữu cơ. Axit hữu cơ thích hợp là axit sulfonic. Axit hữu cơ thích hợp có giá trị pK_a bằng 0 hoặc thấp hơn. Ví dụ như, axit hữu cơ có thể là axit *para*-toluensulfonic (pTSA, TsOH) hoặc axit metylsulfonic (MsOH). pTSA là chất rắn, và do đó có thể hữu ích trong tổng hợp, trong đó thuốc thử dạng rắn được ưu tiên (để xử lý hoặc việc tương tự). MsOH là chất lỏng, vì vậy có thể thích hợp để sử dụng trên quy mô sản xuất.

Một cách thích hợp, nước được loại bỏ trong bước (b). Phương pháp loại bỏ nước phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật và bao gồm thiết bị Dean-Stark, sử dụng phương pháp Soxhlet và sàng phân tử với quy mô phòng thí nghiệm.

(Các) tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bước (c) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng *exo*-metylen lacton này để tạo ra γ -lactam. Thuận lợi nếu việc sử dụng này tránh được việc sử dụng 5-clo-5-metylfuran-2-on (như được sử dụng trong các phương pháp phổ biến), có thể không an toàn để sử dụng với quy mô sản xuất.

Bước (c) sử dụng amoniac hoặc amin bậc một (hay nói cách khác, một amin của công thức HNR_3 , trong đó R_3 được xác định trong tài liệu này). Bước (c) có thể được thực hiện trong dung dịch cồn, ví dụ trong dung dịch metanol. Các dung môi khác có thể có mặt. Ví dụ như, bước (c) có thể được thực hiện trong hỗn hợp của DCM và metanol. Trong đó R_3 là H (cụ thể là amoniac được sử dụng), (các) tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dung dịch amoniac hệ nước đặc có thể được sử dụng. Chất đồng dung môi trộn lẫn với nước, ví dụ như THF như 2-metyltetrahydrofuran có thể được thêm vào. Muối của amoniac hoặc amin bậc một nêu trên cũng có thể được sử dụng, ví dụ như, amoniac hoặc amin bậc một có thể được cung cấp như dung dịch trong axit axetic (trong đó việc vận chuyển proton sẽ xảy ra).

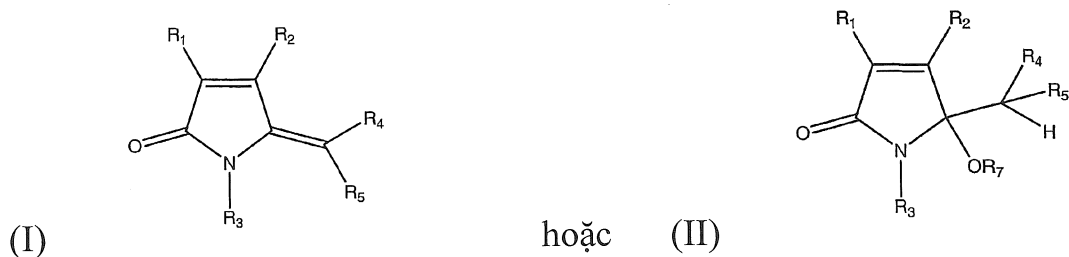
Lactam được sản xuất trong bước (c) là 5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2-on. Lactam có cấu trúc này rất hữu ích trong các chế phẩm kháng vi sinh vật. Tuy nhiên, các sản phẩm khử nước tương ứng, mà có cấu trúc 5-metylen-1H-pyrol-2-on, cũng rất hữu ích trong các chế phẩm kháng vi sinh vật.

Theo đó, quy trình này có thể bao gồm thêm bước (d) là phản ứng khử nước của sản phẩm lactam ở bước (c) để tạo ra lactam có nhóm *exo*-metylen.

Thuốc thử thích hợp được sử dụng trong bước (d) là boron triflorua etherat. Phản ứng có thể được thực hiện trong DCM, mặc dù các dung môi thích hợp khác sẽ được nêu ra. (Các) tác giả sáng chế đã quan sát thấy rằng việc sử dụng các sản phẩm boron triflorua etherat sạch sẽ và thuận lợi không dẫn đến sự hình thành các sản phẩm phụ trùng hợp không mong muốn. Tất nhiên là, sẽ

được đánh giá cao nếu thuốc thử khác có thể được sử dụng. Ví dụ, và không giới hạn, (các) tác giả sáng chế đã cho thấy rằng phản ứng khử nước sử dụng phospho pentoxit trong DCM và đồng sulfat trong THF.

Trong một số trường hợp, γ -lactam được sản xuất là lactam có công thức (I) hoặc công thức (II):



trong đó

R_1 và R_2 được chọn độc lập với nhau từ hydro, halogen, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl và aralalkyl; và

R_3 được chọn từ hydro, hydroxyl, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, xycloalkyl, aryl, aralalkyl và $C(O)CR_6=CH_2$;

R_4 và R_5 được chọn độc lập từ hydro, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, và arylalkyl; và

R_6 được chọn từ hydro và metyl; và

R_7 được chọn từ hydro và $-C(O)CR_6=CH_2$; và

Tốt hơn là, ít nhất một trong số R_4 và R_5 là hydro.

Cần hiểu rõ là các nhóm thích hợp có thể được thể tùy ý. Các phần tử thể tùy chọn có thể bao gồm halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl (ví dụ như CF_3) and C_{1-4} alkoxy.

Alkyl có thể, ví dụ như, là C_{1-12} alkyl, như C_{1-6} alkyl. Aryl có thể, ví dụ như, là C_{6-10} aryl, ví dụ như phenyl.

