



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0042374

(51)^{2020.01} C07D 401/10; C07C 233/00

(13) B

(21) 1-2020-04669

(22) 08/03/2019

(86) PCT/EP2019/055815 08/03/2019

(87) WO2019/175043 19/09/2019

(30) 18161983.4 15/03/2018 EP

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/12/2020 393

(73) 1. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany

2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) EGGER, Julian (DE); GÖTZ, Daniel (DE); SOWA, Michal (PL).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HAI HỢP CHẤT 4- $\{[(2S)-2-\{4-[5-CLO-2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YL)PHENYL]-5-METOXY-2- OXOPYRIDIN-1(2H)-YL\}BUTANOYL]AMINO\}-2-FLOBENZAMIT$ VÀ CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN CỦA QUY TRÌNH NÀY

(21) 1-2020-04669

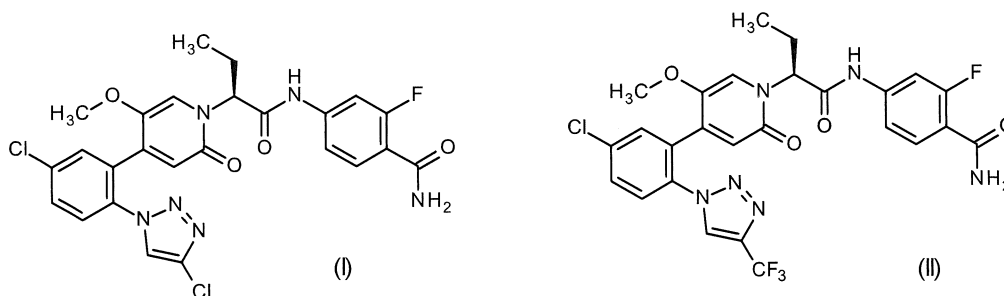
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế 4-[[{(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamit (I) hoặc 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl} amino)-2-flobenzamit (II) từ 2,5-dimetoxypyridin (III), 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) hoặc 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃), 4-amino-2-flobenzamit (XIII) và axit (2R)-2-aminobutanoic (XVII).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế 4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamidit (I) hoặc 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamidit (II) từ 2,5-dimetoxypyridin (III), 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) hoặc 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃), 4-amino-2-flobenzamidit (XIII) và axit (2R)-2-aminobutanoic (XVII).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất 4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamidit (I) và 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamidit (II) đã được biết từ công bố đơn quốc tế số WO 2017/005725 và tương ứng với các công thức (I) và (II)

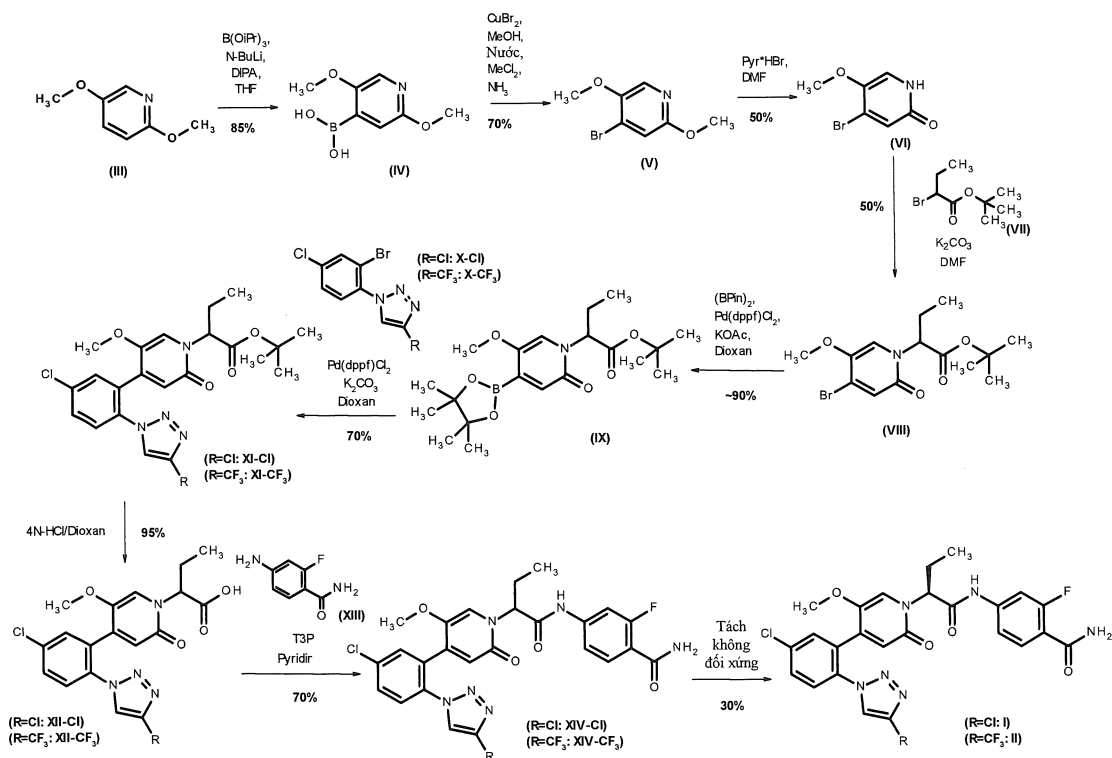


Các hợp chất có công thức (I) và (II) tác dụng như là các chất ức chế đối với nhân tố XIa và do cơ chế tác dụng đặc biệt này, có thể, sau khi dùng qua đường miệng, dẫn đến sự chống đông tụ an toàn và hiệu quả *in vivo*.

WO 2014/154794 và WO 2017/005725 mô tả quy trình tổng hợp để điều chế các hợp chất có công thức (I) và (II) ở quy mô gam, bắt đầu từ 2,5-dimetoxypyridin (III), 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) hoặc 1-(2-bromo-4-

clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) tương ứng, 4-amino-2-flobenzamit (XIII) và tert-butyl 2-bromobutanoat (VII) (Sơ đồ 1).

Sơ đồ 1:



Danh pháp hóa học IUPAC của các hợp chất (I) đến (XIV-Cl)/(XIV-CF₃):

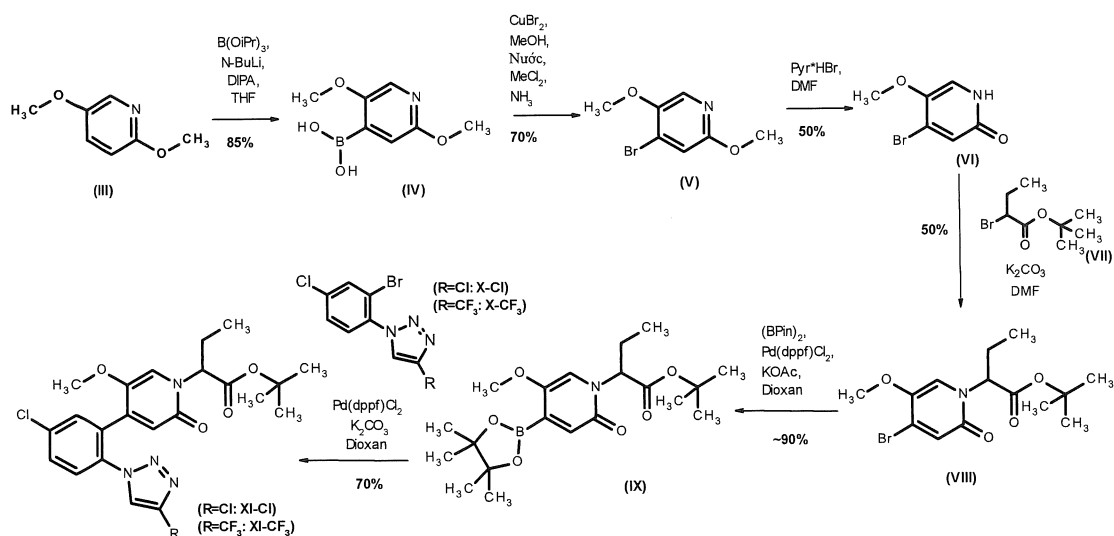
- 4-([(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino)-2-flobenzamit (I),
- 4-([(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl]amino)-2-flobenzamit (II),
- 2,5-dimetoxypyridin (III),
- axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV),
- 4-bromo-2,5-dimetoxypyridin (V),
- 4-bromo-5-metoxypyridin-2(1H)-on (VI),
- tert-butyl 2-bromobutanoat (VII),
- tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanoat (VIII),
- tert-butyl 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (IX),
- 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl),

1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃),
 tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (XI-Cl),
 tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (XI-CF₃),
 axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (XII-Cl),
 axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (XII-CF₃),
 4-amino-2-flobenzamit (XIII),
 4-(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanamido)-2-flobenzamit (XIV-Cl),
 4-{2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamido}-2-flobenzamit (XIV-CF₃).

Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I) và (II), được nêu trong sơ đồ 1, có thể được chia thành ba phần:

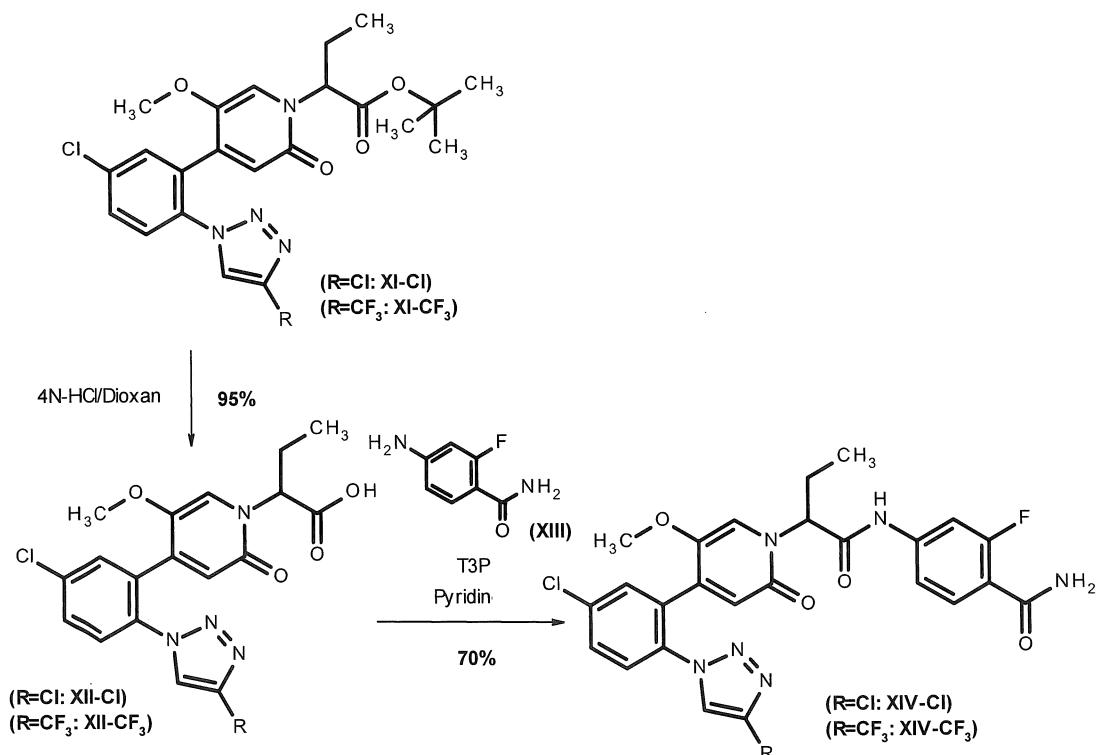
a) Điều chế tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (XI-Cl) hoặc tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (XI-CF₃) tương ứng từ 2,5-dimetoxypyridin (III) và 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) hoặc 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) thông qua tert-butyl 2-[5-metoxo-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (IX).

Sơ đồ 2:



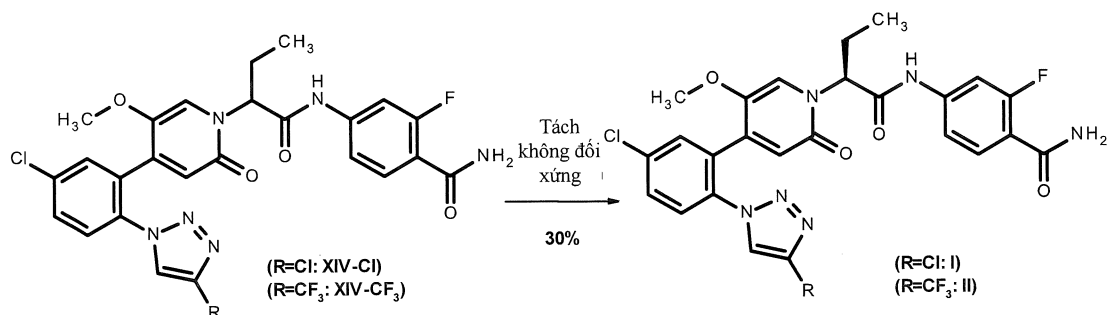
b) Điều chế 4-(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanamido)-2-flobenzamit (XIV-Cl) hoặc 4-{2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamido}-2-flobenzamit (XIV-CF₃) tương ứng từ tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (XI-Cl) hoặc tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (XI-CF₃) tương ứng thông qua axit 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoic (XII-Cl) hoặc axit 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoic (XII-CF₃) và 4-amino-2-flobenzamit (XIII).

