



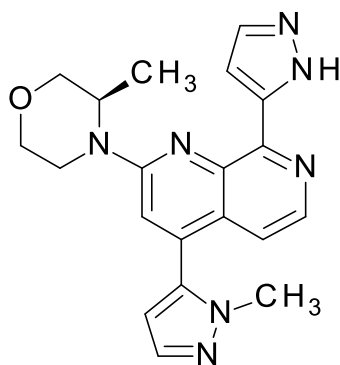
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042364
(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61K 31/5377; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2021-01384 (22) 22/08/2019
(86) PCT/EP2019/072467 22/08/2019 (87) WO2020/039025 27/02/2020
(30) 18190731.2 24/08/2018 EP
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/05/2021 398
(73) 1. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany
2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
(72) PLATZEK, Johannes (DE); RUBENBAUER, Philipp (DE); VAN DER HAAS,
Hendricus, Nicolaas, Sebastiaan (NL); HOOGVEEN, Sonja, Elisabeth (NL); VAN
OERS, Matthijs, Cornelis, Maria (NL); GIELING, Reinerus, Gerardus (NL);
DEKKER, Jeroen, Alexander (NL).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP VÀ HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐỂ ĐIỀU CHẾ 2-[(3R)-3-METYLMORPHOLIN-4-YL]-4-(1-METYL-1H-PYRAZOL-5-YL)-8-(1H-PYRAZOL-5-YL)-1,7-NAPHTHYRIDIN

(21) 1-2021-01384

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (“hợp chất có công thức (I)” trong phần dưới đây) cũng như các hợp chất trung gian hữu hiệu trong điều chế hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng đề cập đến dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với độ tinh khiết rất cao.



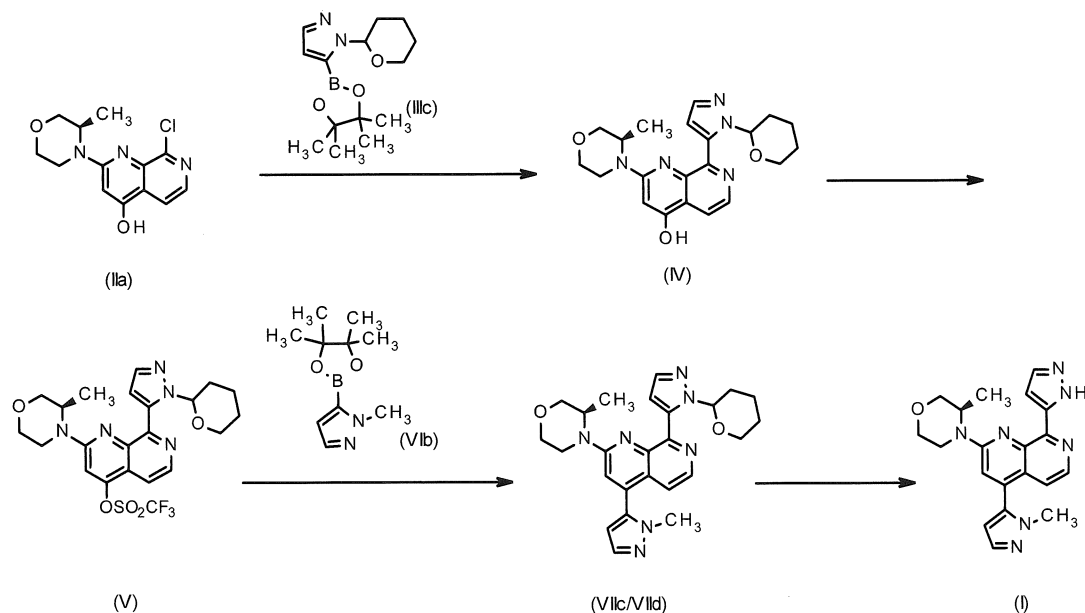
(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (“hợp chất có công thức (I)” trong phần dưới đây) cũng như các hợp chất trung gian hữu hiệu trong điều chế hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng đề cập đến dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với độ tinh khiết rất cao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ví dụ 111 của WO2016020320A1 mô tả phương pháp tổng hợp 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin có công thức (I) bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp sau đây:



Tổng hợp hợp chất (IIa) (= 8-clo-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol) được mô tả trong ví dụ “hợp chất trung gian-7”, bước c của WO2016020320A1.

Theo WO2016020320A1 “hợp chất trung gian-9”, tương ứng với hợp chất (IV)

(= 2-[(R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol), được điều chế bằng phản ứng liên hợp Suzuki của hợp chất có công thức (IIa) và hợp chất boronic este được bảo vệ tetrahydropyranyl (IIIc) (=1-(tetrahydropyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol) trong môi trường khí argon bằng cách sử dụng phức hợp [1,1' bis (diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) với diclometan (1:1) làm chất xúc tác và xesi cacbonat trong 1,4-dioxan tuyệt đối. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột [silicagel 60; etyl axetat]. 506 mg (72% theo lý thuyết) 2-[(R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol được tách ở dạng dầu màu vàng.

Đối với các lý do được nêu làm ví dụ sau đây, việc điều chế hợp chất có công thức (IV) ở quy mô phòng thí nghiệm, mà được mô tả trong WO2016020320A1, là không thích hợp đối với quy trình sản xuất ở quy mô lớn:

- Việc sử dụng dung môi tuyệt đối (chẳng hạn 1,4-dioxan) là khó thực hiện ở quy mô lớn.
- Xesi cacbonat là bazơ vô cơ tương đối đắt.
- Thời gian phản ứng dài (16 giờ ở 90°C) được đòi hỏi.
- Hợp chất có công thức (IV) là dầu, vì vậy nó không thể được tinh chế bằng bước kết tinh dễ dàng, là phương pháp được ưu tiên ở quy mô lớn hơn.
- Việc tinh chế bằng sắc ký cột là mất thời gian và tốn kém.

Theo WO2016020320A1 “hợp chất trung gian 9”, hợp chất dạng dầu có công thức (IV), sau đó được chuyển hóa thành “hợp chất trung gian 10”, tương ứng với hợp chất có công thức (V) (=2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat) bằng cách xử lý với N-phenylbis-(triflometansulfonimide) và N,N-diisopropyletylamin trong môi trường khí argon trong diclometan tuyệt đối. Thời gian phản ứng là ba ngày ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được sắc ký hai lần [silicagel 60 (400 g); diclometan : metanol, 98 : 2/ etyl axetat]. Hợp chất có

công thức (V) thu được trong 2,6 g (42 % theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu vàng sau khi làm bay hơi đến khô.

Các nhược điểm của quy trình này là, chẳng hạn:

- Sử dụng dung môi tuyệt đối (đắt tiền).
- Thời gian phản ứng quá dài (ba ngày ở nhiệt độ trong phòng), dẫn đến tổn tiền.
- Hai bước tinh chế nhờ sắc ký, do đó tốn thời gian và tổn tiền.
- Hiệu suất rất thấp (42%) đối với bước này.
- Tách nhờ làm bay hơi các phân đoạn sắc ký. Điều này khiến cho không thể dễ gia tăng quy mô do bước này cần nhiều năng lượng và chi phí.

Hợp chất có công thức (V) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (VIIc/VIIId) nhờ phản ứng Suzuki, bằng cách sử dụng 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (VIb), dung dịch nước kali cacbonat (1,4 ml, 2 M) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (67 mg, 0,094 mmol), được hòa tan trong dimetoxietan (60 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc silicon và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/ethyl axetat/etanol). Các phân đoạn mong muốn được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được hòa tan trong axit sulphuric đậm đặc (5 ml). Hỗn hợp được khuấy trong 3h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được đổ vào đá và được bazơ hóa bằng cách sử dụng natri hydrocacbonat rắn. Huyền phù được lọc và chất rắn được khuấy với etanol ở 40°C, được lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất có công thức (I) với hiệu suất 78% (0,28 g).

Ít nhất các điểm sau đây là quan trọng để mở rộng quy mô:

- Sử dụng thiết bị phản ứng vi sóng ở quy mô lớn là không khả thi. Việc vận hành phản ứng ở quy mô lớn ở 130°C chỉ trong 20 phút là khó khăn và không thể được hiện thực hóa ở quy mô cỡ kg.

- Sắc ký để phân lập và tinh chế ở quy mô lớn là tốn thời gian và chi phí.
- Việc làm bay hơi hợp chất chứa các phân đoạn sắc ký là không khả thi ở quy mô lớn hơn, do điều này rất tốn kém về mặt năng lượng và chi phí.
- Độ tinh khiết của hợp chất có công thức (I) không đáp ứng yêu cầu GMP.

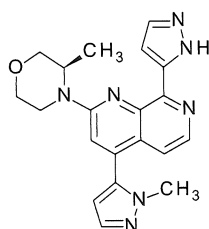
Tóm lại, quy trình đã mô tả để sản xuất hợp chất (I) mong muốn bắt đầu từ hợp chất có công thức (IIa) (= 8-clo-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol) là rất không hiệu quả, tốn thời gian và chi phí do nó bao gồm ba bước sắc ký và dẫn đến thời gian phản ứng dài và hiệu suất tổng thể rất thấp (từ hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (I): Hiệu suất theo lý thuyết 23,6 %).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, mục tiêu của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin có

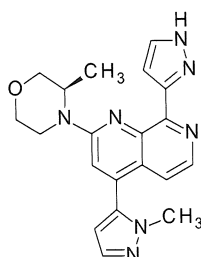
công thức (I), mà không có một hoặc nhiều bất lợi nêu trên.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)



(I),

hoặc chất hồ biến của nó có công thức (Ia)

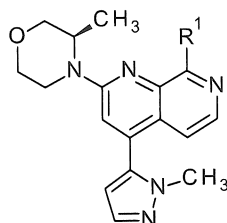


(Ia),

hoặc hỗn hợp của nó,

phương pháp này bao gồm các bước liên tiếp:

(a) cho hợp chất trung gian có công thức (IXa)

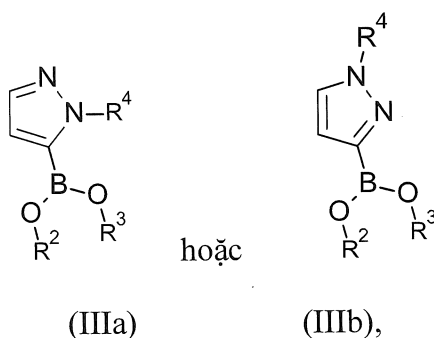


(IXa),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxypheyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb)



hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó

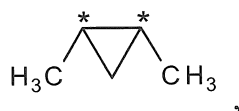
R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc nhóm $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, trong đó nhóm $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc nhóm $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ đã nêu tùy ý được thế một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ methyl và ethyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm

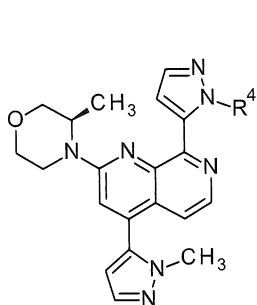


trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử;

và

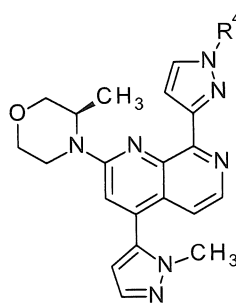
R^4 là nhóm được chọn từ tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-methyl-1-metoxyletyl, 1-methyl-1-phenoxyetyl, 1-methyl-1-benzyloxyetyl;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb)



(VIIa)

hoặc



(VIIb),

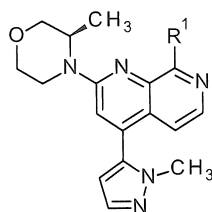
hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó

R^4 là nhóm được chọn từ tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-methyl-1-metoxyletyl, 1-methyl-1-phenoxyetyl, 1-methyl-1-benzyloxyetyl; và

(b) loại nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb), do đó tạo ra hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗn biến của nó có công thức (Ia), hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (IXa)

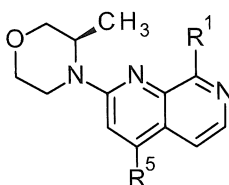


(IXa),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



(VIIIa),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy; và

R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ

[(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-tert-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm nhất định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm đã định, với điều kiện là hóa trị bình thường của nguyên tử xác định trong các tình huống hiện tại không được vượt quá. Việc kết hợp các phần tử thế và/hoặc các biến thể là được phép.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là số lượng các nhóm thế có thể bằng hoặc khác không. Trừ khi có quy định khác, các nhóm tùy ý được thế có thể được thế bằng số lượng nhóm thế tùy ý nhiều như có thể được dàn xếp bằng cách thay thế nguyên tử hydro bằng nhóm thế phi hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ có sẵn bất kỳ. Thông thường, số lượng các phần tử thay thế tùy ý (nếu có) có thể là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, đặc biệt là 1, 2 hoặc 3.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “một hoặc nhiều”, ví dụ trong định nghĩa về các phần tử thế của hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, có nghĩa là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, cụ thể là 1, 2, 3 hoặc 4, cụ thể hơn là 1, 2 hoặc 3, còn cụ thể hơn là 1 hoặc 2.

Thuật ngữ “chứa” khi được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm “gồm có”.

Nếu trong bản mô tả này, yếu tố bất kỳ được đề cập là “như được nêu trong bản mô tả này”, thì có nghĩa là nó có thể được nêu ở vị trí bất kỳ trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

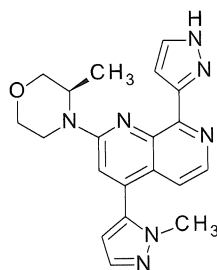
Thuật ngữ “C₁-C₆-alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, hoặc chất đồng phân của chúng. Đặc biệt, nhóm này có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon (“C₁-C₄-alkyl”), ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl isobutyl, hoặc *tert*-butyl, đặc biệt hơn là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon (“C₁-C₃-alkyl”), ví dụ, nhóm methyl, ethyl, *n*-propyl hoặc isopropyl.

Thuật ngữ “C₁-C₆”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, *ví dụ* trong ngữ cảnh của định nghĩa về “C₁-C₆-alkyl” có nghĩa là nhóm alkyl có một số hữu hạn nguyên tử cacbon là 1 đến 6, *tức là* 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Khi khoảng trị số được đưa ra, khoảng này bao hàm mỗi trị số và các khoảng phụ nằm trong khoảng này.

Chẳng hạn: “C₁-C₆” bao hàm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, và C₅-C₆.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân hỗn hợp có công thức (Ia)



(Ia).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng biết rằng các hợp chất có

công thức (I) và (Ia) có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp gồm cả chất đồng phân hổ biến (I) và (Ia).

Các hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) tùy ý chứa nhiều hơn một, đặc biệt là hai, tâm bất đối, tùy thuộc vào vị trí và bản chất của các phần tử thế khác nhau mong muốn. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng cấu hình (R) hoặc (S), mà có thể dẫn đến các hỗn hợp triệt quang trong trường hợp tâm không đối xứng đơn và hỗn hợp không đối quang trong trường hợp nhiều tâm không đối xứng.

Các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể được tách, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc các hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực. Các chất đồng phân được tách, tinh khiết, hoặc được tinh chế một phần này hoặc các hỗn hợp raxemic của các hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách tách các hỗn hợp raxemic theo quy trình thông thường, ví dụ, bằng việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang nhờ sử dụng một axit hoặc bazơ có hoạt tính về mặt quang học hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang cộng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp đó là axit tartaric, diaxetyltartric, ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa trên cơ sở về sự khác biệt vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit có tính hoạt quang được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã tách. Một quy trình tách các chất đồng phân quang học khác liên quan đến việc sử dụng phương pháp sắc ký bất đối (ví dụ, cột HPLC sử dụng pha bất đối), có hoặc không cần bước tạo dẫn xuất thông thường, được lựa chọn một cách tối ưu để tối đa hóa sự tách các chất đồng phân đối ảnh. Cột HPLC thích hợp sử dụng pha bất đối là có bán trên thị trường, như các cột được sản xuất bởi Daicel, ví

dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ, ví dụ, trong số nhiều loại khác, tất cả đều có thể được chọn theo cách thông thường. Quá trình tách enzym, có hoặc không có quá trình tạo dẫn xuất, cũng có thể hữu dụng. Tương tự, hợp chất quang hoạt theo sáng chế có thể thu được bằng quá trình tổng hợp bất đối nhờ sử dụng các nguyên liệu khởi đầu có hoạt tính về mặt quang học.

Để phân biệt các kiểu khác của các chất đồng phân với nhau, tham khảo trong tài liệu IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể khả dĩ của hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) ở dạng chất đồng phân lập thể đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể này, ví dụ, các chất đồng phân (R)- hoặc (S)-, theo tỷ lệ bất kỳ. Quá trình tách một chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân không đối quang đơn, của hợp chất theo sáng chế đạt được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như phương pháp sắc ký, nhất là phương pháp sắc ký bất đối.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các N-oxit, các dạng này được xác định trong đó, ít nhất một nitơ của hợp chất theo sáng chế được oxy hóa. Sáng chế bao gồm tất cả các N-oxit khả dĩ này.

Sáng chế cũng bao hàm các dạng hữu ích của hợp chất theo sáng chế, có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) như các hydrat, solvat, muối, đặc biệt là các muối được dụng, và/hoặc các chất đồng kết tủa.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng bazơ tự do, hoặc axit tự do, hoặc ở dạng ion lưỡng tính, hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối này có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, đặc biệt là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ được dụng, là muối được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược, hoặc được sử dụng để tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế chẳng hạn.

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa). Chẳng hạn, xem tài liệu S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Muối được dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, hoặc “axit khoáng”, như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, sulfamic, bisulfuric, phosphoric, hoặc axit nitric chẳng hạn, hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, 3-phenylpropionic, pivalic, 2-hydroxyetansulfonic, itaconic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, tartric, stearic, lactic, oxalic, malonic, succinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hoặc axit thioxyanic chẳng hạn.

Ngoài ra, muối được dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) có tính axit đầy đủ, là muối kim loại kiềm, ví dụ, muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối canxi, magie hoặc stronti, hoặc muối nhôm hoặc kẽm, hoặc muối amoni thu được từ amoniac hoặc từ amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như etylamin, dietylamín, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminol, dietylaminol, tris(hydroxymetyl)aminometan, procain, dibenzylamin, *N*-metylmorpholin, arginin, lysin, 1,2-etylendiamin, *N*-metylpiperidin, *N*-metyl-glucamin, *N,N*-dimetyl-glucamin, *N*-etyl-glucamin, 1,6-hexandiamin, glucosamin, sarcosin, serinol, 2-amino-1,3-propandioli, 3-amino-1,2-propandioli, 4-amino-1,2,3-butantrioli, hoặc muối với ion amoni bậc bốn có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như tetrametylaroni, tetraetylaroni, tetra(*n*-propyl)aroni, tetra(*n*-butyl)aroni, *N*-benzyl-*N,N,N*-trimetylaroni, cholin hoặc benzalkoni.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng

axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết. Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể của hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) ở dạng muối đơn hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trừ khi có quy định khác, hậu tố của tên hóa học hoặc công thức cấu trúc liên quan đến muối, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri", hoặc " x HCl", " x CF_3COOH ", " x Na^+ ", cần được hiểu không phải là chỉ rõ hệ số tỷ lệ của dạng muối, mà chỉ là dạng muối.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng tinh thể hoặc dạng đa hình khả dĩ của hợp chất theo sáng chế có công thức (VIIIa) hoặc (IXa), ở dạng đa hình đơn hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

Hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) có thể tồn tại ở dạng các biến thể đồng vị. Vì vậy sáng chế bao gồm một hoặc nhiều biến thể đồng vị của hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) đặc biệt là chứa đơteri có công thức (VIIIa) hoặc (IXa).

Thuật ngữ "biến thể đồng vị" của hợp chất hoặc chất phản ứng được định nghĩa là hợp chất chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều của chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ "Biến thể đồng vị của hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (IXa)" được định nghĩa là hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc có công thức (IXa) chứa tỷ phần không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị cấu thành hợp chất này.

Thuật ngữ "tỷ phần không tự nhiên" được hiểu là tỷ phần của đồng vị này cao hơn độ phong phú tự nhiên của nó. Độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị được áp dụng trong ngữ cảnh này được mô tả trong "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Các ví dụ về các chất đồng vị này bao gồm các chất đồng vị phóng xạ bền của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, lần lượt như ^2H (đơteri), ^3H (triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I và ^{131}I .

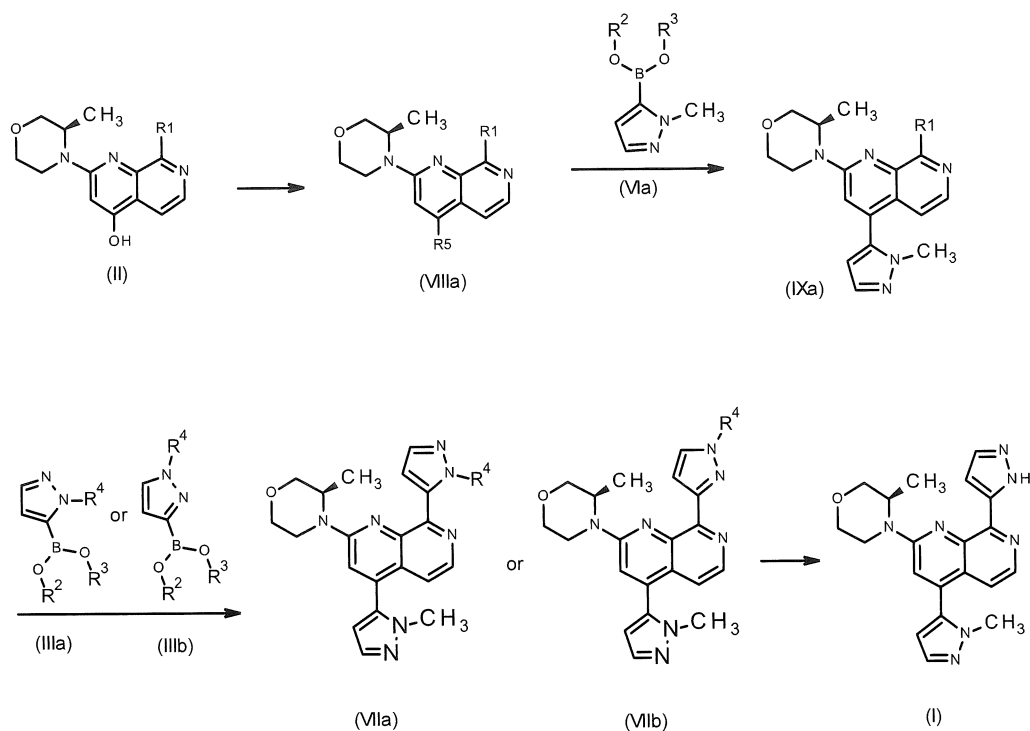
Đối với sáng chế hiện tại, (các) biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức chung (VIIIa) hoặc (IXa) tốt hơn là chứa đơteri (“các hợp chất chứa đơteri có công thức (VIIIa) hoặc (IXa)”).