Tốt hơn là, ít nhất một trong số R_1 hoặc R_2 được chọn từ heteroxyclyl, heteroaryl, aryl và arylalkyl; và

Tốt hơn là, R_1 là hydro. Tốt hơn là, R_3 là hydro. Tốt hơn là, R_4 là hydro. Tốt hơn là, R_5 là hydro. Tốt hơn là, R_6 là hydro. Tốt hơn là, R_7 là hydro. Tốt hơn

là, R_2 là aryl hoặc aralalkyl. Tốt hơn nữa là, R_2 là một nhóm phenyl hoặc nhóm phenyl được thế, ví dụ như, nhóm phenyl được thế một lần. Phần tử thế có thể là *ortho*, *meta*, hoặc *para*. Tốt hơn là, phần tử thế là *para*. Các phần tử thế được ưu tiên bao gồm halogen và metyl. Ví dụ, và không giới hạn, R_2 có thể được chọn từ phenyl, 4-flophenyl, 4-clophenyl, 4-bromophenyl và 4-metylphenyl.

Cần hiểu rõ là R_3 có thể được đưa vào thông qua việc sử dụng amin bậc một của công thức HNR_3 hoặc, trong đó R_3 không phải là H, qua phản ứng alkyl hóa sau đó hoặc phản ứng tương tự của pyrolon. Theo một số phương án, quy trình này bao gồm bước (e), có thể theo sau bước (c), bước (d) hoặc bước (f) (bên dưới), trong đó sản phẩm của bước (c), bước (d) hoặc bước (f) được phản ứng với hợp chất có công thức R^3-LG , trong đó LG là nhóm đi ra, ví dụ như, halogen như clorua hoặc nhóm OMS. Bazơ như natri metoxit cũng có thể có mặt.

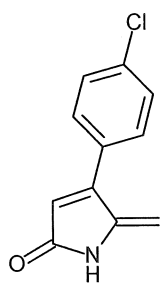
Sẽ được đánh giá cao nếu R_7 được chọn từ hydro và $-C(O)CR_6=CH_2$. Trong một số trường hợp, R_7 là hydro. Trong một số trường hợp, R_7 là $-C(O)CR_6=CH_2$. Trong một số trường hợp R_3 là $-C(O)CR_6=CH_2$. Trong hai trường hợp sau, quy trình này có thể bao gồm bước tiếp theo (f). Bước (f) có thể làm theo sau bước (c), bước (d) hoặc bước (e) khi thích hợp.

Bước (f), nếu có, bao gồm việc xử lý sản phẩm của bước (c), bước (d) hoặc bước (e) với acryloyl clorua, ví dụ như, trong đó R_6 là metyl, acryloyl clorua là metacryloyl clorua.

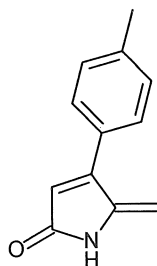
Phản ứng thích hợp được thực hiện nhỏ từng giọt trong dung môi trơ, ví dụ như DCM ở dưới 5°C.

Một số lactam mẫu nhất định có thể bao gồm những lactam được bộc lộ trong WO 2007/085042 và WO 2004/016588, các chất trong đó, và cụ thể là các cấu trúc lactam được trình bày rõ ràng trong đó, được kết hợp bằng tham chiếu.

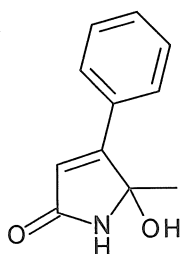
Lactam được ưu tiên có thể bao gồm:



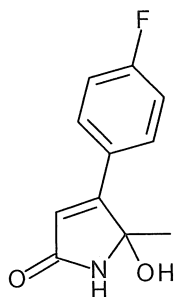
; 4-(4-clophenyl)-5-metylen-pyrol-2-on (Ref. 488);



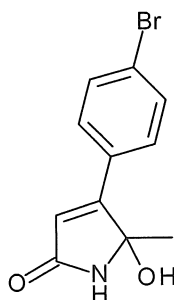
; 5-metylen-4-(p-tolyl)pyrol-2-on (Ref. 491)



; 4-phenyl-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2-on (Ref. 131)



; 4-(4-flophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2-on (Ref. 258)



; 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2-on (Ref. 318).

Chất khởi đầu axeton có sẵn trên thị trường. Trường hợp chất khởi đầu axeton không có sẵn trên thị trường, sự tổng hợp sau có thể được sử dụng. Đối

với cả trường hợp chất khởi đầu axeton có sẵn hoặc không có sẵn trên thị trường, sáng chế có thể cung cấp quy trình tạo ra chất khởi đầu axeton, quy trình bao gồm các bước:

- (i) cho aldehyt phản ứng với nitroetan; và
- (ii) xử lý sản phẩm của bước (i) với một axit Lewis.

Quy trình này có thể được kết hợp với quy trình ở khía cạnh thứ nhất, trước bước (a).

Ví dụ như, bước (i) có thể bao gồm phản ứng của benzaldehyt được thể tùy ý với nitroetan.

Bước (i) được thực hiện thích hợp bằng cách hồi lưu amoni axetat với axit axetic.

Đối với bước (ii), bột sắt và sắt trichlorua có thể được sử dụng.

Chế phẩm

Các chế phẩm được mô tả trong tài liệu này có thể là chế phẩm có hoạt tính kháng vi sinh vật. Trong một số trường hợp, chế phẩm là chất kháng khuẩn. Chúng có thể có hoạt tính diệt khuẩn và/hoặc hoạt tính kìm hãm vi khuẩn. Các tác giả sáng chế đã quan sát hoạt tính kìm hãm vi khuẩn mong muốn. Theo đó, trong một số trường hợp, chế phẩm này là chế phẩm kìm hãm vi khuẩn.

