



- (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
(51)⁷ C07D 513/04; C07D 417/04; A01N 43/78; C07D 277/32 (13) B



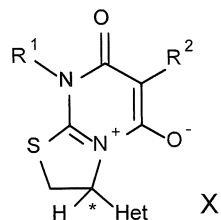
1-0042452

-
- (21) 1-2019-06385 (22) 25/04/2018
(86) PCT/EP2018/060555 25/04/2018 (87) WO 2018/197541 01/11/2018
(30) 17168354.3 27/04/2017 EP
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/02/2020 383A
(73) BASF SE (DE)
Carl-Bosch-Strasse 38, 67056 Ludwigshafen am Rhein, Germany
(72) SHINDE, Harish (IN); KORADIN, Christopher (DE); DICKHAUT, Joachim (DE);
GOETZ, Roland (DE); RACK, Michael (DE); KLAUBER, Eric George (US);
NARAYANAN, Sukunath (IN); RAUT, Dhanyakumar (IN).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT PYRIMIDINI QUANG HOẠT VÀ HỢP CHẤT QUANG HOẠT TRUNG GIAN CỦA CHÚNG

(21) 1-2019-06385

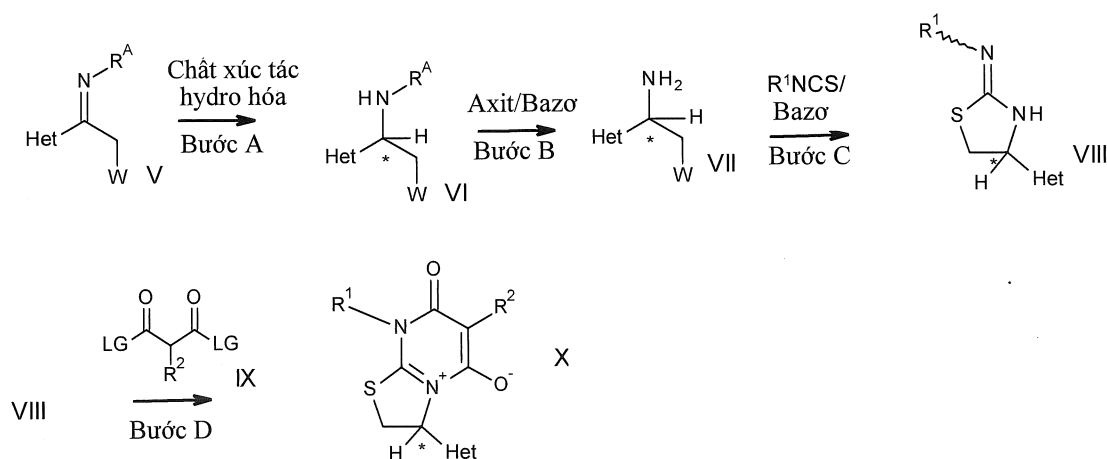
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất quang hoạt có công thức X và các hợp chất trung gian của chúng,



trong đó các biến trong hợp chất có công thức X là như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ hoặc phần mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất pyrimidini quang hoạt có công thức X theo trình tự phản ứng sau:



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

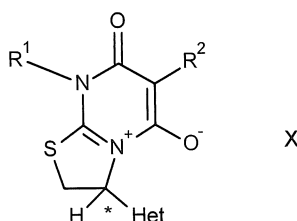
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrimidini quang hoạt có công thức X. Các hợp chất pyrimidini có công thức X có các đặc tính diệt côn trùng, đã biết qua tài liệu WO2014/167084. Tuy nhiên, quy trình điều chế hợp chất pyrimidini có công thức X được làm giàu về mặt quang học chưa được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp theo sáng chế để điều chế các hợp chất pyrimidini quang hoạt dựa trên sự hydro hóa chuyển dịch bất đối dẫn xuất axyclic imin có công thức V chứa các nhóm rời chuyển, như halogen, ở nguyên tử cacbon α so với nhóm chức imin. Sự hydro hóa các α -halo imin, như α -halo imin có công thức V, trong đó W là halogen, thường tạo ra hỗn hợp hợp chất khử halogen hóa lần đầu (protodehalogenated) tương ứng (trong đó W là hydro trong công thức VI) và tạo ra dẫn xuất aziridin bằng cách thay thế nguyên tử α -halogen bằng nitơ amin, ngoài các α -halo amin mong muốn, như các hợp chất có công thức VI. Ngoài ra, đã biết từ các tài liệu rằng các chất đồng phân đối ảnh có thể thể hiện phổ hoạt tính diệt sinh vật gây hại hoặc diệt côn trùng khác. Cũng có thể là trong khi một chất đồng phân đối ảnh cụ thể thể hiện hoạt tính diệt côn trùng, chất đồng phân đối ảnh kia của nó có thể hoàn toàn không có hoạt tính trên côn trùng. Do đó, đã có yêu cầu chặt chẽ về việc cấp phép sử dụng các hợp chất bất đối bất kỳ có hoạt tính diệt sinh vật gây hại hoặc diệt côn trùng chỉ ở dạng chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính tương ứng

của nó. Do đó, có nhu cầu về quy trình điều chế hợp chất có công thức X có hoạt tính quang học với lượng dư chất đồng phân đối ảnh trên 90% và với hiệu suất cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích này đạt được bằng các quy trình được mô tả chi tiết sau đây.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrimidini quang hoạt có công thức X,



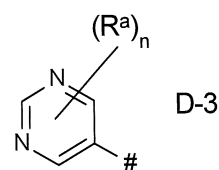
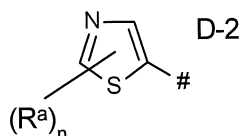
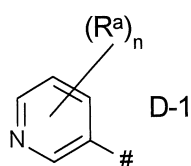
trong đó

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

R¹ là C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl hoặc -CH₂-phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C₁-C₄-alkyl;

R² là vòng cacbon hoặc dị vòng no, không no một phần hoặc thơm 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bằng R^{2a};

Het được chọn từ D-1, D-2, và D-3:



trong đó

R^a mỗi nhóm độc lập là halogen, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, hoặc phenyl;

n là 0, 1, hoặc 2, và

biểu thị liên kết trong công thức X;

R^{2a} là halogen, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-haloalkoxy, OR^c, C(=O)OR^c, C(=O)NR^bR^c, phenyl, hoặc pyridyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen, C₁-C₆-haloalkyl, hoặc C₁-C₆-haloalkoxy;

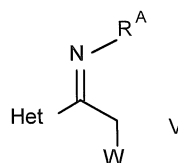
R^b là hydro, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, hoặc C_1 - C_6 -haloalkoxy;

R^c là hydro, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, hoặc C_1 - C_6 xycloalkyl;

trong đó hai nhóm được liên kết cặp đôi R^cR^b cùng với nguyên tử mà chúng liên kết có thể tạo thành dị vòng no, không no một phần hoặc thơm 3 đến 7 cạnh;

bao gồm ít nhất các bước,

(A) hydro hóa hợp chất có công thức V,



trong đó

R^A là $S(=O)_oR^x$, $P(=O)(R^x)_2$, C_1 - C_4 -alkoxy, hoặc $-\text{CH}_2$ -phenyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen, metoxy, hoặc nitro;

trong đó R^x là C_1 - C_6 alkyl hoặc aryl không được thế hoặc được thế bằng halogen; và

o là 1 hoặc 2;

W là halogen, hydroxy, O - p -toluensulphonyl, O -metansulphonyl, hoặc O -triflometansulphonyl;

Het là như được xác định trong hợp chất có công thức X;

với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$,

trong đó

M là kim loại chuyển tiếp thuộc nhóm VIII đến nhóm XII của bảng tuần hoàn;

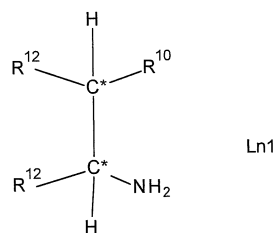
X là anion;

m bằng 0 hoặc 1;

Ln là Ln1 hoặc Ln2 ,

trong đó

Ln1 là phối tử bất đối có công thức Ln1



trong đó

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

R¹⁰ là OH hoặc NH-SO₂-R¹¹; trong đó

R¹¹ là aryl không được thế hoặc được thế bằng halogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-xycloalkyl, SO₃H, hoặc SO₃Na;

hoặc

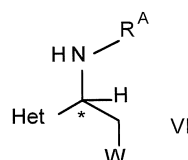
C₁-C₁₀-perfloalkyl, hoặc R¹³R¹⁴N trong đó R¹³ và R¹⁴ độc lập là C₁-C₁₀-alkyl không được thế hoặc được thế bằng C₆-C₁₀-aryl, hoặc R¹³ và R¹⁴ mỗi nhóm độc lập là C₆-C₁₀-xycloalkyl;

R¹² độc lập là vòng C₆-C₁₀-aryl hoặc vòng C₆-C₁₀-xycloalkyl, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng halogen, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-xycloalkyl, SO₃H, hoặc SO₃Na, hoặc cả hai R¹² được liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh;

Ln2 là phối tử phospho bất đối;

và nguồn hydro được chọn từ a) hydro, b) hỗn hợp gồm N(R)₃ trong đó R là H hoặc C₁-C₆-alkyl, và HCOOH, c) HCOONa hoặc HCOOK, d) hỗn hợp gồm rượu C₁-C₈ và t-BuOK, t-BuONa, hoặc t-BuOLi, và e) tổ hợp của hai hoặc nhiều nhóm từ a) đến d);

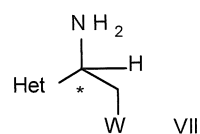
để thu được hợp chất có công thức VI,



trong đó C^* , R^A , Het và W là như được xác định trong hợp chất có công thức V.