Các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) thường có thể được điều chế bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, như các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ và/hoặc các ví dụ trong bản mô tả này, bằng cách thay thế chất phản ứng bằng biến thể đồng vị của chất phản ứng này, tốt hơn là bằng chất phản ứng chứa đơteri. Tùy thuộc vào các vị trí đơteri mong muốn, trong một số trường hợp đơteri từ D_2O có thể được kết hợp trực tiếp vào hợp chất hoặc vào chất phản ứng hữu ích để tổng hợp các hợp chất này. Khí đơteri cũng là chất phản ứng hữu hiệu để kết hợp đơteri vào các phân tử. Sự đơteri hóa có xúc tác đối với liên kết olefin và liên kết axetylen là cách nhanh chóng để đưa đơteri vào. Các chất xúc tác kim loại (nghĩa là Pd, Pt, và Rh) với sự có mặt của khí đơteri có thể được sử dụng để trao đổi trực tiếp đơteri cho hydro trong các nhóm chức chứa hydrocacbon. Nhiều loại chất phản ứng đơteri hóa và khối kiến tạo tổng hợp có bán trên thị trường từ các công ty, ví dụ như C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; và CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Thuật ngữ “hợp chất chứa đơteri có công thức (VIIIa) or (IXa)” được định nghĩa là hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc có công thức (IXa), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri và trong đó độ phong phú của đơteri tại mỗi vị trí đơteri hóa của hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) cao hơn độ phong phú tự nhiên của đơteri, khoảng 0,015%. Đặc biệt, trong hợp chất chứa đơteri có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) độ phong phú của đơteri tại mỗi vị trí đơteri hóa hợp chất có công thức chung (I) cao hơn 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% hoặc 80%, tốt hơn là cao hơn 90%, 95%, 96% hoặc 97%, tốt hơn nữa là cao hơn

98% hoặc 99% tại các vị trí đó. Cần phải hiểu rằng độ phong phú của đoteri tại mỗi vị trí đoteri hóa phụ thuộc vào độ phong phú của đoteri tại các vị trí đoteri hóa khác.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được đặc trưng bởi các bước điều chế có ưu điểm khác nhau và các hợp chất trung gian khác nhau, có thể được minh họa bởi sơ đồ sau:



Quy trình tổng hợp mới từ hợp chất trung gian (II) thành hợp chất có công thức (I) có một số ưu điểm so với quy trình được mô tả trong WO2016020320A1. Quy trình mới này tạo ra ít nhất một hoặc nhiều hơn một ưu điểm sau đây so với quy trình đã mô tả trước đây:

- Không cần bước tinh chế bằng sắc ký, không cần hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (IXa) cũng như các hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIb).
- Không sử dụng thiết bị phản ứng vi sóng.
- Hai hợp chất trung gian mới (VIIIa)/(VIIIb) và (IXa)/(IXb) là các hợp chất kết tinh, có thể được phân lập và tinh chế dễ dàng bằng cách kết tinh, đặc biệt là bằng cách sử dụng các dung môi thân thiện với môi trường, chẳng hạn như isopropanol.

và n-butanol.

- Thời gian phản ứng ngắn hơn.
- Hiệu suất tổng thể gia tăng đáng kể. Khi tính đến hiệu suất tốt nhất của mỗi bước hiệu suất tổng thể được gia tăng theo hệ số khoảng 2, dẫn đến hiệu suất lý thuyết theo quy trình mới là khoảng 49,0% so với hiệu suất lý thuyết theo quy trình được mô tả trong WO2016020320A1 là 23,6 %.

- Độ tinh khiết của hợp chất có công thức (I) được gia tăng đáng kể, chẳng hạn:

- Giá trị paladi còn dư là rất thấp (< 10 ppm)

- Giá trị bo còn dư là rất thấp (< 10 ppm)

- Dung môi còn dư tuân theo các yêu cầu quy định.

- Quy trình mới cho phép sản xuất dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) ở quy mô lớn.

Quy trình theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I)/(Ia) được đặc trưng bởi ít nhất một trong số các bước sau:

1. Tổng hợp hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) qua hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) bắt đầu từ hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb).

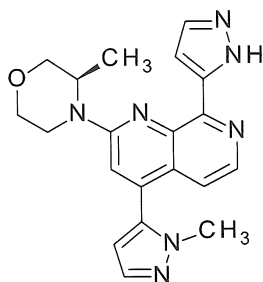
2. Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb) bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) phản ứng với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb).

3. Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) bắt đầu từ hợp chất có công thức (II) hoặc (IIa).

Quy trình theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I) và các bước quy trình riêng biệt của nó còn được đặc trưng bởi các hợp chất trung gian mới (IXa)/(IXb) (xem phần 4.) và (VIIIa)/(VIIIb) (xem phần 5.) và tạo ra hợp chất có công thức (I) với độ tinh khiết cao (xem phần 6.).

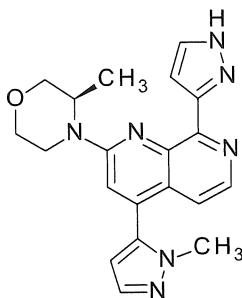
1. Tổng hợp hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) qua hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) bắt đầu từ hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb)

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)



(I),

hoặc chất hỗ biến của nó có công thức (Ia)

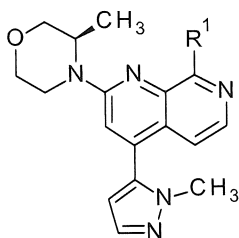


(Ia),

hoặc hỗn hợp của chúng,

phương pháp này bao gồm các bước liên tiếp:

(a) cho hợp chất trung gian có công thức (IXa)

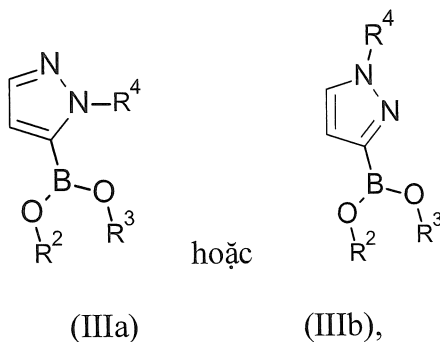


(IXa),

trong đó:

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb)



hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó

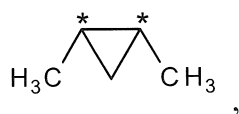
R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, trong đó nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu tùy ý được thế một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ metyl và etyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm

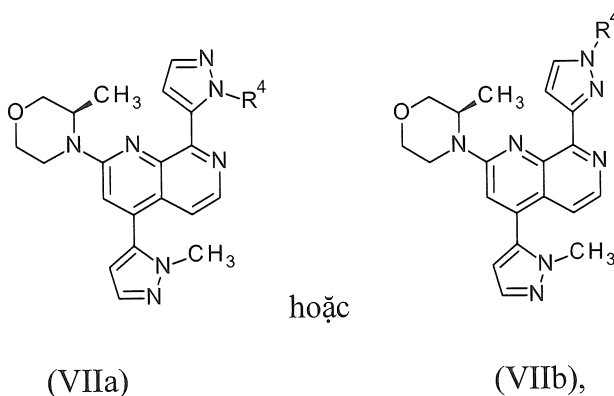


trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử;

và

R^4 là nhóm được chọn từ tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-metyl-1-metoxetyl, 1-metyl-1-phenoxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxyetyl;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb)



hoặc hỗn hợp của chúng,

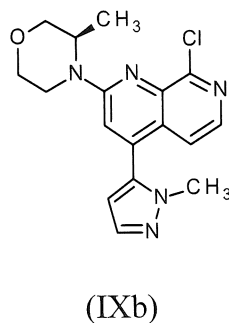
trong đó

R^4 là nhóm được chọn từ tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-metyl-1-metoxetyl, 1-metyl-1-phenoxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxyetyl; và

(b) loại nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb), do đó tạo ra hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến của nó có công thức (Ia), hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế R^1 của hợp chất có công thức (IXa) là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo.

Hợp chất có công thức (IXa), trong đó R^1 là nguyên tử clo là hợp chất được ưu tiên có công thức (IXb):



Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (IXa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy,

[(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

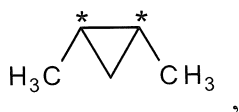
Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (IXa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy và (p-toluensulfonyl)oxy.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl, tốt hơn là nhóm methyl hoặc ethyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, trong đó nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ tùy ý được thế một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ methyl và ethyl.

Nếu R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu cùng với nguyên tử bo và nguyên tử oxy mà nhóm này gắn vào tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) cùng nhau là nhóm



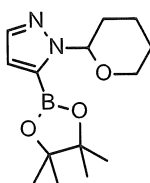
trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức

(IIIa) hoặc (IIIb) cùng nhau là nhóm $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) cùng nhau là nhóm $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (IIIa) là pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (có công thức IIIc):



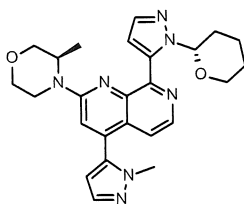
(IIIc)

Hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc) sẵn có trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^4 của hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb), (VIIa) hoặc (VIIb) là nhóm được chọn từ tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-metyl-1-metoxyletyl, 1-metyl-1-phenoxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxyetyl.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, R^4 của hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb), (VIIa) hoặc (VIIb) là nhóm tetrahydro-2H-pyran-2-yl.

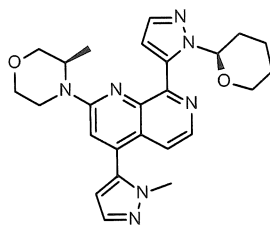
Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế hợp chất trung gian có công thức (VIIa) là hợp chất có công thức (VIIc)



(VIIc).

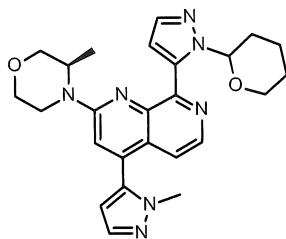
Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế hợp chất trung gian có

công thức (VIIa) là hợp chất có công thức (VIId)



(VIId).

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế hợp chất trung gian có công thức (VIIa) là hỗn hợp, cụ thể là hỗn hợp 1 : 1, của các hợp chất có công thức (VIId) và (VIId). Hỗn hợp 1 : 1 đã nêu là (3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin, còn được gọi là hợp chất có công thức (VIId/VIId) sau đây:



(VIId/VIId)

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế hợp chất trung gian có công thức (IXa) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IIIa).

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) được cho phản ứng với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc).

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (IXa) là (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin; và/hoặc hợp chất có công thức (IIIa) là pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic; và/hoặc hợp chất có công thức (VIIa) là (3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-

yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế hợp chất trung gian có công thức (IXa) được cho phản ứng với 0,95 - 2,0 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), tốt hơn là với 1,0 - 1,7 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), tốt nhất là với 1,2 - 1,5 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế hợp chất trung gian có công thức (IXa) được cho phản ứng với 0,95 - 2,0 đương lượng phân tử gam pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), tốt hơn là với 1,0 - 1,7 đương lượng phân tử gam pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), tốt nhất là với 1,2 - 1,5 đương lượng phân tử gam pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế (R)-4-(8-clo-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) được cho phản ứng với 0,95 - 2,0 đương lượng phân tử gam pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), tốt hơn là với 1,0 - 1,7 đương lượng phân tử gam pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), tốt nhất là với 1,2 - 1,5 đương lượng phân tử gam pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được hòa tan trong dung môi, chẳng hạn trong isopropylaxetat, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, dioxan, N,N-dimetylformamit (=DMF), 1,2-dimetoxyetan (=DME), tetrahydrofuran (=THF), 2-metyl-tetrahydrofuran (=2-Me-THF) hoặc isopropanol.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được hòa tan trong isopropyl axetat hoặc etyl axetat, tốt nhất là etyl axetat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) được hòa tan trong dung môi, chẳng hạn trong isopropylaxetat, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, dioxan, N,N-dimetylformamit (=DMF), 1,2-dimetoxyetan (=DME), tetrahydrofuran (=THF), 2-metyl-tetrahydrofuran (=2-Me-THF) hoặc isopropanol.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb), đặc biệt là (IXb), được hòa tan trong isopropyl axetat hoặc etyl axetat, tốt nhất là etyl axetat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, được thực hiện trong 1 - 36 giờ, đặc biệt là trong 1,5 - 5 giờ, tốt hơn là trong 1,5 - 3 giờ, tốt nhất là trong 100 - 140 phút.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, được thực hiện với sự có mặt của hệ chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như chất xúc tác paladi.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, chất xúc tác paladi được chọn từ nhóm gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II), paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua, diclobis(trixyclohexylphosphin)-paladi(II), (2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II)clorua, clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II), tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0), bis[tris(2-metylphenyl)phosphin]-paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0).

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, chất xúc tác paladi là [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, được thực hiện với sự có mặt của 0,001-0,1 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là của 0,005-0,05 đương lượng phân tử gam, tốt nhất là của 0,01-0,03 đương lượng phân tử gam của chất xúc tác paladi, tốt hơn là của [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được thực hiện trong dung môi hữu cơ, trong đó dung môi này bao gồm isopropyl axetat, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dimetylformamit, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol hoặc 2-butanol; hoặc trong đó phản ứng đã nêu được thực hiện trong hỗn hợp dung môi gồm một hoặc nhiều dung môi đã nêu và nước.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, được thực hiện trong dung môi hữu cơ, trong đó dung môi bao gồm isopropyl axetat và etyl axetat; hoặc trong đó phản ứng đã nêu được thực hiện trong hỗn hợp dung môi gồm isopropyl axetat và nước hoặc gồm etyl axetat và nước. Tốt hơn là hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat và nước.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức

(IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, 5 – 20 kg dung môi hữu cơ, tốt hơn là 6 – 15 kg dung môi hữu cơ, tốt nhất là 7 – 11 kg dung môi hữu cơ được sử dụng trên một kg hợp chất có công thức (IXa). Dung môi hữu cơ được ưu tiên bao gồm isopropyl axetat hoặc etyl axetat, hỗn hợp dung môi được ưu tiên gồm isopropyl axetat và nước hoặc hỗn hợp bao gồm etyl axetat và nước.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), 5 – 20 kg dung môi hữu cơ và 1 - 5 kg nước, tốt hơn là 6 – 15 kg dung môi hữu cơ và 1 - 4 kg nước, tốt nhất là 7 – 11 kg dung môi hữu cơ và 1,5 – 2,5 kg nước được sử dụng trên một kg hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Các bazơ như kali phosphat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, bari hydroxit, bari cacbonat, xesi cacbonat hoặc lithi cacbonat có thể được sử dụng. Kali phosphat hoặc natri phosphat được ưu tiên, tốt nhất là kali phosphat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được thực hiện với sự có mặt của 1 - 15 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là của 2 - 11 đương lượng phân tử gam, tốt nhất là của 3 - 10 đương lượng phân tử gam bazơ.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi và/hoặc bazơ.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được thực hiện trong điều kiện áp suất ở nhiệt độ cao hơn điểm sôi.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, được thực hiện trong isopropyl axetat hoặc trong isopropyl axetat và nước ở nhiệt độ 55 – 75 °C, tốt hơn là ở 60 – 70 °C, tốt nhất là ở 65 °C.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, được thực hiện trong etyl axetat hoặc trong etyl axetat và nước ở nhiệt độ 45 – 65 °C, tốt hơn là ở 50 – 60°C, tốt nhất là ở 55°C.

Cụ thể là, nếu phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), tốt hơn là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin, với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), tốt hơn là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic, được thực hiện trong hỗn hợp gồm etyl axetat và nước, etyl axetat đã nêu và nước đã nêu được khuấy, đặc biệt là được khuấy mạnh. Tốt hơn là etyl axetat và nước được khuấy trong điều kiện đảm bảo rằng pha etyl axetat và pha nước được trộn một cách thích đáng.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa), đặc biệt là của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb), với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được thực hiện trong môi trường khí trơ, trong đó khí trơ này là nitơ hoặc argon, tốt hơn là nitơ.

1.1 Xử lý tiếp theo hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIf), (VIId) hoặc (VIIf/VIId)

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb), thu được từ phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa) với hợp chất trung gian có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), không được tách sau phản ứng này (“hợp chất trung gian thô có công thức (VIIa) hoặc (VIIb)” trong phần dưới đây) và/hoặc hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) không được tinh chế.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế hợp chất trung gian có công thức (VIIf/VIId), thu được từ phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXb) với hợp chất trung gian có công thức (IIIc), không được tách sau phản ứng này (“hợp chất trung gian thô có công thức (VIIf/VIId)” trong phần dưới đây) và/hoặc hợp chất trung gian có công thức (VIIf/VIId) không được tinh chế.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc có công thức

(VIIb). Hợp chất trung gian thô có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất có công thức (I), hoặc thành chất hỗ biến của nó có công thức (Ia), bằng cách loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất có công thức (VIIa) hoặc (VIIb).

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId). Hợp chất trung gian thô có công thức (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất có công thức (I), hoặc thành chất hỗ biến của nó có công thức (Ia), bằng cách loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất có công thức (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId), và sau phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb) với hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc) và trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId), dung môi hoặc hỗn hợp dung môi của phản ứng đã nêu được thay bằng một dung môi khác (“dung môi X” trong phần dưới đây), trong đó dung môi X bao gồm dung môi được chọn từ diclometan, etyl axetat, isopropyl axetat, tetrahydrofuran, 2-metyl-tetrahydrofuran, toluol, cloroform hoặc hỗn hợp của nó; và, tùy ý,

a) dung môi X được rửa bằng dung dịch nước của bazơ được chọn từ kali hydroxit, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, kali hydroxit, kali *tert*-butoxit, natri hydroxit, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri *tert*-butoxit, bari hydroxit, xesi cacbonat, trietylamin; tốt hơn là dung môi X được rửa bằng kali hydroxit; và, tùy ý,

b) dung môi X được xử lý bằng chất hấp phụ; tốt hơn là chất hấp phụ này là than hoạt tính; và tùy ý

c) chất hấp phụ, đặc biệt là than hoạt tính, được lọc;

đề thu được dung dịch chứa hợp chất có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) trong dung môi X.

Chất hấp phụ thích hợp, chẳng hạn như than hoạt tính (= cacbon hoạt tính), các oxit như các oxit của Al, Mg, Th, Ti, Zr và B, và hỗn hợp của chúng, axit silicic, axit boric, silicat như đất tảo diatomit, kieselguhr và silicagel; đất tẩy màu, đất florida, và đất sét như bentonit, montmorilonit và đất sét được xử lý bằng axit, nhựa, nhôm được hoạt hóa hoặc zeolit là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId), và sau khi phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb) với hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc) và trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId), dung môi hoặc hỗn hợp dung môi của phản ứng đã nêu, đặc biệt là etyl axetat cùng/không cùng với nước, hoặc isopropyl axetat cùng/không cùng với nước, được thay bằng một dung môi khác bao gồm diclometan; và, tùy ý,

a) dung dịch diclometan thu được được rửa bằng dung dịch nước của bazơ được chọn từ kali hydroxit, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, kali hydroxit, kali *tert*-butoxit, natri hydroxit, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri *tert*-butoxit, bari hydroxit, xesi cacbonat, trietylamin; tốt hơn là diclometan được rửa bằng kali hydroxit; và, tùy ý,

b) dung dịch diclometan thu được được xử lý bằng chất hấp phụ; tốt hơn là chất hấp phụ này là than hoạt tính; và tùy ý

c) chất hấp phụ, đặc biệt là than hoạt tính, được lọc;

Đề thu được dung dịch chứa hợp chất có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) trong diclometan.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước khi loại

bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId), và sau khi phản ứng của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) với pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc) và trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId), dung môi hoặc hỗn hợp dung môi của phản ứng đã nêu, đặc biệt là isopropyl axetat cùng/không cùng với nước hoặc etyl axetat cùng/không cùng với nước, được thay bằng một dung môi khác bao gồm diclometan; và,

a) dung dịch diclometan thu được được rửa bằng dung dịch nước của bazơ được chọn từ kali hydroxit, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, kali hydroxit, kali *tert*-butoxit, natri hydroxit, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri *tert*-butoxit, bari hydroxit, xesi cacbonat, trimetylamin, tốt hơn là diclometan được rửa bằng kali hydroxit; và/hoặc

b) dung dịch diclometan thu được được xử lý bằng chất hấp phụ; tốt hơn là chất hấp phụ này là than hoạt tính; và chất hấp phụ này được lọc;

để thu được dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId) trong diclometan (“dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId) trong diclometan” trong phần dưới đây).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId) hoặc (VIIc/VIIId) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId) hoặc (VIIc/VIIId), và sau khi phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb) với hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc) và trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId) hoặc (VIIc/VIIId), dung môi của phản ứng đã nêu, đặc biệt là etyl axetat cùng/không cùng với nước hoặc isopropyl axetat cùng/không cùng với nước, tốt hơn là etyl axetat và nước, được rửa bằng nước và/hoặc được xử lý bằng chất hấp phụ, được xác định ở trên, đặc biệt là với than hoạt tính, để thu được dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId) hoặc (VIIc/VIIId), đặc biệt là dung dịch đã được tinh chế trong etyl axetat hoặc isopropyl axetat (“dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức

(VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) trong ethyl axetat hoặc isopropyl axetat” trong phần dưới đây).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId), và sau khi phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXb) với hợp chất có công thức (IIIc) và trước khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId), dung môi của phản ứng đã nêu, đặc biệt là ethyl axetat cùng/không cùng với nước hoặc isopropyl axetat cùng/không cùng với nước, tốt hơn là ethyl axetat và nước, được rửa bằng nước và/hoặc được xử lý bằng chất hấp phụ, được xác định ở trên, đặc biệt là với than hoạt tính, để thu được dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId) (“dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId)”), đặc biệt là dung dịch chứa (VIIc/VIId) trong ethyl axetat hoặc trong isopropyl axetat (“dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId) trong ethyl axetat hoặc isopropyl axetat” trong phần dưới đây), tốt hơn là dung dịch chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId) trong ethyl axetat (“dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId) trong ethyl axetat” trong phần dưới đây).

1.2 Loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) để thu được hợp chất thô có công thức (I)

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, nhóm R^4 được loại bỏ ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc có công thức (VIIb) bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc có công thức (VIIb) phản ứng với axit, chẳng hạn như axit clohydric trong nước, axit clohydric trong nước với metanol, axit clohydric với metanol, axit clohydric trong nước với etanol, axit clohydric với etanol, axit clohydric trong nước với 1-propanol, axit clohydric với 1-propanol, axit clohydric trong nước với isopropanol, axit clohydric với isopropanol, axit clohydric trong nước với 1-butanol, axit clohydric với 1-butanol, axit clohydric trong nước với 2-butanol, axit clohydric với 2-butanol, axit sulfuric trong nước, axit metan sulfonic, axit p-toluensulfonic, axit triflo axetic hoặc axit phosphoric hoặc hỗn hợp gồm một

hoặc nhiều axit đã nêu (axit clohydric, axit sulfuric trong nước, axit metan sulfonic, axit p-toluensulfonic, axit triflo axetic và/hoặc axit phosphoric) với một hoặc nhiều rượu, như metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol. Tốt hơn là, axit bao gồm axit clohydric trong nước với metanol.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, nhóm R^4 được loại bỏ ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId), bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId), phản ứng với axit, như được xác định ở trên.

0,7 – 10 đương lượng phân tử gam axit có thể được sử dụng, tốt hơn là 1 – 7,5 đương lượng phân tử gam, tốt nhất là 1,5 – 5 đương lượng phân tử gam. Axit clohydric trong nước được ưu tiên, đặc biệt là axit clohydric trong nước với metanol hoặc axit clohydric trong nước với metanol với etyl axetat.

Đặc biệt là, khi loại bỏ nhóm R^4 theo phương pháp theo sáng chế, độ pH nhỏ hơn 3 ($pH < 3$), tốt hơn là nhỏ hơn 2 ($pH < 2$), tốt nhất là nhỏ hơn 1,5 ($pH < 1,5$).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) bằng axit trong dung môi, dung môi là dung môi proton hoặc không proton, chẳng hạn như metanol, etanol, propanol, butanol, diclometan, tetrahydrofuran (=THF), 2-metyl-tetrahydrofuran (=2-Me-THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, etyl axetat, isopropyl axetat; hoặc dung môi là hỗn hợp dung môi gồm (các) dung môi đã nêu tùy ý còn bao gồm nước. Dung môi được ưu tiên bao gồm diclometan, hỗn hợp dung môi được ưu tiên gồm diclometan với metanol, hoặc metanol với etyl axetat, hoặc metanol với etyl axetat và nước, hoặc metanol với isopropyl axetat hoặc metanol với isopropyl axetat và nước.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) axit được chọn từ nhóm gồm axit clohydric, axit clohydric trong nước, axit clohydric trong nước trong metanol, axit clohydric trong nước trong isopropanol, axit clohydric trong nước trong metanol và diclometan, và axit clohydric trong nước

trong metanol và etyl axetat.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId) axit là axit clohydric trong nước và hỗn hợp dung môi gồm diclometan và metanol, đặc biệt là diclometan, metanol và nước.