Các chế phẩm cũng có thể ngăn ngừa và/hoặc ức chế tạo màng sinh học. Màng sinh học được tạo thành khi các vi sinh vật dính trên bề mặt. Màng sinh học của hợp chất polyme ngoại bào có thể được tạo thành. Màng sinh học (còn gọi là chất nhờn) có các vấn đề khi ở trong môi trường công nghiệp; ví dụ như chúng có thể hình thành trong ống dẫn của máy móc, hoặc các cấu trúc công nghiệp và nông nghiệp, trên các tấm pin mặt trời, trên vỏ tàu và các kết cấu hàng hải khác. Màng sinh học cũng có thể gây ra vấn đề trong môi trường gia dụng. Ví dụ như, màng sinh học có thể hình thành trong các thiết bị gia dụng như máy giặt. Màng sinh học cũng có mặt trong các đồ chăm sóc cá nhân, ví dụ như, chúng có thể hình thành trên bề mặt răng.

Chế phẩm thích hợp với bất kỳ và tất cả ứng dụng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Trong một số trường hợp, chế phẩm là sơn hoặc lớp bao phủ khác.

Trong những trường hợp như vậy, chế phẩm có thể chứa thêm chất kết dính, tùy ý thuốc nhuộm và tùy ý một hoặc nhiều chất phụ gia phổ biến (ví dụ như, để thay đổi độ căng bề mặt, cải thiện đặc tính lưu động, cải thiện vẻ bề ngoài khi hoàn thành, tăng cạnh ướt, cải thiện độ ổn định nhuộm màu, v.v. những chất phụ gia như vậy là phổ biến trong kỹ thuật). Chế phẩm có thể chứa dung môi hệ nước hoặc dung môi hữu cơ thích hợp với mục đích.

Chế phẩm cũng có thể được sử dụng trong ứng dụng y học, ví dụ như để bao phủ lên vật dụng bao gồm các thiết bị y tế.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là dược phẩm. Nói cách khác, chế phẩm có thể chứa lactam như được mô tả trong tài liệu này và tá dược được dụng. Chế phẩm này có thể thích hợp cho việc sử dụng bôi/thoa (ví dụ như kem hoặc kem dưỡng), nó có thể thích hợp cho việc sử dụng cho mắt (ví dụ như có thể dùng làm thuốc nhỏ mắt), nó có thể phù hợp với việc sử dụng cho tai (ví dụ như sử dụng làm thuốc nhỏ tai), nó có thể thích hợp làm nước súc miệng, hoặc nó có thể thích hợp sử dụng theo đường uống.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm thích hợp để sử dụng tại nhà (thường liên quan đến chế phẩm gia dụng) hoặc cơ quan. Chế phẩm gia dụng bao gồm, nhưng không hạn chế, là sản phẩm làm sạch, chế phẩm tẩy giặt, và nước xả vải. Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm gia dụng, ví dụ như chất tẩy giặt dạng lỏng. Do vậy, chế phẩm có thể chứa chất hoạt động bề mặt tẩy rửa và chất làm mềm nước. Chế phẩm có thể là nước xả vải (cũng được gọi là chất làm mềm vải) và có thể chứa chất chống tĩnh điện. Chế phẩm cũng có thể là sản phẩm làm sạch gia dụng.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm chăm sóc cá nhân. Ví dụ như, chế phẩm có thể nhằm sử dụng trên da (ví dụ như kem, sữa rửa mặt hoặc huyết thanh). Ví dụ như, chế phẩm có thể hữu ích để phòng tránh hoặc điều trị mụn trứng cá. Ví dụ như, chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều dimethicon, petrolatum, chất giữ ẩm như axit hyaluronic hoặc glyxerin; hoặc xeramit. Trong một số trường hợp, chế phẩm là chế phẩm chăm sóc cá nhân chứa chất tẩy rửa, ví dụ như, chế phẩm có thể là nước rửa mặt hoặc gel tắm hoặc dầu gội đầu. Chế

phẩm có thể là chế phẩm chăm sóc tóc mà không phải dầu gội đầu. Chế phẩm có thể là chế phẩm khử mùi (ví dụ như, bột, bột nhão hoặc chất lỏng khử mùi). Chế phẩm có thể là chế phẩm chăm sóc răng miệng (ví dụ là kem đánh răng hoặc nước súc miệng và có thể bao gồm, ví dụ như, florua và/hoặc chất tạo hương vị.

Trong một số trường hợp, chế phẩm là chất lỏng rửa kính áp tròng.

Chế phẩm có thể là chế phẩm thích hợp để sử dụng trong nông nghiệp, ví dụ như chất phụ gia cho đất (dạng rắn hoặc lỏng).

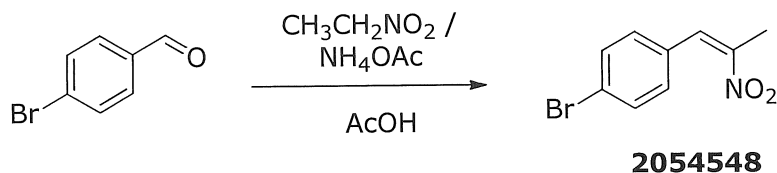
Chế phẩm có thể là chế phẩm thích hợp để sử dụng trong xử lý hoặc sản xuất kính hoặc kính áp tròng ví dụ như chất phụ gia/xử lý cho tấm pin mặt trời.

Các chế phẩm cũng có thể được sử dụng làm chế phẩm phụ gia; nói cách khác, chế phẩm có thể được kết hợp với các thành phần khác như tá dược để tạo ra chế phẩm như được mô tả ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

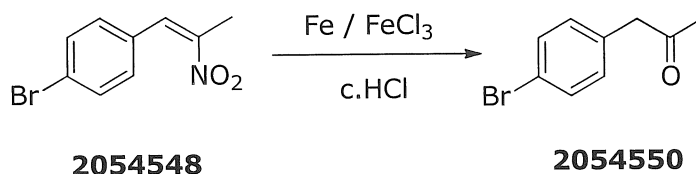
Sự tổng hợp sau đây được cung cấp bằng cách minh họa và ví dụ, nhưng không hạn chế trong đó.