Sơ đồ 3:



c) Tách hai chất đồng phân đối ảnh 4-(2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanamido)-2-flobenzamit (XIV-Cl) hoặc 4-{2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanamido}-2-flobenzamit (XIV-CF₃) để trưng ứng thu được các chất đồng phân đối ảnh đơn 4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamit (I) hoặc 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (II).

Sơ đồ 4:



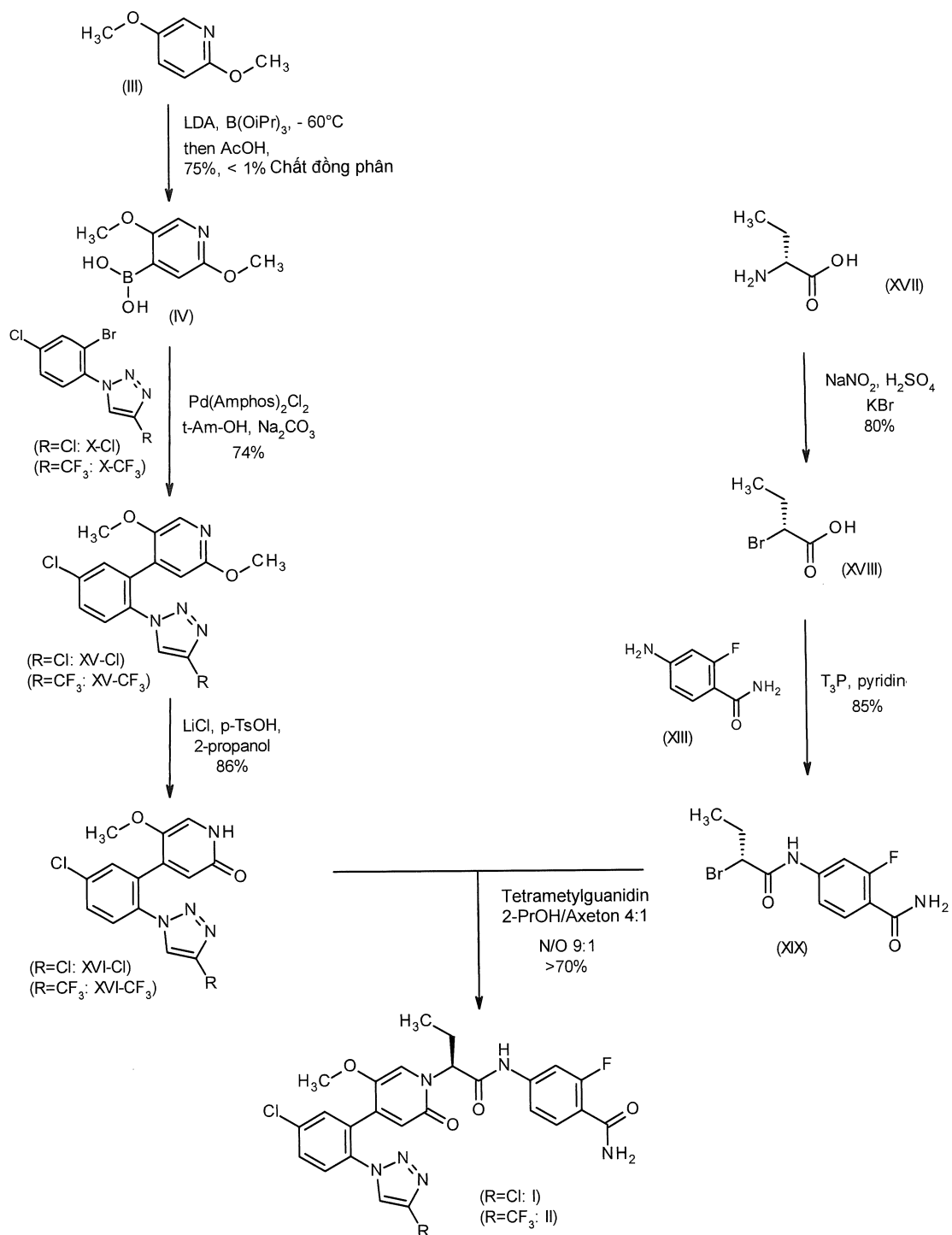
Để thực hiện trong công nghiệp và sản xuất lượng kilogram lớn hơn, các quy

trình điều chế và các phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2014/154794 và WO 2017/005725 chỉ thích hợp với mức độ rất hạn chế. Phương pháp này dài dòng (9 bước tuyến tính) và đòi hỏi các thủ tục xử lý và tinh chế mệt mỏi, dẫn đến hiệu suất tổng cộng thấp. Hạn chế lớn nhất là ở chỗ quy trình tạo ra vật chất chỉ ở dạng triệt quang dưới dạng hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃) và cần được tách bằng phương pháp sắc ký không đối xứng để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh đơn mong muốn của hợp chất có công thức (I)/(II). Trình tự các bước tổng hợp như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2014/154794 và WO 2017/005725, hầu như không thể phát triển được phiên bản không đối xứng sử dụng các chất trung gian tương tự. Tài liệu chỉ ra rằng việc thiết đặt tâm lập thể giữa vòng pyridon và este, như trong các hợp chất có công thức (VIII), (IX) và (XI-Cl)/(XI-CF₃), là nhiệm vụ khó khăn do xu hướng triệt quang hóa cao của vị trí này trong phân tử (P. S. Dragovich, et al., *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 4572). Hơn nữa, có bằng chứng rõ ràng rằng trong điều kiện khử bảo vệ hoặc kết hợp amit, tâm lập thể ở vị trí có tính axit cao rất dễ bị triệt quang hóa (L. Chen, et al., *Organic Process Research & Development*, 2006, 10, 838). Tính cần thiết của việc tách không đối xứng không chỉ thể hiện quy trình không thuận lợi về mặt kinh tế, mà còn khiến cho việc sản xuất thành phần có hoạt tính dược lý (Active Pharmaceutical Ingredient: API) là một nỗ lực tốn thời gian.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, phương pháp tổng hợp mới đã được phát hiện bất ngờ là có thể đối phó được với hầu hết các thách thức đối với quy trình trước đó được nêu trên đây trong Sơ đồ 1. Phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 5 là ngắn hơn nhiều với 4 bước trong quy trình tuyến tính dài nhất (tổng cộng 6 bước). Hiệu suất cao hơn đối với các bước riêng lẻ thu được dẫn đến hiệu suất tổng cộng cao hơn đối với toàn bộ quy trình. Phương pháp này là hội tụ mà cho phép tiến hành các bước tổng hợp song song và quản lý thời gian tối ưu. Quan trọng nhất là, phương pháp mới này theo chiến lược không đối xứng và tạo ra hợp chất có công thức (I)/(II) mong muốn với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (enantiomeric excess: ee) cao mà không phụ thuộc vào việc tách không đối xứng tiêu tốn thời gian và đắt đỏ bằng phương pháp HPLC hoặc SFC.

Sơ đồ 5:



Danh pháp hóa học IUPAC của các hợp chất (XV-Cl)/(XV-CF₃) đến (XIX):

4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin (XV-Cl)

4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃)

4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl)

4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃)

axit (2R)-2-aminobutanoic (XVII)

axit (2R)-2-bromobutanoic (XVIII)

4-[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX)

Hợp chất có công thức (II) có thể được chuyển hóa thành các solvat tương ứng của nó bằng cách xử lý với các dung môi tương ứng. Các solvat ví dụ là trong isopropyl axetat, tetrahydrofuran và axeton tương ứng dẫn đến hợp chất 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit isopropyl axetat (IIa), 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit tetrahydrofuran (IIb) và 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit axeton (IIc).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Biểu đồ XRPD của hợp chất có công thức (IIa).

Fig.2: Biểu đồ XRPD của hợp chất có công thức (IIb).

Fig.3: Biểu đồ XRPD của hợp chất có công thức (IIc).

Fig.4: Biểu đồ DSC của hợp chất có công thức (IIa).

Fig.5: Biểu đồ DSC của hợp chất có công thức (IIb).

Fig.6: Biểu đồ DSC của hợp chất có công thức (IIc).

Fig.7: Ảnh hiển vi của hợp chất có công thức (IIa).

Fig.8: Ảnh hiển vi của hợp chất có công thức (IIb).

Fig.9: Ảnh hiển vi của hợp chất có công thức (IIc).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong trường hợp tổng hợp các hợp chất trung gian và các ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả dưới đây, hợp chất bất kỳ được thể hiện ở dạng solvat thường là solvat có thành phần tỷ lệ chính xác chưa biết, như thu được bằng quy trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng. Trừ khi có quy định chi tiết hơn, các phần bổ sung vào các tên và các công thức cấu trúc, như “isopropyl axetat”, “tetrahydrofuran” hoặc “axeton” không nên được hiểu dưới nghĩa tỷ lệ trong các trường hợp các solvat như vậy, mà chỉ là các ký tự mô tả về các thành phần tạo thành solvat có mặt trong đó.

Được ưu tiên là các solvat có thành phần tỷ lệ hợp chất trên dung môi là 1:1.

So sánh các quy trình tổng hợp:

- a) Hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) thông qua hợp chất có công thức (IX) (được mô tả trong WO 2017/005725) so với hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) (theo sáng chế)

Hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) thông qua hợp chất có công thức (IX) (được mô tả trong WO 2017/005725)

Quy trình được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2017/005725 và trong các phần trong công bố đơn quốc tế số WO 2014/154794 bắt đầu với quy trình lithi hóa-boryl hóa đối với 2,5-dimetoxypyridin (III) để tạo ra axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV), và trong bước tiếp theo, nhóm boryl trên vòng pyridin được thay thế bằng bromua để thu được 4-bromo-2,5-dimetoxypyridin (V). Sau đó 4-bromo-2,5-dimetoxypyridin (V) được demetyl hóa để thu được 4-bromo-5-metoxypyridin-2(1H)-on (VI) mà được N-alkyl hóa bằng tert-butyl 2-bromobutanoat (VII) để thu được tert-butyl 2-(4-bromo-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butanoat (VIII). Trên hợp chất có công thức (VIII), este của pinacol boronic được thiết lập trong phản ứng boryl hóa được xúc tác bằng Pd để thu được tert-butyl 2-[5-metoxy-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-1(2H)-yl]butanoat (IX). Sau đó hợp chất có công thức (IX) được kết hợp với 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-

1H-1,2,3-triazol (X-Cl) / 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) để thu được hợp chất trung gian tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoat (XI-Cl) / tert-butyl 2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoat (XI-CF₃). Mặc dù quy trình cho phép hoàn thành hợp chất có công thức (I)/(II) đích nhưng nó vẫn đi kèm với một số hạn chế trong việc điều chế các phân tử trên quy mô lớn hơn. Việc thiết lập bromua trên pyridin (hợp chất có công thức (V)) thông qua axit boronic (hợp chất có công thức (IV)) là quy trình tương đối không kinh tế và hiệu suất thấp, đặc biệt là vì este của axit boronic khác được thiết lập trên cùng vị trí sau đó trong quy trình điều chế hợp chất có công thức (IX). Ngoài ra, việc sử dụng chất phản ứng (Bis)pinacolatodiboron trong bước từ hợp chất có công thức (VIII) đến hợp chất có công thức (IX) và chất xúc tác Pd(dppf)Cl₂ trong các biến đổi từ hợp chất có công thức (VIII) đến hợp chất có công thức (IX) và hợp chất có công thức (IX) đến hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) khiến cho quy trình khá đắt đỏ. Hơn nữa, quy trình này còn đòi hỏi các dung môi không thuận tiện DMF và dioxan trong các bước biến đổi từ hợp chất có công thức (V) thành hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃). Đồng bromua để điều chế hợp chất có công thức (V) cũng đi kèm với các vấn đề về chất thải khi công nghiệp hóa quy trình sản xuất.

Hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) (theo sáng chế)

Quy trình được mô tả trong sáng chế làm giảm trình tự các bước và các vấn đề liên quan một cách đột ngột bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp khác và các điều kiện phản ứng thuận lợi hơn. Bước biến đổi thứ nhất 2,5-dimetoxypyridin (III) thành axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) vẫn giống như cũ với hiệu suất được cải thiện, nhờ các điều kiện phản ứng và quy trình xử lý được cải thiện. Ngược lại với các điều kiện phản ứng đã được mô tả trước đây, bước biến đổi này bây giờ có thể được thực hiện ở - 60°C thay vì - 78°C, điều này thể hiện thuận lợi cho việc công nghiệp hóa quy trình sản xuất. Hơn nữa, về chất lượng và hiệu suất của sản phẩm, có lợi là điều chế lithi diisopropylamit trực tiếp tại chỗ và không sử dụng dung dịch lithi diisopropylamit có bán trên thị trường. Sau khi

hoàn thành phản ứng, phản ứng được chấm dứt bằng hỗn hợp axit axetic và nước và dung môi hữu cơ còn lại được loại bỏ trong chân không với nhiệt độ không vượt quá 70°C (độ ổn định của sản phẩm).

Axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) thu được được trực tiếp kết hợp với 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) / 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) để thu được 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin (XV-Cl) / 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃) mà không cần trải qua bước brom hóa/thiết lập este của axit boronic khác. Phản ứng kết hợp ngang được thực hiện trong điều kiện mạnh và đáng tin cậy với hệ thống xúc tác Pd với bazơ trong dung môi mà cho phép quy trình kết hợp và xử lý hiệu quả để loại bỏ paladi còn lại và dẫn đến sự kết tinh thuận tiện hợp chất đích ra khỏi hỗn hợp xử lý với chất lượng tuyệt vời. Chìa khóa của quy trình xử lý được cải thiện này là việc chuyển hệ thống xúc tác Pd sang Pd(Amphos)₂Cl₂ (A. S. Guram, et al., *Organic Letters*, 2006, 8, 1787), thực hiện chiến lược định lượng và chuyển dung môi phản ứng từ THF thành rượu tert-amyl.

Phản ứng xảy ra tốt với các hệ thống xúc tác Pd khác nhau Pd như Pd(OAc)₂/PPh₃, Pd(Amphos)₂Cl₂ hoặc các hệ thống tiền xúc tác. Các kết quả đặc biệt tốt thu được bằng cách sử dụng Pd(Amphos)₂Cl₂ làm hệ xúc tác Pd. Hệ xúc tác Pd được sử dụng với tỷ lệ 0,5% mol đến 5% mol, tốt hơn là ở tỷ lệ 0,7% mol đến 1,3% mol và rất tốt hơn là ở tỷ lệ 1% mol tính trên hợp chất có công thức (X-Cl)/(X-CF₃).

Đối với bazơ, các bazơ vô cơ khác nhau có thể được sử dụng trong quy trình này. Đặc biệt ưu tiên là các bazơ như kali phosphat, kali hydrophosphat, natri hoặc kali cacbonat với ưu tiên đặc biệt đối với natri cacbonat. Bazơ tương ứng được sử dụng là dung dịch trong nước. Bazơ được sử dụng với tỷ lệ từ 2 đến 4 đương lượng mol tính trên hợp chất có công thức (X-Cl)/(X-CF₃) với ưu tiên là tỷ lệ từ 2,5 đến 3,5 đương lượng mol và đặc biệt ưu tiên là tỷ lệ 3 đương lượng mol.

Axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) được sử dụng với tỷ lệ từ 1,0 đến 1,5 đương lượng mol. Tốt hơn là nó được sử dụng với tỷ lệ từ 1,2 đến 1,4 đương

lượng mol tính trên hợp chất có công thức (X-Cl) và rất tốt hơn là nó được sử dụng với tỷ lệ 1,2 đương lượng mol tính trên hợp chất có công thức (X-Cl). Tốt hơn là nó được sử dụng với tỷ lệ từ 1,05 đến 1,15 đương lượng mol tính trên hợp chất có công thức (X-CF₃) và rất tốt hơn là nó được sử dụng với tỷ lệ 1,07 đương lượng mol tính trên hợp chất có công thức (X-CF₃).

Đối với dung môi, các dung môi hữu cơ có điểm sôi cao khác nhau như các rượu hoặc tetrahydrofuran có thể được sử dụng. Các rượu được ưu tiên là 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol hoặc rượu tert-amyl (2-metyl-2-butanol), được ưu tiên là rượu tert-amyl (2-metyl-2-butanol). Đặc biệt được ưu tiên là việc sử dụng rượu tert-amyl (2-metyl-2-butanol) với tỷ lệ 1:10 (khối lượng/thể tích) tính trên hợp chất có công thức (X-Cl)/(X-CF₃). Rượu tert-amyl (2-metyl-2-butanol) chứng minh là đặc biệt hữu dụng vì nó tạo ra tỷ lệ chuyển hóa tuyệt vời, dẫn đến thời gian phản ứng ngắn, và cho phép khả năng nhiệt độ phản ứng cao và tách pha tốt ra khỏi các pha nước trong quy trình xử lý.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 55°C đến 100°C với ưu tiên đặc biệt là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 63°C đến 67°C đối với hợp chất có công thức (XV-Cl) và từ 93°C đến 97°C đối với hợp chất có công thức (XV-CF₃).

Để tránh tạo thành các sản phẩm phụ, cụ thể là sự kết hợp thứ hai giữa hợp chất có công thức (XV-Cl)/(XV-CF₃) với phân tử khác của hợp chất có công thức (IV) thông qua clorua trong vòng phenyl, chiến lược định lượng được sử dụng.

Việc bổ sung chậm axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) vào hệ thống xúc tác hoạt tính (hệ thống xúc tác Pd với hợp chất có công thức (X-Cl)/(X-CF₃)) được chọn để đảm bảo tính chọn lọc đối với việc kết hợp axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) với bromua trong hợp chất có công thức (X-Cl)/(X-CF₃) qua việc kết hợp thứ hai không mong muốn với sản phẩm kết hợp sơ cấp, tức là phản ứng với clorua trong vòng phenyl của hợp chất có công thức (XV-Cl)/(XV-CF₃). Việc định lượng dung dịch hợp chất có công thức (IV) và bazơ trong nước được thực hiện trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 4 giờ. Đặc biệt có lợi là việc bổ sung hỗn hợp cụ thể nêu trên trong 2 đến 3 giờ, tốt hơn là 2,5 giờ, để điều chế hợp chất có công thức (XV-Cl) và trong 3 đến 4 giờ, tốt hơn là 4 giờ, để điều

chế hợp chất có công thức (XV-CF₃).

Hợp chất có công thức (XV-Cl)/(XV-CF₃) thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng demetyl hóa mà loại bỏ chọn lọc một trong hai nhóm methyl (nhóm methyl lân cận với nguyên tử nitơ) để thu được pyridon là hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃). Phản ứng demetyl hóa được thực hiện trong điều kiện rất thuận lợi với lithi clorua và axit *p*-toluensulfonic không đất đỏ. Phản ứng demetyl hóa được thực hiện trong dung môi phân cực và có nhiệt độ sôi cao như các rượu hoặc etylen glycol. Vì nhiệt độ phản ứng $\geq 75^{\circ}\text{C}$ là cần thiết, nên các rượu có số nguyên tử cacbon ≥ 3 là cần thiết, ví dụ, 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol hoặc rượu tert-amyl (2-metyl-2-butanol). Khoảng nhiệt độ được ưu tiên để demetyl hóa là nằm trong khoảng từ 75°C đến 120°C . Đặc biệt ưu tiên là việc sử dụng 2-propanol ở nhiệt độ hồi lưu để phản ứng. Việc lựa chọn dung môi này cho phép quy trình xử lý rất thuận tiện. Việc bổ sung đơn giản nước ở nhiệt độ hồi lưu và làm nguội đến các nhiệt độ thấp hơn dẫn đến sự kết tủa hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) với chất lượng và hiệu suất tuyệt vời.

Các bước tổng hợp được mô tả thể hiện đường tắt quan trọng trong quy trình tổng hợp chung đối với các hợp chất trung gian tổng hợp có thể so sánh được: hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) và hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃). Trong cả hai công thức, triazol được kết hợp với nhân pyridon và để hoàn thiện cấu trúc thực thể, việc gắn kết benzamit là cần thiết. Nói cách khác, cả hai chất trung gian, hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) và hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃), chỉ là một bước tổng hợp tạo thành cấu trúc thêm nữa khác với chất trung gian mà chứa tất cả các nguyên tố cấu trúc của hợp chất có công thức (I)/(II) đích cuối cùng. Trong khi quy trình tổng hợp được mô tả trong WO 2017/005725 yêu cầu 6 bước với hiệu suất tổng cộng là 9,3%, quy trình tổng hợp theo sáng chế chỉ cần 3 bước với hiệu suất tổng cộng là 47%.

- b) Hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) thành hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃) (được mô tả trong WO 2017/005725) so với hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) thành hợp chất có công thức (I)/(II) (theo sáng chế)

Hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) thành hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃) (được mô tả trong WO 2017/005725)

Trong WO 2017/005725, hợp chất trung gian có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) được đi theo trình tự tuyến tính đến phiên bản triệt quang của hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) đích. Do đó, *tert.*-butyl este của hợp chất có công thức (XI-Cl)/(XI-CF₃) được chuyển hóa trong bước thủy phân este có tính axit thành axit carboxylic của hợp chất có công thức (XII-Cl)/(XII-CF₃) sử dụng dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan. Sau đó hợp chất có công thức (XII-Cl)/(XII-CF₃) được kết hợp với 4-amino-2-flobenzamid (XIII) để tạo thành hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃). Việc khử bảo vệ đối với *tert.*-butyl este làm bổ sung bước không năng suất khác vào quy trình phản ứng, vì không tạo thành các liên kết bổ sung của hợp chất cuối cùng. Một trong số các nhược điểm lớn nhất của toàn bộ quy trình tổng hợp này là ở chỗ sản phẩm ban đầu của quy trình phản ứng được mô tả trong WO 2017/005725, hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃), là hoàn toàn triệt quang và cơ hội để thu được chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh với quy trình tổng hợp này là rất hạn chế (xem tài liệu tham khảo nêu trên).

Hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) thành hợp chất có công thức (I)/(II) (theo sáng chế)

Theo sáng chế, toàn bộ phần phía đông của hợp chất có công thức (I)/(II) mà là hợp chất có công thức (XIX) được điều chế riêng biệt và được kết hợp với hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) trong bước cuối cùng bước này bổ sung mức độ hội tụ cao cho chiến lược tổng hợp. Để thu được mức độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh cao, bước cuối cùng cần tiến hành dưới dạng phản ứng-SN₂ tinh khiết với sự đảo ngược hoàn toàn của tâm lập thể để tạo thành hợp chất có công thức (I)/(II) từ chất đồng phân lập thể R tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh 4-[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamid (XIX).

Việc điều chế 4-[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamid (XIX) bắt đầu từ axit (2R)-2-aminobutanoic (XVII) mà dễ dàng chuyển hóa thành axit (2R)-2-bromobutanoic (XVIII) với kali bromua và natri nitrit trong dung dịch nước axit sulfuric (H. Rapoport, et al., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1713).

Sau đó axit (2R)-2-bromobutanoic (XVIII) tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh được kết hợp với 4-amino-2-flobenzamid (XIII) để tạo thành 4-{[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamid (XIX) mà đi cùng với pyridon, là hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃), tiền chất trực tiếp để điều chế hợp chất có công thức (I)/(II). Phản ứng kết hợp tiến hành trong trường hợp axit carboxylic với các carbodiimitt, như EDC hoặc DIC, hoặc với hệ kết hợp T₃P/pyridin được áp dụng ở đây (J. R. Dunetz, et al., *Org. Lett.*, 2011, 13, 5048) làm các chất kết hợp, hoặc thông qua clorua axit carboxylic tùy ý với sự có mặt của bazơ, trong, ví dụ, triethylamin. Quy trình được phát triển để kết hợp dựa vào T₃P/pyridin làm hệ chất phản ứng chứng minh đặc biệt hữu dụng và cho phép sự tạo thành amit mà không có sự triệt quang hóa bất kỳ ở tâm không đối xứng của hợp chất có công thức (XIX) trong quá trình phản ứng và xử lý. Trong quy trình này, ưu tiên là sử dụng từ 1,1 đến 2,2 đương lượng mol của T₃P và từ 0,5 đến 3,5 đương lượng mol của pyridin trong khi phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Ưu tiên là sử dụng 1,2 đến 1,8 đương lượng mol của T₃P, đặc biệt ưu tiên là sử dụng 1,5 đương lượng mol của T₃P. Ưu tiên là sử dụng 0,8 đến 2,5 đương lượng mol của pyridin, đặc biệt ưu tiên là sử dụng 1,1 đương lượng mol của pyridin. Nhiệt độ phản ứng được ưu tiên là từ 15°C đến 30°C, nhiệt độ phản ứng được đặc biệt ưu tiên là 22°C. Do tính chất hòa tan của hợp chất có công thức (XIX), tetrahydrofuran đặc biệt hữu dụng làm dung môi.

Theo sáng chế, quy trình xử lý được phát triển cẩn thận dựa trên sự bổ sung nước và sự gieo mầm kết tinh cho phép kết tinh hợp chất có công thức (XIX) từ hỗn hợp xử lý với chất lượng và hiệu suất tuyệt vời mà không mất đi tính chọn lọc đồng phân đối ảnh. Do đó, việc tránh các ion trái dấu halogenua đi vào từ các dung dịch rửa, như dung dịch nước natri clorua và dung dịch nước amoni clorua, là cần thiết. Quy trình xử lý được thực hiện như sau. Trong bước thứ nhất, việc bổ sung nước được thực hiện, tốt hơn là với tỷ lệ từ 1:8 đến 1:12 (khối lượng/thể tích) tính trên hợp chất có công thức (XVIII), tốt nhất là với tỷ lệ 1:10 (khối lượng/thể tích). Sau đó hỗn hợp được gieo mầm kết tinh bằng hợp chất có công thức (XIX) và tốt hơn là nước bổ sung với tỷ lệ 1:4 đến 1:8 (khối lượng/thể tích) tính trên hợp chất có công thức (XVIII), tốt nhất là với tỷ lệ 1:6 (khối lượng/thể tích), được bổ sung vào đó.