(B) thủy phân hợp chất có công thức VI như được xác định ở đây, với sự có mặt của axit hoặc bazơ,

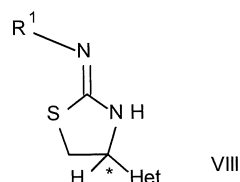
để thu được hợp chất có công thức VII



trong đó C^* , Het, và W là như được xác định trong hợp chất có công thức VI.

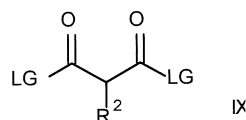
(C) cho hợp chất có công thức VII như được xác định ở đây phản ứng với R^1NCS , trong đó R^1 là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, hoặc $-CH_2$ -phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_4 -alkyl, với sự có mặt của bazơ,

để thu được hợp chất có công thức VIII,



trong đó C^* , Het và R^1 là như được xác định trong hợp chất có công thức VII;

(D) cho hợp chất có công thức VIII như được xác định ở đây, phản ứng với hợp chất có công thức IX,



trong đó,

LG là nhóm rời chuyển được chọn từ halogen, OR^u hoặc SR^u ; trong đó

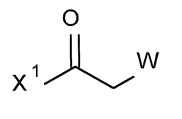
R^u là C_1 - C_6 -alkyl, hoặc aryl, không được thế hoặc được thế bằng halogen;

R^2 là như được xác định trong hợp chất có công thức X;

để thu được hợp chất có công thức X.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức X, tùy ý còn bao gồm thêm quy trình điều chế hợp chất có công thức V bằng ít nhất các bước

(E) cho hợp chất có công thức I,

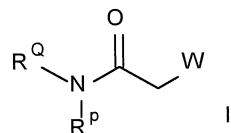


trong đó W là như được xác định ở đây, và X^1 là halogen;

phản ứng với $\text{NH}(\text{R}^Q)(\text{R}^P) \cdot \text{HCl}$ trong đó R^Q và R^P độc lập là C_1 - C_6 -alkyl hoặc C_1 - C_6 -alkoxy hoặc R^Q và R^P được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng 5 đến 7 cạnh;

với sự có mặt của bazơ,

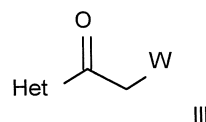
để tạo ra hợp chất có công thức II,



trong đó R^Q , R^P và W là như được xác định ở đây;

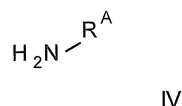
(F) cho Het như được xác định ở đây, phản ứng với hợp chất có công thức II như được xác định ở đây, với sự có mặt của R^LMgX^1 hoặc R^LLi ; trong đó R^L là C_1 - C_6 -alkyl; X^1 là halogen, và halogenua kim loại trong đó kim loại là lithi, natri, kali, hoặc magie;

để thu được hợp chất có công thức III,



trong đó Het và W là như được xác định ở đây;

(G) bằng cách cho hợp chất có công thức III như được xác định ở đây, phản ứng với hợp chất có công thức IV,



trong đó R^{A} là như được xác định trong hợp chất có công thức V,

với sự có mặt của axit Lewis, như titan(IV)alkoxit hoặc đồng(II)axetat, hoặc với sự có mặt của các axit hữu cơ hoặc axit vô cơ,

để thu được hợp chất có công thức V như được xác định ở đây.

Hợp chất có công thức III cũng có thể được điều chế theo cách tương tự như các phương pháp được mô tả ở đây hoặc các phương pháp đã biết qua WO 2014/167084 hoặc các phương pháp khác đã biết qua tài liệu.

Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong quy trình này có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế được bằng các phương pháp đã biết qua tài liệu.

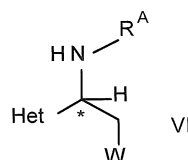
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất quang hoạt có công thức X như được xác định ở đây, bao gồm một hoặc nhiều bước (G), (F), (E), (D), (C), (B), và (A) như được mô tả ở đây, tốt hơn là theo trình tự $(\text{G}) \rightarrow (\text{F}) \rightarrow (\text{E}) \rightarrow (\text{A}) \rightarrow (\text{B}) \rightarrow (\text{C}) \rightarrow (\text{D})$ như được mô tả ở đây.

Các hợp chất amin, cụ thể là các hợp chất amin được làm giàu về mặt quang học có nhóm rời chuyển ở nguyên tử cacbon liền kề với nhóm chức amin, như trong công thức VI, có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian đa năng trong điều trị một số dẫn xuất dị vòng. Ngoài ra, các amin được làm giàu về mặt quang học có công thức VI có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian đa năng trong điều chế các chất hóa học tinh khiết, dược phẩm và các chất hóa nông. Hơn nữa, các hợp chất có công thức VI là các hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế chất diệt sinh vật gây hại bằng dẫn xuất amin, hoặc gốc dị vòng chứa N, chẳng hạn các hợp chất có công thức VII, VIII hoặc các hợp chất có công thức X hữu dụng để diệt trừ các sinh vật gây hại không xương sống như được báo cáo trong WO 2014/167084. Tuy nhiên, quy trình điều chế hợp chất có công thức VI được làm giàu về mặt quang học, có nhóm rời chuyển ở nguyên tử cacbon liền kề với chức amin, là chưa được biết và các quy trình đã biết trong tài liệu để điều chế các hợp chất tương tự với hợp chất có công thức VI đều có nhược điểm về mặt điều kiện phản ứng, hiệu suất, và/hoặc yêu cầu về xử lý hoặc có một số hạn chế khiến cho chúng không thích hợp để sản xuất trên quy mô công nghiệp.

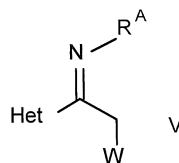
Do đó, có nhu cầu phát triển quy trình điều chế hợp chất có công thức VI được làm giàu về mặt quang học, cụ thể hơn là quy trình điều chế hợp chất có công thức VI được làm giàu về mặt quang học với lượng dư chất đồng phân đối ảnh, tốt hơn là >70%, tốt hơn nữa là >85%, tốt nhất là >90%.

Mục đích này đạt được bằng cách cung cấp hợp chất quang hoạt có công thức VI và quy trình điều chế hợp chất quang hoạt có công thức VI này với lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức VI như được xác định ở đây,

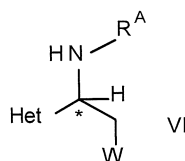


bằng cách hydro hóa hợp chất có công thức V như được xác định ở đây, như được mô tả ở bước (A) trong bản mô tả.



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức V hoặc muối và N-oxit của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VI hoặc muối và N-oxit của nó.



trong đó C*, R^A, Het, và W là như được xác định ở đây.

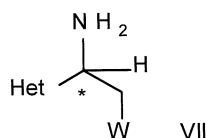
Các hợp chất amin, đặc biệt là các hợp chất amin được làm giàu về mặt quang học có nhóm rời chuyển ở nguyên tử cacbon liền kề với chức amin, như trong công thức VII, có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian đa năng trong điều chế một số dẫn

xuất dị vòng. Ngoài ra, các amin được làm giàu về mặt quang học có công thức VII có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian đa năng trong điều chế các chất hóa học tinh khiết, dược phẩm và các chất hóa nông. Hơn nữa, các hợp chất có công thức VII là các hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế chất diệt sinh vật gây hại bằng dẫn xuất amin, hoặc gốc dị vòng chứa N, chẳng hạn các hợp chất có công thức VIII hoặc các hợp chất có công thức X hữu dụng để diệt trừ các sinh vật gây hại không xương sống như được báo cáo trong WO2014/167084. Tuy nhiên, quy trình điều chế hợp chất có công thức VII được làm giàu về mặt quang học, có nhóm rời chuyển ở nguyên tử cacbon liên kề với chức amin, là chưa được biết và các quy trình đã biết trong tài liệu để điều chế các hợp chất tương tự với hợp chất có công thức VII đều có nhược điểm về mặt điều kiện phản ứng, hiệu suất, và/hoặc yêu cầu về xử lý hoặc có một số hạn chế khiến cho chúng không thích hợp để sản xuất trên quy mô công nghiệp

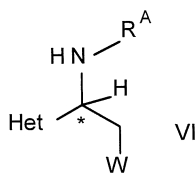
Do đó, có nhu cầu phát triển quy trình điều chế hợp chất có công thức VII quang hoạt, cụ thể hơn là quy trình điều chế hợp chất có công thức VII quang hoạt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh, tốt hơn là >80%, tốt hơn nữa là >85%, tốt nhất là >90%.