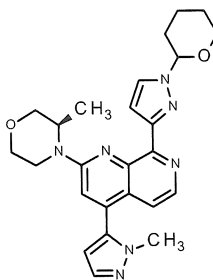
Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId) trong diclometan, được xác định trên đây, axit là axit clohydric trong nước và hỗn hợp dung môi gồm diclometan, metanol và nước.

Khi sử dụng axit clohydric trong nước trong metanol và diclometan, 1- 20 kg axit clohydric 1N trong nước trong 1 – 20 kg metanol và 1 – 20 kg diclometan được sử dụng trên một kg hợp chất có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId) hoặc (VIIc/VIIId). Tốt hơn là 5 – 15 kg axit clohydric 1N trong nước trong 2 – 15 kg metanol và 2 – 15 kg diclometan được sử dụng.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId) axit là axit clohydric trong nước và hỗn hợp dung môi gồm metanol với etyl axetat, hoặc metanol với isopropyl axetat, tốt hơn là hỗn hợp dung môi gồm metanol với etyl axetat và nước.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, khi loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi dung dịch đã được tinh chế chứa hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIIId) trong etyl axetat hoặc isopropyl axetat, được xác định trên đây, axit là axit clohydric trong nước, đặc biệt là axit clohydric 1N trong nước, và hỗn hợp dung môi gồm metanol với etyl axetat cùng/không cùng với nước, hoặc metanol với isopropyl axetat cùng/không cùng với nước, tốt hơn là hỗn hợp dung môi gồm metanol với etyl axetat và nước.

Việc sử dụng hỗn hợp dung môi bao gồm metanol là đặc biệt có lợi để ngăn ngừa sự tạo thành các sản phẩm phụ chẳng hạn như



Khi sử dụng axit clohydric trong nước trong metanol và etyl axetat, 1 – 20 kg axit clohydric 1N trong nước trong 1 – 20 kg metanol và 1 – 20 kg etyl axetat được sử dụng trên một kg hợp chất có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId). Tốt hơn là 5 – 15 kg axit clohydric 1N trong nước trong 2 – 15 kg metanol và 2 – 15 kg etyl axetat được sử dụng.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc có công thức (VIIb), tốt hơn là của hợp chất có công thức (VIIc) hoặc (VIId) hoặc của hỗn hợp gồm các hợp chất có công thức (VIIc) và (VIId), với axit được thực hiện ở nhiệt độ -10 - 40°C, tốt hơn là ở 0 – 30°C, tốt nhất là ở 10 – 25 °C. Thời gian phản ứng là 2 – 60 phút, tốt hơn là 2 – 30 phút, tốt nhất là 5 – 20 phút.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng để loại bỏ nhóm R⁴ ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) với axit được thực hiện trong môi trường khí trơ, trong đó khí trơ này là nitơ hoặc argon, tốt hơn là nitơ.

Ngay sau khi hoàn tất phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId) với axit, thu được hợp chất thô có công thức (I) (“hợp chất thô có công thức (I)” trong phần dưới đây).

Sau khi loại bỏ nhóm R⁴ ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIc/VIId) bằng axit clohydric trong nước trong hỗn hợp dung môi gồm diclometan, metanol và nước, hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong pha nước đã được axit hóa (trong phần dưới đây là “dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I)”), trong đó độ pH của dung dịch nước đã được axit hóa thu được nhỏ hơn 3 (độ pH <3), tốt hơn là nhỏ hơn 2 (độ pH <2), tốt nhất là nhỏ hơn 1,5 (độ pH <1,5).

Hợp chất thô có công thức (I) có thể được xử lý tiếp (phần 1.3) và/hoặc được kết tinh (phần 1.4).

1.3 Xử lý tiếp hợp chất thô có công thức (I)

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I),

a) dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I), được mô tả trên đây, được chiết một hoặc nhiều lần bằng dung môi A, được xác định dưới đây, và/hoặc được xử lý một hoặc nhiều lần bằng chất tẩy tạp Pd, được xác định dưới đây;

b) dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I) thu được từ bước a) trước đây được xử lý bằng dung môi A và bằng dung dịch nước của bazơ, được xác định dưới đây, để thu được hệ hai pha, trong đó pha nước của hệ hai pha đã nêu có độ pH >12;

c) pha nước được tách từ hệ hai pha đã nêu để thu được dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong dung môi A; và, tùy ý,

d) thay thế dung môi A của dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong dung môi A bằng dung môi B, được xác định dưới đây, để thu được dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong dung môi B.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I),

a) dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I), được mô tả trên đây, được chiết một hoặc nhiều lần bằng diclometan và/hoặc được xử lý một hoặc nhiều lần bằng chất tẩy tạp Pd, được xác định dưới đây;

b) dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I) thu được từ bước a) trước đây được xử lý bằng diclometan và bằng dung dịch nước của kali hydroxit, đặc biệt là bằng dung dịch nước kali hydroxit 5N, để thu được hệ hai pha, trong đó pha nước của hệ hai pha đã nêu có độ >12;

c) pha nước được tách từ said hệ hai pha để thu được dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong diclometan; và, tùy ý,

d) thay thế diclometan trong dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong diclometan bằng n-butanol để thu được dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong n-butanol.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi (“dung môi A” trong phần dưới đây), trong đó dung môi A bao gồm dung môi được chọn từ diclometan, etyl axetat, isopropyl axetat, tetrahydrofuran, 2-metyl-tetrahydrofuran, toluol, cloroform; hoặc trong hỗn hợp dung môi gồm một hoặc nhiều dung môi A đã nêu (“hỗn hợp dung môi A”); dung môi A được ưu tiên là diclometan.

Tốt hơn là dung môi A bao gồm dung môi hoặc hỗn hợp dung môi giống với dung môi/hỗn hợp dung môi mà được sử dụng cho phản ứng để loại bỏ nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId) hoặc (VIIc/VIId).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong diclometan.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi A được xử lý bằng dung dịch nước của bazơ được chọn từ kali hydroxit, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, kali hydroxit, kali *tert*-butoxit, natri hydroxit, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri *tert*-butoxit, bari hydroxit, xesi cacbonat, trietylamin; tốt hơn là diclometan được rửa bằng kali hydroxit. Tốt hơn là hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi A, đặc biệt là diclometan, được xử lý bằng kali hydroxit.

Đặc biệt là, khi xử lý hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi A, đặc biệt là trong diclometan, bằng dung dịch nước của bazơ, được xác định ở trên, độ pH lớn hơn 11 ($\text{pH} > 11$), tốt hơn là lớn hơn 12 ($\text{pH} > 12$), tốt nhất là độ pH = 12 – 14, đặc biệt là độ pH = 12,5 - 13,5.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi A, tốt hơn là được hòa tan trong diclometan, được xử lý bằng chất tẩy tạp paladi, được xác định

dưới đây.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi A, tốt hơn là được hòa tan trong diclometan, được xử lý bằng dung dịch nước của bazơ, được xác định ở trên, và sau đó được xử lý bằng chất tẩy tạp paladi, được xác định dưới đây.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi A, tốt hơn là được hòa tan trong diclometan, được xử lý bằng chất tẩy tạp paladi, được xác định dưới đây, và sau đó được xử lý bằng dung dịch nước của bazơ, được xác định ở trên.

Chất tẩy tạp paladi là chất phản ứng mà có thể được sử dụng để tách palad trong chất xúc tác paladi ra khỏi hợp chất thô có công thức (I). Các chất tẩy tạp paladi khác chẳng hạn như là các chất tẩy tạp khác được mô tả bởi Garret và Prasad (Advanced Synthesis & Catalysis (2004), 346 (8), 889-900 CODEN: ASCAF7; ISSN:1615-4150, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA). Các chất này bao gồm, chẳng hạn, trimercaptotriazin (TMT), TMT được liên kết polystyren, MP-TMT (nhựa trimercaptotriazin được liên kết polystyren lỗ xốp lớn được liên kết ngang ở mức độ cao), etylendiamin được liên kết polystyren, cacbon hoạt tính, hạt thủy tinh xốp, smopex (= sợi trên cơ sở polyetylen hoặc xenluloza chứa các mạch bên được ghép với các nhóm chức thích hợp để tạo phức với kim loại), phối tử liên kết polyme, và phối tử liên kết silic oxit.

Theo một phương án của sáng chế, chất tẩy tạp paladi được chọn từ nhóm gồm N-axetyl xystein, Quadrasil Mercaptopropyl (CAS Number 1225327-73-0) và Isolute Si-TMT (chất tẩy tạp Pd từ Biotage AB, Sweden, Part No. 9538-1000) chất tương đương liên kết silic oxit của 2,4,6-trimercaptotriazin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác của sáng chế, chất tẩy tạp paladi bao gồm hỗn hợp gồm N-axetyl xystein và Quadrasil Mercaptopropyl, gồm N-axetyl xystein và Isolute Si-TMT, hoặc gồm Isolute Si-TMT và Quadrasil Mercaptopropyl.

Chất tẩy tạp paladi được ưu tiên nhất bao gồm hỗn hợp gồm N-axetyl xystein, Quadrasil Mercaptopropyl và Isolute Si-TMT.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), dung môi A, được xác định ở trên, được thay bằng dung môi (“dung môi B” trong phần dưới đây) được chọn từ etanol, n-propanol, n-butanol, 2-butanol, isopropanol, tốt hơn là dung môi A được thay bằng n-butanol.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), diclometan (dung môi A) được thay bằng n-butanol (dung môi B).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I) dung môi A được thay bằng dung môi B sau khi xử lý dung môi A bằng chất tẩy tạp Pd, và/hoặc sau khi xử lý dung môi A bằng dung dịch chứa bazơ trong nước.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), diclometan được thay bằng n-butanol sau khi xử lý diclometan bằng chất tẩy tạp Pd và/hoặc sau khi xử lý diclometan bằng dung dịch chứa bazơ trong nước.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I) dung môi A được thay bằng dung môi B sau khi xử lý dung môi A bằng chất tẩy tạp Pd và/hoặc sau khi xử lý dung môi A bằng dung dịch nước của bazơ; và dung môi B sau đó được xử lý bằng chất tẩy tạp Pd.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), diclometan được thay bằng n-butanol sau khi xử lý diclometan bằng chất tẩy tạp Pd, và/hoặc sau khi xử lý diclometan bằng dung dịch chứa bazơ trong nước; và n-butanol sau đó được xử lý bằng chất tẩy tạp Pd.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), dung môi A được thay bằng dung môi B trước khi xử lý dung môi A bằng chất tẩy tạp Pd, và dung môi B sau đó được xử lý bằng chất tẩy tạp Pd.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), diclometan được thay bằng n-butanol trước khi xử lý diclometan bằng chất tẩy tạp Pd, và n-butanol sau đó được xử lý bằng chất tẩy tạp Pd.

1.4 Kết tinh hợp chất thô có công thức (I) để thu được dạng đa hình B của nó

Bước kết tinh tạo ra dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) (= Mod B) thông qua quy trình đơn giản và có thể tái tạo, mà có thể được đặc trưng, trước tiên, bởi sự chuyển đổi dung môi từ dung môi A thành dung môi B, và, thứ hai là, bằng bước kết tinh tiếp theo.

1.4.1 Chuyển đổi dung môi

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong dung môi A, tốt hơn là trong diclometan, được kết tinh trong dung môi B để thu được dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I).

Để kết tinh hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình B của nó, dung môi A trước tiên được thay bằng dung môi B (“chuyển đổi dung môi”). Vì vậy, theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), dung môi A, tốt hơn là diclometan, được thay bằng dung môi B, tốt hơn là n-butanol.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), dung môi A, tốt hơn là diclometan, được thay bằng dung môi B, tốt hơn là n-butanol, bằng cách, thứ nhất, trộn dung môi A và dung môi B; và, thứ hai, cất loại dung môi A ở áp suất tiêu chuẩn hoặc ở áp suất giảm.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), dung môi A được thay bằng dung môi B bằng cách, thứ nhất là, trộn dung môi A và dung môi B để tạo thành hỗn hợp đẳng phí; và, thứ hai là, tách dung môi A ra khỏi dung môi B bằng các phương pháp thông thường, đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, để thu được “hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong dung môi B”.

Theo một phương án khác “hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong dung môi B” được gia nhiệt để thu được “hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong dung môi B đã được gia nhiệt”. Đặc biệt là dung môi B được gia nhiệt đến nhiệt độ ít nhất 40°C, tốt hơn là đến nhiệt độ 60 - 120°C, tốt hơn là đến nhiệt độ 90 - 110°C để thu được “hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong dung môi B đã được gia nhiệt”.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất

có công thức (I), diclometan (dung môi A) được thay bằng n-butanol (dung môi B) bằng cách, thứ nhất là, trộn diclometan và n-butanol; và, thứ hai là, cất loại dung môi A.

Để cất loại diclometan, hỗn hợp gồm diclometan và n-butanol được gia nhiệt đến nhiệt độ ít nhất 60°C , đặc biệt là nhiệt độ bằng $60 - 120^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là nhiệt độ bằng $90 - 110^{\circ}\text{C}$ để thu được “hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong n-butanol đã được gia nhiệt”.

1.4.2 Kết tinh dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I)

Để thu được dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) đã được hòa tan trong dung môi B, đặc biệt là trong dung môi B đã được gia nhiệt, tốt hơn là trong n-butanol đã được gia nhiệt, được làm nguội.

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình B của hợp chất (I) được chỉ ra trên Fig 1.

Theo một phương án khác của sáng chế sau khi gia nhiệt, hỗn hợp gồm dung môi A và dung môi B và sau khi thay thế dung môi A, tốt hơn là diclometan, bằng dung môi B đã được gia nhiệt, tốt hơn là bằng n-butanol đã được gia nhiệt, dung môi B đã được gia nhiệt, tốt hơn là n-butanol đã được gia nhiệt, được làm lạnh xuống đến $0 - 30^{\circ}\text{C}$.

Cụm từ “sau khi thay thế dung môi A, tốt hơn là diclometan bằng dung môi B, tốt hơn là bằng n-butanol” đặc biệt có nghĩa là không có dung môi A, tốt hơn là không có diclometan, còn lại, khi dung môi B, tốt hơn là n-butanol được làm lạnh.

Theo một phương án khác của sáng chế, sau khi thay thế dung môi A, tốt hơn là diclometan, bằng dung môi B, tốt hơn là bằng n-butanol, dung môi B được gia nhiệt đến nhiệt độ ít nhất 60°C , đặc biệt là đến nhiệt độ bằng $60 - 120^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là nhiệt độ bằng $90 - 110^{\circ}\text{C}$, và sau đó được làm lạnh xuống đến $0 - 30^{\circ}\text{C}$.

Tốt hơn là, dung môi B trong bước thứ nhất được làm lạnh xuống đến $15 - 30^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là to $20 - 30^{\circ}\text{C}$, và trong bước thứ hai sau đó được làm lạnh tiếp xuống đến $0 - 5^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến $2 - 4^{\circ}\text{C}$.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), dung môi B được làm lạnh xuống đến $0 - 30^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến $20 - 30^{\circ}\text{C}$, trong khoảng 2 – 36 giờ, đặc biệt là trong khoảng 3 - 24 giờ, tốt hơn là trong khoảng 4 – 12 giờ, tốt nhất là trong khoảng 6 - 10 giờ.

Tốt hơn là thứ nhất là dung môi B, trong khoảng 2 – 36 giờ, đặc biệt là trong khoảng 3 - 24 giờ, tốt hơn là trong khoảng 4 – 12 giờ, tốt nhất là trong khoảng 6 - 10 giờ được làm lạnh từ nhiệt độ bằng $60 - 120^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là nhiệt độ bằng $90 - 110^{\circ}\text{C}$, đến nhiệt độ $15 - 30^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến $20 - 30^{\circ}\text{C}$, và thứ hai là, dung môi B sau đó được làm lạnh tiếp xuống đến $0 - 5^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến $2 - 4^{\circ}\text{C}$ và nhiệt độ được giữ không đổi trong ít nhất 0,5 giờ, đặc biệt là trong 0,5 - 12 giờ, tốt hơn là trong 1 - 8 giờ.

Tốt hơn là dung môi B,

a) thứ nhất là, trong khoảng 2 – 36 giờ, đặc biệt là trong khoảng 3 - 24 giờ, tốt hơn là trong khoảng 4 – 12 giờ, tốt nhất là trong khoảng 6 - 10 giờ được làm lạnh xuống đến $15 - 30^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến $20 - 30^{\circ}\text{C}$; và

b) thứ hai là, nhiệt độ của dung môi B được giữ không đổi trong ít nhất 0,5 giờ, đặc biệt là trong 1 - 12 giờ, tốt hơn là trong 1 - 8 giờ, tốt nhất là trong 1 - 2 giờ; và

c) thứ ba là, dung môi B trong khoảng 2 – 36 giờ, đặc biệt là trong khoảng 3 - 24 giờ, tốt hơn là trong khoảng 4 – 12 giờ, tốt nhất là trong khoảng 6 - 10 giờ được làm lạnh tiếp xuống đến $0 - 5^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến $2 - 4^{\circ}\text{C}$; và

d) thứ tư là, nhiệt độ của dung môi B được giữ không đổi trong ít nhất 0,5 giờ, đặc biệt là trong 0,5 - 12 giờ, tốt hơn là trong 0,5 - 8 giờ, tốt nhất là trong 0,5 - 2 giờ.

Theo một phương án khác, chẳng hạn để cải thiện hoạt động lọc của huyền phù, sau khi làm lạnh dung môi B, đặc biệt là làm lạnh xuống đến các nhiệt độ được xác định trên đây, dung môi B được gia nhiệt lại đến nhiệt độ ít nhất 40°C , tốt hơn là đến nhiệt độ $60 - 120^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến nhiệt độ $90 - 110^{\circ}\text{C}$ ở $60 - 100^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là trong khoảng thời gian 0,5 – 10 giờ, tốt hơn là trong 1 - 4 giờ, và sau đó được làm lạnh lại xuống đến $0 - 30^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là đến $20 - 30^{\circ}\text{C}$, trong khoảng 2 – 36 giờ, đặc biệt là trong khoảng 3 - 24 giờ, tốt hơn là trong khoảng 4 – 12 giờ, tốt nhất là trong khoảng 6

- 10 giờ.

Sự kết tinh hợp chất có công thức (I) trong dung môi B, tốt hơn là trong n-butanol, được thực hiện trong 2 – 10 kg, tốt hơn là 3 – 6 kg, tốt nhất là trong 3,5 – 5 kg dung môi B, tốt hơn là n-butanol trên một kg hợp chất có công thức (I).

Sau khi làm lạnh dung môi B, đặc biệt là theo quy trình làm lạnh được mô tả trên đây, thu được dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, tinh thể của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) được phân lập, đặc biệt là chúng được phân lập bằng cách lọc.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, các tinh thể đã phân lập của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế tiếp bằng cách hòa tan tinh thể đã phân lập của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) trong dung môi A, tốt hơn là trong diclometan, và bằng cách lặp lại một hoặc nhiều lần, đặc biệt là một lần, sự chuyển đổi dung môi được mô tả trong phần 1.4.1 và/hoặc bằng cách lặp lại một hoặc nhiều lần, đặc biệt là một lần, sự kết tinh dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong phần 1.4.2.

Dạng đa hình B đã được phân lập của hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế tiếp, đặc biệt là nó có thể được rửa với 1 - 10 kg, đặc biệt là với 1 – 7 kg, tốt hơn là với 1 – 3 kg n-butanol, tốt hơn là với n-butanol lạnh có nhiệt độ bằng $-5 - 10^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là nhiệt độ bằng $-3^{\circ} - 5^{\circ}\text{C}$ trên một kg dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I).

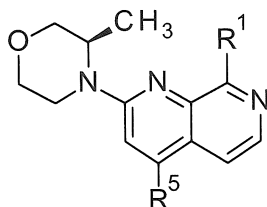
Dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) có thể được làm khô ở $35 - 75^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở $50 - 75^{\circ}\text{C}$, tốt nhất là ở $40 - 60^{\circ}\text{C}$.

Dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) có thể được làm khô trong điều kiện chân không ở $20 - 100$ mbar, tốt hơn là ở $30 - 50$ mbar, và trong điều kiện chân không ở $20 - 100$ mbar, tốt hơn là ở $30 - 50$ mbar và, ở nhiệt độ $35 - 75^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là trong điều kiện chân không ở $20 - 100$ mbar, tốt hơn là ở $30 - 50$ mbar và ở $50 - 75^{\circ}\text{C}$, tốt nhất là trong điều kiện chân không ở $20 - 100$ mbar, tốt hơn là ở $30 - 50$ mbar và ở $40 - 60^{\circ}\text{C}$.

Quá trình kết tinh để thu được dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) là cực kỳ hiệu quả về độ tinh khiết của hợp chất có công thức (I).

2. Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb) bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) phản ứng với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb)

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



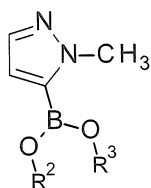
(VIIIa),

trong đó

R¹ là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy; và

R⁵ là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất có công thức (VIa)



(VIa),

trong đó

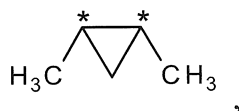
R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, trong đó nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu tùy ý được thế một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ metyl và etyl;

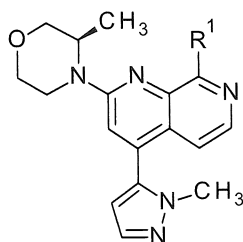
hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm



trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (IXa)



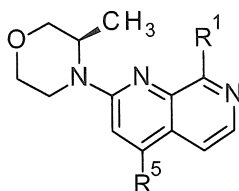
(IXa),

trong đó R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy,

[(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I), phương pháp này còn bao gồm (trước phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb) với hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb) hoặc (IIIc)) bước

(a) cho hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



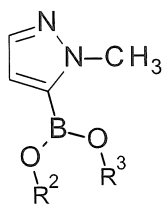
(VIIIa),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy; và

R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất có công thức (VIa)



(VIa),

trong đó

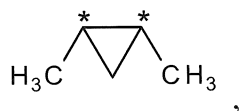
R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, trong đó nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu tùy ý được thế một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ methyl và ethyl;

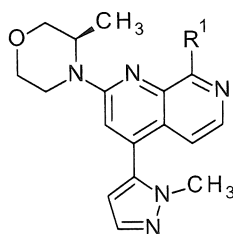
hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm



trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (IXa)



(IXa),

trong đó R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy,

[(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R¹ của hợp chất có công thức (VIIIa) là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R¹ của hợp chất có công thức (IXa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R¹ của hợp chất có công thức (VIIIa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy và (p-toluensulfonyl)oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R⁵ của hợp chất có công thức (VIIIa) là nguyên tử clo, brom hoặc iot.

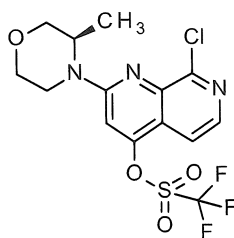
Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R⁵ của hợp chất có công thức (IXa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, R⁵ của hợp chất có công thức (VIIIa) là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R¹ của hợp chất có công thức (VIIIa) là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo, và R⁵ là nhóm

được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (methylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy, tốt hơn là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy.

Hợp chất có công thức (VIIIa), trong đó R^1 là nguyên tử clo và trong đó R^5 là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy, là (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat, là hợp chất được ưu tiên có công thức (VIIIb):



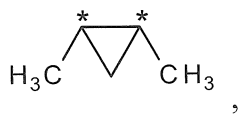
(VIIIb).

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (VIa) độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl, tốt hơn là nhóm methyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (VIa) cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, trong đó nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu tùy ý được thể một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ methyl và etyl.

Nếu R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (VIa) cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, nhóm $-CH_2-CH_2-$ đã nêu hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu cùng với nguyên tử bo và nguyên tử oxy mà nhóm này gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 và R^3 của hợp chất có công thức (VIa) cùng nhau là nhóm



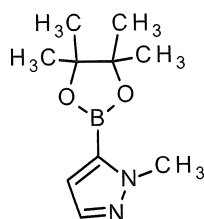
trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² và R³ của hợp chất có công thức (VIa) cùng nhau là nhóm -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- hoặc nhóm -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, R² và R³ của hợp chất có công thức (VIa) cùng nhau là nhóm -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (VIa) là axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (VIa) pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (có công thức VIb):



(VIb).

Hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb) sẵn có trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (VIIIa) là (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb) và hợp chất có công thức (VIa) là pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) được cho phản ứng với 0,7 - 2,0 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (VIa), tốt hơn là với 0,8 - 1,5 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (VIa), tốt nhất là với 0,9 - 1,2 đương lượng phân tử gam của

hợp chất có công thức (VIa).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (VIIIb) được cho phản ứng với 0,7 - 2,0 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (VIb), tốt hơn là với 0,8 - 1,5 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (VIb), tốt nhất là với 0,9 - 1,2 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (VIb).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được hòa tan trong dung môi, chẳng hạn trong isopropylaxetat, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, dioxan, N,N-dimetylformamit (=DMF), 1,2-dimetoxyetan (=DME), tetrahydrofuran (=THF), 2-metyl-tetrahydrofuran (=2-Me-THF) hoặc isopropanol.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là pinacol ester của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được hòa tan trong isopropyl axetat hoặc etyl axetat, tốt nhất là etyl axetat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) được hòa tan trong dung môi, chẳng hạn trong isopropylaxetat, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, dioxan, N,N-dimetylformamit (=DMF), 1,2-dimetoxyetan (=DME), tetrahydrofuran (=THF), 2-metyl-tetrahydrofuran (=2-Me-THF) hoặc isopropanol.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là (VIIIa), được hòa tan trong isopropyl axetat hoặc etyl axetat, tốt nhất là etyl axetat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện trong dung môi hữu cơ bao gồm dung môi, được chọn từ nhóm gồm isopropyl axetat, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan,

dimethylformamit, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran và isopropanol; hoặc trong hỗn hợp dung môi gồm một hoặc nhiều dung môi hữu cơ đã nêu và nước.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện trong dung môi gồm etyl axetat hoặc isopropyl axetat hoặc trong hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat và nước hoặc isopropyl axetat và nước, tốt nhất là hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat và nước.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện trong 1 - 12 giờ, đặc biệt là trong 1 - 5 giờ, tốt hơn là trong 1 - 3 giờ, tốt nhất là trong 60 - 90 phút.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện với sự có mặt của hệ chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như chất xúc tác paladi.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, chất xúc tác paladi được chọn từ nhóm gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II), paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua, diclobis(trixyclohexylphosphin)-paladi(II), (2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl] paladi(II)clorua, clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II), tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0), bis[tris(2-metylphenyl)phosphin]-paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0).

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, chất xúc tác paladi là [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện với sự có mặt của 0,001- 0,1 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là của 0,005 - 0,05 đương lượng phân tử gam, tốt nhất là của 0,0 - 0,03 đương lượng phân tử gam của chất xúc tác paladi, tốt hơn là của [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Các bazơ như kali phosphat, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, bari hydroxit, bari cacbonat, xesi cacbonat hoặc lithi cacbonat có thể được sử dụng. Kali cacbonat hoặc kali hydro cacbonat được ưu tiên, tốt nhất là kali hydro cacbonat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện với sự có mặt của 1 - 15 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là của 2 - 8 đương lượng phân tử gam, tốt nhất là của 3 - 5 hoặc 3,5 - 4,5 đương lượng phân tử gam của bazơ.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-

5-boronic (VIb), được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện trong điều kiện áp suất ở nhiệt độ cao hơn điểm sôi.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện trong isopropyl axetat hoặc trong isopropyl axetat và nước ở nhiệt độ 35 – 75°C, tốt hơn là ở 40 – 60°C, tốt nhất là ở 45 - 55°C.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện trong etyl axetat hoặc trong etyl axetat và nước, tốt hơn là trong etyl axetat và nước, ở nhiệt độ 30 – 60°C, tốt hơn là ở 35 – 50°C, tốt nhất là ở 38 - 45°C.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được thực hiện trong môi trường khí trơ, trong đó khí trơ này là nitơ hoặc argon, tốt hơn là nitơ.

2.1 Xử lý tiếp theo hợp chất thô có công thức (IXa) hoặc (IXb) và kết tinh hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb)

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp

chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb), đặc biệt là của (R)-8-clo-2-(3-methylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb), với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb), đặc biệt là với pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi, đặc biệt là etyl axetat cùng/không cùng với nước, hoặc isopropyl axetat cùng/không cùng với nước, tùy ý được

a) rửa bằng dung dịch nước của bazơ được chọn từ kali hydroxit, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, kali hydroxit, kali *tert*-butoxit, natri hydroxit, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri *tert*-butoxit, bari hydroxit, xesi cacbonat, trietylamin; tốt hơn là với kali hydroxit; và/hoặc, tùy ý,

b) được rửa bằng nước; và/hoặc, tùy ý

c) được xử lý bằng chất hấp phụ; tốt hơn là chất hấp phụ là than hoạt tính; và/hoặc tùy ý

d) chất hấp phụ, đặc biệt là than hoạt tính, được lọc;

để thu được dung dịch chứa hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi đã nêu, tốt hơn là dung dịch chứa hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) trong etyl axetat hoặc trong isopropyl axetat, tốt nhất là trong etyl axetat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, dung môi hoặc hỗn hợp dung môi của dung dịch chứa hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) đã nêu, tốt hơn là etyl axetat hoặc isopropyl axetat, tốt nhất là etyl axetat, được thay bằng một dung môi khác (dung môi C trong phần dưới đây). Dung môi C bao gồm dung môi được chọn từ metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, 2-butanol, isopropanol, tốt hơn là dung môi được thay bằng isopropanol.

Bước kết tinh hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) tốt hơn là được thực hiện trong dung môi C, tốt hơn là trong isopropanol.

Bước kết tinh hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) trong dung môi C, tốt hơn là trong isopropanol, được thực hiện trong 2 – 20 kg, tốt hơn là trong 2,5 – 10 kg, tốt nhất là trong 2,5 – 6 kg dung môi C, tốt hơn là isopropanol trên một kg hợp chất

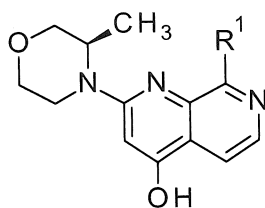
có công thức (IXa) hoặc (IXb), và sau đó có thể được tách.

Hợp chất đã tách có công thức (IXa) hoặc (IXb) có thể được làm khô ở 35 - 75 °C, tốt hơn là ở 40 - 65 °C, tốt nhất là ở 45 - 55 °C.

Hợp chất đã được tách có công thức (IXa) hoặc (IXb) có thể được làm khô trong điều kiện chân không ở 20 - 100 mbar, tốt hơn là ở 30 - 50 mbar, và trong điều kiện chân không ở 20 - 100 mbar, tốt hơn là ở 30 - 50 mbar và, ở nhiệt độ 35 - 75 °C, tốt hơn là trong điều kiện chân không ở 20 - 100 mbar, tốt hơn là ở 30 - 50 mbar và ở 50 - 75 °C, tốt nhất là trong điều kiện chân không ở 20 - 100 mbar, tốt hơn là ở 30 - 50 mbar và ở 40 - 60 °C.

3. Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) bắt đầu từ hợp chất có công thức (II) hoặc (IIa)

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế hợp chất có công thức (VIIIa) bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức (II)



(II),

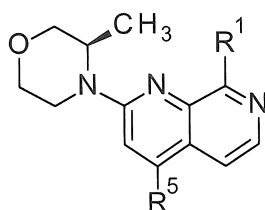
trong đó

R¹ là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất được chọn từ N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, p-toluensulfonyl clorua,

nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua, 2-nitrobenzenesulfonyl clorua, 4-isopropylbenzenesulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl clorua, 2-mesitylsulfonyl clorua (=2,4,6-trimetylbenzenesulfonyl clorua), 4-*tert*-butylbenzenesulfonyl clorua và 4-metoxybenzenesulfonyl clorua;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



(VIIIa),

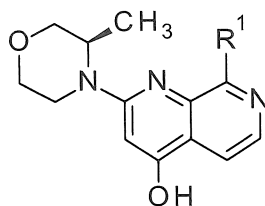
trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I) phương pháp này còn bao gồm (trước khi phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) với hợp chất có công thức (VIa) hoặc (VIb))

bước cho hợp chất trung gian có công thức (II)



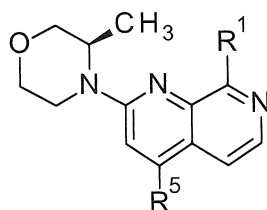
(II),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphephenyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất được chọn từ N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, p-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua, 2-nitrobenzenesulfonyl clorua, 4-isopropylbenzenesulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl clorua, 2-mesitylensulfonyl clorua (=2,4,6-trimetylbenzenesulfonyl clorua), 4-*tert*-butylbenzenesulfonyl clorua và 4-metoxyphephenyl clorua;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



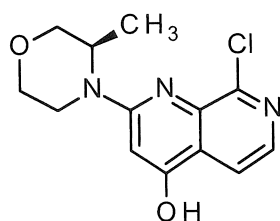
(VIIIa),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropyl-phenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)-sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)-sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (II) là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo. Hợp chất có công thức (II), trong đó R^1 là nguyên tử clo là hợp chất có công thức (IIa) được ưu tiên (= (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol):



(IIa)

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (II) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropyl-phenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)-

sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (II) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy và (p-toluensulfonyl)oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (VIIIa) là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (VIIIa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (VIIIa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy và (p-toluensulfonyl)oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^5 của hợp chất có công thức (VIIIa) là nguyên tử clo, brom hoặc iot.

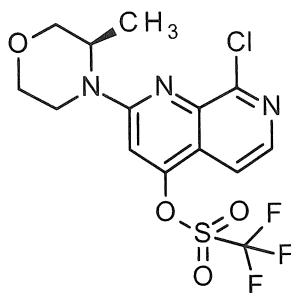
Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^5 của hợp chất có công thức (IXa) là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, R^5 của hợp chất có công thức (VIIIa) là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, R^1 của hợp chất có công thức (VIIIa) là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo, và R^5 là nhóm

được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy, tốt hơn là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy.

Hợp chất có công thức (VIIIa), trong đó R¹ là nguyên tử clo và trong đó R⁵ là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy, là (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat, là hợp chất được ưu tiên có công thức (VIIIb):



(VIIIb).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (II) là (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol (IIa) và hợp chất có công thức (VIIIa) là (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (II), tốt hơn là hợp chất có công thức (IIa), được cho phản ứng với 0,8 - 2,0, tốt hơn là với 0,9 - 1,7, tốt nhất là với 1,0 - 1,5 đương lượng phân tử gam của hợp chất được chọn từ N-phenyl-bis(triflometansulfonimide, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, p-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua, 2-nitrobenzenesulfonyl clorua, 4-isopropylbenzenesulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl clorua, 2-mesitylensulfonyl clorua (=2,4,6-trimetylbenzenesulfonyl clorua), 4-*tert*-

butylbenzensulfonyl clorua và 4-metoxybenzensulfonyl clorua.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (IIa) được cho phản ứng với 0,8 - 2,0, tốt hơn là với 0,9 - 1,7, tốt nhất là với 1,0 - 1,5 đương lượng phân tử gam của triflometansulfonic anhydrit hoặc N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, tốt nhất là với 0,8 - 2,0, tốt hơn là với 0,9 - 1,7, tốt nhất là với 1,0 - 1,5 đương lượng phân tử gam triflometansulfonic anhydrit.

Theo một phương án khác của phương pháp này, phản ứng nêu trên được thực hiện trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, pyridin, etylaxetat, isopropylaxetat, axetonitril, 2-metyl-tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, axeton, 2-butanon, butyl axetat, xyclopentyl metyl ete, metyl tert.-butylete, toluen, propionitril, clobenzen, anisol, cloroform, dung môi được ưu tiên là diclometan.

4 - 20 kg dung môi, tốt hơn là 6 - 15 kg dung môi, tốt nhất là 7 - 9 kg dung môi, tốt hơn là diclometan, được sử dụng trên một kg hợp chất có công thức (II) hoặc (IIa).

Theo một phương án khác, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (II) với hợp chất được chọn từ N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, p-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua, 2-nitrobenzenesulfonyl clorua, 4-isopropylbenzenesulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl clorua, 2-mesitylensulfonyl clorua (=2,4,6-trimetylbenzenesulfonyl clorua), 4-tert-butylbenzenesulfonyl clorua and 4-metoxybenzenesulfonyl clorua, tốt hơn là với triflometansulfonic anhydrit hoặc N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, được thực hiện với sự có mặt của bazơ, đặc biệt là của bazơ hữu cơ hoặc của bazơ vô cơ hoặc của hỗn hợp gồm một hoặc nhiều bazơ hữu cơ với một hoặc nhiều bazơ vô cơ.

Các bazơ hữu cơ như pyridin, *N,N*-dietyletanamin (= trietylamin), *N,N*-di(propan-2-yl)propan-2-amin (= triisopropylamin), *N,N*-dibutylbutan-1-amin (= tributylamin), 2,6-dimetylpyridin (= 2,6 lutidin), *N*-etyl-*N*-(propan-2-yl)propan-2-

amin (= *N,N*-diisopropyletylamin hoặc bazơ Huenig), *N*-metyl morpholin có thể được sử dụng cho phản ứng nêu trên. Các bazơ được ưu tiên là *N,N*-dietyletanamin (=trietylamin) và pyridin, tốt nhất là pyridin.

Việc sử dụng pyridin đặc biệt có lợi để tránh sự mất màu không mong muốn của hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb).

Các bazơ vô cơ, mà có thể được sử dụng cho phản ứng nêu trên, chẳng hạn là kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, canxi hydro cacbonat, hoặc xesi cacbonat.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (II), tốt hơn là hợp chất có công thức (IIa), được cho phản ứng với hợp chất được chọn từ *N*-phenyl-bis(triflometansulfonimit, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, *p*-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua, 2-nitrobenzenesulfonyl clorua, 4-isopropylbenzenesulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl clorua, 2-mesitylsulfonyl clorua (=2,4,6-trimetylbenzenesulfonyl clorua), 4-*tert*-butylbenzenesulfonyl clorua và 4-metoxybenzenesulfonyl clorua, tốt hơn là với triflometansulfonic anhydrit hoặc *N*-phenyl-bis(triflometansulfonimit, với sự có mặt của 0,7 – 4,0, tốt hơn là của 0,9 – 3,0, tốt nhất là của 1,0 – 2,0 đương lượng phân tử gam của bazơ, tốt hơn là của *N,N*-dietyletanamin hoặc pyridin, tốt nhất là của pyridin.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (II), tốt hơn là hợp chất có công thức (IIa), được cho phản ứng với triflometansulfonic anhydrit với sự có mặt của 0,7 – 4,0, tốt hơn là của 0,9 – 3,0, tốt nhất là với 1,0 – 2,0 đương lượng phân tử gam của pyridin.

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (II) với hợp chất được chọn từ *N*-phenyl-bis(triflometansulfonimit, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, *p*-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua,

2-nitrobenzensulfonyl clorua, 4-isopropylbenzensulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl clorua, 2-mesitylsulfonyl clorua (=2,4,6-trimethylbenzensulfonyl clorua), 4-*tert*-butylbenzensulfonyl clorua và 4-metoxybenzensulfonyl clorua, tốt hơn là với triflometansulfonic anhydrit hoặc N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, được thực hiện ở nhiệt độ -30 – 30°C, tốt hơn là -20 – 20°C, tốt nhất là ở -15 đến 0°C. Thời gian phản ứng có thể là 1 đến 24 giờ, thời gian được ưu tiên là 1 - 4 giờ.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hợp chất trung gian có công thức (II), tốt hơn là hợp chất có công thức (IIa), được cho phản ứng với triflometansulfonic anhydrit với sự có mặt của 0,7 – 4,0, tốt hơn là của 0,9 – 3,0, tốt nhất là với 1,0 – 2,0 đương lượng phân tử gam của pyridin ở nhiệt độ -30 – 30°C, tốt hơn là ở -20 – 5°C, tốt nhất là ở -15 đến -5°C. Thời gian phản ứng có thể là 1 đến 24 giờ, thời gian được ưu tiên là 1 - 4 giờ.

3.1 Xử lý tiếp hợp chất thô có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) và kết tinh hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb)

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (II) với hợp chất được chọn từ N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, p-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzensulfonyl clorua, 2-nitrobenzensulfonyl clorua, 4-isopropylbenzensulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl clorua, 2-mesitylsulfonyl clorua (=2,4,6-trimethylbenzensulfonyl clorua), 4-*tert*-butylbenzensulfonyl clorua và 4-metoxybenzensulfonyl clorua, tốt hơn là với triflometansulfonic anhydrit hoặc N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi, đặc biệt là diclometan, tùy ý

- a) được rửa bằng nước; và/hoặc, tùy ý
- b) được rửa bằng dung dịch nước của bazơ được chọn từ kali hydroxit, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, kali hydroxit, kali *tert*-butoxit, natri hydroxit, natri phosphat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri *tert*-butoxit, bari hydroxit, xesi cacbonat,

triethylamin; tốt hơn là với dung dịch nước kali cacbonat; và/hoặc, tùy ý,

- c) sau khi rửa bằng dung dịch nước của bazơ, được rửa lại bằng nước;
- d) được xử lý bằng chất hấp phụ; tốt hơn là chất hấp phụ này là than hoạt tính; và/hoặc tùy ý
- e) chất hấp phụ, đặc biệt là than hoạt tính, được lọc;

để thu được dung dịch chứa hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi đã nêu, tốt hơn là dung dịch chứa hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) trong diclometan.

Trình tự của bước xử lý tiếp theo hợp chất thô có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) theo các bước a) (rửa bằng nước), b) (rửa bằng dung dịch nước của bazơ), c) (rửa bằng nước sau khi rửa bằng dung dịch nước của bazơ), d) (xử lý bằng chất hấp phụ) và/hoặc e) (lọc chất hấp phụ), như được mô tả trên đây, có thể được thay đổi. Chẳng hạn các bước d) và e) có thể được thực hiện trước các bước a), b) và c).

Theo một phương án khác của phương pháp theo sáng chế, dung môi hoặc hỗn hợp dung môi của dung dịch chứa hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) đã nêu, tốt hơn là diclometan, được thay bằng một dung môi khác (dung môi D trong phần dưới đây). Dung môi D bao gồm dung môi được chọn từ metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, 2-butanol, isopropanol, tốt hơn là dung môi được thay bằng isopropanol.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (II) với hợp chất được chọn từ N-phenyl-bis(triflometansulfonimide, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, p-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua, 2-nitrobenzenesulfonyl clorua, 4-isopropylbenzenesulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl clorua, 2-mesitylsulfonyl clorua (=2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl clorua), 4-*tert*-butylbenzenesulfonyl clorua và 4-metoxibenzenesulfonyl clorua được thực hiện trong môi trường khí trơ, trong đó khí trơ này là nitơ hoặc argon, tốt hơn là nitơ.

Bước kết tinh hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) tốt hơn là được thực

hiện trong dung môi D, tốt hơn là trong isopropanol.

2 – 6 kg dung môi hữu cơ, tốt hơn là 3 – 5 kg dung môi hữu cơ, tốt nhất là 3 – 4 kg dung môi hữu cơ, tốt hơn là của isopropanol, được sử dụng trên một kg hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb).

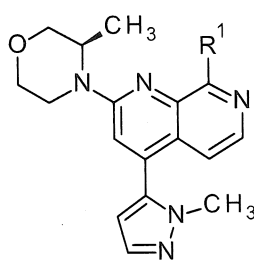
Sản phẩm có thể chẳng hạn được phân lập bằng cách lọc hoặc bằng cách ly tâm. Nó có thể được làm khô ở 25 - 60°C, tốt hơn là ở 40 – 50°C. Nó có thể được làm khô trong 1 - 24 giờ, tốt hơn là 8 - 15 giờ, tốt nhất là 10 – 14 giờ.

Bước xử lý hợp chất thô có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) và bước kết tinh nó tiếp theo từ isopropanol tạo ra hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) với độ tinh khiết cao và trong 64 - 87,7% hiệu suất theo lý thuyết, mà không sử dụng bất kỳ bước tinh chế bằng sắc ký nào.

Phản ứng để thu được hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb) có thể được thực hiện ở quy mô lớn hơn (chẳng hạn quy mô nhiều kg). Độ tinh khiết của sản phẩm thu được là rất cao (chẳng hạn > 98 % (UHPLC, % diện tích)).

4. Các hợp chất trung gian có công thức (IXa) hoặc (IXb)

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có công thức (IXa)



(IXa),

trong đó

R¹ là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)-

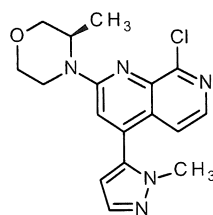
sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxypheyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (IXa), trong đó R¹ là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (IXa), trong đó R¹ là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxypheyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (IXa), trong đó R¹ là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy và (p-toluensulfonyl)oxy.

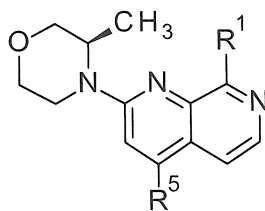
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IXb):



(IXb).

5. Các hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb)

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



(VIIIa),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy; và

R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^1 là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^1 là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy, và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^1 là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy và (p-toluensulfonyl)oxy.

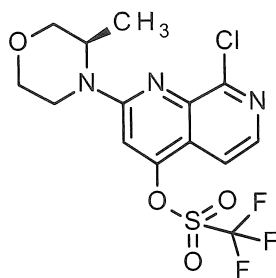
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^5 là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^1 là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo, và trong đó R^5 là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy, tốt hơn là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy.

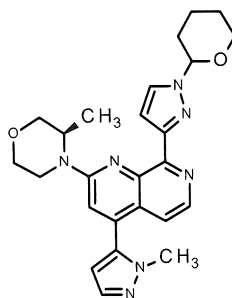
Tốt nhất là theo một phương án sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian có công thức (VIIIa), trong đó R^1 là nguyên tử clo và trong đó R^5 là nhóm [(triflometyl)sulfonyl]oxy, để thu được hợp chất có công thức (VIIIb) (= (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat):



(VIIIb).

6. Dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với độ tinh khiết cao

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) được mô tả trong WO2016020320A1 tạo ra dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I). Tuy nhiên, một số nỗ lực nhằm mở rộng quy mô phương pháp này để thu được dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với cấp độ tinh khiết, mà có thể chấp nhận được để dùng trong dược phẩm, đã không thành công. Ngoài ra, khi cố gắng mở rộng quy mô của phương pháp được mô tả trong WO2016020320A1, sản phẩm thu được là hợp chất có công thức (I) chứa nhiều hơn 0,15% một hoặc nhiều sản phẩm phụ, chẳng hạn nó chứa nhiều hơn 0,15% hợp chất sau đây:



Ngược lại, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế này tạo ra dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với cấp độ tinh khiết cao một cách thích đáng. Độ tinh khiết của các mẻ thu được (trong phòng thí nghiệm, phòng thí nghiệm cỡ kg và xưởng thực nghiệm) là rất cao. Tất cả các sản phẩm phụ riêng rẽ là đã biết và được mô tả đặc trưng và độc tố học. Paladi (Pd) trong dược chất thành phẩm được phát hiện thường < 10 ppm. Tương tự bo (B) cũng nhỏ hơn 10 ppm.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I), mà có thể thu được bằng phương pháp điều chế hợp chất có công

thức (I) theo sáng chế, đặc biệt là bằng phương pháp xử lý như được mô tả trong phần 1.3. (“Bước xử lý tiếp hợp chất thô có công thức (I)”) kết hợp với phương pháp kết tinh được mô tả trong phần 1.4. (“Kết tinh hợp chất thô có công thức (I) để thu được dạng đa hình B của nó”).