Việc loại bỏ tetrahydrofuran thông qua việc cất trong chân không dẫn đến huyền phù dễ dàng lọc mà chứa hợp chất có công thức (XIX) với hiệu suất cao và chất lượng tuyệt vời.

Cuối cùng là, hợp chất có công thức (XIX) và hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) được kết hợp trong phản ứng N-alkyl hóa qua trung gian bazơ. Thách thức của việc biến đổi này là việc phát hiện ra các điều kiện phản ứng mà đồng thời tối ưu về mặt chuyển hóa (thời gian và hiệu suất), tính chọn lọc N/O-alkyl hóa và tính chọn lọc đồng phân đối ảnh. Bazơ cần có pK_a > 13 trong nước và tốt hơn là bazơ hữu cơ không ion. Các bazơ yếu hơn dẫn đến không có sự chuyển hóa hoặc sự chuyển hóa không đủ, trong khi các bazơ ion mạnh hơn cũng kém hơn về mặt chuyển hóa và tính chọn lọc đồng phân đối ảnh và tính chọn lọc N/O-alkyl hóa. Các kết quả tốt nhất thu được với các bazơ hữu cơ không ion mạnh như các bazơ amidin, guanidin hoặc phosphazen. Các bazơ hữu cơ không ion được ưu tiên là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, *N,N,N,N*-tetramethylguanidin và 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorin. Đặc biệt được ưu tiên là bazơ *N,N,N,N*-tetramethylguanidin vì nó không đắt và làm trung gian cho phản ứng với tỷ lệ chuyển hóa tốt, cũng như tính chọn lọc đối ảnh và tính chọn lọc N/O-alkyl hóa tốt. Hơn nữa, *N,N,N,N*-tetramethylguanidin có thể hòa lẫn với nước, điều này cho phép loại bỏ dễ dàng trong quá trình xử lý nước. Bazơ được sử dụng với tỷ lệ từ 0,8 đến 5 đương lượng mol tính trên hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃), với ưu tiên là tỷ lệ từ 1,1 đến 3 đương lượng mol. Đặc biệt được ưu tiên là khoảng từ 1,2 đến 1,6 đương lượng mol tính trên hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃).

Đối với dung môi, nhiều dung môi hữu cơ tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp có thể được sử dụng với một hoặc nhiều ưu điểm, ví dụ, về tính chọn lọc N/O-alkyl hóa hoặc tính chọn lọc đồng phân đối ảnh hoặc hiệu suất hoặc thời gian chuyển hóa. Các rượu tạo ra tính chọn lọc N/O-alkyl hóa rất tốt. Kết quả tốt hơn thu được với *tert*-butanol, 1-butanol hoặc 2-propanol. Tuy nhiên, các dung môi này lại không thỏa mãn xét về mặt độ hòa tan và sự chuyển hóa. Không có phản ứng nào hoàn thành trong 50 giờ. Thời gian phản ứng là trên 50 giờ và trong nhiều trường hợp không tiến đến sự hoàn thành phản ứng hoàn toàn. Mặt khác, các dung môi không proton phân cực như tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamit, dioxan hoặc axeton dẫn đến

sự chuyển hóa hoàn toàn trong thời gian dưới 3 giờ, nhưng lại có tính chọn lọc kém đối với sự N-alkyl ưu tiên so với sự O-alkyl hóa không mong muốn. Kết quả là, hỗn hợp của các dung môi được sử dụng để kết hợp sự chuyển hóa tốt được thấy ở các dung môi không proton phân cực hơn với tính chọn lọc chất đồng phân đối ảnh và tính chọn lọc N/O-alkyl hóa cao được thấy ở các rượu. Mặc dù nhiều hỗn hợp của các dung môi nêu trên được sử dụng, nhưng ưu tiên là kết hợp axeton và 1-butanol hoặc axeton và 2-propanol. Đặc biệt ưu tiên là hỗn hợp của axeton và 2-propanol. Hỗn hợp này được sử dụng với tỷ lệ axeton/2-propanol từ 1:2 đến 1:9, với đặc biệt ưu tiên là tỷ lệ axeton/2-propanol từ 1:3 đến 1:5.

Nhiệt độ của phản ứng là nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C để thu được sự chuyển hóa hợp lý. Tuy nhiên, ở điểm cao hơn của khoảng nhiệt độ này, tính chọn lọc chất đồng phân đối ảnh thu được nói chung là không thỏa mãn. Các phản ứng ở các điểm thấp hơn của khoảng nhiệt độ đã nêu đòi hỏi thời gian chuyển hóa dài hơn điều này lại là bất lợi đối với tính chọn lọc chất đồng phân đối ảnh thu được. Do đó, khoảng nhiệt độ ưu tiên được xác định là từ 15°C đến 25°C, với khoảng nhiệt độ được đặc biệt ưu tiên là từ 18°C đến 23°C.

Tóm lại, hỗn hợp của dung môi proton (tức là rượu) và dung môi không proton phân cực ở nhiệt độ vừa phải (từ 15°C đến 25°C) là được ưu tiên để thu được sự chuyển hóa chung tốt và độ chọn lọc chất đồng phân đối ảnh và độ chọn lọc N/O-alkyl hóa tốt. Các kết quả tốt nhất thu được với các hỗn hợp axeton và rượu với tỷ lệ 1:4 ở nhiệt độ phản ứng 20°C. Hợp chất có công thức (I)/(II) thu được dưới dạng vô định hình với giá trị *ee* cao từ 85%*ee* đến 93%*ee* sau khi lọc và bay hơi dung môi. Hơn nữa, phản ứng N-alkyl hóa được ưu tiên so với phản ứng O-alkyl hóa không mong muốn thu được với tỷ lệ giữa phản ứng N-alkyl hóa và phản ứng O-alkyl hóa là 9:1 đến 10:1.

- c) Hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃) thành hợp chất có công thức (I)/(II) thông qua việc tách không đối xứng (được mô tả trong WO 2017/005725) so với việc làm giàu chất đồng phân đối ảnh mong muốn của hợp chất có công thức (I)/(II) (theo sáng chế)

Hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃) thành hợp chất có công thức (I)/(II)

thông qua việc tách không đối xứng (được mô tả trong WO 2017/005725)

Việc điều chế hợp chất có công thức (I)/(II) được mô tả trong WO 2017/005725 dựa vào việc tách hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất triệt quang có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃) qua phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography: SFC) không đối xứng. Phương pháp này thể hiện là quy trình rất đắt đỏ và tốn thời gian mà không phù hợp để sản xuất hợp chất có công thức (I)/(II) trên quy mô lớn. Điều này là đặc biệt đúng, vì công suất của thiết bị SFC phòng thí nghiệm chuẩn đã là rất thấp (3-4 g eutomer/ngày/máy). Như nêu ở phần trên, một nửa số vật liệu được sản xuất là chất đồng phân đối ảnh không mong muốn và không thể sử dụng ngay mà cần phải đặt trong điều kiện triệt quang hóa và tách bằng SFC lần nữa.

Làm giàu chất đồng phân đối ảnh mong muốn của hợp chất có công thức (I)/(II) (theo sáng chế)

Ngược lại, quy trình được mô tả trong sáng chế thể hiện cách dễ dàng và có thể mở rộng để đạt được sự làm giàu chất đồng phân đối ảnh mong muốn với giá trị $ee > 99\%$. Hợp chất có công thức (I)/(II) tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh là ở dạng trạng thái rắn vô định hình, trong khi vật liệu triệt quang của hợp chất có công thức (I)/(II) (ở đây giống như hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃)) là tinh thể với độ hòa tan thấp hơn rất nhiều trong dung môi hữu cơ. Dung môi hữu cơ là etyl axetat, diclometan, metanol, 2-propanol, axeton và các hỗn hợp của chúng, rất tốt hơn nếu dung môi là etyl axetat. Dựa vào nguyên tắc về độ hòa tan khác nhau của hợp chất có công thức (I)/(II) tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh mong muốn và vật liệu triệt quang của hợp chất có công thức (I)/(II), sản phẩm có giá trị ee từ 85% ee đến 93% ee (như nêu trên) được hòa tan trong lượng xác định của etyl axetat được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy. Ưu tiên là tỷ lệ giữa hợp chất có công thức (I)/(II) và etyl axetat là từ 1:1 đến 1:10 (khối lượng/khối lượng), đặc biệt ưu tiên là tỷ lệ giữa hợp chất có công thức (I)/(II) và etyl axetat là từ 1:2 đến 1:5 (khối lượng/khối lượng). Hợp chất có công thức (I)/(II) triệt quang dạng tinh thể kém hòa tan hơn tạo thành huyền phù, trong khi đó vật liệu vô định hình tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh mong muốn của hợp chất có công thức (I)/(II) được hòa tan trong

dung môi hữu cơ. Việc lọc nóng tách chất triệt quang dạng tinh thể ra khỏi chất đồng phân đối ảnh đơn đã được làm giàu chất đồng phân đối ảnh. Thông qua chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh không mong muốn còn lại được loại ra khỏi sản phẩm và thu được giá trị $ee > 99\%$. Điều này có nghĩa là hợp chất có công thức (I)/(II) tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (giá trị $ee > 99\%$) thu được bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức (I)/(II) với giá trị ee từ 85% đến 93% đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ, tốt hơn là etyl axetat, và sau đó lọc. Việc bay hơi dung môi khỏi dịch lọc thu được hợp chất có công thức (I)/(II) tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (giá trị $ee > 99\%$), hợp chất này được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký cột pha thường để tách ra khỏi các tạp chất hóa học khác. Các tạp chất hóa học khác là các sản phẩm phụ được tạo ra trong quá trình phản ứng.

Theo quy trình khác, việc tinh chế sản phẩm thô của hợp chất có công thức (I)/(II) đạt được bằng cách kết tinh hợp chất có công thức (I)/(II) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh dưới dạng solvat. Dung môi tương ứng đối với solvat là etyl axetat, isopropyl axetat, tetrahydrofuran hoặc axeton, tốt hơn là axeton được sử dụng. Dưới dạng solvat, các pha tinh thể của hợp chất có công thức (I)/(II) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh và cụ thể là hợp chất có công thức (II) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh có thể thu được cho phép thanh lọc hiệu quả các sản phẩm phụ hữu cơ vẫn có trong sản phẩm thô của hợp chất có công thức (I)/(II). Do đó, ưu điểm của các solvat là bước tinh chế có thể được thực hiện thông qua việc kết tinh các solvat.

Các tinh thể được tạo thành dưới dạng các solvat, mà đặc biệt là các hợp chất có công thức (IIa), (IIb) và (IIc), hòa tan trong các dung môi hữu cơ tốt hơn so với các tinh thể triệt quang của hợp chất có công thức (II) như vậy. Do đó, các tinh thể được tạo thành dưới dạng các solvat được hòa tan trong dung môi hữu cơ như ethanol, sau đó bằng cách lọc các tinh thể triệt quang còn lại của hợp chất có công thức (II) dẫn đến dung dịch chứa hợp chất có công thức (II) với sự làm giàu ee . Hợp chất có công thức (II) với giá trị $ee > 99\%$ được tách bằng cách định lượng từ từ dung dịch vào nước lạnh và lọc sau đó. Do đó ưu điểm của các solvat là việc thanh lọc các sản phẩm phụ đối với hợp chất có công thức (II) có thể được thực hiện thông qua các solvat và việc này có thể được kết hợp với việc làm giàu ee tiếp theo thông

qua việc loại bỏ raxemat tinh thể.

Hợp chất được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh có nghĩa là hợp chất có giá trị *ee* tốt hơn là nằm trong khoảng từ 85%*ee* đến 93%*ee*, nhưng độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh cũng có thể nhỏ hơn giá trị *ee* là 85%*ee* hoặc lớn hơn giá trị *ee* là 93%*ee* đối với bước tinh chế này.

Nói chung, phương pháp tổng hợp mới được mô tả trong sáng chế là hiệu quả hơn, tối ưu về mặt kinh tế và thời gian hơn để sản xuất hàng kilogram hợp chất có công thức (I)/(II). Quy trình tuyến tính dài nhất là bốn bước tổng hợp và hiệu suất chung của tổng cộng sáu bước là từ 20% đến 25%. Hơn nữa, việc tổng hợp theo sáng chế đòi hỏi ít bước đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ hơn, các bước này không trực tiếp góp phần xây dựng hợp chất có công thức (I)/(II).

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-{[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamit (I) hoặc 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit (II), đặc trưng trong đó lần lượt 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-methoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl) hoặc 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-methoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) được phản ứng với 4-{[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX) với sự có mặt của bazơ trong dung môi và hợp chất có công thức (I) hoặc (II) được tách sau đó.

Sáng chế còn bao gồm quy trình để điều chế 4-{[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX) bằng phản ứng giữa axit (2R)-2-bromobutanoic (XVIII) với 4-amino-2-flobenzamit (XIII).

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-methoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) bằng phản ứng giữa 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimethoxypyridin (XV-CF₃) với lithi clorua và axit *p*-toluensulfonic trong dung môi.