Tổng hợp 1-bromo-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzen (2054548)



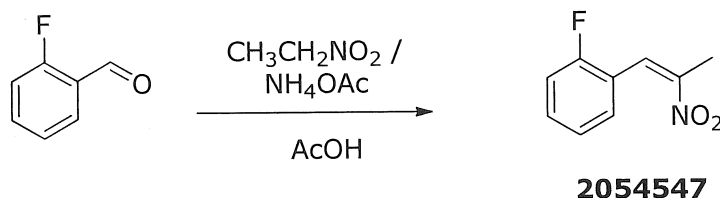
hỗn hợp của 4-bromobenzaldehyt (250 g, 1,35 mol), nitroetan (101 g, 1,35 mol), amoni axetat (104 g, 1,35 mol) và axit axetic (1 lít) được làm nóng đến hồi lưu trong mười bốn tiếng và để nguội. Sau khi lọc, nước (2 lít) được thêm vào và chất kết tủa thu được bằng cách lọc và sau đó rửa sạch bằng nước. Sự kết tinh lại từ isopropanol tạo ra 1-bromo-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzen (2054558) là chất rắn màu vàng (130 g (40%), $R_f = 0,5$ (etyl axetat: heptan 1:9), $M_p = 88 - 90^\circ\text{C}$).

Tổng hợp 2-(4-bromophenyl)axeton (2044550)



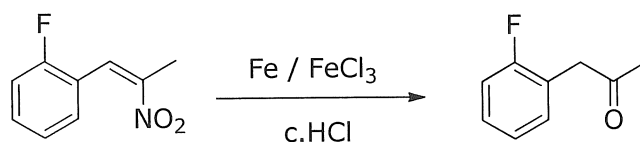
Hỗn hợp 1-bromo-4-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzen (116,8 g, 0,48 mol), bột sắt (228 g, 4,08 mol) và sắt (III) clorua (2,28 g, 14 mmol) trong nước (456 ml) được làm nóng đến 65°C và thêm từng giọt axit hydroclorua 37% (khoảng 20 ml) vào. Việc làm nóng dừng lại và hỗn hợp từ từ tỏa nhiệt đến khoảng 95°C. Khi việc tỏa nhiệt đã giảm, tiếp tục thêm từ từ HCl 37% (khoảng 200 ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm etyl axetat (900 ml) vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua một tấm celit và các lớp được tách ra; dung dịch nước được chiết xuất với việc thêm etyl axetat (200 ml) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối và làm khô với magie sulphat. Sau khi lọc và cô đặc để tạo ra 2-(4-bromophenyl)axeton (2044550) là dầu (96,5g (94%)) đã tinh khiết đủ để sử dụng trong bước sau.

Tổng hợp 1-flo-2-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzen (2054547)



Hỗn hợp của 2-flobenzaldehyt (250 g, 2,01 mol), nitroetan (151 g, 2,01 mol), amoni axetat (155 g, 2,01 mol) và axit axetic (1 lít) được làm nóng đến hồi lưu trong mười bốn tiếng và để nguội. Sau khi lọc, nước (3 lít) đã được thêm vào và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat (1 lít). Các lớp được tách ra và chất hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 500 ml) sau đó bão hòa với dung dịch natri bicacbonat (2 x 500 ml). Sau khi làm khô, việc cô đặc tạo ra một loại dầu được tinh chế bằng cách chưng cất áp suất giảm để tạo ra 1-flo-2-(2-nitroprop-1-en-1-yl)benzen (2054547) (160 g (44%), $R_f = 0,75$ (etyl axetat : heptan 1:4), Bp = 90-100°C @ 0,5-1,0 mmHg).

Tổng hợp 1-(2-flophenyl)propan-2-on (2054549)