Mục đích này đạt được bằng cách cung cấp hợp chất quang hoạt có công thức VII và quy trình điều chế hợp chất quang hoạt có công thức VII này với lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức VII như được xác định ở đây,

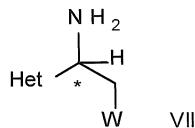


bằng cách thủy phân hợp chất có công thức VI như được xác định ở đây,



với sự có mặt của axit hoặc bazơ như được mô tả ở bước (B) trong bản mô tả.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VII hoặc muối và N-oxit của nó.



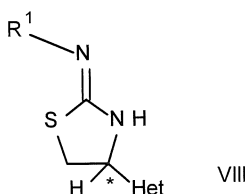
trong đó C*, R¹, và W là như được xác định ở đây.

Ngoài ra, các hợp chất thiazolidin-2-imin có công thức VIII được làm giàu về mặt quang học có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian đa năng để điều chế các hợp chất có công thức X hữu dụng để diệt trừ các sinh vật gây hại không xương sống như được báo cáo trong WO2014/167084. Ngoài ra, phương pháp điều chế các hợp chất thiazolidin-2-imin có công thức VIII được làm giàu về mặt quang học, như được xác định ở đây, không được báo cáo trong tài liệu.

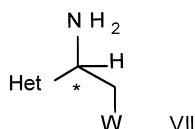
Do đó, có nhu cầu phát triển quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII được làm giàu về mặt quang học, cụ thể hơn là quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII quang hoạt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh, tốt hơn là >80%, tốt hơn nữa là >90%, tốt nhất là >95%.

Mục đích này đạt được bằng cách cung cấp hợp chất quang hoạt có công thức VIII và quy trình điều chế hợp chất quang hoạt có công thức VIII này với lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức VIII như được xác định ở đây,

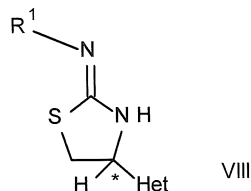


bằng cách cho hợp chất có công thức VII như được xác định ở đây, phản ứng với R¹NCS trong đó R¹ là như được xác định ở đây,



với sự có mặt của bazơ, như được mô tả ở bước (C) trong bản mô tả.

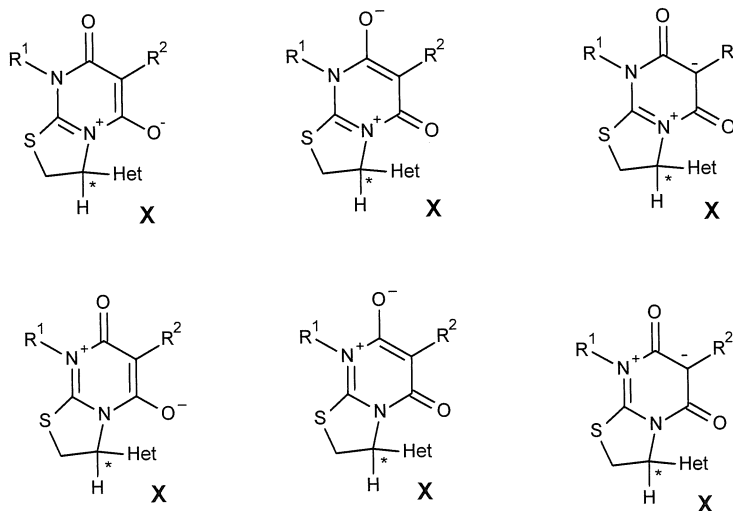
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VIII hoặc muối và N-oxit của nó.



trong đó C*, Het và R¹ là như được xác định ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức X như được xác định ở đây, bằng cách cho hợp chất có công thức VIII như được xác định ở đây, phản ứng với hợp chất có công thức IX như được xác định ở đây, như được mô tả ở bước (D) trong bản mô tả.

Cấu trúc phân tử của hợp chất có công thức X có thể tồn tại trong nhiều công thức đẳng điện tử khác nhau, mỗi công thức có điện tích dương và âm hình thức trên các nguyên tử khác nhau như được thể hiện dưới đây. Sáng chế mở rộng đến quy trình điều chế tất cả các cấu trúc đẳng điện tử đại diện của hợp chất có công thức X.



Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “sáng chế này”, “sáng chế” hoặc “quy trình theo sáng chế” chỉ một hoặc nhiều bước trong số các bước (G), (F), (E), (D), (C), (B), và (A), tốt hơn là một hoặc nhiều bước trong số các bước (D), (C), (B), và (A). Thuật ngữ “các hợp chất của sáng chế” hoặc “các hợp chất theo sáng chế”, tức là các hợp chất có công thức VI, VII,

hoặc VIII như được xác định ở đây, bao gồm (các) hợp chất cũng như muối, tautome hoặc N-oxit của nó, nếu các dẫn xuất này có thể điều chế được.

Thuật ngữ "(các) chất đồng phân lập thể" bao gồm cả chất đồng phân quang học, như chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân không đối quang tồn tại do có nhiều hơn một tâm bất đối trong phân tử, cũng như chất đồng phân hình học (chất đồng phân cis/trans). Sáng chế hoặc các hợp chất theo sáng chế chỉ tất cả chất đồng phân lập thể có thể có của các hợp chất theo sáng chế, tức là các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang đơn, cũng như hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là vô định hình hoặc có thể tồn tại ở một hoặc nhiều trạng thái tinh thể khác nhau (dạng đa hình) mà có thể có các đặc tính vĩ mô khác nhau như độ ổn định hoặc thể hiện các đặc tính sinh học khác nhau như hoạt tính. Sáng chế đề cập đến các hợp chất theo sáng chế ở dạng vô định hình và dạng tinh thể, hỗn hợp gồm các trạng thái tinh thể khác nhau của các hợp chất tương ứng theo sáng chế, cũng như các muối vô định hình hoặc tinh thể của chúng.

Muối của các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo thành theo phương pháp thông thường, ví dụ bằng cách cho hợp chất phản ứng với axit của anion cần quan tâm nếu các hợp chất theo sáng chế có nhóm chức bazơ hoặc bằng cách cho hợp chất có tính axit theo sáng chế phản ứng với bazơ thích hợp. Muối của các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là muối nông dụng và/hoặc chấp nhận được trong thú y, tốt hơn là các muối nông dụng.

Thuật ngữ "N-oxit" bao gồm hợp chất bất kỳ theo sáng chế mà có ít nhất một nguyên tử nitơ bậc ba được oxy hóa thành gốc N-oxit.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất xúc tác hydro hóa" bao gồm các chất xúc tác hydro hóa đồng thể. Trong lĩnh vực này, đã biết rằng rodi, ruteni, iridi, platin, paladi, sắt hoặc niken tạo ra các chất xúc tác có hoạt tính cao. Các chất xúc tác hydro hóa được ưu tiên theo sáng chế được đưa ra dưới đây.

Các anion của muối cộng axit hữu dụng là các halogenua bậc nhất như clorua, bromua, và florua; sulfonat, phosphat, nitrat, cacbonat, hexaflosilicat, hexaflophosphat, benzoat, và các anion của axit C₁-C₄-alkanoic, tốt hơn là format, axetat, propionat và butyrat. Chúng có thể được tạo thành bằng cách cho M hoặc ML_n phản ứng với axit của

anion tương ứng, tốt hơn là của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit nitric.

Các nhóm hoặc gốc hữu cơ nêu trong định nghĩa trên đây về các tham biến - như thuật ngữ halogen - là thuật ngữ chung cho các danh mục riêng về các thành phần nhóm riêng. Tiền tố C_n-C_m trong mỗi trường hợp chỉ ra số nguyên tử cacbon có thể có trong nhóm.

"Halogen" dùng để chỉ flo, clo, brom và iot. Thuật ngữ "được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn" có nghĩa là 1 hoặc nhiều, ví dụ, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 hoặc tất cả các nguyên tử hydro của một gốc nhất định đã được thay thế bằng nguyên tử halogen, đặc biệt là bằng flo hoặc clo.