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimethoxypyridin (XV-CF₃) bằng phản ứng giữa axit (2,5-dimethoxypyridin-4-yl)boronic (IV) với 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-

(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) với sự có mặt của hệ xúc tác Pd với bazơ trong dung môi.

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl) bằng phản ứng giữa 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin (XV-Cl) với lithi clorua và axit *p*-toluensulfonic trong dung môi.

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin (XV-Cl) bằng phản ứng giữa axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) với 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) với sự có mặt của hệ xúc tác Pd với bazơ trong dung môi.

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-{{(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl}amino}-2-flobenzamit (I), đặc trưng trong đó

- i.) trong bước thứ nhất, axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) được phản ứng với 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) với sự có mặt của hệ xúc tác Pd với bazơ trong dung môi để tạo thành 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin (XV-Cl),
- ii.) trong bước thứ hai, 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin (XV-Cl) được phản ứng với lithi clorua và axit *p*-toluensulfonic trong dung môi để tạo thành 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl),
- iii.) trong bước thứ ba, 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl) được phản ứng với 4-{{(2R)-2-bromobutanoyl}amino}-2-flobenzamit (XIX) với sự có mặt của bazơ trong dung môi và sau đó hợp chất có công thức (I) được tách ra.

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-{{(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino}-2-flobenzamit (II), đặc trưng trong đó

- i.) trong bước thứ nhất, axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) được phản

ứng với 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) với sự có mặt của hệ xúc tác Pd với bazơ trong dung môi để tạo thành 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃),

- ii.) trong bước thứ hai, 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃) được phản ứng với lithi clorua và axit *p*-toluensulfonic trong dung môi để tạo thành 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃),
- iii.) trong bước thứ ba, 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) được phản ứng với 4-[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX) với sự có mặt của bazơ trong dung môi và hợp chất có công thức (II) sau đó được tách ra.

Sáng chế còn bao gồm quy trình điều chế 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit (II), đặc trưng trong đó bước tách tiếp theo được thực hiện thông qua 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit axeton (IIc).

Quy trình tổng hợp theo sáng chế:

Hợp chất có công thức (XVII) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (XVIII).

Hợp chất có công thức (XVIII) được phản ứng với hợp chất có công thức (XIII) để tạo thành hợp chất có công thức (XIX).

Hợp chất có công thức (III) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (IV).

Hợp chất có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất có công thức (X-Cl) để tạo thành hợp chất có công thức (XV-Cl).

Hợp chất có công thức (IV) được phản ứng với hợp chất có công thức (X-

CF₃) để tạo thành hợp chất có công thức (XV-CF₃).

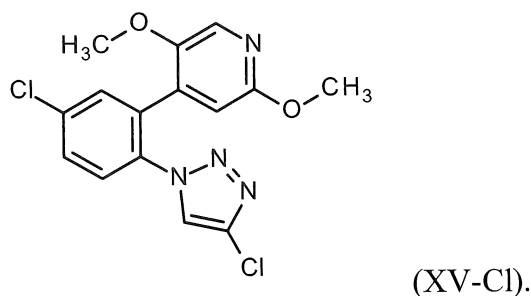
Hợp chất có công thức (XV-Cl) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (XVI-Cl).

Hợp chất có công thức (XV-CF₃) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (XVI-CF₃).

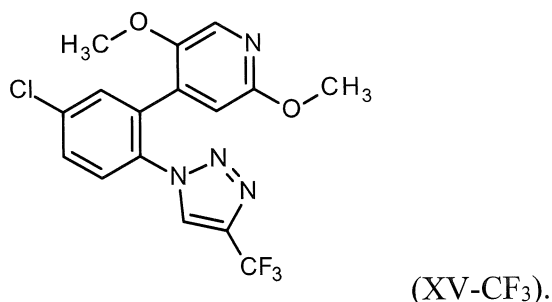
Hợp chất có công thức (XVI-Cl) được phản ứng với hợp chất có công thức (XIX) để tạo thành hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (XVI-CF₃) được phản ứng với hợp chất có công thức (XIX) để tạo thành hợp chất có công thức (II).

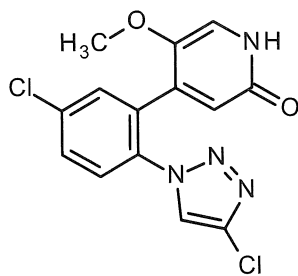
Sáng chế còn bao gồm 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin có công thức



Sáng chế còn bao gồm 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxy-pyridin có công thức

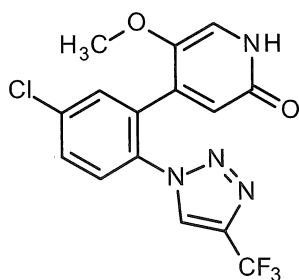


Sáng chế còn bao gồm 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-methoxypyridin-2(1H)-on có công thức

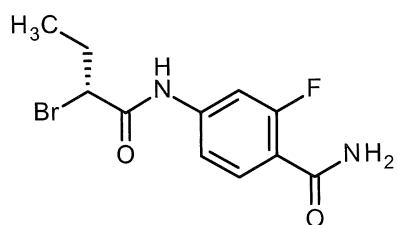


(XVI-Cl).

Sáng chế còn bao gồm 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on có công thức

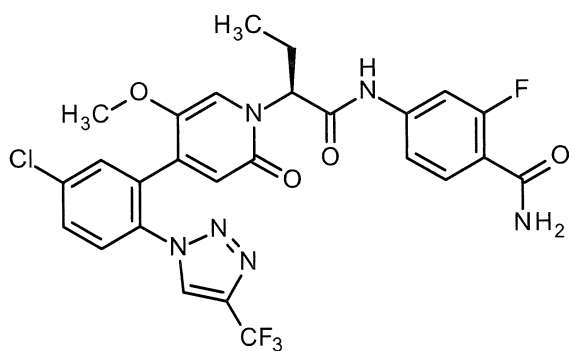
(XVI-CF₃).

Sáng chế còn bao gồm 4-{[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamid có công thức



(XIX).

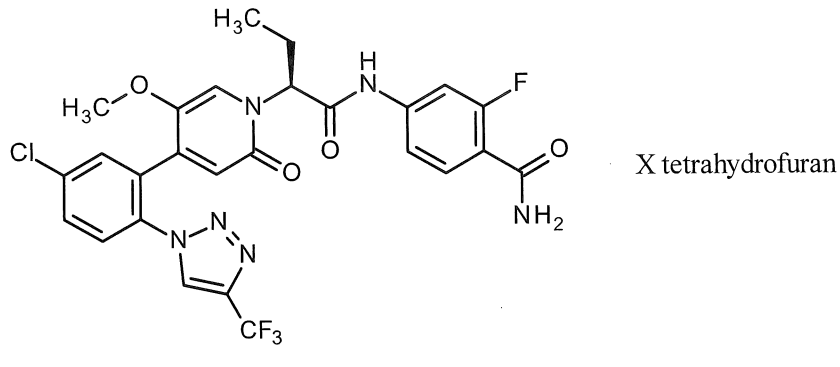
Sáng chế còn bao gồm 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamid isopropyl axetat có công thức



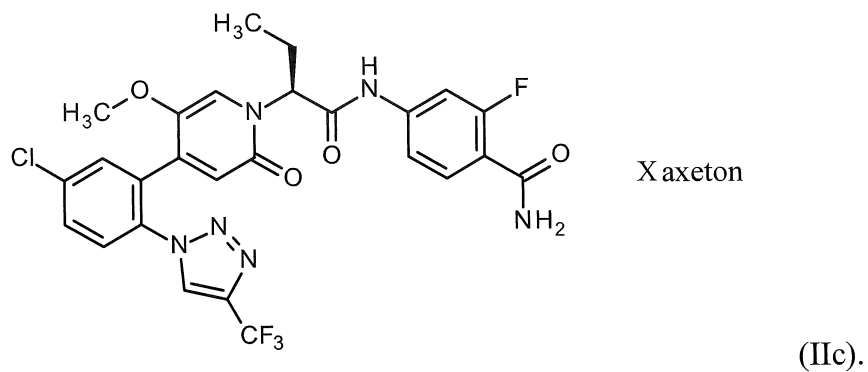
X isopropyl axetat

(IIa).

Sáng chế còn bao gồm 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit tetrahydrofuran có công thức



Sáng chế còn bao gồm 4-({(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}-amino)-2-flobenzamit axeton có công thức



Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt:

$\text{Pd(amphos)}_2\text{Cl}_2$	Bis[(dixyclohexyl)(4-dimetylamino phenyl)phosphin]paladi(II)- clorua
wt%	phần trăm theo khối lượng
area%	phần trăm theo diện tích
% of th.	phần trăm theo lý thuyết
corr.	đã hiệu chỉnh
uncorr.	chưa hiệu chỉnh
min	phút
h	giờ
mg	miligam
g	gam
kg	kilogram
l	lít
ml	mililit
ESI	ion hóa phun điện tử (electron spray ionisation)
GC	sắc ký khí (gas chromatography)
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng (áp suất) cao (high pressure (performance) liquid chromatography)
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography)
Br	rộng
s	vạch đơn
d	vạch đôi
t	vạch ba
spt	vạch bảy
quin	vạch năm
ppm	phần triệu
m	đa vạch
Hz	hertz
M	nồng độ mol

EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropylcarbodiimide
T ₃ P	propylphosphonic anhydride
THF	tetrahydrofuran
(m/m)	khối lượng/khối lượng (mass/mass)
(m/v)	khối lượng/thể tích (mass/volume)
XRPD	Nhiều xạ bột tia X (X-Ray Powder Diffraction)
DSC	Phân tích nhiệt lượng quét vi sai (Differential scanning calorimetry)

Thuật ngữ “hợp chất có công thức (XVI-Cl)/(XVI-CF₃)” có nghĩa là hợp chất có công thức (XVI-Cl) hoặc hợp chất có công thức (XVI-CF₃) được sử dụng theo quy trình tổng hợp thành hợp chất có công thức (I) mà chứa phần tử thế clo hoặc hợp chất có công thức (II) mà chứa phần tử thế triflometyl. Định nghĩa tương tự cũng áp dụng cho các thuật ngữ khác mà có nghĩa đối với hợp chất có công thức (X-Cl)/(X-CF₃) và (XI-Cl)/(XI-CF₃) và (XII-Cl)/(XII-CF₃) và (XIV-Cl)/(XIV-CF₃) và (XV-Cl)/(XV-CF₃) và (XVI-Cl)/(XVI-CF₃) và (I)/(II) cũng như đối với các tên hóa học của các hợp chất được sử dụng.

Nếu thuật ngữ “hợp chất có công thức (...)” được sử dụng thì thuật ngữ này có thể thay thế bằng tên IUPAC của hợp chất có công thức (...). Tên IUPAC của các hợp chất được nêu trên đây.

Vật liệu triet quang của hợp chất có công thức (I)/(II) ở đây là giống như hợp chất có công thức (XIV-Cl)/(XIV-CF₃).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh" được hiểu có nghĩa là hợp chất cần quan tâm về mặt cấu hình tuyệt đối của tâm không đối xứng có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 95%, tốt hơn cao hơn 97%. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ee, được tính toán ở đây bằng cách đánh giá sắc đồ phân tích HPLC tương ứng trên pha không đối xứng sử dụng công thức dưới đây:

$$ee = [E^A (\% \text{ diện tích}) - E^B (\% \text{ diện tích})] \times 100\% / [E^A (\% \text{ diện tích}) + E^B (\% \text{ diện tích})]$$

(E^A: chất đồng phân đối ảnh chính, E^B: chất đồng phân đối ảnh phụ)

Ví dụ thử nghiệm

Tổng hợp axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV)

66,9 g (661,1 mmol) *N,N*-diisopropylamin được hòa tan trong 380 g THF và được làm lạnh đến nhiệt độ -60°C. 395,2 mL (632,4 mmol) *n*-butyllithi (1,6 M trong hexan) được bổ sung trong 45 phút trong khi giữ nhiệt độ dưới -50°C. Hỗn hợp được khuấy ở -60°C thêm 15 phút. Sau đó 80 g (574,9 mmol) 2,5-dimetoxypyridin được bổ sung vào trong 45 phút trong khi giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến -60°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, phễu bổ sung được rửa bằng 10 mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -60°C trong 2 giờ, trước khi 118,9 g (632,4 mmol) triisopropyl borat được bổ sung trong 30 phút. Phễu bổ sung lại được rửa bằng 10 mL THF. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20°C và khuấy trong 30 phút.

Sau đó hỗn hợp axit axetic (106 g) và nước (602 g) được bổ sung trong 15 phút và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút nữa. Sau đó các dung môi hữu cơ (650 g) được bay hơi trong chân không (300 mbar) ở nhiệt độ tối đa 70°C và huyền phù thu được được làm mát đến 20°C và lọc. Bánh sản phẩm được rửa bằng nước lạnh, (ba lần 100 mL) và làm khô ở 40°C trong khoảng 16 giờ trong điều kiện áp suất giảm trong tủ sấy. Hiệu suất: 78,6 g (75% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 184,1$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,15 (br s, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,78 (d, 6H).