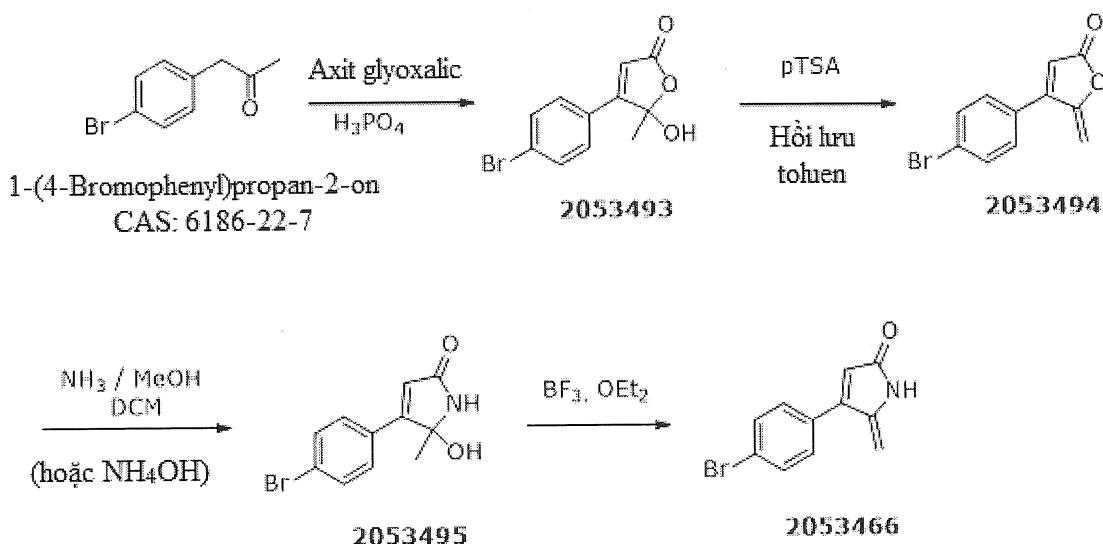


2054547

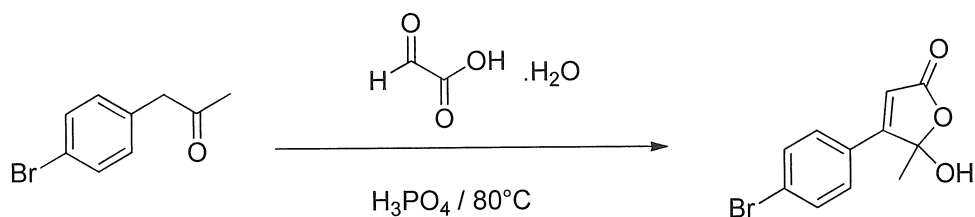
2054549

Huyền phù của 1-flo-2- (2-nitroprop-1-en-1-yl)benzen (2054547) (160 g, 0,88 mol), bột sắt (320g, 5,71 mol) và sắt (III) clorua (3,2 g, 19,6 mmol) trong nước (640 ml) được làm nóng đến 80°C với việc khuấy trên không và axit clohydric 37% (320 ml) được thêm vào trong 20 phút. Phản ứng sau đó được đun nóng đến hồi lưu trong một tiếng và để nguội. Etyl axetat (1 lít) được thêm vào và hỗn hợp được lọc qua một tấm celit; các lớp được tách ra và các chất hữu cơ được làm khô và cô đặc. Dầu thu được được tinh chế bằng cách chưng cất áp suất giảm để tạo ra 1-(2-flophenyl)propan-2-on (2054549) (90g (67%), R_f = 0,40 (Etyl axetat:heptan 1:4), Bp = 70°C @ 1mm Hg).

Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-5-metylen-1H-pyrol-2(5H)-on (2053466)



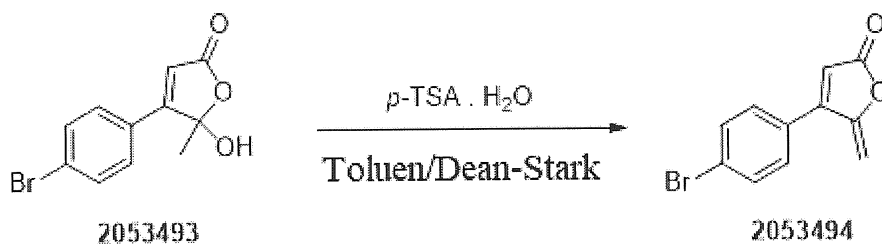
Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metylfuran-2(5H)-on (2053493)



2053493

Để hỗn hợp được khuấy 1-(4-bromophenyl)propan-2-on (29,4 g, 0,137 mol) trong axit phosphoric (44 ml, 0,68 mol) được thêm vào axit glyoxylic monohydrat (19,05 g, 0,21 mol) và phản ứng được làm nóng đến 80-85°C qua đêm dẫn đến sự hình thành chất rắn màu đen. Chất này được tách bằng thủ công và sau đó các chất trong phản ứng được đổ vào hỗn hợp nước hai pha (400 ml) và etyl axetat (600 ml). Sau khi khuấy cho đến khi cả hai lớp đều trong suốt và không còn chất rắn không tan nào, các lớp được tách ra và lớp nước được chiết xuất tiếp với etyl axetat (100 ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 200 ml), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (200 ml), nước muối (100 ml) và sau đó làm khô và cô đặc để tạo ra 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metylfuran-2(5H)-on (2053493) làm chất rắn đủ sạch để sử dụng trong phản ứng tiếp theo (29g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, MeOH - d₃): δ 7,66 (4H dd), 6,4 (1H, s), 1,88 (3H, s).

Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053494)



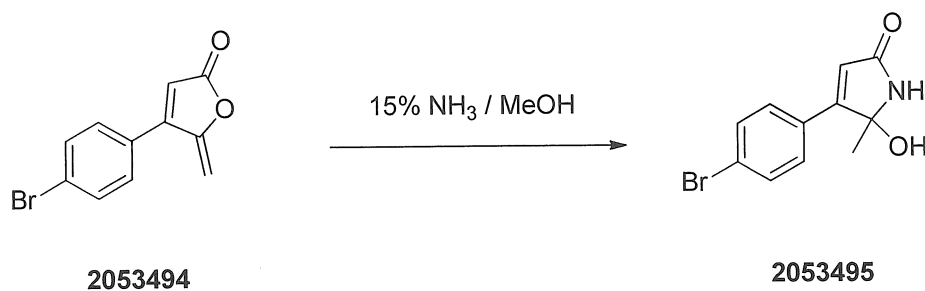
2053493

2053494

Cho 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metylfuran-2(5H)-on (2053493) (30 g, 0,11 mol) được khuấy trong toluen (1L) được thêm axit *p*-toluensulfonic monohydrat (23,3 g, 0,12 mol) và phản ứng được làm nóng bằng thiết bị Dean-Stark trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc tạo ra dầu và được

phân tách giữa etyl axetat (600 ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (400 ml) và khuấy trong 15 phút. Các lớp được tách ra và các chất hữu cơ được rửa thêm với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (200 ml). Các chất hữu cơ sau đó được rửa bằng nước muối (100 ml), làm khô và cô đặc tạo ra chất rắn (28 g, thô) được kết tinh lại từ isopropanol (150 ml) tạo ra 4-(4-bromophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053494) (22,9 g) với độ tinh khiết 97% bằng LC. Dịch thải gốc từ quá trình chiết tách đã được cô đặc và sắc ký tách rửa bằng heptan/etyl axetat 5:1 để tạo ra thêm sản phẩm (3,6 g). Việc này tạo ra kết quả kết hợp của (22,9 g, 82%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3 - d_3$): δ 7,66 (2H, d), 7,35 (2H, d), 6,28 (1H, s), 5,39 (1H, d), 5,0 (1H, d).

Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2 (5H)-on (2053495)



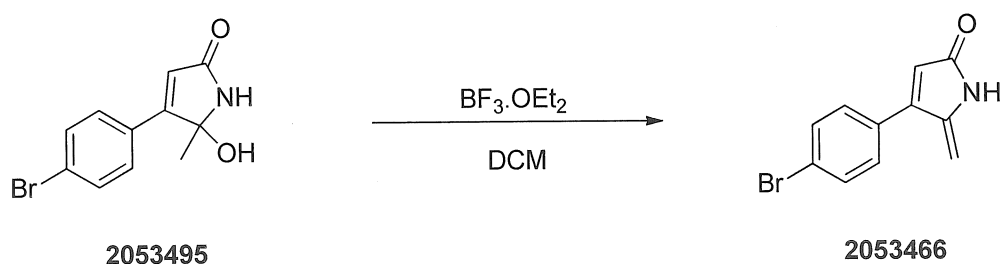
Hỗn hợp gồm 4-(4-bromophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053494) (22,9 g, 0,09 mol) trong dung dịch amoniac/metanol (220 ml, khoảng 15% trọng lượng/trọng lượng) được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc tạo ra một chất rắn màu vỏ nâu dính và sau đó được khuấy trong dung dịch etyl axetat nóng (100 ml) cho đến khi thu được chất rắn chảy mịn. Chất lỏng được để làm mát đến nhiệt độ phòng trước khi lọc bỏ chất rắn và làm khô trên khay làm khô để tạo ra 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2(5H)-on (2053495) như chất rắn màu vàng, (17,3 g, 71%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHCl}_3 - d_3$): δ 7,66 (2H, d), 7,53 (2H, d), 6,12 (1H, s), 1,63 (3H, s).

Quy trình khác

4-(4-Bromophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053494) (40 g, 0,16 mol) được khuấy trong amoniac hệ nước đặc (400 ml, khoảng 14 Mol) trong 24 giờ. Tlc (etyl axetat/heptan 1:1) cho thấy một số furanon vẫn còn. Do đó, một phần

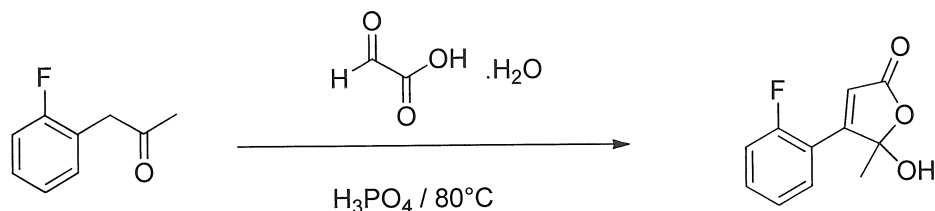
nữa của amoniac đặc (100ml) đã được thêm và phản ứng được khuấy trong 24 giờ tiếp theo. Nước (500 ml) và etyl axetat (1L) được thêm và hỗn hợp khuấy trong 15 phút. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết xuất với etyl axetat (2 x 400 ml). Các hợp chất hữu cơ được rửa với nước muối (400ml) và làm khô bằng natri sulfat trước khi lọc và cô đặc để tạo ra 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2(5H)-on (2053495) là chất rắn màu vàng, (36,8 g, 85%).

Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-5-metylen-1H-pyrol-2(5H)-on (2053466)



Cho huyền phù của 4-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2(5H)-on (2053495) (17,2 g, 0,064 mol) trong diclometan (400 ml) ở nhiệt độ phòng dưới khí argon được thêm boron triflorua eterat (13,6 g, 0,096 mol) bằng cách nhỏ giọt khoảng 10 phút. Phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được đổ vào một hỗn hợp nước (440 ml) và diclometan (200 ml). Hỗn hợp hai pha được khuấy trong 30 phút; vì vẫn có mặt một số chất rắn, hỗn hợp được làm ấm đến khoảng 40°C để thử và giúp hòa tan. Các lớp sau đó được tách ra và dung dịch nước được chiết xuất thêm với diclometan (2 x 150 ml); các hợp chất hữu cơ đã được làm khô và cô đặc thành chất rắn. Chất này sau đó được hồi lưu với tỷ lệ 2:1 của hỗn hợp etyl axetat/heptan (75 ml) trong 15 phút trước khi làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc rửa với cùng hỗn hợp dung môi lạnh và làm khô trên khay làm khô để tạo ra 4-(4-bromophenyl)-5-metylen-1H-pyrol-2(5H)-on (2053466) là chất rắn màu vàng (12 g, 75% > 99% tinh khiết bằng LC). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3 - d_3$): δ 8,2 (1H br s), 7,60 (2H, d), 7,57 (2H, d), 6,23 (1H, s), 5,14 (1H, d), 4,9 (1H, d).

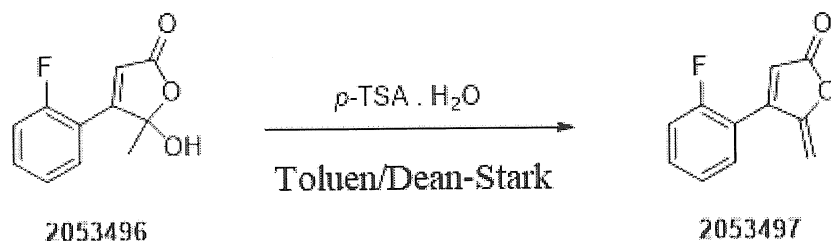
Tổng hợp 4-(2-flophenyl)-5-hydroxy-5-metylfuran-2(5H)-on (2053496)