Thuật ngữ " C_n-C_m -alkyl" như được sử dụng ở đây (và cả trong C_n-C_m -alkylamino, di- C_n-C_m -alkylamino, C_n-C_m -alkylaminocarbonyl, di- $(C_n-C_m$ -alkylamino)carbonyl, C_n-C_m -alkylthio, C_n-C_m -alkylsulfinyl và C_n-C_m -alkylsulfonyl) chỉ nhóm hydrocacbon no phân nhánh hoặc không phân nhánh có n đến m, ví dụ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, heptyl, octyl, 2-etylhexyl, nonyl và dexyl và các chất đồng phân của chúng. C_1-C_4 -alkyl chỉ ví dụ metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl hoặc 1,1-dimetyletyl. Thuật ngữ " C_n-C_m -haloalkyl" như được sử dụng ở đây (và cả trong C_n-C_m -haloalkylsulfinyl và C_n-C_m -haloalkylsulfonyl) chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có n đến m nguyên tử cacbon, ví dụ 1 đến 10, đặc biệt là 1 đến 6 nguyên tử cacbon (như nêu trên), trong đó một số hoặc tất cả các nguyên tử hydro trong các nhóm này có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen như đã nêu trên, ví dụ C_1-C_4 -haloalkyl, như clometyl, bromometyl, diclometyl, triclometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, cloflometyl, dicloflometyl, clodiflometyl, 1-cloetyl, 1-bromoetyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-clo-2-floetyl, 2-clo-2,2-difloetyl, 2,2-diclo-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, pentafloretyl và các nhóm tương tự. Thuật ngữ C_1-C_{10} -haloalkyl cụ thể

bao gồm C₁-C₂-floalkyl, mà đồng nghĩa với metyl hoặc etyl, trong đó 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử hydro được thế bằng các nguyên tử flo, như flometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl và pentaflometyl. Tương tự, "C_n-C_m-alkoxy" và "C_n-C_m-alkylthio" (hoặc C_n-C_m-alkylsulfenyl, tương ứng) được dùng để chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ n đến m nguyên tử cacbon, ví dụ từ 1 đến 10, cụ thể là từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (như nêu trên) được liên kết thông qua oxy (hoặc liên kết lưu huỳnh, tương ứng) ở liên kết bất kỳ trong nhóm alkyl. Ví dụ bao gồm C₁-C₄-alkoxy như metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy, C₁-C₄-alkylthio khác như metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, và n-butylthio.

Theo đó, thuật ngữ "C_n-C_m-haloalkoxy" và "C_n-C_m-haloalkylthio" (hoặc C_n-C_m-haloalkylsulfenyl tương ứng) chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có n đến m nguyên tử cacbon, ví dụ 1 đến 10, đặc biệt là 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (như nêu trên) được liên kết lần lượt thông qua cầu liên kết oxy hoặc lưu huỳnh, ở liên kết bất kỳ trong nhóm alkyl, trong đó một số hoặc tất cả các nguyên tử hydro trong các nhóm này có thể được thay thế bằng nguyên tử halogen như nêu trên, ví dụ C₁-C₂-haloalkoxy, như clometoxy, bromometoxy, diclometoxy, triclometoxy, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, cloflometoxy, dicloflometoxy, clodiflometoxy, 1-cloetoxo, 1-bromoetoxo, 1-floetoxo, 2-floetoxo, 2,2-difloetoxo, 2,2,2-trifloetoxo, 2-clo-2-floetoxo, 2-clo-2,2-difloetoxo, 2,2-diclo-2-floetoxo, 2,2,2-tricloetoxo và pentaflorotoxo, C₁-C₂-haloalkylthio khác, như clometylthio, bromometylthio, diclometylthio, triclometylthio, flometylthio, diflometylthio, triflometylthio, cloflometylthio, dicloflometylthio, clodiflometylthio, 1-cloetylthio, 1-bromoetylthio, 1-floetylthio, 2-floetylthio, 2,2-difloetylthio, 2,2,2-trifloetylthio, 2-clo-2-floetylthio, 2-clo-2,2-difloetylthio, 2,2-diclo-2-floetylthio, 2,2,2-tricloetylthio và pentafloretylthio và các nhóm tương tự. Tương tự, các thuật ngữ C₁-C₂-floalkoxy và C₁-C₂-floalkylthio chỉ C₁-C₂-floalkyl mà được liên kết với phần còn lại của phân tử lần lượt thông qua nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "C₂-C_m-alkenyl" như được sử dụng ở đây để chỉ nhóm hydrocacbon không no, phân nhánh hoặc không phân nhánh có từ 2 đến m, ví dụ, từ 2 đến 10 hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và liên kết đôi ở vị trí bất kỳ, như etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-etenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-

1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 1,2-dimetyl-1-propenyl, 1,2-dimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-dimetyl-2-butenyl, 1,1-dimetyl-3-butenyl, 1,2-dimetyl-1-butenyl, 1,2-dimetyl-2-butenyl, 1,2-dimetyl-3-butenyl, 1,3-dimetyl-1-butenyl, 1,3-dimetyl-2-butenyl, 1,3-dimetyl-3-butenyl, 2,2-dimetyl-3-butenyl, 2,3-dimetyl-1-butenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 2,3-dimetyl-3-butenyl, 3,3-dimetyl-1-butenyl, 3,3-dimetyl-2-butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl. Thuật ngữ "C₂-C_m-alkynyl" như được sử dụng ở đây chỉ nhóm hydrocacbon không no, phân nhánh hoặc không phân nhánh có 2 đến m, ví dụ 2 đến 10 hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba, như etynyl, propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, và các nhóm tương tự.

Hậu tố "-carbonyl" trong nhóm hoặc "C(=O)" trong từng trường hợp chỉ rằng nhóm này được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm carbonyl C=O. Đó là trường hợp, ví dụ, trong alkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkoxy carbonyl, haloalkoxy carbonyl.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây để chỉ gốc hydrocacbon thơm một-, hai- hoặc ba vòng như phenyl hoặc naphtyl, đặc biệt là phenyl (còn được gọi là nhóm thế C₆H₅).

Thuật ngữ "hệ vòng" chỉ hai hoặc nhiều vòng kết nối trực tiếp.

Thuật ngữ "C₃-C_m-xycloalkyl" như được sử dụng ở đây chỉ vòng đơn vòng của các gốc vòng béo no có 3 đến m cạnh, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và xyclodexyl.

Thuật ngữ "vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh" như được sử dụng ở đây chỉ vòng đơn hoặc hai vòng không no một phần chứa 5 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ indan.

Thuật ngữ "vòng cacbon 3 đến 7 cạnh" như được sử dụng ở đây chỉ vòng xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan và xycloheptan.

Thuật ngữ "dị vòng" chỉ "dị vòng no, không no một phần hoặc thơm 3-, 4-, 5-, 6- hoặc 7- cạnh mà có thể chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại" hoặc "chứa các nhóm nguyên tử khác loại", trong đó (các) (nhóm) nguyên tử khác loại này được chọn từ N (các nhóm được thể N), O và S (các nhóm được thể S) như được sử dụng ở đây chỉ các gốc một vòng, các gốc một vòng này là no, không no một phần hoặc thơm (hoàn toàn không no). Các gốc dị vòng có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc nguyên tử nitơ trên vòng.

Ví dụ về các dị vòng hoặc heteroxyclyl no 3-, 4-, 5-, 6- hoặc 7- cạnh bao gồm: oxiranyl, aziridinyl, azetidiny, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrothienyl, 3-tetrahydrothienyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 5-pyrazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-oxazolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 1,2,4-oxadiazolidin-3-yl, 1,2,4-oxadiazolidin-5-yl, 1,2,4-thiadiazolidin-3-yl, 1,2,4-thiadiazolidin-5-yl, 1,2,4-triazolidin-3-yl, 1,3,4-oxadiazolidin-2-yl, 1,3,4-thiadiazolidin-2-yl, 1,3,4-triazolidin-2-yl, 2-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, 1,3-dioxan-5-yl, 1,4-dioxan-2-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 3-hexahydropyridazinyl, 4-hexahydropyridazinyl, 2-hexahydropyrimidinyl, 4-hexahydropyrimidinyl, 5-hexahydropyrimidinyl, 2-piperazinyl, 1,3,5-hexahydrotriazin-2-yl và 1,2,4-hexahydrotriazin-3-yl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 1-oxothiomorpholin-2-yl, 1-oxothiomorpholin-3-yl, 1,1-dioxothiomorpholin-2-yl, 1,1-dioxothiomorpholin-3-yl, hexahydroazepin-1-, -2-, -3- hoặc -4-yl, hexahydrooxepinyl, hexahydro-1,3-diazepinyl, hexahydro-1,4-diazepinyl, hexahydro-1,3-oxazepinyl, hexahydro-1,4-oxazepinyl, hexahydro-1,3-dioxepinyl, hexahydro-1,4-dioxepinyl và các nhóm tương tự.