Tổng hợp 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxy-pyridin (XV-Cl)

5 g (17,1 mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) và 121 mg (0,17 mmol) Pd(amphos)₂Cl₂ được tạo huyền phù trong 40,3 g rượu *tert*-amyl. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65°C và hỗn hợp gồm 5,4 g (51,2

mmol) natri cacbonat và 3,8 g (20,5 mmol) axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) trong nước (35 mL) được bổ sung trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 65°C trong 5 giờ nữa cho đến khi thấy đã tiêu thụ hoàn toàn triazol (X-Cl). Sau đó 0,8 g (5,1 mmol) N-axetyl-xystein được bổ sung vào và khuấy trong 30 phút nữa, trước khi 8 mL nước khác được bổ sung. Hỗn hợp được làm lạnh đến 8°C trong 40 phút và huyền phù thu được được lọc. Bánh lọc được rửa bằng etanol lạnh (hai lần 4 mL) và nước (hai lần 5 mL), trước khi nó được làm khô ở 50°C trong khoảng 15 giờ trong điều kiện áp suất giảm trong tủ sấy. Hiệu suất: 4,46 g (74% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 351,0$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,56 (s, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 3,76 - 3,85 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

Tổng hợp 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃)

5 g (15,3 mmol) 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) và 108 mg (0,15 mmol) Pd(amphos)₂Cl₂ được tạo huyền phù trong 40,3 g rượu *tert*-amyl. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 85°C và hỗn hợp gồm 4,8 g (45,9 mmol) natri cacbonat và 3,6 g (19,9 mmol) axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) trong nước (35 mL) được bổ sung trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 1 giờ nữa cho đến khi thấy đã tiêu thụ hoàn toàn triazol (X-CF₃). Sau đó 0,8 g (5,1 mmol) N-axetyl-xystein được bổ sung vào và khuấy trong 30 phút nữa, trước khi 40 mL rượu *tert*-amyl được chưng cất ra khỏi đó và 20 mL etanol được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được làm lạnh đến 2°C trong 120 phút và khuấy trong 1 giờ nữa. Sau đó huyền phù thu được được lọc. Bánh lọc được rửa bằng etanol lạnh (ba lần 3 mL) và nước (hai lần 5 mL), trước khi nó được làm khô ở 50°C trong khoảng 15 giờ trong điều kiện áp suất giảm trong tủ sấy. Hiệu suất: 3,62 g (62% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 385,1$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9,14 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Tổng hợp 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl)

9,0 g (25,6 mmol) 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxypyridin (XV-Cl), 5,4 g (128,1 mmol) lithi clorua và 1,8 g (46,4 mmol) axit *p*-toluen sulfonic được hòa tan trong 60 ml 2-propanol và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 16 giờ cho đến khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Sau đó 120 mL nước được bổ sung trong 60 phút và hỗn hợp được làm lạnh đến 10°C trong 60 phút nữa. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (ba lần 20 mL). Sau đó nó được làm khô ở 50°C trong khoảng 15 giờ trong điều kiện áp suất giảm trong tủ sấy. Hiệu suất: 7,46 g (86% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 337,0$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,24 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,29 (s, 3H).

Tổng hợp 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃)

7,0 g (18,2 mmol) 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃), 3,9 g (91,0 mmol) lithi clorua và 6,3 g (32,9 mmol) axit *p*-toluen sulfonic được hòa tan trong 60 ml 2-propanol và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 16 giờ cho đến khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Sau đó 120 mL nước được bổ sung trong 60 phút và hỗn hợp được làm lạnh đến 10°C trong 60 phút nữa. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (ba lần 20 mL). Sau đó nó được làm khô ở 50°C trong khoảng 15 giờ trong điều kiện áp suất giảm trong tủ sấy. Hiệu suất: 6,58 g (97% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 371,0$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,21 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,23 (s, 3H).

Tổng hợp axit (2R)-2-bromobutanoic (XVIII)

Trong bình được khuấy, 150 g (1454,6 mmol) axit (2R)-2-aminobutanoic (XVII) và 605,8 g (5091,1 mmol) kali bromua được hòa tan trong 809 g dung dịch

axit sulfuric 2,5M. Hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C và dung dịch nước gồm 150,4 g (2181,9 mmol) natri nitrit trong 150 mL nước được bổ sung trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 18 giờ.

Sau khi làm ấm nhiệt độ phản ứng đến 20°C hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (ba lần 500 mL) và lớp hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. Hiệu suất: 193,9 g (80% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 166,0$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4,28 (dd, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 1H), 1,83 - 1,94 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

Tổng hợp 4- $\{[(2\text{R})\text{-}2\text{-bromobutanoyl}]\text{amino}\}$ -2-flobenzamit (XIX)

5,0 g (32,4 mmol) 4-amino-2-flobenzamit (XIII) được tạo huyền phù trong THF (50 mL) và làm lạnh đến 0°C . Sau đó 5,9 g (35,6 mmol) axit (2R)-2-bromobutanoic (XVIII) và 2,8 g (35,6 mmol) pyridin được bổ sung vào, trước khi 31,0 g (48,6 mmol) dung dịch T₃P 50% trong etyl axetat được bổ sung vào trong 20 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và sau đó để ấm đến 22°C . Hỗn hợp được khuấy thêm 3 giờ nữa cho đến khi tiêu thụ hoàn toàn các nguyên liệu ban đầu. Sau đó 60 g nước được bổ sung trong 45 phút và gieo mầm tinh thể vào đó. Việc định lượng được dừng lại trong 30 phút và sau đó 40 g nước nữa được bổ sung trong 15 phút. Hỗn hợp được chưng cất để loại bỏ dung môi cho đến khi đạt đến nhiệt độ bên trong là 40°C ở độ chân không 300 mbar. Sau đó nó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước lạnh (10 mL) và làm khô ở 50°C trong khoảng 16 giờ trong điều kiện áp suất giảm trong tủ sấy. Hiệu suất: 8,4 g (85% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 303,0$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10,70 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,46 (t, 1H), 2,10 (spt, 1H), 1,95 (dquin, 1H), 0,96 (t, 3H).

Tổng hợp 4- $\{[(2\text{S})\text{-}2\text{-}\{4\text{-}[5\text{-clo-}2\text{-}(4\text{-clo-}1\text{H-}1,2,3\text{-triazol-}1\text{-yl})\text{phenyl}]\text{-}5\text{-metoxy-}2\text{-oxopyridin-}1(2\text{H-yl})\text{butanoyl}]\text{amino}\}$ -2-flobenzamit (I)

10,0 g (30 mmol) 4-[5-clo-2-(4-clo-2,3-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl) được hòa tan trong 2-propanol (85 mL) và axeton (21 mL) ở 22°C và 10,3 g (90 mmol) *N,N,N,N*-tetrametylguanidin được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 22°C 9,89 g (33 mmol) 4-[[{(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc và etyl axetat (125 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (125 mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (125 mL). Sau đó lớp hữu cơ được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat (140 mL), khuấy trong 30 phút và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/axeton). Hiệu suất: 12,5 g (75% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 558,1$ [M]⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,62 - 7,81 (m, 5H), 7,53 (br d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,54 (dd, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,02 - 2,19 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Tổng hợp 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl)amino)-2-flobenzamit (II)

10,0 g (27 mmol) 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxy-pyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) được hòa tan trong 2-propanol (85 mL) và axeton (21 mL) ở 22°C và 9,2 g (81 mmol) *N,N,N,N*-tetrametylguanidin được bổ sung. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 22°C 9,0 g (30 mmol) 4-[[{(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc và etyl axetat (125 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (125 mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat (140 mL), khuấy trong 30 phút và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/axeton). Hiệu suất: 11,1 g (70% theo lý thuyết).

MS (ESI⁺): $m/z = 593,1$ [M]⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10,77 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,58 - 7,95 (m, 5H), 7,53 (br d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,53 (br dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,02 - 2,22 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

Phương pháp khác:

25,0 g (67 mmol) 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) được hòa tan trong 2-propanol (125 mL) và axeton (31,4 mL) ở 22°C và 11,6 g (101 mmol) *N,N,N,N*-tetrametylguanidin được bổ sung. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 22°C 22,5 g (74 mmol) 4-[(2R)-2-bromobutanoyl]amino-2-flobenzamit (XIX) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào nước lạnh (0°C) (661 mL). Sản phẩm thô được kết tủa và lọc. Sau đó sản phẩm thô được tạo huyền phù trong axeton (125 mL) và được khuấy trong 30 phút. Sau đó nước (98,5g) được bổ sung trong 4 giờ, hỗn hợp được gieo mầm kết tinh và khuấy trong 18 giờ nữa. Solvat axeton thu được được lọc, làm khô và hòa tan lại trong etanol (108 mL) ở 22°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, lọc và dịch lọc được bổ sung từ từ vào nước lạnh (5°C, 427 g). Huyền phù thu được được lọc và bánh lọc được rửa và làm khô ở 60°C trong 16 giờ dưới áp suất giảm trong tủ sấy. Hiệu suất: 24,4 g (61% theo lý thuyết).

Tách 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-1(2H)-yl]butanoyl]amino)-2-flobenzamit isopropyl axetat (IIa)

46,9 mg chất rắn 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-1(2H)-yl]butanoyl]amino)-2-flobenzamit (II) vô định hình được xác định khối lượng trong lọ thủy tinh và 100 μL isopropyl axetat được bổ sung vào đó. Lọ được đậy nắp và các thành phần trong lọ được khuấy bằng thanh khuấy từ ở 25°C. Trong khoảng 1 tuần khuấy, sự tạo thành các hạt tinh thể đã diễn ra. Huyền phù thu được được làm khô bằng không khí qua đêm và chất rắn thu được được sử dụng trong các thử nghiệm tiếp.

Sau đó, 198,6 mg chất rắn 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-1(2H)-yl]butanoyl]amino)-2-

flobenzamit (II) vô định hình được xác định khối lượng trong lọ thủy tinh và 600 μL isopropyl axetat được bổ sung vào đó. Lọ được đậy nắp và các thành phần trong lọ được khuấy bằng thanh khuấy từ ở 25°C trong 30 phút. Bổ sung vào dung dịch thu được lượng nhỏ (khoảng 5 mg) chất rắn đã được tách ra trước đó (như được mô tả trong đoạn nêu trên) để làm mầm tinh thể. Các thành phần trong lọ được khuấy tiếp ở 25°C và việc kết tinh hoàn toàn được thấy trong một phút. Huyền phù thu được được làm khô trên ô đất sét qua đêm. Fig.1 thể hiện XRPD của chất rắn thu được của hợp chất có công thức (IIa), Fig.4 thể hiện DSC của nó và Fig.7 thể hiện hình ảnh hiển vi của nó.

Tách 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit tetrahydrofuran (IIb)

53,9 mg chất rắn 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (II) vô định hình được xác định khối lượng trong lọ thủy tinh và 50 μL THF được bổ sung vào đó. Lọ được đậy nắp và các thành phần trong lọ được khuấy bằng thanh khuấy từ ở 25°C. Trong khoảng 1 tuần khuấy, sự tạo thành các hạt tinh thể đã diễn ra. Huyền phù thu được được làm khô bằng không khí qua đêm và chất rắn thu được được sử dụng trong các thử nghiệm tiếp.

Sau đó, 198,5 mg chất rắn 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (II) vô định hình được xác định khối lượng trong lọ thủy tinh và 600 μL THF được bổ sung vào đó. Lọ được đậy nắp và các thành phần trong lọ được khuấy bằng thanh khuấy từ ở 25°C trong 30 phút. Bổ sung vào dung dịch thu được lượng nhỏ (khoảng 5 mg) chất rắn đã được tách ra trước đó (như được mô tả trong đoạn nêu trên) để làm mầm tinh thể. Các thành phần trong lọ được khuấy tiếp ở 25°C và việc kết tinh hoàn toàn được thấy trong 30 phút. Huyền phù thu được được làm khô trên ô đất sét qua đêm. Fig.2 thể hiện XRPD của chất rắn thu được của hợp chất có công thức (IIb), Fig.5 thể hiện DSC của nó và Fig.8 thể hiện hình ảnh hiển vi của nó.

Tách 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit axeton (IIc)

50,5 mg chất rắn 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (II) vô định hình được xác định khối lượng trong lọ thủy tinh và 50 μ L axeton được bổ sung vào đó. Lọ được đậy nắp và các thành phần trong lọ được khuấy bằng thanh khuấy từ ở 25°C. Trong khoảng 1 tuần khuấy, sự tạo thành các hạt tinh thể đã diễn ra. Huyền phù thu được được làm khô bằng không khí qua đêm và chất rắn thu được được sử dụng trong các thử nghiệm tiếp.

Sau đó, 203,9 mg chất rắn 4-((2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxo-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl}amino)-2-flobenzamit (II) vô định hình được xác định khối lượng trong lọ thủy tinh và 600 μ L axeton được bổ sung vào đó. Lọ được đậy nắp và các thành phần trong lọ được khuấy bằng thanh khuấy từ ở 25°C trong 30 phút. Bổ sung vào dung dịch thu được lượng nhỏ (khoảng 5 mg) chất rắn đã được tách ra trước đó (như được mô tả trong đoạn nêu trên) để làm mầm tinh thể. Các thành phần trong lọ được khuấy tiếp ở 25°C và việc kết tinh hoàn toàn được thấy trong một phút. Huyền phù thu được được làm khô trên ô đất sét qua đêm. Fig.3 thể hiện XRPD của chất rắn thu được của hợp chất có công thức (IIc), Fig.6 thể hiện DSC của nó và Fig.9 thể hiện hình ảnh hiển vi của nó.