2053496

Để hỗn hợp 1-(2-flophenyl)propan-2-on (62,17 g, 0,41 mol) trong axit phosphoric (139 ml, 2,05 mol) được thêm axit glyoxylic monohydrat (56,41 g, 0,61 mol) và phản ứng được làm nóng đến 80-85°C qua đêm. Phản ứng được làm mát và được đổ vào hỗn hợp hai pha etyl axetat (1L) và nước (500 ml); hỗn hợp này được khuấy cho đến khi thu được dung dịch. Các lớp được tách ra và các chất hữu cơ được rửa bằng nước (500 ml), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 300ml) và nước muối (100ml) trước khi được làm khô và cô đặc để tạo ra 4-(2-flophenyl)-5-hydroxy-5-metylfuran-2(5H)-on (2053496) là chất rắn đủ sạch để sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo, (38,36 g, 45%). ^1H NMR (400 MHz, MeOH - d_3): δ 8,0 (1H td), 7,28 (1H, m), 7,3 (3H, m) 6,5 (1H, s) 1,81 (3H, s).

Tổng hợp 4-(2-flophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053497)



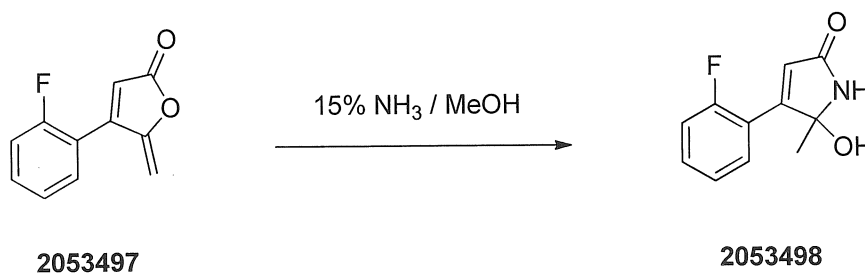
2053496

2053497

Cho 4-(2-flophenyl)-5-hydroxy-5-metylfuran-2(5H)-on (2053496) (38,2 g, 0,18 mol) được khuấy trong axit *p*-toluensulfonic monohydrate (38,4 g, 0,20 mol) và phản ứng được làm nóng bằng thiết bị Dean-Stark trong khoảng từ 4 đến 5 giờ. Phản ứng sau đó được làm lạnh và cô đặc tạo ra dầu mà được đổ vào etyl axetat (600 ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (400 ml) và khuấy trong 15 phút. Các lớp sau đó đã được tách ra và các chất hữu cơ được rửa với thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa (200 ml) và sau đó là nước muối (200 ml); sau khi làm khô, việc loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm đã tạo ra dầu kết

tinh khi làm mát để tạo ra 4-(2-flophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053497) là chất rắn màu da cam (36,9 g, 100 % thô). NB này đã được sử dụng trực tiếp trong các phản ứng sau đây. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 - d$): δ 7,6-7,4 (2H m), 7,4-7,2 (3H, m), 6,4 (1H, s), 5,38 (1H, d), 5,0 (1H, d).

Tổng hợp 4-(2-flophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2(5H)-on (2053498)

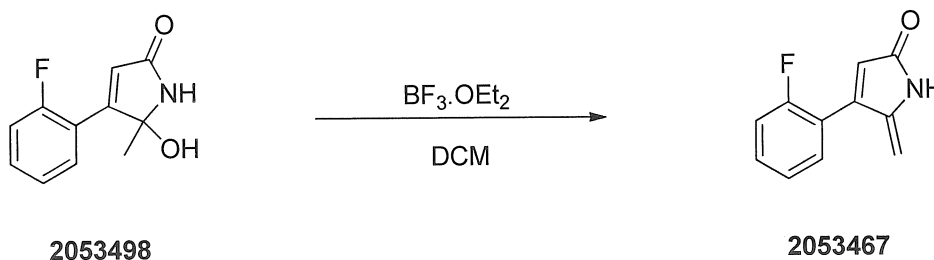


Hỗn hợp 4-(2-flophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053497) (36,9 g, 0,194 mol) được khuấy trong dung dịch amoniac/metanol (460 ml, khoảng 15% trọng lượng/trọng lượng) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô đặc tạo ra chất rắn dính/sủi bột; chất này đã được nghiền nhỏ với ete nóng (300 ml, với việc làm nóng) tạo ra chất rắn có thể tự chảy. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc, rửa sạch bằng một ít ete lạnh và sau đó làm khô bằng không khí để tạo ra 4-(2-flophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2(5H)-on (2053498) là chất rắn màu vỏ nâu, (29,5 g, 73%). ^1H NMR (400 MHz, MeOH - d_3): δ 8,06 (1H td), 7,4 (1H, m), 7,2 (3H, m) 6,7 (1H, s), 6,4 (1H, s), 1,76 (3H, s).

Quy trình thay thế

4-(2-Flophenyl)-5-metylenfuran-2(5H)-on (2053497) (17,4 g, 0,091 mol) được khuấy trong amoniac hệ nước đặc (200 ml, khoảng 14 M) và phản ứng được khuấy trong 24 giờ. Tlc (etyl axetat/heptan 1:1) cho thấy phản ứng hoàn tất. Nước (200 ml) và etyl axetat (400 ml) được thêm vào và hỗn hợp khuấy trong 15 phút. Các lớp sau đó được tách ra và dung dịch nước được chiết xuất tiếp với etyl axetat (3 x 250ml). Các hợp chất kết hợp được rửa sạch với nước muối (200 ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc tạo ra 4-(2-flophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2(5H)-on (2053498) là chất rắn màu cam, (13,55 g, 72%).