Ví dụ về các dị vòng hoặc heterocyclyl không no một phần 3-, 4-, 5-, 6- hoặc 7-cạnh bao gồm: 2,3-dihydrofur-2-yl, 2,3-dihydrofur-3-yl, 2,4-dihydrofur-2-yl, 2,4-dihydrofur-3-yl, 2,3-dihydrothien-2-yl, 2,3-dihydrothien-3-yl, 2,4-dihydrothien-2-yl, 2,4-dihydrothien-3-yl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin 3 yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-isoxazolin-4-yl, 4-isoxazolin-4-yl, 2-isoxazolin-5-yl, 3-isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2,3 dihydropyrazol-1-yl, 2,3-dihydropyrazol-2-yl, 2,3-dihydropyrazol-3-yl, 2,3-dihydropyrazol-4-yl, 2,3-dihydropyrazol-5-yl, 3,4-dihydropyrazol-1-yl, 3,4-dihydropyrazol-3-yl, 3,4-dihydropyrazol-4-yl, 3,4-dihydropyrazol-5-yl, 4,5-dihydropyrazol-1-yl, 4,5-dihydropyrazol-3-yl, 4,5-dihydropyrazol-4-yl, 4,5-dihydropyrazol-5-yl, 2,3-dihydrooxazol-2-yl, 2,3-dihydrooxazol-3-yl, 2,3-dihydrooxazol-4-yl, 2,3-dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 3,4-dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 2-, 3-, 4-, 5- hoặc 6-di- hoặc tetrahydropyridinyl, 3-di- hoặc tetrahydropyridazinyl, 4-di- hoặc tetrahydropyridazinyl, 2-di- hoặc tetrahydropyrimidinyl, 4-di- hoặc tetrahydropyrimidinyl, 5-di- hoặc tetrahydropyrimidinyl, di- hoặc tetrahydropyrazinyl, 1,3,5-di- hoặc tetrahydrotriazin-2-yl, 1,2,4-di- hoặc tetrahydrotriazin-3-yl, 2,3,4,5-tetrahydro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 3,4,5,6-tetrahydro[2H]azepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,4,7 tetrahydro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,6,7 tetrahydro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, tetrahydrooxepinyl, như 2,3,4,5-tetrahydro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,4,7 tetrahydro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, 2,3,6,7 tetrahydro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- hoặc -7-yl, tetrahydro-1,3-diazepinyl, tetrahydro-1,4-diazepinyl, tetrahydro-1,3-oxazepinyl, tetrahydro-1,4-oxazepinyl, tetrahydro-1,3-dioxepinyl và tetrahydro-1,4-dioxepinyl.

Các ví dụ về các dị vòng thơm hoặc dị vòng (hetaryl) thơm có 5 hoặc 6 cạnh là: 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyryl, 3-pyryl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-

imidazolyl, 4-imidazolyl, 1,3,4-triazol-2-yl, 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl và 2-pyrazinyl.

Thuật ngữ “phối tử phosphor bất đối” bao gồm tất cả các phối tử phosphor bất đối đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để sử dụng làm phối tử trong phản ứng hydro hóa xúc tác bằng kim loại, ví dụ các phối tử phosphor bất đối đã biết qua tài liệu “Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation, *Yongxiang Chi, Wenjun Tang, and Xumu Zhang* trong: *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, eds. P. Andrew Evans, Wiley, page 1-31 (2005)” và “*Molecules* 2000, 5, 4-18”.

Thuật ngữ “được thế” nếu không có quy định khác, để chỉ việc được thế bằng 1, 2 hoặc số phân tử thế tối đa có thể có. Nếu phân tử thế như được định nghĩa trong các hợp chất có công thức I là nhiều hơn một thì chúng là độc lập với nhau và giống hoặc khác nhau nếu không được quy định khác.

Nghĩa của các thuật ngữ không được xác định ở đây là nghĩa chung đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc theo tài liệu.

Các phương án được ưu tiên theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, hoặc C_2 - C_4 -alkenyl.

Theo một phương án khác, R^1 là C_1 - C_4 -alkyl.

Theo một phương án khác, R^1 là methyl hoặc ethyl.

Theo một phương án khác, R^1 là methyl.

Theo một phương án của sáng chế, R^2 là phenyl, pyridinyl hoặc thiophenyl, mà không được thế hoặc được thế bằng R^{2a} .

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, mà không được thế hoặc được thế bằng R^{2a} , trong đó R^{2a} là halogen, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkoxy, OR^c , $C(=O)OR^c$, $C(=O)NR^bR^c$, phenyl, hoặc pyridyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen, C_1 - C_6 -haloalkyl hoặc C_1 - C_6 -haloalkoxy.

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, mà không được thế hoặc được thế bằng halogen, C_1 - C_4 -alkyl, hoặc C_1 - C_3 -haloalkyl.

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, không được thế hoặc được thế bằng triflometyl hoặc halogen, tốt hơn là bằng clo;

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl, 3,5-diclophenyl, hoặc 3-triflometylphenyl.

Theo một phương án khác, R^2 là phenyl.

Theo một phương án khác, R^2 là 3,5-diclophenyl.

Theo một phương án khác, R^2 là 3-triflometylphenyl.

Theo một phương án, R^a là halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, C_1 - C_6 -haloalkoxy, C_3 - C_6 -xycloalkyl, hoặc CN.

Theo một phương án khác, R^a là halogen, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -alkylthio, hoặc phenyl.

Theo một phương án được ưu tiên, R^a là halogen hoặc C_1 - C_6 -alkyl;

Theo một phương án được ưu tiên hơn, R^a là halogen hoặc C_1 - C_6 -alkyl;

Theo một phương án được ưu tiên nhất, R^a là halogen, tốt hơn là Cl.

Theo một phương án được ưu tiên khác, R^a là phenyl.

Theo một phương án, R^A là $S(=O)R^x$.

Theo một phương án khác, R^A là $S(=O)_2R^x$.

Theo một phương án khác, R^A là $P(=O)(R^x)_2$.

Theo một phương án khác, R^A là C_1 - C_4 -alkoxy.

Theo một phương án khác, R^A là $-CH_2$ -phenyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen, metoxy, hoặc nitro.

Theo một phương án, n là 0.

Theo phương án khác, n là 1.

Theo phương án khác, n là 2.

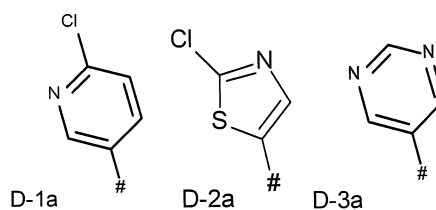
Theo một phương án của sáng chế, Het là D-2;

Theo một phương án của sáng chế, Het được chọn từ D-1, D-2 và D-3, trong đó

R^a là clo,

n là 1.

Theo một phương án khác, Het là D-1a, D-2a và D-3a:

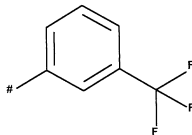
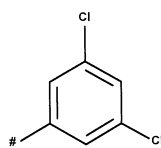


Theo một phương án khác, Het là D-1a.

Theo một phương án khác, Het là D-2a.

Theo một phương án khác, Het là D-3a.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức X là một trong số các hợp chất X-1 đến X-6 sau đây:

Hợp chất số	R ¹	R ²	Het
X-1	CH ₃	Ph	D-1a
X-2	CH ₃	Ph	D-2a
X-3	CH ₃	Ph	D-3a
X-4	CH ₃		D-2a
X-5	CH ₃		D-2a
X-6	CH ₂ CH ₃	Ph	D-2a

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-1.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

2.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

3.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

4.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

5.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức X là hợp chất X-

6.

Theo một phương án, W là halogen, hydroxy, O-*p*-toluensulphonyl, O-metansulphonyl, hoặc O-triflometansulphonyl.

Theo một phương án được ưu tiên, W là halogen, O-*p*-toluensulphonyl, O-metansulphonyl, hoặc O-triflometansulphonyl;

Theo một phương án được ưu tiên hơn, W là halogen.

Theo một phương án, R^x là C₁-C₆-alkyl;

Theo một phương án được ưu tiên, R^x là C₁-C₄-alkyl như metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, ter-butyl;

Theo một phương án được ưu tiên hơn, R^x là ter-butyl.

Theo một phương án khác, R^x là aryl không được thế hoặc được thế bằng halogen.

Theo một phương án ưu tiên, R^x là aryl không được thế.

Theo một phương án được ưu tiên khác, R^x là aryl được thế bằng halogen.

Các phương án ưu tiên về bước (A), (B), (C), và (D) theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Nhìn chung, các bước phản ứng được thực hiện trong bước (A), (B), (C), và (D) như được mô tả chi tiết dưới đây được thực hiện trong các bình phản ứng thường dùng cho các phản ứng như vậy, các phản ứng được thực hiện theo cách liên tục, bán liên tục hoặc theo mẻ.

Nhìn chung, các phản ứng cụ thể sẽ được thực hiện trong điều kiện áp suất khí quyển. Tuy nhiên, các phản ứng này cũng có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm.

Nhìn chung, các sản phẩm thu được từ bước phản ứng bất kỳ trong số các bước phản ứng (A), (B), (C), hoặc (D) dẫn đến lượng dư chất đồng phân đối ảnh. Tuy nhiên, lượng dư chất đồng phân đối ảnh có thể được tăng tiếp trong quá trình tách, tinh chế, ví dụ kết tinh chất đồng phân đối ảnh, cũng như trong hoặc sau khi sử dụng sản phẩm.

Nhiệt độ và thời gian phản ứng có thể thay đổi trong phạm vi rộng, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết từ các phản ứng tương tự. Nhiệt độ thường phụ thuộc vào nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các phản ứng khác tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng, tức là ở khoảng 25°C , hoặc trong khi làm lạnh bằng nước đá, tức là ở khoảng 0°C . Điểm kết thúc phản ứng có thể được giám sát bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ bằng sắc kí lớp mỏng hoặc HPLC hoặc GC.