Đo nhiễu xạ tia X

Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được ghi trên máy đo nhiễu xạ Bruker D2 PHASER với bộ dò LynxEye sử dụng nguồn bức xạ Cu K $\alpha_{1,2}$ (1,5418 Å). Tất cả các mẫu được đo ở nhiệt độ môi trường. Dữ liệu được thu thập dưới dạng hình học phương ngang Bragg-Brentano ($\theta/2\theta$) từ 3,00149° đến 40,0046° (2θ) với các bước 0,0264119° ở tốc độ 0,5 s bước⁻¹. Ống tia X được vận hành ở điện áp 30 kV và cường độ dòng điện 10 mA.

Đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện bằng thiết bị Mettler Toledo DSC 2, được định cỡ với chuẩn indi. Ô đo nhiệt lượng kế được làm sạch bằng nitơ, ở tốc độ 100 ml phút⁻¹. Khoảng 5-10 mg mỗi mẫu như được đo trong chén nung Al. Chương trình nhiệt độ được đặt trong khoảng 25°C đến 260°C (đối với các solvat isopropyl axetat và tetrahydrofuran) hoặc trong khoảng 25°C đến 250°C (đối với solvat axeton), và tốc độ gia nhiệt 5°C/phút. Số liệu được xử lý bằng cách sử dụng hệ thống Mettler Toledo Star.

Số liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của các hợp chất có công thức (IIa), (IIb) và (IIc).

Độ phản xạ (2θ tối đa, °)		
hợp chất có công thức (IIa) (solvat isopropyl axetat)	hợp chất có công thức (IIb) (solvat tetrahydrofuran)	hợp chất có công thức (IIc) (solvat axeton)
7,6	7,6	7,7
8,0	8,0	8,1
10,3	10,3	8,9
11,9	11,2	10,5
12,4	13,1	11,1
13,4	13,7	11,9,
13,7	14,5	13,5
15,6	16,0	13,8
16,1	16,4	15,0
16,8	16,9	15,6
17,3	17,3	16,3
18,0	18,1	16,7
18,8	19,4	17,2
20,1	20,0	17,6
21,2	21,1	18,0
22,1	22,3	19,0
23,2	23,0	20,1
24,2	24,0	21,4
24,7	26,0	22,2

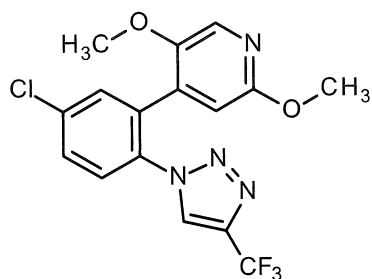
Độ phản xạ (2θ tối đa, °)		
hợp chất có công thức (IIa) (solvat isopropyl axetat)	hợp chất có công thức (IIb) (solvat tetrahydrofuran)	hợp chất có công thức (IIc) (solvat axeton)
26,0	26,9	23,3
26,9	27,5	23,8
27,6	28,8	24,6
28,4	30,2.	25,0
29,5		25,4
30,1		25,8
		29,4

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế 4-[(2S)-2-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl}butanoyl]amino}-2-flobenzamit (I) hoặc 4-[(2S)-2-[4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxi-2-oxopyridin-1(2H)-yl]butanoyl]-amino)-2-flobenzamit (II), đặc trưng trong đó lần lượt 4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-Cl) hoặc 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) được phản ứng với 4-[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX) với sự có mặt của bazơ trong dung môi và hợp chất có công thức (I) hoặc (II) được tách sau đó.
2. Quy trình theo điểm 1, đặc trưng trong đó phản ứng được thực hiện sử dụng bazơ là *N,N,N,N*-tetrametylguanidin.
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng trong đó phản ứng được thực hiện sử dụng hỗn hợp dung môi proton và dung môi không proton phân cực.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, đặc trưng trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, đặc trưng trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc (II) sau đó được tách dưới dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức (I) hoặc (II) với giá trị *ee* từ 85%*ee* đến 93%*ee* đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ và sau đó lọc sau khi bay hơi dung môi hữu cơ.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, đặc trưng trong đó 4-[(2R)-2-bromobutanoyl]amino}-2-flobenzamit (XIX) thu được bằng phản ứng của axit (2R)-2-bromobutanoic (XVIII) với 4-amino-2-flobenzamit (XIII).
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, đặc trưng trong đó 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on (XVI-CF₃) thu được bằng phản ứng của 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-

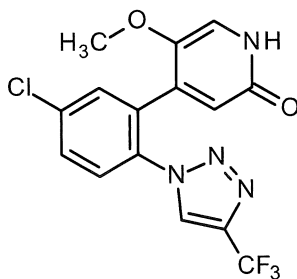
1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃) với lithi clorua và axit *p*-toluensulfonic trong dung môi.

8. Quy trình theo điểm 7, đặc trưng trong đó 4-{5-clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin (XV-CF₃) thu được bằng phản ứng của axit (2,5-dimetoxypyridin-4-yl)boronic (IV) với 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol (X-CF₃) với sự có mặt của hệ xúc tác Pd với bazơ trong dung môi.
9. Quy trình theo điểm 8, đặc trưng trong đó phản ứng được thực hiện sử dụng Pd(Amphos)₂Cl₂ làm hệ xúc tác Pd.
10. Quy trình theo điểm 7 hoặc 8, đặc trưng trong đó phản ứng được thực hiện sử dụng rượu làm dung môi.
11. 4-{5-Clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2,5-dimetoxypyridin có công thức



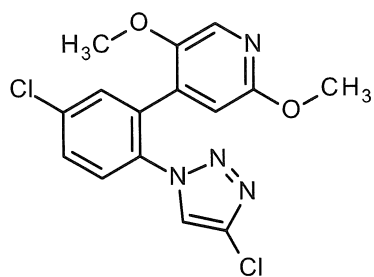
(XV-CF₃).

12. 4-{5-Clo-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-metoxypyridin-2(1H)-on có công thức



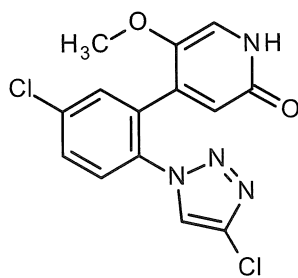
(XVI-CF₃).

13. 4-[5-Clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,5-dimetoxypyridin có công thức



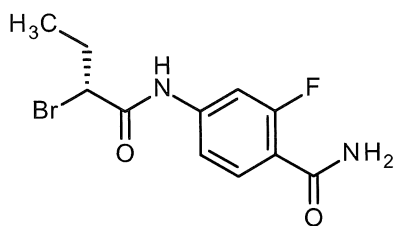
(XV-Cl).

14. 4-[5-Cl-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridin-2(1H)-on có công thức



(XVI-Cl).

15. 4-{[(2R)-2-Bromobutanoyl]amino}-2-florobenzamit có công thức



(XIX).

1/5

Fig.1. Biểu đồ XRPD của hợp chất có công thức (IIa).

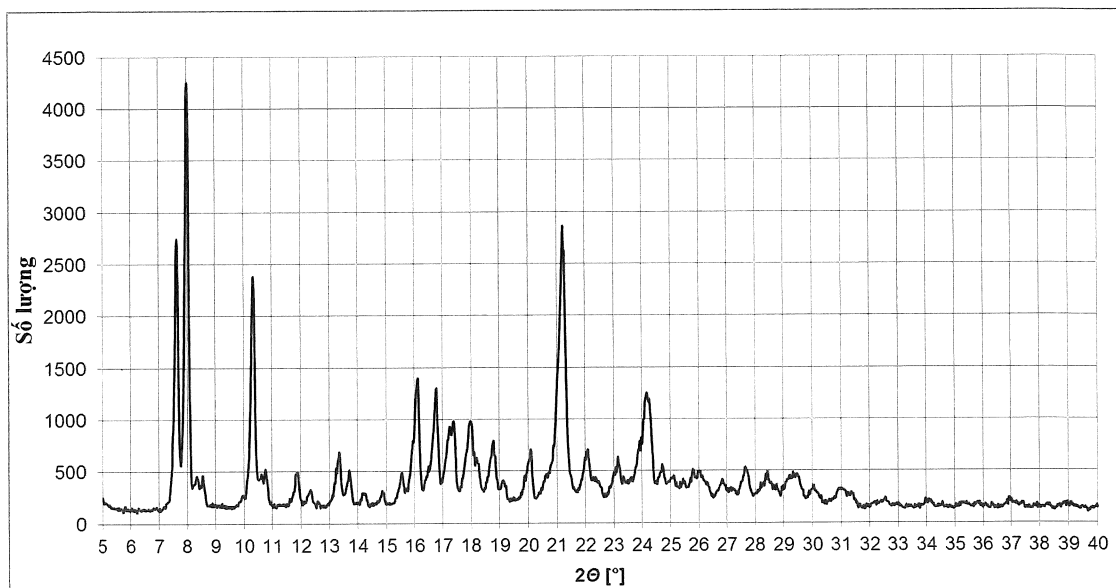
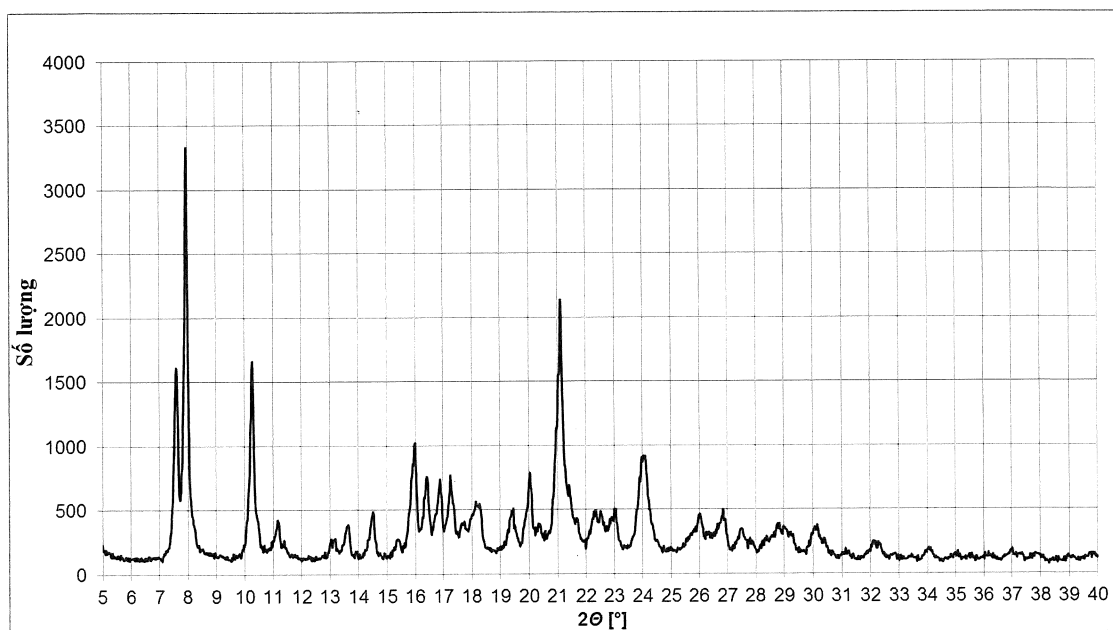


Fig.2. Biểu đồ XRPD của hợp chất có công thức (IIb).



2/5

Fig.3. Biểu đồ XRPD của hợp chất có công thức (IIc).