Theo một phương án khác, dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được đặc trưng bởi độ tinh khiết ít nhất là 99,6% (= % diện tích), đặc biệt là ít nhất 99,7% (= % diện tích), tốt hơn là ít nhất 99,8% (= % diện tích), tốt nhất là ít nhất 99,9% (= % diện tích) được xác định bởi UHPLC.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) (=2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridin), mà được đặc trưng bởi độ tinh khiết ít nhất 99,6% (= % diện tích) đặc biệt là của ít nhất 99,7% (= % diện tích), tốt hơn là của ít nhất 99,8% (= % diện tích), tốt nhất là ít nhất 99,9% (= % diện tích) được xác định bởi UHPLC.

Độ tinh khiết của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) được xác định bởi UHPLC, tốt hơn là bởi phương pháp được mô tả trong Experimental Section – General Part (“UHPLC - phương pháp xác định độ tinh khiết hóa học và thử nghiệm hợp chất có công thức (I)”).

Độ tinh khiết theo “% diện tích” được tính là tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh UHPLC giữa đỉnh UHPLC của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với diện tích tổng của tất cả các đỉnh UHPLC.

Dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) còn được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD), biểu hiện ít nhất 3, đặc biệt là ít nhất 5, tốt hơn là ít nhất 7, tốt hơn nữa là ít nhất 10, tốt nhất là ít nhất 12 trong số các góc phản xạ sau đây, được nêu ở dạng các giá trị 2θ : 8,3, 9,3, 13,8, 14,0, 18,0, 18,7, 19,6, 19,9, 20,1, 22,1, 23,9, 27,4.

Theo một phương án khác, dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) còn được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các góc phản xạ sau đây, được nêu ở dạng các giá trị 2θ : 8,3, 18,0, 19,9.

Theo một phương án khác, dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) còn được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các góc phản xạ sau đây,

được nêu ở dạng các giá trị 2Θ : 8,3, 9,3, 18,0, 19,9, 20,1.

Theo một phương án khác, dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) còn được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các góc phản xạ sau đây, được nêu ở dạng các giá trị 2Θ : 8,3, 9,3, 13,8, 14,0, 18,0, 19,9, 20,1.

Theo một phương án khác, dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) còn được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản như được chỉ ra trên Fig. 1.

Theo một phương án khác, dạng B của hợp chất có công thức (I) được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được mô tả trong bảng A1 (xem Experimental Section – General Part).

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I), được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các góc phản xạ được xác định trên đây, được nêu dưới dạng các giá trị 2Θ , và còn được đặc trưng bởi độ tinh khiết ít nhất 99,6% (= % diện tích), đặc biệt là của ít nhất 99,7% (= % diện tích), tốt hơn là của ít nhất 99,8% (= % diện tích), tốt nhất là của ít nhất 99,9% (= % diện tích) được xác định bởi UHPLC.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I), được đặc trưng bởi độ tinh khiết ít nhất 99,6% (= % diện tích), đặc biệt là ít nhất 99,7% (= % diện tích), tốt hơn là ít nhất 99,8% (= % diện tích), tốt nhất là ít nhất 99,9% (= % diện tích) được xác định bởi UHPLC, trong đó dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) bao gồm

- a) ít hơn 15 mg bo được xác định bởi ICP-MS, tốt hơn là ít hơn 10 mg bo, trên một kg dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I); và/hoặc
- b) ít hơn 0,4 mg paladi được xác định bởi ICP-MS, tốt hơn là 0,3 mg paladi hoặc ít hơn 0,3 mg paladi; và/hoặc
- c) ít hơn 0,05% (= % diện tích) hợp chất có công thức (IXb) được xác định bởi UHPLC; và/hoặc
- d) ít hơn 0,05% (= % diện tích) hợp chất có công thức (VIb) được xác định

bởi UHPLC; và/hoặc

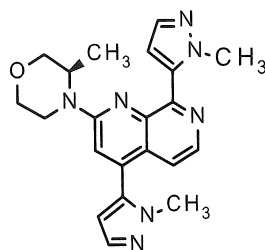
e) ít hơn 0,05% (= % diện tích) dihydropyran được xác định bởi UHPLC; và/hoặc

f) ít hơn 0,05% (= % diện tích) hợp chất có công thức (IIIc) được xác định bởi UHPLC; và/hoặc

g) ít hơn 0,05% (= % diện tích) pinacol được xác định bởi GC; và/hoặc

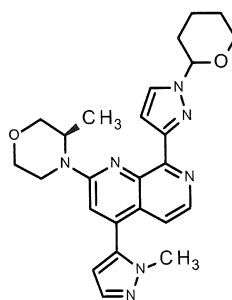
h) ít hơn 0,05% (= % diện tích) hợp chất có công thức (VIIc/VIIId) được xác định bởi UHPLC; và/hoặc

i) ít hơn 0,05% (= % diện tích) hợp chất có công thức



được xác định bởi UHPLC; và/hoặc

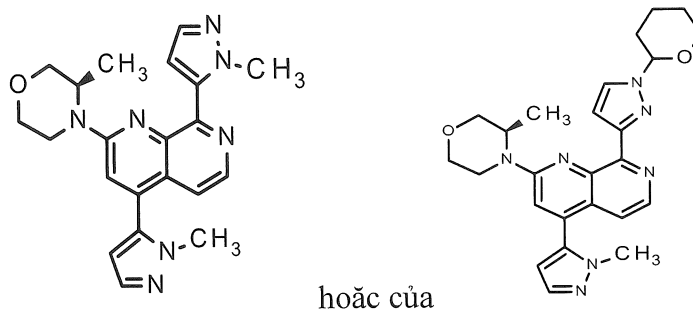
j) ít hơn 0,05% (= % diện tích) hợp chất có công thức



được xác định bởi UHPLC.

Hàm lượng bo và/hoặc paladi của hợp chất có công thức (I) được xác định bởi ICP-MS, tốt hơn là bởi phương pháp được mô tả trong Experimental Section – General Part (“ICP-MS - phương pháp xác định tổng số nguyên tố, bo, paladi, sắt, kali, natri”).

Hàm lượng của các hợp chất có công thức (IXb), (VIb), (IIIc), (VIIc/VIIId), dihydropyran,



được xác định bởi UHPLC, tốt hơn là bởi phương pháp được mô tả trong Experimental Section – General Part (“UHPLC - phương pháp xác định độ tinh khiết hóa học và thử nghiệm hợp chất có công thức (I)”).

Hàm lượng pinacol được xác định bởi GC, tốt hơn là bởi phương pháp được mô tả trong Experimental Section – General Part (“GC – phương pháp xác định pinacol”).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm dược phẩm, đặc biệt là thuốc, bao gồm dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, mà được đặc trưng bởi độ tinh khiết ít nhất 99,6% (= % diện tích) đặc biệt là ít nhất 99,7% (= % diện tích), tốt hơn là ít nhất 99,8% (= % diện tích), tốt nhất là ít nhất 99,9% (= % diện tích) được xác định bởi UHPLC, và một hoặc nhiều tá dược, đặc biệt là một hoặc nhiều tá dược thích hợp để dùng trong dược phẩm.

Các phương thức thông thường để bào chế dược phẩm như vậy ở dạng liều lượng thích hợp có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể có hoạt tính toàn thân và/hoặc cục bộ. Đối với mục đích này, nó có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ như theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường miệng má, đường trực tràng, đường âm đạo, đường da, đường qua da, đường kết mạc, đường tai hoặc đường cấy implant hoặc stent.

Đối với các đường dùng này, có thể dùng các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế dưới các dạng dùng thích hợp.

Để dùng theo đường uống, có thể phối chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế thành các dạng liều bào chế đã biết trong lĩnh vực để phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến, ví dụ như viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ với nguyên liệu bọc tan trong ruột hoặc để giải phóng có kiểm soát mà các nguyên liệu phủ này hòa tan chậm hoặc không hòa tan), viên nén phân hủy theo đường uống, dạng bao màng/viên nhện, bao màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, hạt nhỏ, bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch. Có thể kết hợp các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan vào trong các dạng liều bào chế.

Việc dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được thực hiện để tránh bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường trong động mạch, đường trong tim, đường trong ống sống hoặc ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm bước hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, đường dưới da, đường trong da, đường qua da hoặc đường trong phúc mạc). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa là các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng, ngoài các dạng khác.

Các ví dụ thích hợp để dùng theo các đường dùng khác là các dạng dược phẩm để dùng theo đường xông hít [ngoài những dạng khác, dạng bột xông hít, khí dung], nhỏ giọt ở mũi, dung dịch nhỏ mũi, phun xịt mũi; viên nén/bao màng/viên nhện/viên nang để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má; dạng đạn đặt; nhỏ mắt, mỡ bôi mắt, rửa mắt, đặt trong ổ mắt, nhỏ tai, phun xịt ở tai, bột dùng ở tai, rửa tai, tắm bông ngoáy tai; viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc khi dùng), huyền phù ưa béo, nhũ tương, mỡ bôi, kem bôi, các hệ trị liệu qua da (ví dụ như tắm dán), sữa, bột nhão, bột, bột tạo bụi, implant hoặc stent.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được kết hợp vào các dạng sử dụng nêu trên. Việc đưa vào này có thể được thực hiện theo cách đã biết bằng cách trộn với các tá dược được dùng thích hợp. Các tá dược được dùng bao gồm, ngoài những tá dược khác,

- chất độn và chất mang (ví dụ, xenluloza, xenluloza vi tinh thể (ví dụ như

Avicel®), lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat (ví dụ như Di-Cafos®)),

- nền mỡ (ví dụ mỡ bôi trơn, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, rượu từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho thuốc đạn (ví dụ polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo ở dạng rắn),
- dung môi (ví dụ nước, cồn, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, dầu, béo triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, polyetylen glycol ở dạng lỏng, parafin),
- các chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ, natri dodexyl sulfat), lecithin, phospholipit, rượu béo (ví dụ như Lanette®), các este của axit béo với sorbitan (ví dụ như Span®), các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (ví dụ như Tween®), các glyxerit của axit béo với polyoxyetylen (ví dụ như Cremophor®), các este của axit béo với polyoxetylen, các ete của rượu béo với polyoxyetylen, các este của axit béo với glyxerol, các poloxamer (ví dụ như Pluronic®),
- các chất đệm, axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin),
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- các chất hấp phụ (ví dụ, silic oxit có độ phân tán cao),
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc và/hoặc chất kết dính (ví dụ, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột, carbomer, axit polyacrylic, ví dụ như Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất gây rã (ví dụ, tinh bột biến tính, carboxymetylxenluloza-natri, tinh bột natri glycolat (ví dụ như Explotab®), polyvinylpyrrolidon liên kết chéo, croscarmeloza-natri (ví dụ như AcDiSol®)),
- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất làm trơn, chất làm trượt và chất tách khuôn (ví dụ, magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit có độ phân tán cao (ví dụ

như Aerosil®)),

- nguyên liệu bọc (ví dụ, đường, selac) và các chất tạo màng dùng cho các màng hoặc màng khuếch tán mà chúng hòa tan nhanh chóng hoặc theo cách được cải biến (ví dụ, polyvinylpyrrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymetacrylat, ví dụ như Eudragit®)),

- nguyên liệu bao nang (ví dụ gelatin, hydroxypropylmetylxenluloza),

- các polyme tổng hợp (ví dụ, polylactit, polyglycolit, polyacrylat, polymethacrylat (ví dụ như Eudragit®), polyvinylpyrrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),

- các chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),

- các chất tăng cường tính thấm,

- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),

- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),

- các chất tạo màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt, titan dioxit),

- chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất che giấu mùi và/hoặc vị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các dạng đỉnh NMR được thông báo khi chúng xuất hiện trong phổ, các hiệu ứng thứ bậc cao hơn khả dĩ đã không được xem xét.

Các tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm ACD/Name của ACD/Labs. Trong một số trường hợp, tên gọi được chấp nhận thông thường của các chất phản ứng sẵn có trên thị trường được sử dụng thay cho tên gọi được tạo ra bởi ACD/Name.

Bảng 1 sau liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng trong phần này và trong phần Ví dụ miễn là chúng không được giải thích trong bản mô tả. Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Bảng 1: Các chữ viết tắt

Bảng sau đây liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng ở đây.

Các chữ viết tắt	Ý nghĩa
aq.	trong nước
br	vạch rộng (tín hiệu ^1H - NMR)
cat.	xúc tác
conc.	đậm đặc
CI	Ion hóa hóa học
d	vạch đôi
DAD	bộ dò mảng điốt (diode array detector)
DCM	diclometan
dd	vạch đôi kép
DIC	N,N' -diisopropylcacbodiimit
DIPEA	điisopropyletylamin
DMA	N,N -dimetylaxetamit
DMF	N,N -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
dt	vạch ba kép

Các chữ viết tắt	Ý nghĩa
EtOAc	ethyl axetat
EtOH	etanol
equiv.	đương lượng
ESI	Ion hóa bằng phun điện (electrospray - ES)
GC	sắc ký khí
h	giờ
HCl	axit clohydric
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IC	Sắc ký ion
ICP hoặc ICP-MS	Phổ khối plasma ghép cặp cảm ứng
LC-MS hoặc LCMS	Sắc ký lỏng - Phổ khối
L	lít
m	đa vạch
ml	mililit
min	phút
MeOH	metanol
Mod B	Dạng đa hình B
MS	phổ khối
n-butanol	1-butanol
n.d.	không phát hiện được
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân: dịch chuyển hóa học (δ) được tính theo ppm.
n.n.	không tìm thấy
n-propanol	1-propanol

Các chữ viết tắt	Ý nghĩa
Pd/C	paladi trên than hoạt tính
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II)
Pd(dba) ₂	bis(dibenzylidenaxeton)paladi
Ph. Eur.	Dược điển Châu Âu
q	vạch bốn
qNMR	NMR định lượng
r.t. hoặc rt hoặc RT	nhiệt độ trong phòng
rac	triệt quang
Rt	thời gian lưu (như được xác định với HPLC hoặc UPLC) tính bằng phút
RRT	thời gian lưu tương đối
s	vạch đơn
sat.	bão hòa
t	vạch ba
td	ba vạch đôi
THF	tetrahydrofuran
UHPLC	sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao
USP	Dược điển Mỹ (United States Pharmacopoeia)

Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Các khía cạnh của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này được minh họa bằng các ví dụ sau, là các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Phần thử nghiệm-Phần chung

Toàn bộ các chất phản ứng, mà việc tổng hợp chúng không được mô tả trong phần thử nghiệm, là sẵn có trên thị trường, hoặc là hợp chất đã biết hoặc có thể được tạo thành từ hợp chất đã biết bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Phương pháp phân tích và thiết bị

Phổ $^1\text{H-NMR}$ được ghi trong CDCl_3 , DMSO- d_6 hoặc D_2O bằng cách sử dụng thiết bị Bruker Biospin NMR với nam châm 400 MHz, chuyển dịch hóa học (δ) được báo cáo với TMS dùng làm chất chuẩn nội.

Biểu đồ sắc ký HPLC

Phương pháp HPLC quét bazơ: Hệ thống Agilent (Bơm nhị phân 1260, G1312B, thiết bị loại khí; thiết bị lấy mẫu tự động, ColCom, bộ dò DAD: Agilent G1315C, 220-320 nm) Cột: Waters XSelect™ CSH (50x2,1mm 3,5 μm); nhiệt độ cột 35 °C; Lưu lượng 0,8 mL/phút; Thể tích bơm 1 μL ; Gradient t_0 = phút 2% B, $t_{3,5\text{phút}}$ = 98% B, $t_{6\text{phút}}$ = 98% B, Thời gian thông báo 3 phút, 2% B. Chất rửa giải A: 10 mM amoni bicacbonat trong nước pH 9,5; Chất rửa giải B: 95% axetonitril + 5% 10 mM amoni bicacbonat trong nước (pH 9,5);

Phương pháp HPLC quét axit: Hệ thống Agilent (Bơm nhị phân 1100, G1312A, thiết bị loại khí; thiết bị lấy mẫu tự động, ColCom, bộ dò DAD: Agilent G1315B, 220-320 nm) Cột: Waters XSelect™ CSH (50x2,1mm 3,5 μm); nhiệt độ cột 35 °C; Lưu lượng 0,8 mL/phút; Thể tích bơm 1 μL ; Gradient: t_0 = 2% B, $t_{3,5\text{phút}}$ = 98% B, $t_{6\text{phút}}$ = 98% B, Thời gian thông báo: 3 phút; Chất rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước. Chất rửa giải B: Axit formic 0,1% trong axetonitril.

Phương pháp HPLC quét axit: Hệ thống Agilent (Bơm nhị phân 1100, G1312A, thiết bị loại khí; thiết bị lấy mẫu tự động, ColCom, bộ dò DAD: Agilent G1315B, 220-320 nm) Cột: Phenomex Kinetex C18 100A (100*4,6mm 2,6 μm); nhiệt độ cột 35 °C; Lưu lượng 1,5 mL/phút; Thể tích bơm 1 μL ; Gradient: t_0 = 2% D, $t_{8\text{phút}}$ = 98% D, $t_{11\text{phút}}$ = 98% D, Thời gian thông báo: 3 phút; Chất rửa giải C: 0,1% axit formic trong nước. Chất rửa giải D: Axit formic 0,1% trong axetonitril.

Biểu đồ sắc ký LC-MS

Phương pháp LC-MS quét bazo

Agilent 1100 Bin. Bơm: G1312A, thiết bị loại khí; thiết bị lấy mẫu tự động, ColCom, DAD: Agilent G1315B, 220-320 nm, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, dương tính/âm tính 100-800; cột: Waters XSelect™ C18, 30x2,1mm, 3,5 μ , Nhiệt độ: 25 °C, Lưu lượng: 1 mL/phút, Gradient: $t_0 = 2\%$ A, $t_{1,6\text{phút}} = 98\%$ A, $t_{3\text{phút}} = 98\%$ A, Thời gian thông báo: 1,3 phút, Chất rửa giải A: 95% axetonitril + 5% 10mM amoni bicacbonat trong nước trong axetonitril, Chất rửa giải B: 10mM amoni bicacbonat trong nước (pH=9,5).

Phương pháp LC-MS quét axit

Thiết bị: Agilent 1260 Bin. Bơm: G1312B, thiết bị loại khí; thiết bị lấy mẫu tự động, ColCom, DAD: Agilent G1315C, 220-320 nm, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, dương tính/âm tính 100-800, cột: Waters XSelect™ CSH C18, 30x2,1mm, 3,5 μ , Nhiệt độ: 35 °C, Lưu lượng: 1 mL/phút, Gradient: $t_0 = 5\%$ A, $t_{1,6\text{phút}} = 98\%$ A, $t_{3\text{phút}} = 98\%$ A, Thời gian thông báo: 1,3 phút, Chất rửa giải A: 0,1% axit formic trong axetonitril, Chất rửa giải B: 0,1% axit formic trong nước

HPLC - phương pháp xác định độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh

Độ đồng nhất (HPLC)	Chênh lệch giữa thời gian lưu của mẫu thử nghiệm và dung dịch hiệu chỉnh của hợp chất có công thức (I) cần phải dưới 5%.
Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh	HPLC Phương pháp pha không đối xứng đẳng dòng Phát hiện: Khoảng UV
Cột	Chiều dài: 25 cm Đường kính 4,6mm trong: ChiralCel OZ-H (chẳng hạn Fa.Daicel), 5 μ m
Dung môi dung dịch mẫu	0,5% etanolamin trong etanol (Chẳng hạn trộn 5 mL etanolamin trong 1000 mL etanol)

Dung dịch mẫu	Hòa tan mẫu ở nồng độ 1 mg/mL trong 0,5% etanolamin trong etanol.
Pha động	n-heptan/etanol + etanolamin (80/20; V:V + 0,5%) (Chẳng hạn trộn 800 mL n-heptan, 200 mL etanol và 5 mL etanolamin)
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút
Nhiệt độ lò cột	25°C
Bước sóng phát hiện	280 nm
Thể tích bơm	5 µL
Thời gian chạy sắc ký	60 ml/phút
Đánh giá/Tính toán	Hợp nhất các diện tích đỉnh của các chất đồng phân đối ảnh và đánh giá theo phương pháp 100% diện tích

$$\% = \frac{A_1}{A_1 + A_2} \cdot 100\%$$

% = Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh của hợp chất đích (I) theo phần trăm

A1 = Diện tích đỉnh (R): hợp chất đích (I)

A2 = Diện tích đỉnh (S): chất đồng phân đối ảnh của hợp chất đích (I)

UHPLC - phương pháp xác định độ tinh khiết hóa học và thử nghiệm của hợp chất có công thức (I)

Độ tinh khiết hóa học của hợp chất (I) Phương pháp UHPLC Pha đảo

Tổng lượng của tất cả các tạp chất hữu cơ Phát hiện: Khoảng UV

Phương pháp (thử nghiệm) chuẩn ngoại

Cột	Chiều dài:	50 mm
	Đường kính trong:	2,1 mm
	Nạp:	ZORBAX SB-AQ 1,8 µm, 80 Å, (chẳng hạn Agilent Technologies,

USA)

Dung dịch mẫu Hòa tan mẫu ở nồng độ 0,4 mg/mL trong axetonitril/nước (9:1; V/V).

Dung dịch hiệu chỉnh Hòa tan chất chuẩn tham chiếu của hợp chất có công thức (I) ở nồng độ 0,4 mg/mL trong axetonitril/nước (9:1; V/V).

Pha động

- Nước + 0,04% axit phosphoric (H_3PO_4) (85%)
- (chẳng hạn 400 μL H_3PO_4 / 1 L nước) pH 2,4

- Axetonitril

Tốc độ dòng 0,6 mL/phút

Nhiệt độ lò cột 45 °C

Bước sóng phát hiện 210 nm

Thể tích bơm 1,0 μL

Gradient

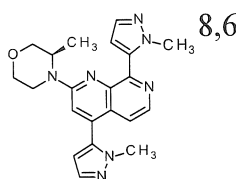
Thời gian [phút]	% A	% B
------------------	-----	-----

0,0	95	5
1,0	95	5
15,0	50	50
17,0	20	80

Thời gian chạy sắc ký 17 phút

Thời gian lưu

hợp chất	Xấp xỉ nhiệt độ trong phòng (phút)	RRT
(I)	6,0	1,00
(VIb)	0,5	0,08
(IIIc)	1,6	0,27

	8,6	1,43
(VIIc/VIIId)	9,6	1,60
(IXb)	10,2	1,70

Tính toán thử nghiệm và độ tinh khiết của hợp chất có công thức (I)

Thử nghiệm: Dịch tích đỉnh của dung dịch mẫu được so sánh với diện tích đỉnh của chất chuẩn tham chiếu. Tính toán thử nghiệm có tính đến khối lượng của chất chuẩn tham chiếu bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính đến 0 với hệ thống dữ liệu sắc ký đã được xác nhận (chẳng hạn Empower).

Độ tinh khiết: Các tạp chất được đánh giá theo phương pháp 100% diện tích. Độ tinh khiết theo “% diện tích” được tính là tỷ lệ phần trăm diện tích đỉnh HPLC giữa đỉnh HPLC của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với diện tích đỉnh tổng của tất cả các đỉnh HPLC

UHPLC - phương pháp xác định N-acetyl-xystein

Thử nghiệm

Phương pháp UHPLC Pha đảo

Phát hiện: Khoảng UV

Phương pháp chuẩn ngoại

Cột

Chiều dài: 100 mm

Đường kính trong: 3,0 mm

Nạp: YMC-Triart C18, 1,9 µm (chẳng hạn YMC)

Dung dịch mẫu Hòa tan mẫu ở nồng độ 0,5 mg/mL trong 0,1 N axit clohydric.

Dung dịch hiệu chỉnh Hòa tan chất chuẩn tham chiếu ở nồng độ 0,00075 mg/mL (= trong nồng độ mẫu 0,15%) trong 0,1 N axit clohydric.