Nếu không có chỉ định khác, tỷ lệ mol của các chất phản ứng được sử dụng trong các phản ứng nằm trong khoảng từ 0,2:1 đến 1:0,2, tốt hơn là từ 0,5:1 đến 1:0,5, tốt hơn nữa là từ 0,8:1 đến 1:0,8. Tốt hơn là sử dụng lượng đẳng mol.

Nếu không có chỉ định khác, các chất phản ứng về nguyên tắc có thể được cho tiếp xúc với nhau theo trình tự mong muốn bất kỳ.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết được rằng khi các chất phản ứng hoặc các thuốc thử là nhạy ẩm, thì phản ứng nên được thực hiện trong điều kiện khí trơ như trong khí quyển nitơ, và các dung môi khô nên được sử dụng.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực cũng biết được cách làm sạch hỗn hợp phản ứng tốt nhất sau khi kết thúc phản ứng.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về bước (A) theo sáng chế được đưa ra. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (A) theo sáng chế cần được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, nguồn hydro là nguồn hydro được chọn từ b) hỗn hợp N(R)_3 , trong đó R là H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, và HCOOH , c) HCOONa , và d) hỗn hợp rượu isopropyl và $t\text{-BuOK}$ hoặc $t\text{-BuONa}$ hoặc $t\text{-BuOLi}$;

Theo một phương án, nguồn hydro là hydro;

Theo một phương án, nguồn hydro là hỗn hợp N(R)_3 và HCOOH .

Theo một phương án, R là H;

Theo một phương án khác, R là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$

Theo một phương án khác, R là C₁-C₄-alkyl như metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, ter-butyl.

Theo một phương án được ưu tiên, R là H, etyl, isopropyl, hoặc ter-butyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, R là H hoặc etyl.

Theo một phương án được ưu tiên nhất, R là etyl.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích N(R)₃ so với HCOOH nằm trong khoảng 1: 2 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích N(R)₃ so với HCOOH nằm trong khoảng 1: 1 đến 1:4.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích N(R)₃ so với HCOOH nằm trong khoảng 1: 1 đến 1:3.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là HCOONa.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là HCOOK.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là hỗn hợp rượu isopropylic, và *t*-BuOK.

Theo một phương án khác, nguồn hydro là hỗn hợp rượu isopropylic, và *t*-BuONa.

Theo một phương án, m là 0;

Theo một phương án, m là 1;

Theo một phương án, chất xúc tác hydro hóa là MXLn(η-aren)_m trong đó m là 1 và η-aren là vòng aryl không được thế hoặc được thế bằng C₁-C₄-alkyl.

Theo một phương án, chất xúc tác hydro hóa là MXLn(η-aren)_m trong đó m là 1 và η-aren được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 2,4,6-trietylbenzen, hexametylbenzen, anisol, 1,5-xyclooctadien, xyclopentadienyl (Cp), norbornadien, và pentametylxcyclopentadienyl (Cp*).

Theo một phương án, chất xúc tác hydro hóa là MXLn(η-aren)_m trong đó m là 1 và η-aren được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 2,4,6-trietylbenzen, hexametylbenzen, anisol, 1,5-xyclooctadien, xyclopentadienyl (Cp), và pentametylxcyclopentadienyl (Cp*).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ được chọn từ xyclopentadienyl (Cp), và pentametylxyclopentadienyl (Cp^*).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ là xyclopentadienyl (Cp).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ là pentametylxyclopentadienyl (Cp^*).

Theo một phương án khác, chất xúc tác hydro hóa là $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ trong đó m là 1 và $\eta\text{-aren}$ được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 2,4,6-trietylbenzen, hexametylbenzen, anisol, và 1,5-xyclooctadien.

Theo một phương án, X là anion được tạo ra bằng cách cho M hoặc ML_n phản ứng với axit của anion tương ứng, tốt hơn là axit clohydric, bromhydric, axit hydroiodic, axit tetrafloboric, hoặc axit hexaflophosphoric.

Theo một phương án khác, X được chọn từ halogenua, hexaflosilicat, hexaflophosphat, benzoat, sulfonat, và các anion của axit C_1 - C_6 -alkanoic, tốt hơn là format, axetat, propionat và butyrat.

Theo một phương án khác, X là halogenua được chọn từ clorua, bromua, và iodua.

Theo một phương án khác, X là clorua hoặc bromua.

Theo một phương án khác, X là clorua.

Theo một phương án khác, X là tetraflorurat.

Theo một phương án khác, L_n là L_n1 trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{12} và R^{11} độc lập là aryl không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án khác, L_n là L_n1 trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{12} và R^{11} độc lập là aryl được thế.

Theo một phương án khác, L_n là L_n1 trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{12} và R^{11} độc lập là aryl không được thế.

Theo một phương án khác, L_n là L_n1 trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{11} là aryl được thế và R^{12} là C_6 - C_{10} -xycloalkyl.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 và trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$; và trong đó R^{11} là aryl được thế và R^{12} là aryl không được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 và trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$; và trong đó R^{11} là aryl không được thế và R^{12} là aryl được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và trong đó R^{11} là aryl không được thế hoặc được thế và cả hai R^{12} được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh.

Theo một phương án khác, $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ là $MXLn1(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$; và R^{12} và R^{11} độc lập là phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_3 - C_6 -xycloalkyl, SO_3H , và SO_3Na .

Theo một phương án khác, $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ là $MXLn1(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó X là halogenua; R^{12} độc lập là phenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl hoặc 4-metoxyphephenyl; R^{10} là $NH-SO_2-R^{11}$ và $-SO_2-R^{11}$ là p-toluensulfonyl, metansulfonyl, 4-benzensulfonyl, 4-triflometylphenyl-sulfonyl hoặc pentaflorphenyl-sulfonyl.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} không được thế hoặc được thế aryl.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} là aryl được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} là aryl không được thế.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và R^{12} là C_6 - C_{10} -xycloalkyl.

Theo một phương án khác, Ln là Ln1 trong đó R^{10} là OH và cả hai R^{12} được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh.

Theo một phương án khác, Ln1 được đỡ trên silica gel, dendrime, polystyren hoặc bột silic xốp, ví dụ như được mô tả trong tài liệu của Haraguchi, N., Tsuru, K., Arakawa, Y., Isuno, S. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 69.

Theo một phương án, M là rodi, ruteni, iridi, platin, paladi, sắt hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là rodi, ruteni, iridi, hoặc platin.

Theo một phương án khác, M là rodi, ruteni, hoặc platin.

Theo một phương án khác, M là rodi, iridi, hoặc platin.

Theo một phương án khác, M là rodi, ruteni, hoặc iridi.

Theo một phương án khác, M là rodi hoặc ruteni.

Theo một phương án khác, M là rodi hoặc iridi.

Theo một phương án khác, M là ruteni hoặc iridi.

Theo một phương án khác, M là paladi, sắt hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là paladi hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là, sắt hoặc niken.

Theo một phương án khác, M là paladi hoặc sắt.

Theo một phương án được ưu tiên, M là rodi.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là ruteni.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là iridi.

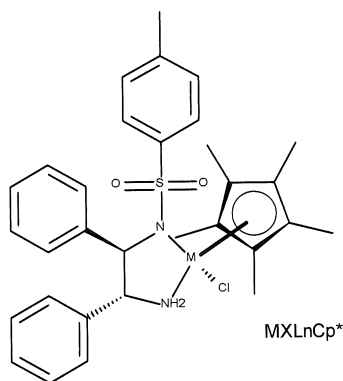
Theo một phương án được ưu tiên khác, M là paladi.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là sắt.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là niken.

Theo một phương án được ưu tiên khác, M là platin.

Theo một phương án khác, m là 1 và $MXLn(\eta\text{-aren})_m$ có công thức $MXLnCp^*$, trong đó M là rodi, ruteni, iridi, platin, paladi, sắt hoặc niken.



Theo một phương án khác, Ln là Ln2 là phối tử phosphorơ bất đối.

Theo một phương án khác, phối tử phosphorơ bất đối Ln2 được chọn từ phối tử monodentat hoặc bidentat bất đối, phối tử phosphin hoặc phosphit bất đối.

Theo một phương án khác, phối tử phosphorơ bất đối Ln2 được chọn từ các phối tử được liệt kê sau đây trong bảng A hoặc được chọn từ các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng.

Bảng-A: trong đó Cy=xyclohexyl và Ph=phenyl.