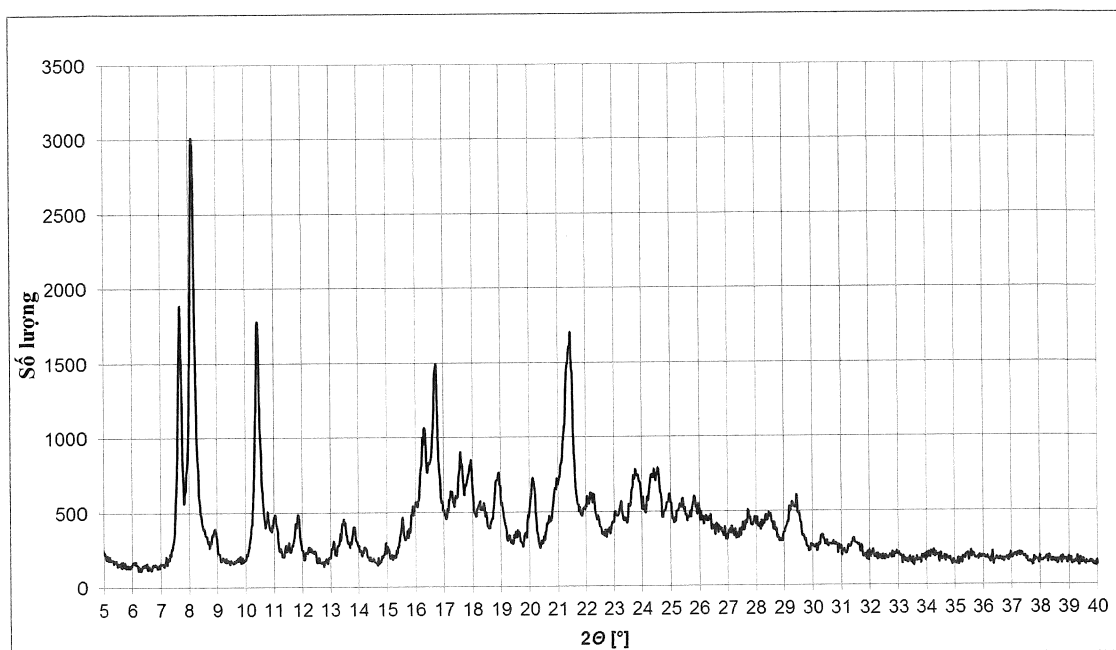
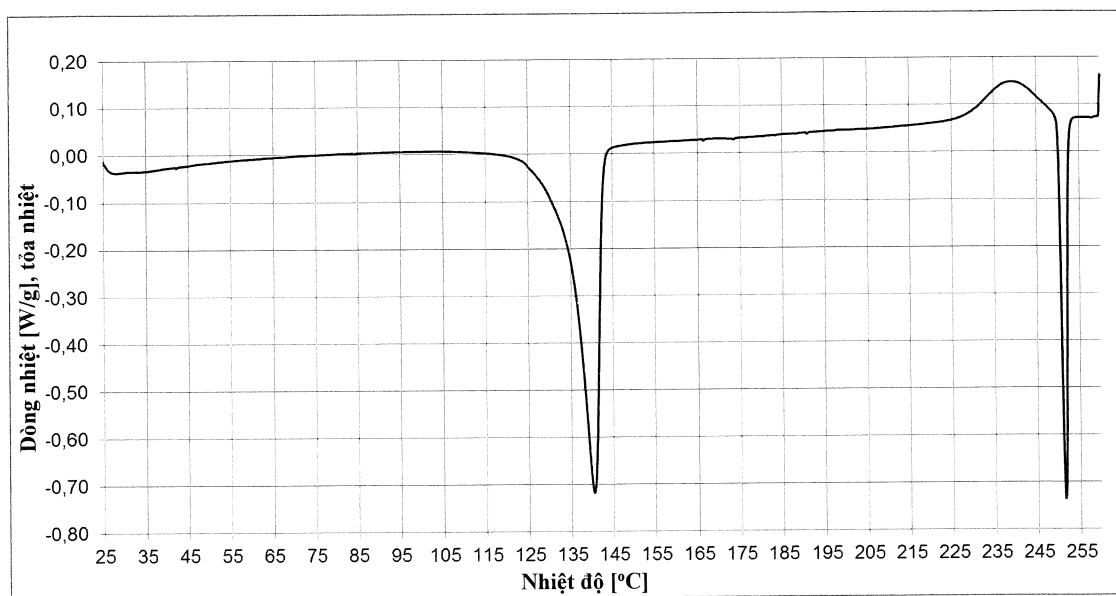


Fig.4. Biểu đồ DSC của hợp chất có công thức (IIa).



3/5

Fig.5. Biểu đồ DSC của hợp chất có công thức (IIb).

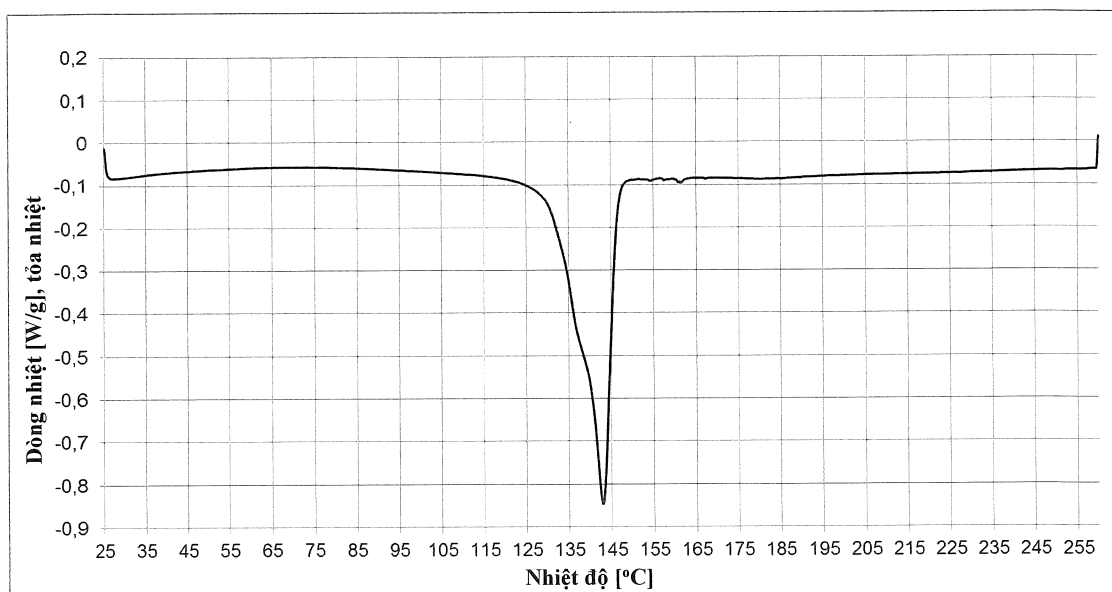
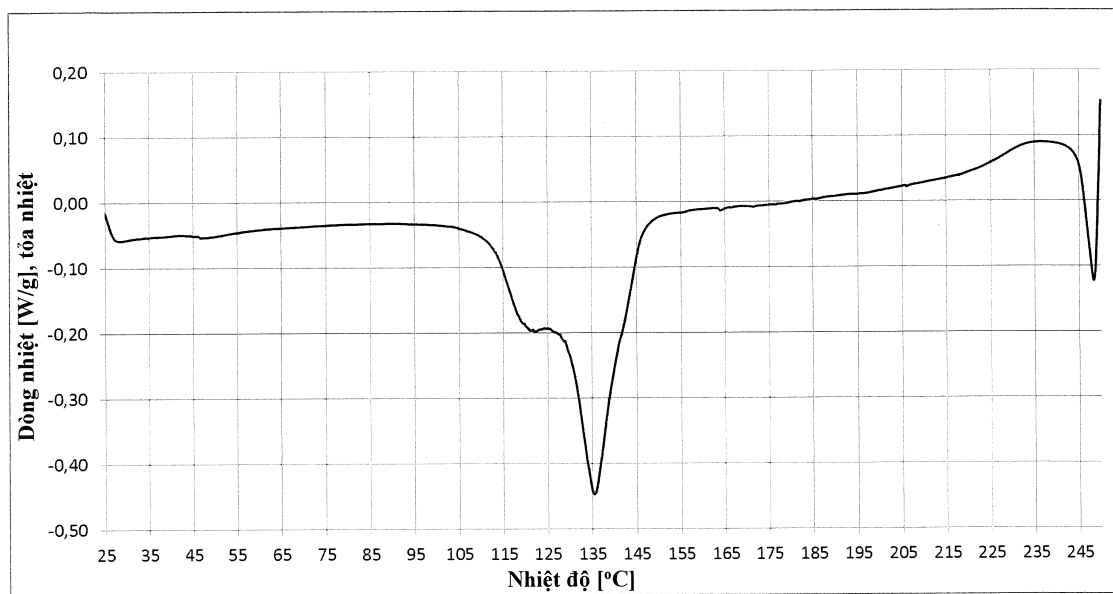


Fig.6. Biểu đồ DSC của hợp chất có công thức (IIc).



4/5

Fig.7. Ảnh hiển vi của hợp chất có công thức (IIa).

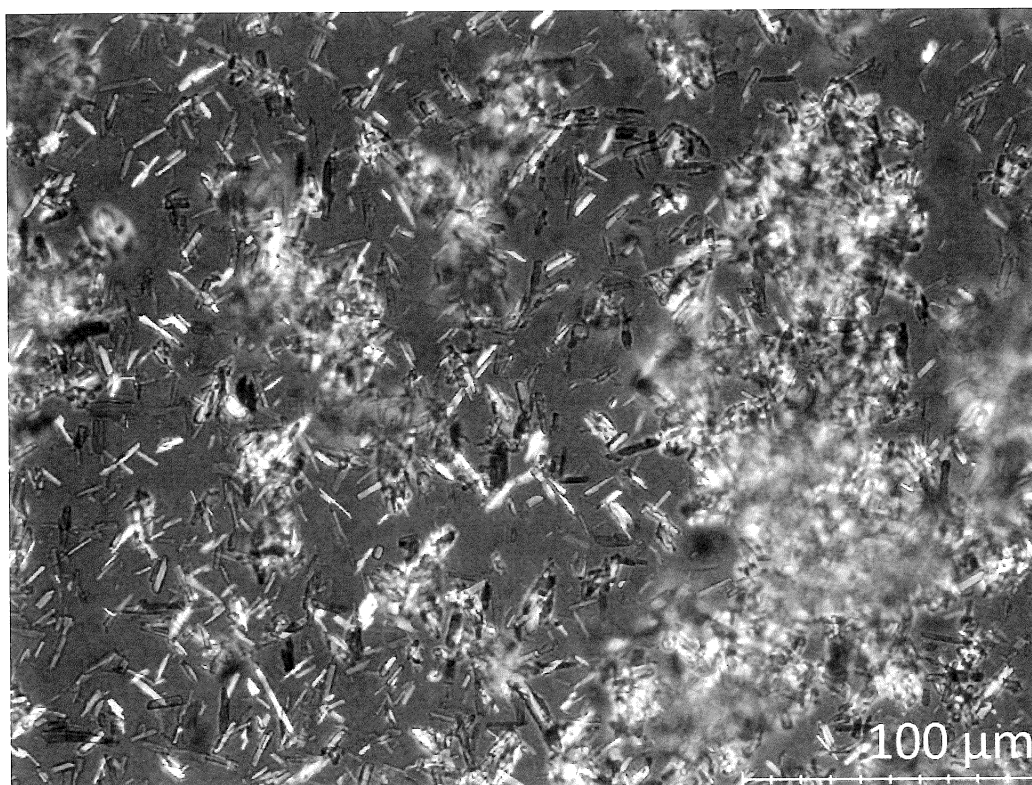
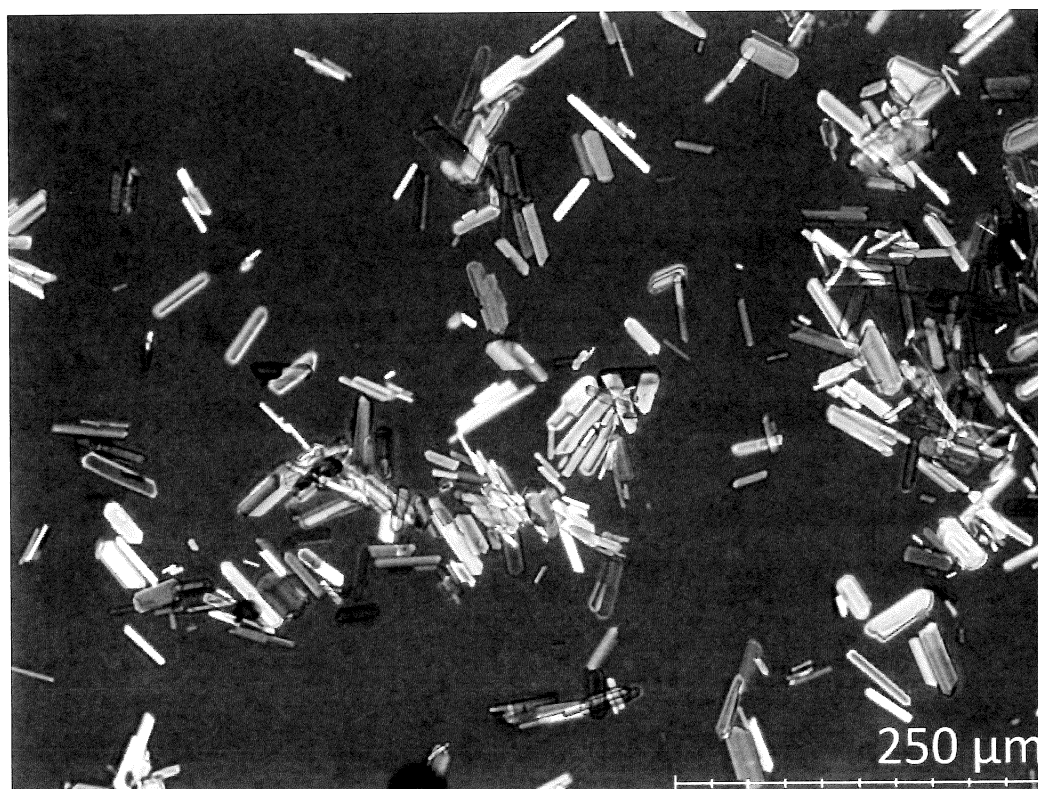


Fig.8. Ảnh hiển vi của hợp chất có công thức (IIb).



5/5

Fig.9. Ảnh hiển vi của hợp chất có công thức (IIc).