Pha động Nước + amoni dihydro phosphat + axit phosphoric (H_3PO_4) (85%)
(chẳng hạn 1,15 g amoni dihydro phosphat + 0,68 mL H_3PO_4 / 1 L nước) pH 2,4

Axetonitril

Tốc độ dòng 0,6 mL/phút

Thiết bị lấy mẫu tự động nhiệt độ 10 °C

Nhiệt độ lò cột 35 °C

Bước sóng phát hiện 195 nm

Thể tích bơm 10 μL

Gradien	Thời gian [phút]	% A	% B
	0,0	97	3
	2,5	97	3
	5,0	92	8
	6,0	20	80
	9,0	20	80

Thời gian chạy sắc ký 9 phút

Thời gian lưu

hợp chất	Xấp xỉ nhiệt độ trong phòng (phút)	RRT
N-acetyl xystein	2,84	1,00

Tính toán thử nghiệm Thử nghiệm: Dịch tích đỉnh của dung dịch mẫu được so sánh với diện tích đỉnh của chất chuẩn tham chiếu. Tính toán thử nghiệm có tính đến khối lượng của chất chuẩn tham chiếu bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính đến 0 với hệ thống dữ liệu sắc ký đã được xác nhận (chẳng hạn Empower).

GC – phương pháp xác định pinacol

Quy trình: Sắc ký khí với ion hóa ngọn lửa (FID) và hệ thống đánh giá dữ liệu

Khí mang Hydro

Lưu lượng cột 1,4 mL/phút (không đổi)

Lưu lượng tách 42 mL/phút

Tỷ lệ tách 30

Nhiệt độ tiêm 200 °C

Lớp lót SGE Focus- Liner (P/N: 092219)

Cột mao quản:	Pha tĩnh:	DB5-MS
	Chiều dài:	khoảng 30 m
	Đường kính trong:	0,25 mm
	Độ dày của màng:	0,5 μ m
Thể tích bơm	1,0 μ L	
Nhiệt độ program	Bắt đầu:	40 °C (2 phút)
	Tốc độ gia nhiệt 1:	15 °C/phút
	đến:	100 °C (2 phút)
	Tốc độ gia nhiệt 2:	35 °C/phút
	đến:	250 °C (2 phút)
	Tốc độ gia nhiệt 3:	50 °C/phút
	đến:	300 °C (4,7 phút)
Tổng thời gian chạy:	20 phút	
Nhiệt độ bộ dò	325 °C	
Khí đốt cháy	Hydro	40 mL/phút
	Không khí tổng hợp	450 mL/phút
	Nitơ	30 mL/phút
Dung dịch thử nghiệm	Hòa tan mẫu trong axetonitril ở nồng độ 5 mg/mL (chẳng hạn hòa tan khoảng 25 mg mẫu, cân chính xác, trong 5,0 mL).	

Dung dịch đối chứng Dung dịch đối chứng cần phải được điều chế như dung dịch thử nghiệm.

Điều kiện GC Các điều kiện cụ thể là các giá trị chỉ dẫn. Để đạt được việc tách tối ưu, các điều kiện này, nếu cần, được điều chỉnh cho phù hợp với khả năng kỹ thuật của phép sắc ký và các đặc tính của cột tương ứng.

Quy trình Dung dịch thử nghiệm sắc ký và dung dịch đối chứng trong các điều kiện đã được chỉ ra.

Các đỉnh trong sắc ký đồ của dung dịch thử nghiệm cần phải khớp với các đỉnh của dung dịch đối chứng về thời gian lưu khi quan sát bằng mắt thường.

Tên	RT [phút]	RRT
Pinacol	6,0	-
Axetonitril	2,0	-

Đánh giá Tích hợp diện tử của các diện tích đỉnh.

Tính toán thử nghiệm Diện tích đỉnh của dung dịch thử nghiệm được so sánh với diện tích đỉnh của dung dịch đối chứng. Tính toán thử nghiệm có tính đến khối lượng của chất chuẩn tham chiếu bằng cách sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính đến 0 với hệ thống dữ liệu sắc ký đã được xác nhận (chẳng hạn Empower).

GC – phương pháp xác định 1-butanol, diclometan, etyl axetat, isopropanol, metanol: GC-Headspace USP, version 41, chapter <467> “dung môi còn lại”

Sắc ký ion (Ion Chromatography - IC) – phương pháp xác định clorua, phosphat, sulfat: USP, version 41, chapter <1065> “sắc ký ion”

ICP-MS - phương pháp xác định tổng số nguyên tố, bo, paladi, sắt, kali, natri: USP, version 41, chapter <233> “tạp chất ở dạng nguyên tố”, hoặc Ph.Eur. (Lần xuất bản thứ 9 bao gồm các phần bổ sung từ 9.1 đến 9.5), chương 2.2,58

Chuẩn độ bằng cách so màu để xác định nước: Karl-Fischer, Coulometric titration Ph.Eur. (Lần xuất bản thứ 9 bao gồm các phần bổ sung từ 9.1 đến 9.5), chương 2.5.32

Nhiễu xạ bột tia X (X-Ray Powder Diffraction - XRPD):

Phân tích XRPD được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế “X’Pert Pro” từ PANalytical B.V., Netherlands, được trang bị ống phát tia X bằng Cu (phóng xạ Cu K alpha 1, chiều dài bước sóng 1,5406 Å). và hệ dò Pixcel. Mẫu được phân tích ở 25°C theo phương thức truyền và được giữ giữa các màng polyetylen tỷ trọng thấp. Phần mềm HighScore Plus, phiên bản 2.2c, từ PANalytical B.V. được sử dụng bằng cách áp dụng các thông số sau: khoảng 3 - 40° 2θ, cỡ bước 0,013°, thời gian đếm 99 giây, thời gian chạy ~ 22 phút. Tất cả các phản xạ tia X được nêu dưới dạng các giá trị ° 2θ (theta) với độ phân giải ± 0,1°.

Danh sách các phản xạ XRPD (các giá trị 2θ) của dạng đa hình B (= Mod B) của hợp chất có công thức (I)

Bảng A1

Dạng đa hình B
8,3
9,3
11,2
13,8
14,0
14,2
14,4

Dạng đa hình B
15,6
16,1
16,7
17,0
17,7
18,0
18,7
19,1
19,4
19,6
19,9
20,1
20,5
21,3
21,7
22,1
22,6
23,2
23,4
23,9
24,2
24,7
25,8

Dạng đa hình B
26,0
26,4
26,8
27,4
27,8
28,2
29,9
31,4
32,5
33,3
33,6
34,0
34,6
36,2
37,5
38,9
39,4

Phần thực nghiệm – các ví dụ

Phản ứng được thực hiện trong khí quyển chứa nitơ trừ khi được chỉ ra theo cách khác.

Ví dụ 1a

(R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (VIIIb)

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa N-phenyl-bis(triflometansulfonimit) (25,5 g, 71,5 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (160 mL) vào hỗn hợp gồm (*R*)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol (IIa) (20 g, 71,5 mmol) và trietylamin (19,88 mL, 143 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân tích mẫu bằng HPLC chỉ ra rằng tất cả các nguyên liệu ban đầu đã được phản ứng hết. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (200 mL) và hỗn hợp thu được được axit hóa bằng axit axetic (110 mL) cho đến khi độ pH~3,5. Sau khi tách, lớp hữu cơ được khuấy với dung dịch nước axit axetic (100 ml, pH~3) trong 5 phút. Lớp hữu cơ được tách, được rửa với nước (200 mL) và sau đó với 2M kali cacbonat (5 x 200 mL) cho đến khi phân tích lớp hữu cơ bằng LCMS chỉ ra rằng toàn bộ sulfonamit đã được loại khỏi. Tiếp theo, lớp hữu cơ sau đó được rửa với nước (200 mL) và nước muối (200 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại (23 g) được kết tinh lại từ 2-propanol nóng (2 thể tích, 46 mL). Sáng hôm sau, các chất rắn được lọc khỏi, được rửa với 2-propanol (5 mL) để thu được (*R*)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yltriflometan-sulfonat (VIIIb)). 18,91 g (64 % hiệu suất theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (cloroform-*d*) δ : 8,17 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 1H), 4,27 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 11,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 11,6, 3,1$ Hz, 1H), 3,66 (td, $J = 12,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,42 (td, $J = 12,9, 3,9$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

LC-MS (phương pháp: Bazo quét): Rt 2,33 phút;

MS (ESI pos) $m/z = 412,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC (phương pháp: Bazo quét): Rt 3,88 phút.

Ví dụ 1 b

(*R*)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb)

Thêm $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6,66 g, 9,1 mmol, 3 mol%) vào dung dịch chứa (*R*)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb) (125,0 g,

304 mmol) trong 300 mL isopropyl axetat đã loại khí. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50 °C sau đó dung dịch loại khí gồm kali hydrogen cacbonat (122 g, 4 đương lượng) trong nước (750 mL) ở 50 °C được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Ngay sau đó dung dịch chứa pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb) (63,2 g, 304 mmol, 1,0 đương lượng) trong 750 mL isopropyl axetat đã loại khí được bổ sung trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Sau khi khuấy trong một giờ nữa ở 50 °C quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn khi phân tích bằng HPLC.

Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đất tảo diatomit và bánh lọc được rửa với isopropyl axetat (300 mL). Sau khi lọc hai lớp được tách riêng. Pha nước được chiết bằng isopropyl axetat (1x600 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1N (4x600 mL) để loại bỏ lượng vết triflat đã được thủy phân (theo HPLC chỉ ~1 % diện tích được tạo thành). Pha hữu cơ sau đó được rửa với nước (600 mL) và nước muối (600 mL) và được làm khô trên natri sulfat. Bốn mươi phút sau, than hoạt tính (~10 g trên 100 g nguyên liệu ban đầu) được bổ sung và huyền phù thu được được khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, các chất rắn được lọc khỏi trên đất tảo diatomit, bánh lọc được rửa với isopropyl axetat (200 mL) và dịch lọc được cô đặc để tạo ra chất thô (*R*)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metylmorpholin (hợp chất trung gian (IXb)) ở dạng bột màu nâu (100,5 g, 96%). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách kết tinh:

Bình đáy tròn 2L được nạp với (*R*)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metylmorpholin (IXb) thô (98 g, 268 mmol) và isopropanol (500 ml). Bằng cách gia nhiệt đến 82 °C, dung dịch màu nâu trong suốt được tạo thành. Than hoạt tính (10 g, 833 mmol) được bổ sung và huyền phù màu đen được khuấy ở 82 °C trong 3 giờ. Cacbon được loại bằng cách lọc qua đất tảo diatomit bằng cách sử dụng thiết lập lọc được gia nhiệt sơ bộ. Bộ lọc được rửa với 50 ml isopropanol và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 92,87 g chất rắn màu nâu nhạt. Bộ lọc được sử dụng để loại bỏ than hoạt tính được rửa với DCM và dịch lọc màu vàng được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu được hòa tan lại trong 400 ml isopropanol ở 83°C tạo ra dung dịch màu nâu sẫm trong suốt. Bằng cách làm lạnh, chất rắn màu nâu nhạt được kết tủa. Huyền phù được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ

trong phòng. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và được rửa trên bộ lọc với isopropanol (2 x 30 ml). Sau khi làm khô, 72,5 g (*R*)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (hợp chất trung gian (IXb)) đã tinh chế được thu hồi (72,5 g, 79% hiệu suất theo lý thuyết).

Dung dịch nước cái vẫn chứa lượng lớn sản phẩm mong muốn và được cô đặc trong chân không để thu được 20,8 g chất rắn màu nâu.

¹H NMR (cloroform-d) δ : 8,06 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 13,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 11,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 11,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (td, $J = 11,8, 3,0$ Hz, 1H), 3,42 (ddd, $J = 13,6, 12,4, 4,0$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

LC-MS (phương pháp: Bazo quét): Rt 2,02 phút; MS (ESI pos) $m/z = 344,2$ $[M+H]^+$.

HPLC (phương pháp: Bazo quét): Rt 3,24 phút.

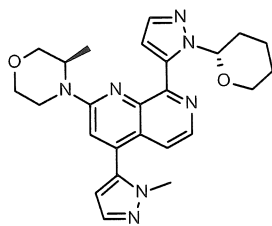
Ví dụ 1 c

(3*R*)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (VIIc/VIIId)

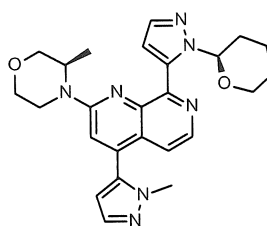
Bình đáy tròn ba cổ dung tích 100 mL được nạp với hợp chất trung gian (IXb) (3,0 g, 8,73 mmol) và PdCl₂(dppf) (0,192 g, 0,262 mmol). Etyl axetat đã loại khí (12 mL) được bổ sung, sau đó bổ sung nước đã được loại khí (6,0 mL) và kali phosphat khan (5,56 g, 26,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng hai pha thu được được gia nhiệt đến 65 °C, sau đó dung dịch chứa pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-boronic (IIIc) (2,91 g, 10,5 mmol) trong etyl axetat đã được loại khí (15 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian 1 giờ (bơm xyranh được sử dụng để bổ sung). Đạt được sự chuyển hóa hầu như hoàn toàn ngay sau khi toàn bộ este của axit boronic đã được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô đặc để loại bỏ etyl axetat. Diclometan (30 mL) được bổ sung, sau đó bổ sung nước (30 mL, 10,0 thể tích). Các lớp được tách riêng và pha hữu cơ được rửa với dung dịch kali cacbonat 2M (30 mL). Tiếp theo, pha hữu cơ được rửa với nước

(4 x 30 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc. Thu được 4,16 g (3*R*)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (hợp chất trung gian VIIc/VIIId) thô ở dạng chất rắn màu nâu.

Theo ¹H-NMR sản phẩm thô bao gồm hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang VIIc và VIIId theo tỷ lệ 1:1.



(VIIc)



(VIIId)

¹H NMR (cloroform-*d*) δ: 8,41 (dd, *J* = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 13,3, 1,8 Hz, 1H), 6,45 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,11 (dt, *J* = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 0,5H), 4,34 (dd, *J* = 7,4, 2,7 Hz, 0,5H), 4,23 (dd, *J* = 13,4, 2,8 Hz, 0,5H), 4,09 – 4,01 (m, 1,5H), 4,01 – 3,91 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,5, 5,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,59 (tdd, *J* = 11,5, 7,9, 2,9 Hz, 1H), 3,47 (tdd, *J* = 11,1, 7,7, 2,5 Hz, 1H), 3,34 (dtd, *J* = 21,7, 12,9, 3,9 Hz, 1H), 2,63 – 2,48 (m, 1H), 2,11 (td, *J* = 12,9, 3,3 Hz, 2H), 1,81 – 1,58 (m, 3H), 1,35 (dd, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 3H).

LC-MS (phương pháp: Bazo quét): Rt 1,98 phút;

MS (ESI pos) *m/z* = 460,3 [*M*+*H*]⁺.

HPLC (phương pháp: Bazo quét): Rt 3,16 phút.

Hỗn hợp thô gồm các chất đồng phân không đối quang VIIc và VIIId được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất mong muốn (I) (xem ví dụ 1d).

Ví dụ 1 d

2-[(3*R*)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-8-(1*H*-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (I)

Bổ sung axit clohydric trong nước (1N, 1,50 mL, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian thô (VIIc/VIIId) (503 mg, 1,095 mmol) trong hỗn hợp gồm diclometan (1,50 mL) và metanol (0,15 mL). Hỗn hợp hai pha màu nâu sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, nhờ đó phân tích HPLC cả pha hữu cơ và pha nước chỉ ra rằng đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp hai pha được chuyển vào phễu tách bằng cách sử dụng axit clohydric trong nước (1N, 10 mL) và diclometan (10 ml). Sau khi lắc mạnh lớp nước được tách. Pha hữu cơ được chiết tiếp bằng axit clohydric trong nước (1N, 10 mL). Pha nước kết hợp được rửa bằng diclometan (3 x 10 mL) và sau đó được đổ vào 25 mL kali cacbonat 10% dẫn đến sự tạo thành huyền phù màu xanh da trời-xanh lá cây. Huyền phù được chiết bằng diclometan (4x10 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 337 mg bột dễ vỡ màu vàng sáng. Nguyên liệu này được xử lý trong diclometan (~8 mL), n-butanol (10 mL) được bổ sung và dung dịch thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm ở 40 °C để loại bỏ diclometan có điểm sôi thấp cho đến khi còn lại khoảng 6 mL dung dịch màu vàng lục ở trong bình. Dung dịch còn lại được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sáng hôm sau, sản phẩm đã kết tinh được lọc khỏi bằng cách sử dụng phễu lọc thủy tinh, chất rắn màu vàng sáng được rửa với 1-butanol (3 x 2 mL) và được làm khô trên dòng khí để thu được 203 mg 2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (hợp chất (I)) ở dạng bột (vi) tinh thể màu vàng sáng. Cô đặc dịch lọc thu được tiếp 67 mg hợp chất (I) ở dạng bột màu vàng nâu.

Hiệu suất: 203 mg + 67 mg = 270 mg (65,70 % tổng cộng theo lý thuyết)

¹H NMR (cloroform-d) δ: 12,81 (s, 1H, tín hiệu rộng), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 2,7 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,43 (tt, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,57 (td, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LC-MS (phương pháp: Bazo quét): Rt 1,88 phút;

MS (ESI pos) $m/z = 376,2 [M+H]^+$.

LC-MS (phương pháp: Axit quét): Rt 1,65 phút;

MS (ESI pos) $m/z = 376,2 [M+H]^+$. HPLC (phương pháp: Axit quét): Rt 2,46 phút. HPLC (phương pháp: Axit): Rt 3,41 phút.

Ví dụ 1 e

(3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (VIIc/VIIId)

Bình đáy tròn ba cổ dung tích 100 mL được nạp với hợp chất trung gian (IXb) (3,0 g, 8,73 mmol) và $PdCl_2(dppf)$ (0,192 g, 0,262 mmol). Isopropyl axetat đã loại khí (12 mL) được bổ sung, sau đó bổ sung nước đã loại khí (6,0 mL) và kali phosphat khan (2,86 g, 17,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng hai pha thu được được gia nhiệt đến 55 °C, sau đó dung dịch chứa pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc) (2,91 g, 10,5 mmol) trong isopropyl axetat đã loại khí (15 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian 1 giờ giờ (bơm xyranh được sử dụng để bổ sung). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở 55 °C qua đêm (16 giờ). Hỗn hợp phản ứng tiếp theo được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua đệm celite để loại các chất nằm xen giữa hai lớp. Các lớp được tách riêng và pha hữu cơ được rửa với dung dịch kali cacbonat 2M (30 mL). Nước (30 mL) được bổ sung vào pha hữu cơ và các lớp được để phân chia. Trước khi tách riêng hoàn toàn hai pha, hỗn hợp được lọc qua đệm celite để loại bỏ chất nằm xen giữa hai pha. Pha hữu cơ được rửa thêm 3 lần bằng nước (3 x 30 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc. Thu được 2,88 g (3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (hợp chất trung gian VIIc/VIIId) thô ở dạng chất rắn màu nâu. Theo 1H -NMR, sản phẩm thô bao gồm hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1.

Ví dụ 2a

(R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (VIIIb)

100 g (357,49 mmol) (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol

(IIa) được tạo huyền phù trong 800 ml diclometan. Ở nhiệt độ trong phòng ($\sim 22^\circ\text{C}$). Sau đó 40,48 ml (500,485 mmol) pyridin được bổ sung và hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C . Ở -10°C 84,2 ml (500,485) triflometansulfonic anhydrit, được hòa tan trong 250 ml diclometan được bổ sung vào hỗn hợp (30 phút, nhiệt độ tăng đến -6°C). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở -10°C . 400 ml nước được bổ sung chậm đồng thời giữ cho nhiệt độ nằm trong khoảng $0-4^\circ\text{C}$. Các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng 400 ml nước. Pha hữu cơ được rửa hai lần, mỗi lần bằng 200 ml dung dịch nước kali cacbonat 0,5M và một lần bằng 150 ml nước. Pha hữu cơ được lọc qua bộ lọc than và dịch lọc được giảm đến thể tích ~ 100 ml bằng cách cất loại diclometan ở áp suất giảm. 400 ml isopropanol được bổ sung và được cất loại lại ở áp suất giảm đến thể tích ~ 100 ml (ở 50°C). Bước này được thực hiện lặp lại. Cuối cùng 240 ml isopropanol được bổ sung và được gia nhiệt đến 50°C . Hỗn hợp được khuấy qua cuối tuần và cuối cùng được làm lạnh đến $0-3^\circ\text{C}$. Tinh thể được thu hồi bằng cách lọc và được rửa bằng 100 ml isopropanol. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không (20 mbar) ở 45°C qua đêm. Hiệu suất: 113,87 g (77,35 % theo lý thuyết) tinh thể màu vàng.

HPLC: 100 % (% diện tích) ở 7,4 phút.

Ví dụ 2b

(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin
(IXb)

100 g (242,842 mmol) (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat (VIIIb) và 5,3 g (7,285 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ được hòa tan trong 400 ml etyl axetat và được gia nhiệt đến 50°C . Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch chứa 97,2 g (971,370 mmol) kali hydro cacbonat, được hòa tan trong 600 ml nước và nhiệt độ được giữ ở 40°C . Bổ sung dung dịch chứa 48,00 g (230,70 mmol) pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb), được hòa tan trong 300 ml etyl axetat vào hỗn hợp này trong 3 giờ (ở nhiệt độ trong lòng là 40°C). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng ($+ 22^\circ\text{C}$) và các pha được tách riêng. Pha nước được chiết bằng 300 ml etyl axetat và các pha hữu cơ kết hợp được rửa hai lần, mỗi lần bằng 750 ml dung dịch nước kali hydroxit 1N và hai lần, mỗi lần bằng 500 ml

nước. Bổ sung vào lần rửa cuối 10 ml nước muối để tách pha tốt hơn. Pha hữu cơ được làm khô bằng 100 g natri sulfat, được lọc và bánh lọc được rửa với 200 ml etyl axetat. Tiếp theo 70 g than hoạt tính được bổ sung vào dịch lọc và huyền phù được khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Than được loại bỏ bằng cách lọc qua đất tảo diatomit (50 g) và bộ lọc được rửa với 100 ml etyl axetat. Thực hiện chuyển đổi dung môi bằng cách bổ sung isopropanol và cất etyl axetat ở 85°C. Khi đạt được thể tích ~ 200 ml isopropylaxetate (nhiệt độ trong lòng phản ứng 85°C). Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng (bằng cách khuấy qua đêm). Tinh thể được phân lập bằng cách lọc được rửa bằng 20 ml isopropanol. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không (20 mbar) ở 45 °C qua đêm. Hiệu suất: 63,2 g (75,7 % theo lý thuyết) tinh thể màu vàng.

HPLC: 99,7% (% diện tích) ở 11,9 phút.

Ví dụ 2c

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (I)

120 g (3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (VIIc/VIIId) thô được hòa tan trong 480 ml diclometan và 480 ml metanol và được làm lạnh đến 0-5°C. Tiếp theo, 1200 ml dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung và nhiệt độ được tăng đến 20°C. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút ở 20°C và sau đó các pha được tách riêng, pha nước được chiết hai lần mỗi lần bằng 480 ml diclometan. Bổ sung 46,6 g N-axetyl xystein vào pha nước và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo 960 ml diclometan được bổ sung và hỗn hợp được làm lạnh đến 10°C. Độ pH được điều chỉnh đến pH=13 bằng cách bổ sung 480 ml dung dịch nước kali hydroxit 5N. Dung dịch được khuấy trong 30 phút. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng 252 ml diclometan. Pha hữu cơ được kết hợp và thực hiện chuyển đổi dung môi từ diclometan sang n-butanol: dịch lọc được bổ sung từ từ vào 631,5 ml n-butanol ở 110°C và diclometan được cất loại. Hỗn hợp được làm nguội đến 22°C và được khuấy qua đêm, sau đó được làm nguội đến 0-3°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc và tinh thể được rửa hai lần mỗi lần

bằng 160 ml n-butanol lạnh. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không (20 mbar) ở 45 °C qua đêm. Hiệu suất: 62,87 g (64,13 % theo lý thuyết) tinh thể màu vàng.

HPLC: 99,48 % (% diện tích) ở 4,3 phút.