Tổng hợp 4-(2-flophenyl)-5-metylen-1H-pyrol-2(5H)-on (2053467)



Huyền phù được khuấy 4-(2-flophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-1H-pyrol-2(5H)-on (2053498) (0,495 g, 2,4 mmol) trong diclometan (20 ml) làm mát đến 0°C được thêm vào bằng cách nhỏ giọt boron triflorua eterat (0,5 ml, 3,6 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng một giờ và sau đó dung môi được loại bỏ bằng áp suất giảm. Chất cặn được tái hòa tan trong diclometan (50 ml) và rửa sạch với nước (20 ml) và sau đó là nước muối (20 ml); sau khi làm khô, dung môi đã được loại bỏ bằng áp suất giảm. Chất rắn thu được từ đó đã được tinh chế bằng cách cho đi qua một nút silic dioxit sử dụng diclometan như dung môi rửa giải tạo ra 4-(2-flophenyl)-5-metylen-1H-pyrol-2(5H)-on (2053467) là chất rắn màu nâu (0,276 g, 61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ - d): δ 8,34 (1H br s), 7,3-7,2 (3H m), 7,5-7,35 (2H, m), 6,33 (1H, s), 5,14 (1H, d), 4,9 (1H, s).

Cần hiểu rõ là, trừ khi được quy định rõ ràng khác, tất cả các ưu tiên có thể kết hợp được.

Đơn này yêu cầu được hưởng quyền ưu tiên từ EP 15181849.9 nộp ngày 20 tháng 8 năm 2015, được dẫn chiếu và đưa vào tài liệu này cho mọi mục đích.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình tổng hợp γ -lactam, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(a) thực hiện phản ứng ngưng tụ Aldol giữa chất khởi đầu axeton và axit glyoxalic;

(b) xử lý (các) sản phẩm của bước (a) với axit hữu cơ để thực hiện việc khử nước;

(c) cho sản phẩm của bước (b) phản ứng với amoniac hoặc amin bậc một, hoặc muối của nó, để tạo ra γ -lactam.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó axit hữu cơ ở bước (b) là axit sulfonic, tùy ý trong đó axit sulfonic là axit *para*-toluensulfonic hoặc axit metylsulfonic.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó bước (c) sử dụng amoniac, tùy ý trong đó bước (c) sử dụng amoniac hệ nước đặc.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình bao gồm thêm bước:

(d) khử nước của sản phẩm γ -lactam ở bước (c) để tạo ra γ -lactam có nhóm *exo*-metylen.

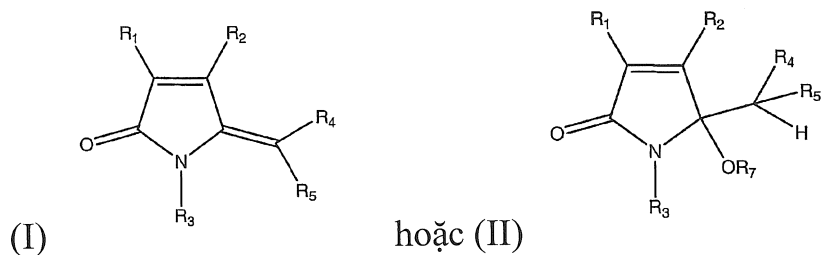
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó bước (d) sử dụng boron triflorua eterat.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình bao gồm thêm việc tạo ra chất khởi đầu axeton trước bước (a), quá trình bao gồm các bước:

(i) cho aldehyt phản ứng với nitroetan; và

(ii) xử lý sản phẩm của bước (i) với axit Lewis; tùy ý trong đó axit Lewis là Fe/FeCl₃.

7. Quy trình theo điểm 1, trong đó γ -lactam được sản xuất là lactam có công thức (I) hoặc công thức (II):



trong đó:

R_1 hoặc R_2 được chọn độc lập với nhau từ hydro, halogen, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl và aralalkyl; và

R_3 được chọn từ hydro, hydroxyl, alkyl, xycloalkyl, alkoxy, oxoalkyl, alkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, xycloalkyl, aryl, aralalkyl và $C(O)CR_6=CH_2$;

R_4 và R_5 được chọn độc lập với nhau từ hydro, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, và arylalkyl; và

R_6 được chọn từ hydro và metyl; và

R_7 được chọn từ hydro và $-C(O)CR_6=CH_2$.

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó;

R_1 là hydro;

R_3 là hydro;

R_4 là hydro;

R_5 là hydro;

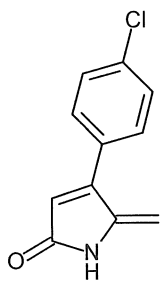
R_6 là hydro;

R_7 là hydro; và R_2 là aryl hoặc aralalkyl.

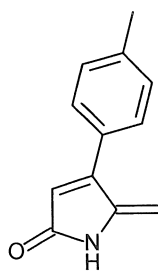
9. Quy trình theo điểm 7 hoặc điểm 8, trong đó R_2 là nhóm phenyl hoặc nhóm phenyl được thế, tùy ý trong đó R_2 là nhóm phenyl có một nhóm thế.

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó R_2 được chọn từ phenyl, 4-flophenyl, 4-clophenyl, 4-bromophenyl và 4-metylphenyl.

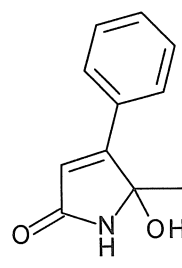
11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó γ -lactam được sản xuất bởi quy trình này là lactam được chọn từ:



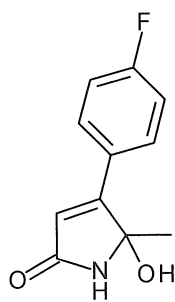
(Ref. 488);



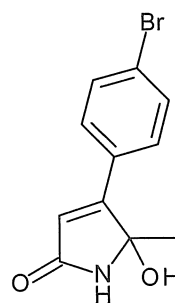
(Ref. 491);



(Ref. 131);



(Ref. 258);



(Ref. 318).