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
1.		(<i>R,R</i>)-DIPAMP
2.		(<i>R,R</i>)- <u>NORPHOS</u>
3.		(<i>S,S</i>)-DIPAMP
4.		(<i>S,S</i>)-BPPM
5		(<i>S,S</i>)-DIOP: R=Ph
		(<i>S,S</i>)-Cy-DIOP: R=Cy
		(<i>S,S</i>)-MOD-DIOP: R=3,5-(CH ₃) ₂ -4-(CH ₃ O)C ₆ H ₂
6		(<i>S</i>)-BINAP: R=Ph
		(<i>S</i>)-TolBINAP: R=4-CH ₃ C ₆ H ₄

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		(<i>S</i>)-XylBINAP: R=3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
7		(<i>S</i>)-BICHEP: R=Cy; R ¹ =CH ₃
		(<i>S</i>)-BIPHEMP: R=Ph; R ¹ =CH ₃
		(<i>S</i>)-BIPHEP: R=Ph; R ¹ =OCH ₃
8		(<i>S,S</i>)-BCPM: X=OC(CH ₃) ₃
		(<i>S,S</i>)-MCCPM: X=NHCH ₃
9		(<i>S,S</i>)-BDPP
10		(<i>S,S</i>)-PYRPHOS
11		(<i>S,S</i>)-Me-BPE: R=CH ₃

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		<i>(S,S)</i> -Et-BPE: R = C ₂ H ₅
		<i>(S,S)</i> -iPr-BPE: R = CH(CH ₃) ₂
12		<i>(S,S)</i> -Me-DuPhos: R = CH ₃
		<i>(S,S)</i> -Et-DuPhos: R = C ₂ H ₅
		<i>(S,S)</i> -iPr-DuPhos: R = CH(CH ₃) ₂
13		<i>(S)</i> -o-Ph-HexaMeO-BIPHEP
14		<i>(S,S)</i> BINAPHA NE
15		<i>(R,R)</i> -BCIP
16		<i>(R,S,S,R)</i> -DIOP*

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
17		<i>(R)</i> - <i>(S)</i> -Josiphos: R=Cy, R'=Ph
		<i>(R)</i> - <i>(S)</i> -PPF- <i>t</i> -Bu ₂ : R= <i>t</i> -Bu, R'=Ph
		<i>(R)</i> - <i>(S)</i> -Xyliphos: R=3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃ , R'=Ph
		<i>(R)</i> - <i>(S)</i> -Cy ₂ PF-PCy ₂ : R=R'=Cy
18		<i>(S,S)</i> -FerroPHOS
19		FERRIPHOS
20		<i>(S,S)</i> -BisP*
		<i>(S,S)</i> - <i>t</i> Bu-BisP*: R= <i>t</i> Bu
		<i>(S,S)</i> -Ad-BisP*: R=1-adamantyl
		<i>(S,S)</i> -Cy-BisP*: R=Cy
21		<i>(S,S,R,R)</i> -TangPhos

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
22		(<i>S</i>)-[2,2]-PHENOPHOS
23		(<i>S</i>)-Ph-o-NAPHOS
24		(<i>R</i>)-spirOP
25		DIMOP
26		BINAPO: R=H
		(<i>S</i>)-Ph-o-BINAPO: R=Ph

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
27		(<i>S</i>)-Cy,Cy-oxoProNOP: R=Cy
		(<i>S</i>)-Cp,Cp-oxoProNOP: R=Cp
28		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-DPAMPP
29		(<i>R</i>)-BDPAB: Ar=Ph
		(<i>R</i>)-Xyl-BDP: Ar=3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
30		(<i>R</i>)-H ₈ -BDPAB

Theo một phương án khác, phối tử phosphorơ bất đối được chọn từ (*R*)-BINAP, (*S*)-BINAP, (*R*)-TolBINAP, (*S*)-TolBINAP, (*R,R*)-DIPAMP, (*S,S*)-DIPAMP, (*1R,2S*)-(*R*)-(*S*)-Josiphos, hoặc được chọn từ các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng.

Theo một phương án, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức III so với MXLn(η -aren)_m nằm trong khoảng 1:0,0001 đến 1:0,001.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức III so với MXLn(η -aren)_m nằm trong khoảng 1:0,001 đến 1:0,01.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức III so với MXLn(η -aren)_m nằm trong khoảng 1:0,001 đến 1:0,05.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng hydro hóa ở bước (A) được giữ trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là trong khoảng từ 0 đến 85°C, tốt hơn là trong khoảng

từ 20 đến 85°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20° đến 50°C, còn tốt hơn nữa là trong khoảng từ 0° đến 30°C, còn tốt hơn nữa là ở 0 °C.

Theo một phương án, phản ứng hydro hóa ở bước (A) được tiến hành ở nhiệt độ dưới 0 °C.

Theo một phương án, phản ứng hydro hóa ở bước (A) được tiến hành mà không có dung môi.

Theo một phương án khác, phản ứng hydro hóa ở bước (A) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xylen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và clobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các keton như axeton, 2-butanon; các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; dimetyl axetamit và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi được chọn từ nước, các C₂-C₆-alkandiol, các C₁-C₆- haloalkan, halobenzen, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; dimetyl axetamit và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên khác, dung môi được chọn từ nước, dimetylformamit, toluen, tetrahydrofuran, N-metylpyrrolidon, dimetyl axetamit, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức V so với dung môi nằm trong khoảng 1:40 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức V so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:5.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức V so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10, tốt hơn là 1:1.

Thời gian phản ứng ở bước (A) có thể thay đổi trong khoảng rộng. Thời gian phản ứng được ưu tiên trong khoảng 5 phút đến 1 ngày, tốt hơn là từ 15 phút đến 6 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 15 phút đến 3 giờ, ví dụ từ 1 đến 2 giờ.

Theo một phương án, bước (A) có thể được tiến hành với sự có mặt của chất hoạt động bề mặt $N(R^s)_4X^a$ trong đó R^s độc lập là C_1 - C_{22} alkyl, C_1 - C_{22} xycloalkyl, hoặc aryl không được thế hoặc được thế bằng halogen, và X^a là clo, brom, iodo, hydro sulfat, hexaflophosphat, axetat, benzoat hoặc tetrafloborat.

Cũng ưu tiên phản ứng được thực hiện trong môi trường khí bảo vệ hoặc khí trơ, ví dụ trong nitơ hoặc argon.

Ưu tiên hơn nữa là phản ứng được thực hiện trong áp suất giảm.

Theo một phương án khác, phản ứng được thực hiện trong khí quyển hydro.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức VI thu được bằng bước (A) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >80%.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về bước B theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (B) theo sáng chế cần được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, bước (B) được tiến hành với sự có mặt của axit.

Theo một phương án, các axit thích hợp nhìn chung là các axit vô cơ như axit flohydric, axit clohydric, axit bromohydric, axit hydroiodic, axit sulphuric, axit phosphoric, axit perchloric, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên, axit là axit clohydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit hydroiodic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, các axit thích hợp là axit Lewis, như bo triflorua, nhôm trichlorua, sắt (III) clorua, thiếc (IV) clorua, titan (IV) clorua, và kẽm (II) clorua.

Theo một phương án khác, các axit thích hợp nhìn chung là các axit hữu cơ như axit formic, C_1 - C_8 -alkyl-(COOH)_y, hoặc C_1 - C_8 -haloalkyl-(COOH)_y, trong đó y là 1 hoặc

2; $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulphonic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit toluen sulphonic, axit benzen sulphonic, axit camphor sulphonic, axit xitric, và axit trifloaxetic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án được ưu tiên, axit là $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl-(COOH)}_y$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-haloalkyl-(COOH)}_y$, trong đó y là 1 hoặc 2, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulphonic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, axit ở bước (B) được chọn từ axit clohydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit polyphosphoric, axit hydroiodic, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl-(COOH)}_y$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-haloalkyl-(COOH)}_y$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulphonic, hoặc hỗn hợp của một hoặc nhiều chất trong số này; trong đó y là 1 hoặc 2.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, axit ở bước (B) là axit clohydric.

Theo một phương án được ưu tiên, nếu R^A trong hợp chất có công thức VI là $\text{S(=O)}_2\text{R}^x$, bước (B) được tiến hành với sự có mặt của axit.

Các axit thường được dùng với lượng đẳng mol; tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng với lượng xúc tác, lượng dư hoặc, nếu thích hợp, dùng làm dung môi.

Theo một phương án khác, bước (B) được tiến hành với sự có mặt của axit và đệm.

Đệm bao gồm đệm chứa nước và đệm không chứa nước, và tốt hơn là đệm không chứa nước. Các đệm được ưu tiên bao gồm các đệm dựa trên axetat, phosphat hoặc format, ví dụ natri axetat, kali hydro phosphat, kali dihydro phosphat, hoặc nhôm format.

Theo một phương án khác, trong đó bước (B) được tiến hành với sự có mặt của axit còn chứa kim loại như paladi hoặc platin, tốt hơn là paladi, và khí hydro. Theo một phương án, bước (B) được tiến hành với sự có mặt của bazơ.

Các bazơ thích hợp nói chung là các hợp chất vô cơ như hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và canxi hydroxit,

Các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit,

Cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi cacbonat, kali cacbonat và canxi cacbonat.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, magie hydroxit, kali hydroxit, và canxi hydroxit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, đặc biệt là từ nhóm bao gồm lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit.