Ví dụ 2 d

2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (I)

Trong môi trường khí quyển chứa nitơ, 30 g (87,255 mmol) (R)-4-(8-clo-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) được hòa tan trong 105,8 ml etyl axetat và 1,91 g (2,618 mmol) PdCl₂(dppf) được bổ sung. Tiếp theo, 53,1 ml nước và 55,56 g kali phosphat được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 22°C. Nhiệt độ bên trong được tăng đến 55°C. Ở 55°C, dung dịch chứa 31,55 g (113,43 mmol) pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được hòa tan trong 162,2 ml etyl axetat được bổ sung trong khoảng thời gian 120 phút đồng thời giữ nhiệt độ không đổi ở 55°C. Hỗn hợp được làm nguội đến 35 °C và etyl axetat được cất loại trong điều kiện chân không (ở 110 mbar, ~ 100 ml etyl axetat). Tiếp theo 164,4 ml diclometan và 255,6 ml nước được bổ sung. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng 84,5 ml diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được chiết hai lần mỗi lần bằng 147 ml dung dịch nước kali hydroxit 1N. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được xử lý bằng than hoạt tính (21g than hoạt tính được bổ sung và huyền phù được khuấy qua đêm ở 22°C). Than được loại bỏ bằng cách lọc qua đất tảo diatomit và bánh lọc được rửa với 40 ml diclometan. Bổ sung hỗn hợp gồm 14,23 g N-axetyl xystein và 7,8 g kali hydroxit được hòa tan trong 217,1 ml nước (pH=9) vào dịch lọc. Hỗn hợp hai pha được khuấy trong 8 giờ ở 20°C. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được làm khô bằng 35,3 g natri sulfat, sau đó được lọc và được rửa hai lần mỗi lần bằng 35 ml diclometan. Dung dịch được giữ trong tủ lạnh và được sử dụng sau đó cho các bước xử lý tiếp theo. 160 ml metanol được bổ sung vào dung dịch này (~ 350 ml) và dung dịch được làm lạnh đến 0-5°C. Sau đó, 400 ml dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết hai lần mỗi lần bằng 160 ml diclometan. Bổ sung 14,2 g N-axetyl xystein

vào pha nước (pH=1) và dung dịch được khuấy qua đêm ở 20°C. Tiếp theo, 320 ml diclometan được bổ sung và độ pH được điều chỉnh đến pH=13 bằng cách bổ sung 160 ml dung dịch nước kali hydroxit 5N. Dung dịch được khuấy trong 30 phút. Các pha được tách riêng và pha nước được rửa với 84 ml diclometan. Thực hiện chuyển đổi dung môi từ diclometan sang n-butanol: dịch lọc được bổ sung từ từ vào 212 ml n-butanol ở 110°C và diclometan được cất loại. Hỗn hợp được làm nguội qua đêm đến 22°C, sau đó được làm nguội đến 0-3°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc và tinh thể được rửa bằng 20 ml n-butanol lạnh. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không (20 mbar) ở 45°C qua đêm. Hiệu suất: 25,60 g (78,34 % theo lý thuyết) tinh thể màu vàng.

HPLC: 99,48 % (% diện tích) ở 4,3 phút.

Ví dụ 2 e

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (I)

22,5 g (59,93 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (I) ở ví dụ 2d được hòa tan trong 156,4 ml diclometan, 6,75 g Quadrasil Mercaptopropyl (chất tẩy tạp Pd từ Johnson Matthey, CAS Number 1225327-73-0) và 6,75 g chất rửa giải Si-TMT (chất gắn kết silic oxit tương tự của chất tẩy tạp Pd 2,4,6-trimercaptotriazin (TMT) từ Biotage AB, Sweden, Part No. 9538-1000) được bổ sung và huyền phù được khuấy 22h ở 20°C. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa hai lần mỗi lần bằng 46,8 ml diclometan. Thực hiện chuyển đổi dung môi từ diclometan sang n-butanol: dịch lọc được bổ sung từ từ vào 85 ml n-butanol ở 105 °C và diclometan được cất loại. Cuối cùng, nhiệt độ được tăng đến 105°C (nhiệt độ trong lòng phản ứng) và sau đó toàn bộ diclometan được loại bỏ. Hỗn hợp được làm nguội xuống qua đêm đến 22°C, sau đó được làm nguội đến 0-3°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc và tinh thể được rửa bằng 24 ml n-butanol lạnh. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không (20 mbar) ở 45°C qua đêm. Hiệu suất: 19,50 g (86,67 % theo lý thuyết) tinh thể màu vàng.

HPLC: 99,97 % (% diện tích)

Hàm lượng Bo: < 1 ppm

Hàm lượng Paladi: < 1 ppm

Dạng đa hình của hợp chất (I): B

Ví dụ 3a

(R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (VIIIb)

Huyền phù chứa (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol (IIa) (100 g, qNMR-độ tinh khiết 90% khối lượng tính trên diclometan (1,00 L) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung triethylamin (63 mL, 450 mmol), tạo thành dung dịch màu nâu trong suốt. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0 °C (nhiệt độ trong lòng phản ứng) bằng cách sử dụng bể đá-muối. Trong khi khuấy mạnh liệt, triflometansulfonic anhydrit (0,076 L, 450 mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 10 phút, tạo ra sự gia tăng nhiệt độ 10 °C. Vào thời điểm lượng triflometansulfonic anhydrit cuối cùng được bổ sung, nhiệt độ bên trong phản ứng đã được giảm xuống. Mẫu (s1, lấy 5 phút sau khi hoàn tất bổ sung triflometansulfonic anhydrit) được phân tích bằng HPLC chỉ ra rằng sự chuyển hóa nguyên liệu ban đầu hầu như đã xảy ra hoàn toàn. Bể đá-muối được lấy đi và nước (500 mL) được bổ sung. Hỗn hợp hai pha thu được được khuấy mạnh trong 1 phút. Pha nước được tách và pha hữu cơ được rửa tiếp bằng nước (2x 500 mL) để loại bỏ toàn bộ triethylamin và triflometansulfonic anhydrit còn lại. Tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hòa (500 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi thể tích đạt 250 mL. Isopropanol (300 mL) được bổ sung và hỗn hợp được cô đặc tiếp cho đến khi thể tích đạt ~300 mL (khối lượng 290 g dung dịch sản phẩm). Isopropanol được bổ sung tiếp (100 mL, cho đến khi đạt được khoảng 2 lần thể tích) và hỗn hợp thu được được để yên qua đêm để kết tinh sản phẩm.

Sáng hôm sau, bánh lọc ở dạng rắn chứa nguyên liệu kết tinh được tạo thành. Chất rắn được nạo ra bằng bay, sau đó hỗn hợp được khuấy với thanh khuấy từ để phá vỡ các cục lớp thành các hạt nhỏ hơn (2 giờ). Các chất rắn được lọc khỏi và được làm khô trên dòng khí để thu được 110,3 g (83%) (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-

naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (hợp chất trung gian (VIIIb)) ở dạng bột tinh thể màu vàng sẫm vẫn còn chứa một số cục lớn hơn. Độ tinh khiết HPLC 98 % diện tích. Dung dịch nước cái được cô đặc cho đến khi 80 g dung dịch còn lại trong bình và phần sản phẩm thứ hai có thể được phân lập 6,26 g (4,7 %).

Ví dụ 3b

(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb)

Dung dịch chứa (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (VIIIb) (125,0 g, 304 mmol) trong 300 mL isopropyl axetat đã loại khí được bổ sung PdCl₂(dppf) (6,66 g, 9,1 mmol, 3 mol%). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C, sau đó dung dịch đã loại khí chứa kali hydrogen cacbonat (122 g, 4 đương lượng) trong nước (750 mL) ở 50 °C được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Ngay sau đó dung dịch chứa pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (VIb) (63,2 g, 304 mmol, 1,0 đương lượng) trong 750 mL isopropyl axetat đã loại khí được bổ sung trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Sau khi khuấy trong một giờ nữa ở 50 °C quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn khi phân tích bằng HPLC.

Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đất tảo diatomit và bánh lọc được rửa với isopropyl axetat (300 mL). Sau khi lọc hai lớp được tách riêng. Pha nước được chiết bằng isopropyl axetat (1*600 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1N (4 x600 mL) để loại bỏ lượng vết triflat đã được thủy phân (theo HPLC chỉ ~1 % diện tích được tạo thành). Pha hữu cơ sau đó được rửa với nước (600 mL) và nước muối (600 mL) và được làm khô trên natri sulfat. Bốn mươi phút sau, than hoạt tính (~10 g trên 100 g nguyên liệu ban đầu) được bổ sung và huyền phù thu được được khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, các chất rắn được lọc khỏi đất tảo diatomit, bánh lọc được rửa với isopropyl axetat (200 mL) và dịch lọc được cô đặc để tạo ra chất thô (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metylmorpholin (IXb) ở dạng bột màu nâu (100,5 g, 96%).

Tinh chế hợp chất trung gian (IXb) thô

Bình đáy tròn 2L được nạp với (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

naphtyridin-2-yl)-3-metylmorpholin (IXb) thô (98 g, 268 mmol) và isopropanol (500 ml). Bằng cách gia nhiệt đến 82 °C, dung dịch màu nâu trong suốt được tạo thành. Than hoạt tính (10 g, 833 mmol) được bổ sung và huyền phù màu đen được khuấy ở 82 °C trong 3 giờ. Cacbon được loại bằng cách lọc qua đất tảo diatomit bằng cách sử dụng thiết lập lọc được gia nhiệt sơ bộ. Bộ lọc được rửa với 50 ml isopropanol và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 92,87 g chất rắn màu nâu nhạt. Bộ lọc được sử dụng để loại bỏ than được rửa với diclometan và dịch lọc màu vàng được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu được hòa tan lại trong 400 ml isopropanol ở 83°C tạo ra dung dịch màu nâu sẫm trong suốt. Bằng cách làm lạnh, chất rắn màu nâu nhạt được kết tủa. Huyền phù được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và được rửa trên bộ lọc với isopropanol (2 x 30 ml). Sau khi làm khô, 72,5 g (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) tinh khiết được thu nhận (72,5 g, hiệu suất 79%). Dung dịch nước cái vẫn chứa lượng lớn sản phẩm mong muốn và được cô đặc trong chân không để thu được 20,8 g chất rắn màu nâu.

Ví dụ 4 a

(R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl-triflometansulfonat (VIIIb)

3,00 kg (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol (IIa) được hòa tan trong 31,9 kg diclometan ở 20°C. Tiếp theo, 1190 g pyridin được bổ sung. Dung dịch được làm lạnh đến -10°C (nhiệt độ bên trong) và dung dịch chứa 4,236 kg bis(triflo-metansulfonic anhydrit), được hòa tan trong 10 kg diclometan được bổ sung, giữ nhiệt độ bên trong ở -10°C. Thời gian bổ sung là khoảng 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, 12,0 kg nước được bổ sung, giữ nhiệt độ bên trong từ 0°C đến 15°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Pha hữu cơ được tách và được rửa bằng 12,0 kg nước. Pha hữu cơ được rửa 2 lần mỗi lần bằng 6 kg dung dịch nước kali cacbonat 0,5N và cuối cùng bằng 4,5 kg nước. Pha hữu cơ được lọc qua than hoạt tính (đĩa lọc than Seitz) và dịch lọc được cất bằng isopropanol (chuyển đổi dung môi). Trước tiên, diclometan được cất trong điều kiện chân không (100 mbar) đến dung dịch cô đặc (cho đến khi hỗn hợp có thể khuấy được), tiếp theo 9,5 kg isopropanol được bổ sung và được cất loại (100 mbar) (cho đến khi hỗn hợp có thể khuấy được). 9,5 kg

isopropanol được bổ sung tiếp và được cất (cho đến khi hỗn hợp có thể khuấy được), cuối cùng 1 kg isopropanol được bổ sung (tổng cộng ~ 8- 9 kg isopropanol).

Để kết tinh, nhiệt độ được làm lạnh từ 50°C xuống đến 18°C trong 90 phút (giảm mạnh). Hỗn hợp được khuấy trong 12 phút ở 18°C và sau đó được làm lạnh xuống đến 0°C (giảm mạnh, trong 180 phút). Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong 60 phút ở 0°C. Tinh thể được phân lập bằng cách lọc và được rửa bằng 2,4 kg isopropanol lạnh. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không ở 45°C trong ít nhất 12 giờ (cho đến khi khối lượng không đổi).

Bốn mẻ được điều chế theo quy trình này:

(R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol (II)	(R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl-triflometansulfonat (VIIIb)	Hiệu suất (% theo lý thuyết)
Mẻ	Hiệu suất	
Mục		
3,00 kg	3,139 kg	71 %
3,00 kg	3,264 kg	74 %
3,00 kg	2,987 kg	68 %
3,00 kg	3,291 kg	74 %

Ví dụ 4 b

(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb)

Trong môi trường nitơ, 2,1 kg (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl-triflometan-sulfonat (VIIIb) được hòa tan trong 8,4 lít etyl axetat và 112 g PdCl₂(dppf) được bổ sung. Dung dịch được làm ấm đến 50°C (nhiệt độ bên trong) và sau đó 2,042 kg kali hydro cacbonat (KHCO₃), được hòa tan trong 11,0 lít

nước được bổ sung, sau đó bổ sung 1,6 lít nước (để làm sạch đường ống). Nhiệt độ bên trong được đặt ở 43°C và sau đó 1,061 kg pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic, được hòa tan trong 6,0 liter etyl axetat được bổ sung trong 3 h, giữ nhiệt độ bên trong ở 43°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy trong 75 phút ở 43°C.

Xử lý: Hỗn hợp được làm lạnh đến 22°C và pha hữu cơ được tách (~ 15,4 l). Pha nước được chiết bằng 6,3 lít etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp và làm lạnh đến 10°C và sau đó được rửa bằng 15,75 lít dung dịch nước kali hydroxit 5,3% (15 phút khuấy ở 10°C). Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được rửa lại ở 10°C với 15,75 lít dung dịch nước kali hydroxit 5,3%. Sau đó, pha hữu cơ được tách và được rửa hai lần mỗi lần bằng 10,5 lít nước. Pha hữu cơ được bổ sung 2,10 kg magie sulfat và được khuấy trong 70 phút ở 22°C. Tiếp theo, magie sulfat được lọc khỏi, được rửa hai lần mỗi lần bằng 4,2 lít etyl axetat. Dịch lọc được bổ sung 1,47 than hoạt tính và huyền phù được khuấy trong 2,5 giờ ở 22°C. Than được loại bỏ bằng cách lọc qua đất tảo diatomit và được rửa bằng etyl axetat (hai lần, mỗi lần 4,2 lít). Thu được 27,0 kg dịch lọc (sản phẩm trong etyl axetat).

Năm mẻ được điều chế theo quy trình này:

Mẻ Mục	(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) trong etylaxetat
1	27,0 kg
2	32,0 kg
3	26,0 kg
4	26,5 kg
5	25,7 kg

Kết tinh từ isopropanol:

27,0 kg (mục 1) và 32,0 kg (mục 2) của (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) trong etyl axetat tổng cộng: 59,0

kg) được kết hợp và thực hiện chuyển đổi dung môi thành isopropanol. Etyl axetat được cất loại ở áp suất thường (nhiệt độ bên trong: 73°C ở thời điểm đầu và 78°C ở thời điểm cuối). Khi 57,5 lít được cất loại, 10,5 kg isopropanol được bổ sung và 13,5 lít được cất loại (ở áp suất thường, (nhiệt độ bên trong: 81°C ở thời điểm đầu và 83°C ở thời điểm cuối). 10,5 kg isopropanol nữa được bổ sung và 13,5 lít được cất loại (ở áp suất thường, (nhiệt độ bên trong: 80°C ở thời điểm đầu và 83°C ở thời điểm cuối). Tiếp theo, 10,5 kg isopropanol nữa được bổ sung và 14,0 lít được cất loại (ở áp suất thường, (nhiệt độ bên trong: 82°C ở thời điểm đầu và 84-85°C ở thời điểm cuối). Dung dịch được làm lạnh đến 18°C (giảm xuống trong 420 phút). Huyền phù được khuấy 1 giờ ở 20°C. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng isopropanol (tổng cộng 2,4 kg). Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không ở 50°C trong ít nhất 12 giờ (cho đến khi khối lượng không đổi). Hiệu suất: 2,69 kg (77% theo lý thuyết)

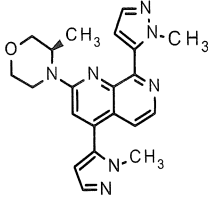
Theo cách tương tự, các mục mề 3 đến 5 được kết hợp (tổng cộng 78,2 kg) và thực hiện chuyển đổi bằng cùng dung, tạo ra 4,042 kg (77 % theo lý thuyết)

Bảng sau đây tóm tắt kết quả:

(R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl-triflometansulfonat (VIIIb)	Mề Mục	(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) trong etylaxetat	(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb)
4,2 kg	1	27,0 kg	2,69 kg
	2	32,0 kg	(77 % theo lý thuyết)
6,3 kg	3	26,0 kg	4,042 kg
	4	26,5 kg	(77 % theo lý thuyết)
	5	25,7 kg	

Bảng sau đây tóm tắt kết quả phân tích của hai mề (2,69 kg mề IXb và 4,042 kg mề IXb):

Thông số thử nghiệm	Tiêu chuẩn chấp nhận	Hợp chất (IXb) (mẻ 2,69 kg)	Hợp chất (IXb) (mẻ 4,042 kg)
Sulfat		<0,010%	<0,010%
Triflometansulfonic anhydrit		0,17%	0,023%
Axit boric		<0,026%	<0,026%
Clorua		0,053%	0,035%
Tổng lượng cacbonat		<2 mg/L	<2mg/L
Tổng cộng các nguyên tố (ICP)	%	0,56	0,30
Bo	mg/kg	<10	<10
Sắt	mg/kg	1400	760
Kali	mg/kg	<10	<10
Natri	mg/kg	<10	<10
Paladi	mg/kg	2700	1400
Phospho	mg/kg	1500	765
Nước		0,0822%	0,0511%
Diclometan		n.d.	n.d.
Etyl axetat		n.d.	n.d.
Pyridin		n.d.	n.d.
2-Propanol		0,51154%	0,25021%
Tổng lượng của tất cả các tạp chất hữu cơ	tối đa 1,0%	0,5%	0,3%
(VIb)		<0,05% (n.d.)	<0,05% (n.d.)
(II)		<0,05% (n.d.)	<0,05% (n.d.)

	tối đa 0,50%	0,26%	0,17%
(VIIIb)		<0,05%	<0,05% (n.d.)
<u>Tạp chất ở RRT</u>			
RRT 1,07	tối đa 0,30%	<0,05%	<0,05% (n.d.)
RRT 0,93		n.d.	<0,05%
RRT 1,02		0,05%	n.d.
RRT 1,04		<0,05%	n.d.
RRT 1,08		<0,05%	n.d.
RRT 1,12		0,06%	0,08%
RRT 1,15		0,06%	n.d.
Độ tinh khiết (UHPLC)		99,5%	99,7%
Thử nghiệm (UHPLC)		96,5%	97,9%

Ví dụ 4 c

2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridin (I)

Trong môi trường không khí chứa nitơ, 3,40 kg (R)-4-(8-clo-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridin-2-yl)-3-methyl-morpholin (IXb) được hòa tan trong 10,8 kg etyl axetat và 221 g PdCl₂(dppf) được bổ sung. Tiếp theo, 6,0 kg nước và 6,2 kg kali phosphat được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 22°C. Nhiệt độ bên trong được tăng đến 55°C. Ở 55°C, dung dịch chứa 3,58 kg pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được hòa tan trong 16,4 kg etyl axetat được bổ sung trong 120 phút đồng thời giữ nhiệt độ không đổi ở 55°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở 200 vòng/phút. 2 kg etyl axetat được bổ sung (được

sử dụng để rửa đường ống). Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở 55°C.

Để xử lý, nhiệt độ được giảm đến 35°C và 26,6 kg etyl axetat được cất loại trong điều kiện chân không. Hỗn hợp được làm nguội đến 20°C và 24,7 kg diclometan và 29,0 kg nước được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng 12,8 kg diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 17,7 kg dung dịch nước kali hydroxit 1N (khuấy trong 10 phút). Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được rửa lại với 17,7 kg dung dịch nước kali hydroxit 1N (khuấy trong 10 phút). Pha hữu cơ được tách và được lọc trên than hoạt tính (đĩa lọc than Seitz) trong 3 giờ (dịch lọc được đưa tuần hoàn). Than được rửa hai lần mỗi lần bằng 13,3 kg diclometan, một lần bằng 6,6 kg diclometan. Dịch lọc kết hợp được bổ sung vào dung dịch chứa 1,61 N-axetyl-xystein trong 9,0 kg dung dịch kali hydroxit (1099 g kali hydroxit được hòa tan trong 8,0 kg nước). Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở 20°C. Các pha được tách riêng. Thu được 35,72 kg pha hữu cơ.

Theo cách tương tự trong tổng cộng 3 mẻ, bắt đầu từ 3,40 kg (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb) được chuyển hoá thành (3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (VIIc/VIIId) trong diclometan:

Mẻ Mục	(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb)	(3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (VIIc/VIIId) trong diclometan
1	3,4 kg	37,52 kg
2	3,4 kg	34,70 kg
3	3,4 kg	33,56 kg

Ba mẻ được chia thành 6 phần (mỗi mẻ chia làm hai phần) và mỗi mẻ được xử lý trong bước phản ứng tiếp theo.

Nguyên tắc được mô tả đối với các mẻ đã chia gồm 17,8 kg (VIIc/VIIId) trong diclometan.

17,8 kg (VIIc/VIIId) trong diclometan được lấy từ thùng và thùng được rửa với 800 g diclometan. Tiếp theo, 9 L diclometan được cất loại ở áp suất thường (60°C). Dung dịch được làm lạnh đến 22°C và 3,3 kg diclometan và 7,2 kg metanol được bổ sung. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0-5°C và 16,8 kg axit dung dịch clohydric trong nước được bổ sung, giữ nhiệt độ nằm trong khoảng 0-20°C. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở 20-22°C. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết hai lần mỗi lần bằng 8,8 kg diclometan. Pha nước được tách và 800 g N-axetyl xystein được bổ sung, dung dịch được khuấy trong 12 giờ ở 20°C. Tiếp theo, 17,6 kg diclometan được bổ sung và 8246 g dung dịch nước kali hydroxit 5N được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Độ pH cuối cùng của pha nước là pH = 13,6 (ở thời điểm này độ pH phải nằm trong khoảng 12-14). Các pha được tách riêng, pha nước được chiết bằng 5,2 kg diclometan và pha hữu cơ được kết hợp. Thu được 22,7 kg hợp chất (I) trong diclometan.

Bảng sau đây tóm tắt kết quả của 6 mẻ được điều chế theo cách được mô tả:

Mẻ Mục	(3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin (VIIc/VIIId) trong diclometan	Tách mẻ (VIIc/VIIId) trong diclometan Mục mẻ	Hợp chất (I) trong diclometan sau khi tách nhóm THP
1	37,52 kg Tách thành hai mẻ 1&2	1) 17,8 kg	23,9 kg
		2) 17,8 kg	23,6 kg
2	34,70 kg Tách thành hai mẻ 3&4	3) 17,3 kg	23,0 kg
		4) 17,3 kg	24,0 kg
3	33,56 kg Tách thành hai mẻ 5&5	5) 16,8 kg	23,8 kg
		6) 16,7 kg	22,7 kg

Đối với bước xử lý tiếp theo, hai lần 3 mẻ của các mẻ đã được điều chế trước đó được kết hợp và được chuyển hóa thành sản phẩm cuối:

Chuyển đổi dung môi diclometan thành n-butanol: 23,9 kg, 23,6 kg và 23,0 kg hợp chất (I) được kết hợp (tổng cộng 70,5 kg + 5,0 kg để rửa) và được bổ sung từ từ vào 16,6 kg n-butanol đã được xử lý nhiệt sơ bộ đến 98°C. 59 lít diclometan được cất loại ở áp suất thường. Nhiệt độ bên trong trong suốt quá trình cất là 81 đến 90°C. Tiếp theo, 5,0 kg diclometan được sử dụng để làm sạch đường ống cũng được cất loại (5 lít). 15,5 kg n-butanol được bổ sung và 10 l được cất loại ở áp suất thường (88 đến 93°C). Nhiệt độ được tăng đến 108°C (nhiệt độ bên trong, 100 ml n-butanol được cất loại). Thời điểm này diclometan không còn trong hỗn hợp. Dung dịch được làm nguội đến 20-22°C (trong 7 giờ (giảm mạnh)). Huyền phù được khuấy trong 1h ở 20°C, sau đó được làm nguội đến 2-3°C, được khuấy trong 1h ở nhiệt độ này. Tinh thể được phân lập bằng cách lọc và được rửa bằng 8,0 kg n-butanol lạnh. Bánh lọc ướt chứa sản phẩm (I) được hòa tan trực tiếp từ bộ lọc (mà không tách) sử dụng 47,5 kg diclometan ấm ở 30°C (trong trường hợp mà lượng này không đủ, nhiều diclometan hơn có thể được sử dụng và sau đó được cất loại). Dung dịch được làm lạnh đến 20°C và 1020 g Quadrasil Mercaptopropyl (chất tẩy tạp Pd từ Johnson Matthey, CAS Number 1225327-73-0) và 1020 g dịch rửa giải Si-TMT (chất tương đương gắn kết silic oxit của 2,4,6-trimercaptotriazin (TMT), chất tẩy tạp Pd từ Biotage AB, Sweden, Part No. 9538-1000) được bổ sung. Huyền phù được khuấy trong 12 giờ ở 20-21°C. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa hai lần mỗi lần bằng 13,3 kg diclometan. Dịch lọc được lọc lại (dịch lọc hạt GMP).

Quy trình kết tinh cuối cùng

Chuyển đổi dung môi từ diclometan thành n-butanol: dịch lọc chứa hợp chất (I) được bổ sung từ từ vào 16,5 kg n-butanol đã được gia nhiệt trước đến 98°C. 53 lít diclometan được cất loại ở áp suất thường. Nhiệt độ bên trong trong suốt quá trình cất là 93 đến 98°C. Tiếp theo, 5,0 kg diclometan được sử dụng để làm sạch đường ống cũng được cất loại (4 lít). 9,0 kg n-butanol được bổ sung và 10,5 l được cất loại ở áp suất thường (90 đến 91°C). Nhiệt độ được tăng đến 109°C (nhiệt độ bên trong, 100 ml n-butanol được cất loại). Thời điểm này diclometan không còn trong hỗn hợp. Dung

dịch được làm nguội đến 20-22°C (trong 7 giờ (giảm mạnh)). Huyền phù được khuấy trong 1h ở 20°C, sau đó được làm lạnh đến 2-3°C, được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Tinh thể được phân lập bằng cách lọc và được rửa bằng 8,0 kg n-butanol lạnh. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không (30 mbar) ở 50°C trong ít nhất 12 giờ (cho đến khi khối lượng không đổi).

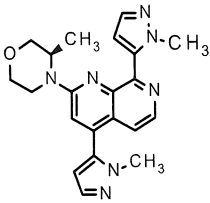
Thu được 3,753 kg (67% theo lý thuyết) tinh thể màu vàng.

Tách mẻ (VIIc/VIIId) trong diclometan	Hợp chất (I) trong diclometan	hợp chất (I) trong diclometan	hợp chất (I)
1) 17,8 kg	23,9 kg	1+2+3:	3,753 kg
2) 17,8 kg	23,6 kg	Tổng cộng 70,5 kg	
3) 17,3 kg	23,0 kg		
4) 17,3 kg	24,0 kg	4+5+6:	4,066 kg
5) 16,8 kg	23,8 kg	Tổng cộng 70,5 kg	
6) 16,7 kg	22,7 kg		

Tính toán hiệu suất: từ 3 lần 3,4 kg (IXb) = 10,2 kg : Thu được 7,819 kg sản phẩm mong muốn (I) với 70,25% hiệu suất theo lý thuyết:

Mẻ Mục	(R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin (IXb)	Hợp chất (I): 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
1	3,4 kg	3,753 kg + 4,066 kg = 7,819 kg (70,25% theo lý thuyết)
2	3,4 kg	
3	3,4 kg	

Kết quả phân tích:

Thông số thử nghiệm	3.753 kg Mẻ hợp chất (I)	4,066 kg Mẻ Hợp chất (I)
Nguyên liệu	Rắn	Rắn
Màu sắc	Màu vàng	Màu vàng
Độ đồng nhất (HPLC)	phù hợp	phù hợp
1-butanol	0,08565 %	0,09644 %
Diclometan	n.n.	n.n.
Etyl axetat	n.n.	n.n.
Isopropanol	n.n.	n.n.
Metanol	n.n.	n.n.
n-Axetylxystein	n.n.	n.n.
(IXb)	<0,05 %	<0,05 %
(VIb)	<0,05 %	<0,05 %
Dihydropyran	<0,05 %	<0,05 %
(IIIc)	<0,05 %	<0,05 %
	<0,05 %	<0,05 %
(VIIc/VIIId)	<0,05 %	<0,05 %
Tạp chất không xác định	<0,05 %	<0,05 %
Tổng lượng của tất cả các tạp chất hữu cơ	0,06 %	0,07 %
Độ tinh khiết (UHPLC)	99,94 %	99,93 %
Thử nghiệm (UHPLC)	99,9 %	100,1 %

Nước	0,045 %	0,050 %
Cải biến đa hình (XRPD)	Dạng đa hình B	Dạng đa hình B

Ví dụ 5

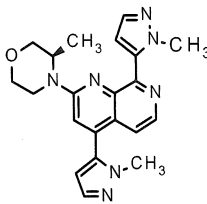
Sản xuất thử tại xưởng thực nghiệm

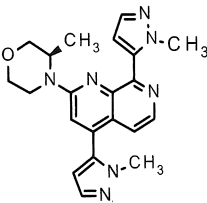
Thực hiện sản xuất tại xưởng thực nghiệm. Sáu mẻ (mỗi mẻ 16,3 kg) được chuyển hóa theo cách tương tự như được mô tả trong ví dụ 4c (không kèm theo bước làm sạch thiết bị phản ứng và các bộ lọc trong quá trình sản xuất thử). Tổng cộng 97,8 kg (IXb) tạo ra 75,4 kg hợp chất mong muốn (I)

Mục mẻ (IXb)	Hợp chất (I)	Hiệu suất (% theo lý thuyết)
1) 16,3 kg	10,4 kg	58,5
2) 16,3 kg	13,5 kg	75,9
3) 16,3 kg	11,6 kg	65,2
4) 16,3 kg	14,4 kg	81,0
5) 16,3 kg	12,1 kg	68,0
6) 16,3 kg	13,4 kg	75,3
Hiệu suất trung bình: 70,7 % (theo lý thuyết)		

Bảng sau đây tóm tắt kết quả phân tích:

Thông số thử nghiệm	Mục 1 (10,4 kg) Hợp chất (I)	Mục 2 (13,5 kg) Hợp chất (I)	Mục 3 (11,6 kg) Hợp chất (I)
1-Butanol	0,15226%	n.n.	0,183%
Diclometan	0,00644%	n.n.	n.n.
Etyl axetat	n.n.	n.n.	n.n.

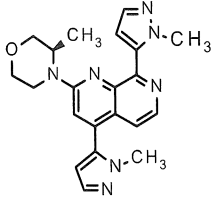
Thông số thử nghiệm	Mục 1 (10,4 kg) Hợp chất (I)	Mục 2 (13,5 kg) Hợp chất (I)	Mục 3 (11,6 kg) Hợp chất (I)
Isopropanol	n.n.	0,12601%	n.n.
Metanol	n.n.	n.n.	n.n.
n-Axetylxysein	n.n.	n.n.	n.n.
(IXb)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
(VIb)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Dihydropyran	<0,05%	<0,05%	<0,05%
(IIIc)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Pinacol	<0,05%	<0,05%	<0,05%
	<0,05%	<0,05%	<0,05%
(VIIc/VIIId)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Tổng lượng của tất cả các tạp chất hữu cơ	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Độ tinh khiết	>99,95%	>99,95%	>99,95%
Thử nghiệm	99,9%	100,0%	100,0%
Nước	0,1008%	0,0707%	0,0902%
Cải biến đa hình	Dạng đa hình B	Dạng đa hình B	Dạng đa hình B
Cỡ mẻ	10,40kg	13,50kg	14,40kg

Thông số thử nghiệm	Mục 4 (14,40 kg) Hợp chất (I)	Mục 5 (12,1 kg) Hợp chất (I)	Mục 6 (13,4 kg) Hợp chất (I)
1-Butanol	0,183%	0,157%	0,188%
Diclotetan	n.n.	n.n.	n.n.
Etyl axetat	n.n.	n.n.	n.n.
Isopropanol	n.n.	n.n.	n.n.
Metanol	n.n.	n.n.	n.n.
n-Axetylxystein	n.n.	n.n.	n.n.
(IXb)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
(VIb)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Dihydropyran	<0,05%	<0,05%	<0,05%
(IIIc)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Pinacol	<0,05%	<0,05%	<0,05%
	<0,05%	<0,05%	<0,05%
(VIIc/VIIId)	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Tổng lượng của tất cả các tạp chất hữu cơ	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Độ tinh khiết	>99,95%	>99,95%	>99,95%
Thử nghiệm	100,0%	100,6%	100,8%
Nước	0,0902%	0,118%	0,103%
Cải biến đa hình	Dạng đa hình B	Dạng đa hình B	Dạng đa hình B
Cỡ mẻ	14,40kg	12,10kg	13,4kg

Hai trong số các mẻ này (mục 1 10,40 kg I và mục 2 13,50 kg I) được kết hợp và được phân tích.

Dữ liệu phân tích được chỉ ra trong bảng sau:

Thông số thử nghiệm (phương pháp)	Hợp chất có công thức (I) (23,322 kg)
Clorua (IC)	<0,010 %
Sulfat (IC)	<0,010 %
Phosphat (IC)	<0,010 %
Tổng cộng các nguyên tố (ICP-MS)	
Bo (ICP-MS)	<10 mg/kg
Paladi (ICP-MS)	0,3 mg/kg
Sắt (ICP-MS)	<39 mg/kg
Kali (ICP-MS)	<10 mg/kg
Natri (ICP-MS)	<10 mg/kg
1-Butanol (GC)	n.n.
Diclometan (GC)	n.n.
Etyl axetat (GC)	n.n.
Isopropanol (GC)	<0,050 %
Metanol (GC)	n.n.
n-Axetylxystein (HPLC)	n.n.
(IXb) (UHPLC)	<0,05 %
(VIb) (UHPLC)	<0,05 %
Dihydropyran (UHPLC)	<0,05 %
(IIIc) (UHPLC)	<0,05 %

Pinacol (GC)	<0,05 %
 (UHPLC)	<0,05 %
(VIIc/VIIId) (UHPLC)	<0,05 %
Tổng lượng tất cả các tạp chất hữu cơ (UHPLC)	<0,05 %
Độ tinh khiết (UHPLC)	>99,95 %
Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (HPLC)	>99,85 %
Thử nghiệm (UHPLC)	100,2 %
Nước (Karl Fischer)	0,163 %
Cải biến đa hình (XRPD)	Dạng đa hình B
Cỡ mẻ	23,322kg

Ví dụ 6

2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridin (I)

Trong môi trường khí quyển chứa nito, 30 g (87,255 mmol) (R)-4-(8-clo-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridin-2-yl)-3-methyl-morpholin (IXb) được hòa tan trong 105,8 ml etyl axetat và 1,91 g (2,618 mmol) PdCl₂(dppf) được bổ sung. Tiếp theo, 53,1 ml nước và 55,56 g kali phosphat được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 22°C. Nhiệt độ bên trong được tăng đến 55°C. Ở 55°C, dung dịch chứa 31,55 g (113,43 mmol) pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (IIIc), được hòa tan trong 162,2 ml etyl axetat được bổ sung trong 120 phút đồng thời giữ cho nhiệt độ không đổi ở 55°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng (~ 22°C) và 150 ml nước được bổ sung. Các pha được tách riêng

và pha nước được chiết bằng 100 ml etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được xử lý với than hoạt tính (21 g than hoạt tính được bổ sung và huyền phù được khuấy qua đêm ở 22°C). Than được loại bỏ bằng cách lọc qua đất tảo diatomit và bánh lọc được rửa với 30 ml etyl axetat. 100 ml metanol và 300 ml dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào dịch lọc và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng 100 ml etyl axetat. Bổ sung 14,82 g N-axetyl xystein vào pha nước (pH=1) và dung dịch được khuấy qua đêm ở 20°C. 300 ml diclometan được bổ sung và độ pH được điều chỉnh đến pH=13 bằng cách bổ sung 190 ml dung dịch nước kali hydroxit 5N. Dung dịch được khuấy trong 30 phút. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được rửa với 150 ml nước. Bổ sung vào pha hữu cơ 6 g Quadrasil Mercaptopropyl (chất tẩy tạp Pd từ Johnson Matthey, CAS Number 1225327-73-0) và 6 g chất rửa giải Si-TMT (chất gắn kết silic oxit tương tự của 2,4,6-trimercaptotriazin (TMT) chất tẩy tạp Pd từ Biotage AB, Sweden, Part No. 9538-1000) và huyền phù được khuấy qua đêm ở 20°C. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa hai lần mỗi lần bằng 25 ml diclometan. Thực hiện chuyển đổi dung môi từ diclometan sang n-butanol: dịch lọc được bổ sung từ từ vào 60 ml n-butanol ở 85°C và diclometan được cất loại. Cuối cùng, nhiệt độ được tăng đến 105°C (nhiệt độ trong lòng phản ứng) và sau đó toàn bộ diclometan được loại bỏ. Hỗn hợp được làm nguội qua đêm đến 22°C, sau đó được làm nguội đến 0-3°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Sản phẩm được phân lập bằng cách lọc và tinh thể được rửa bằng 20 ml n-butanol lạnh. Sản phẩm được làm khô trong điều kiện chân không (20 mbar) ở 45°C qua đêm. Hiệu suất: 21,27 g (64,93 % theo lý thuyết) tinh thể màu vàng.

HPLC: 99,19 % (% diện tích)

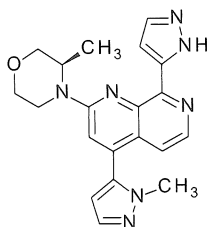
Hàm lượng Bo: < 1 ppm

Hàm lượng paladi: < 1 ppm

Cải biến (Mod): B

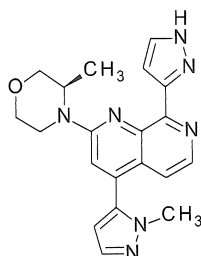
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)



(I),

hoặc chất hồ biến của nó có công thức (Ia)

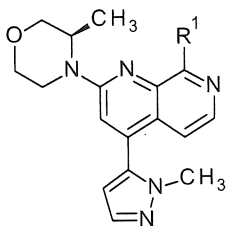


(Ia),

hoặc hỗn hợp của nó,

phương pháp này bao gồm các bước liên tiếp:

- (a) cho hợp chất trung gian có công thức (IXa)



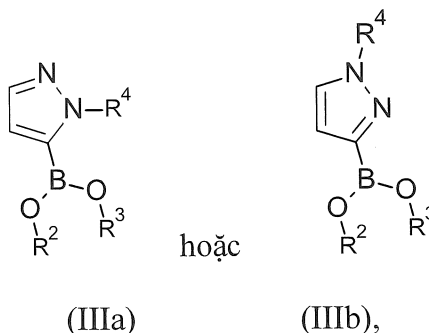
(IXa),

trong đó:

R¹ là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy,

[(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb)



hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó:

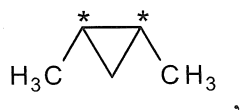
R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, trong đó nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu tùy ý được thế một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ methyl và ethyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm



trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử;

và

R^4 là nhóm được chọn từ tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-metyl-1-metoxyletyl, 1-metyl-1-phenoxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxyetyl;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb)



trong đó

R⁴ là nhóm được chọn từ tetrahydro-2H-pyran-2-yl, 1-metyl-1-metoxyletyl, 1-metyl-1-phenoxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxyetyl; và

(b) loại nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb), do đó tạo ra hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến của nó có công thức (Ia), hoặc hỗn hợp của chúng.

2. Phương pháp theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức (IXa) là (R)-4-(8-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)-3-metyl-morpholin; và/hoặc

trong đó hợp chất có công thức (IIIa) là pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic; và/hoặc

trong đó hợp chất có công thức (VIIa) là (3R)-3-metyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl)morpholin.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2,

trong đó phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (IXa) với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc có công thức (IIIb) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi và/hoặc bazơ.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phản ứng

của hợp chất trung gian có công thức (IXa) với hợp chất có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) được thực hiện trong dung môi hữu cơ, trong đó dung môi bao gồm isopropyl axetat, etyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, dimetylformamit, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol hoặc 2-butanol; hoặc trong đó phản ứng đã nêu được thực hiện trong hỗn hợp dung môi gồm một hoặc nhiều dung môi đã nêu và nước.

5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nhóm R^4 được loại bỏ ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) phản ứng với axit trong dung môi hoặc trong hỗn hợp dung môi.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) là hợp chất có công thức (VIId), (VIId) hoặc (VIId/VIId).

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất trung gian có công thức (VIIa), (VIIb), (VIId), (VIId) hoặc (VIId/VIId) không được tách và/hoặc không được tinh chế trước bước loại nhóm R^4 ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa), VII(b), (VIId), (VIId) hoặc (VIId/VIId).

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó nhóm R^4 được loại bỏ ra khỏi hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) phản ứng với axit clohydric trong nước trong hỗn hợp dung môi gồm diclometan, metanol và nước, để thu được hợp chất thô có công thức (I) được hòa tan trong pha nước đã được axit hóa, trong đó độ pH của dung dịch nước đã được axit hóa thu được là nhỏ hơn 3 ($pH < 3$).

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó

(a) dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I) được chiết một hoặc nhiều lần bằng dung môi A, trong đó dung môi A gồm diclometan, etyl axetat, isopropyl axetat, tetrahydrofuran, 2-metyl-tetrahydrofuran, toluol, hoặc cloroform;

và/hoặc dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I) được xử

lý một hoặc nhiều lần bằng chất tẩy tạp Pd;

b) dung dịch nước đã được axit hóa của hợp chất thô có công thức (I) thu được từ bước a) trước đây được xử lý bằng dung môi A và bằng dung dịch nước của bazơ để thu được hệ hai pha, trong đó pha nước của hệ hai pha đã nêu có độ pH >12;

(c) pha nước với độ pH >12 thu được từ bước (b) được tách từ hệ hai pha để thu được dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong dung môi A; và, tùy ý,

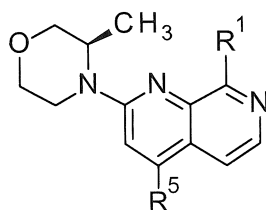
(d) thay thế dung môi A của dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong dung môi A bằng dung môi B, trong đó dung môi B gồm etanol, n-propanol, n-butanol, 2-butanol, hoặc isopropanol; để thu được dung dịch chứa hợp chất thô có công thức (I) trong dung môi B.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó dung môi A gồm diclometan, và trong đó dung dịch nước của bazơ gồm dung dịch nước của kali hydroxit, và trong đó dung môi B gồm n-butanol.

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó hợp chất thô có công thức (I) được kết tinh trong dung môi B, tốt hơn là trong n-butanol, để thu được dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I).

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 còn bao gồm trước bước (a) theo điểm 1 bước

(a) cho hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



(VIIIa),

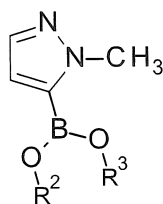
trong đó:

R¹ là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy,

[(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy; và

R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất có công thức (VIa)



(VIa),

trong đó:

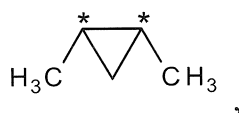
R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 -alkyl;

hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$, trong đó nhóm $-CH_2-CH_2-$ hoặc nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$ đã nêu tùy ý được thế một, hai, ba hoặc bốn lần bằng nhóm được chọn từ methyl và ethyl;

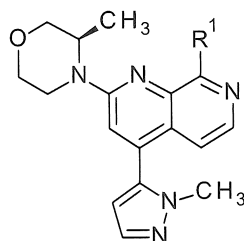
hoặc

R^2 và R^3 cùng nhau là nhóm



trong đó "*" là điểm gắn với phần còn lại của phân tử;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (IXa)



(IXa),

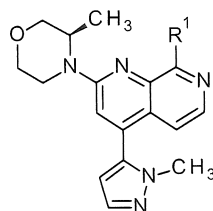
trong đó:

R¹ là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó hợp chất có công thức (VIIIa) là (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-yl triflo-metansulfonat; và/hoặc trong đó hợp chất có công thức (VIa) là pinacol este của axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (VIIIa) với hợp chất có công thức (VIa) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi và/hoặc bazơ.

15. Hợp chất trung gian có công thức (IXa)

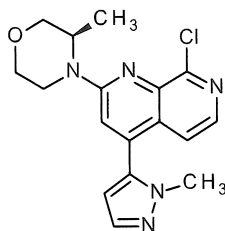


(IXa),

trong đó

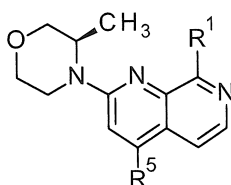
R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

16. Hợp chất trung gian theo điểm 15, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IXb)



(IXb).

17. Hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



(VIIIa),

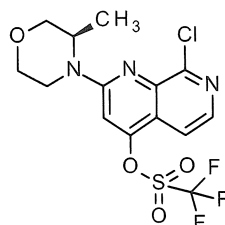
trong đó

R^1 là nguyên tử clo hoặc brom, tốt hơn là nguyên tử clo, và

R^5 là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy, tốt hơn là nhóm

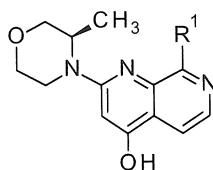
[(triflometyl)sulfonyl]oxy.

18. Hợp chất trung gian theo điểm 17, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (VIIIb)



(VIIIb).

19. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 còn bao gồm - trước bước (a) theo điểm 12 - bước cho hợp chất trung gian có công thức (II)



(II),

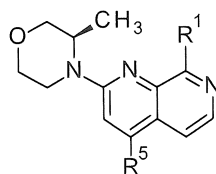
trong đó:

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxypheyl)sulfonyl]oxy;

phản ứng với hợp chất được chọn từ N-phenyl-bis(triflometansulfonimit, triflometansulfonic anhydrit, clorua của axit metansulfonic, p-toluensulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl clorua, nonaflobutansulfonyl florua, benzensulfonyl clorua, 4-bromobenzenesulfonyl clorua, 4-nitrobenzenesulfonyl clorua, 2-nitrobenzenesulfonyl clorua, 4-isopropylbenzenesulfonyl clorua, 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl clorua, 2-mesitylensulfonyl clorua (=2,4,6-trimetylbenzenesulfonyl clorua), 4-*tert*-

butylbenzensulfonyl clorua và 4-metoxybenzensulfonyl clorua;

để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIIa)



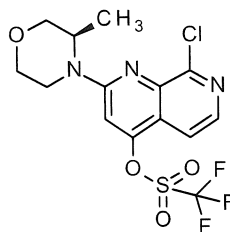
(VIIIa),

trong đó

R^1 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy;

R^5 là nguyên tử clo, brom hoặc iot hoặc là nhóm được chọn từ [(triflometyl)sulfonyl]oxy, [(nonaflobutyl)sulfonyl]oxy, (metylsulfonyl)oxy, (p-toluensulfonyl)oxy, (phenylsulfonyl)oxy, [(4-bromophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(2-nitrophenyl)sulfonyl]oxy, [(4-isopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl]oxy, [(2,4,6-trimetylphenyl)sulfonyl]-oxy, [(4-*tert*-butylphenyl)sulfonyl]oxy và [(4-metoxyphenyl)sulfonyl]oxy.

20. Phương pháp theo điểm 19, trong đó hợp chất có công thức (II) là (R)-8-clo-2-(3-metylmorpholino)-1,7-naphtyridin-4-ol, được cho phản ứng với triflometansulfonic anhydrit để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIIIb)



(VIIIb).