Các bazơ thường được dùng với lượng đẳng mol; tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng với lượng xúc tác hoặc lượng dư.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng ở bước (B) được giữ trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 100°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20° đến 60°C

Theo một phương án, phản ứng thủy phân ở bước (B) được tiến hành mà không có dung môi.

Theo một phương án khác, phản ứng thủy phân ở bước (B) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xilen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và clobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các keton như axeton, 2-butanon; các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ rượu C₁-C₆, nước, C₂-C₆-alkandiol, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon, dimetylformamit, và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ nước, dimethylformamit, N-methylpyrrolidon, methyl-tert-butyl-ete, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Các dung môi được ưu tiên là các dung môi proton, tốt hơn là các rượu được chọn từ nhóm bao gồm như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol.

Theo một phương án được ưu tiên, dung môi là rượu C₁-C₄, đặc biệt là metanol.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VI so với dung môi nằm trong khoảng 1:10 đến 1:0.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức VII thu được bằng bước (B) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >80%.

Sau đây, các phương án ưu tiên về bước (C) theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (C) theo sáng chế cần được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, bước (C) được tiến hành với sự có mặt của bazơ;

Các bazơ thích hợp nói chung là các hợp chất vô cơ như hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và canxi hydroxit,

các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit,

các hydrua kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi hydrua, natri hydrua, kali hydrua và canxi hydrua,

cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như lithi cacbonat, kali cacbonat và canxi cacbonat, và cả

các bicacbonat kim loại kiềm, như natri bicacbonat,

các bazơ hữu cơ, ví dụ các amin bậc bốn, như trimetylamin, trietylamin, triisopropyletylamin và N-metylpiperidin, pyridin, các pyridin được thế, như colidin, lutidin và 4-dimetylaminopyridin, và cả các amin hai vòng.

Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, magie hydroxit, kali hydroxit, và canxi hydroxit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, đặc biệt là từ nhóm bao gồm lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các hydrua kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi hydrua, natri hydrua, kali hydrua, và canxi hydrua.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các amit kim loại kiềm, đặc biệt là từ nhóm bao gồm lithi amit, natri amit, và kali amit.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, đặc biệt là từ nhóm bao gồm lithi cacbonat và canxi cacbonat.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các bicarbonat kim loại kiềm, và tốt hơn là natri bicarbonat.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các alkyl kim loại kiềm, đặc biệt là từ nhóm bao gồm metyllithi, butyllithi, và phenyllithi.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các alkylmagiehalogenua, và tốt hơn là isopropylmagieclorua.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, bazơ được chọn từ trimetylamin, trietylamin, triisopropyletylamin và N-metylpiperidin, pyridin, các pyridin được thế, như colidin, lutidin và 4-dimetylaminopyridin, và cả các amin hai vòng.

Theo phương án đặc biệt được ưu tiên hơn, bazơ là trimetylamin hoặc trietylamin.

Các bazơ thường được dùng với lượng đẳng mol; tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng với lượng xúc tác, lượng dư hoặc, nếu thích hợp, dùng làm dung môi.

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng thủy phân ở bước (C) được giữ trong khoảng từ 0 đến 130°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 85°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20° đến 60°C.

Theo một phương án, bước (C) được tiến hành khi không có dung môi.

Theo một phương án khác, bước (C) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hydrocacbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xylen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và clobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các keton như axeton, hoặc 2-butanon; các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentyl metylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ rượu C₁-C₆, nước, C₂-C₆-alkandiol, các este carboxylic, N-metylpyrrolidon, dimetylformamit, và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ nước, dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, metyl-tert-butyl-ete, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số này.

Các dung môi được ưu tiên là các dung môi proton, tốt hơn là các rượu được chọn từ nhóm bao gồm như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol.

Theo một phương án ưu tiên, dung môi là rượu C₁-C₄, cụ thể là etanol.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VII so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VII so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:5.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức VII so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức VIII thu được bằng bước (C) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >80%.

Sau đây, các phương án ưu tiên về bước (D) theo sáng chế được đề xuất. Cần hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án cần được minh họa dưới đây về bước (D) theo sáng chế cần được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng rẽ hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Theo một phương án, LG là OR^u;

Theo một phương án khác, LG là SR^u;

Theo một phương án, R^u là C₁-C₆-alkyl không được thế;

Theo một phương án khác, R^u là C₁-C₆-alkyl, được thế bằng halogen;

Theo một phương án khác, R^u là aryl không được thế;

Theo một phương án khác, R^u là aryl được thế bằng halogen;

Theo một phương án, nhiệt độ phản ứng ở bước (D) được giữ trong khoảng từ 0 đến 130°C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 100°C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 70° đến 110°C.

Theo một phương án, bước (D) được tiến hành không có dung môi.

Theo một phương án khác, bước (D) được tiến hành trong dung môi.

Các dung môi thích hợp bao gồm các hydrocacbon béo như hexan, heptan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hydrocacbon thơm như toluen, o-, m- và p-xylen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform, 1,2-dicloetan và clobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các keton như axeton, hoặc 2-butanon, các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentyl metylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là

tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, dung môi được chọn từ dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, toluen, xylen, monoclobenzen, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi này.

Các dung môi được ưu tiên là các hydrocacbon thơm, tốt hơn là toluen, o-, m- và p-xylen, monoclobenzen. Theo một phương án được ưu tiên, dung môi là toluen.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:40 đến 1:0.

Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:40 đến 1:5.

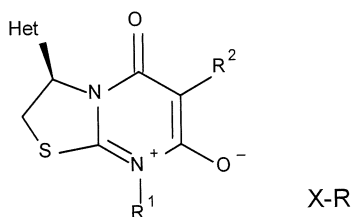
Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:30 đến 1:10.

Theo một phương án được ưu tiên, tỷ lệ thể tích của các chất phản ứng so với dung môi nằm trong khoảng 1:20 đến 1:10, tốt hơn là 1:5.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức X thu được bằng bước (D) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >80%.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, hợp chất có công thức X thu được bằng bước (D) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >95%.

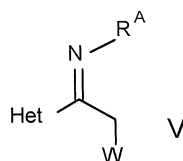
Theo một phương án khác của sáng chế, quy trình điều chế hợp chất có công thức X có hóa học lập thể sau đây như trong công thức X-R hoặc quy trình điều chế hợp chất có công thức X với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân đối ảnh R tức là hợp chất X-R,



trong đó Het, R¹ và R² như được xác định ở đây;

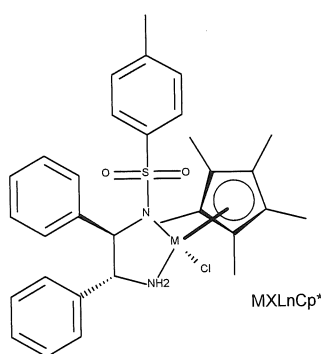
bao gồm ít nhất các bước,

(A) hydro hóa hợp chất có công thức V,



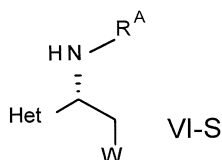
trong đó Het, R^A và W như được xác định ở đây;

với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa $MXLnCp^*$ trong đó M là rodi, ruteni, iridi, paladi, sắt, platin, hoặc niken,



và nguồn hydro được chọn từ a) hydro, b) hỗn hợp $N(R)_3$ trong đó R là H hoặc C_1-C_6 -alkyl, và $HCOOH$, c) $HCOONa$ hoặc $HCOOK$, d) hỗn hợp rượu C_1-C_8 và $t-BuOK$, $t-BuONa$, hoặc $t-BuOLi$, và e) tổ hợp của hai hoặc nhiều thành phần từ a) đến d);

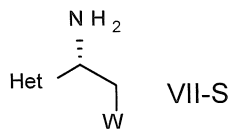
để thu được hợp chất có công thức VI có hóa học lập thể sau đây như trong công thức VI-S,



trong đó Het, R^A và W như được xác định trong hợp chất có công thức V;

(B) thủy phân hợp chất có công thức VI-S như được xác định ở đây, với sự có mặt của axit hoặc bazơ,

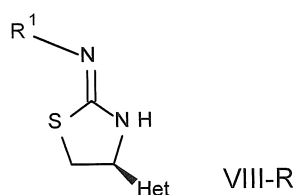
để thu được hợp chất có công thức VII có hóa học lập thể sau đây như trong công thức VII-S, trong đó Het và W là như được xác định trong hợp chất có công thức VI-S;



(C) cho hợp chất có công thức VII-S phản ứng với $R^1\text{NCS}$, trong đó R^1 là như được xác định ở đây,

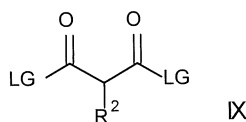
với sự có mặt của bazơ,

để thu được hợp chất có công thức VIII có hóa học lập thể sau đây như trong công thức VIII-R,



trong đó Het và W là như được xác định trong hợp chất có công thức VII-S;

(D) cho hợp chất có công thức VIII-R phản ứng với hợp chất có công thức IX,



trong đó LG và R^2 như được xác định ở đây,

để thu được hợp chất có công thức X-R.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Việc xác định đặc tính có thể được thực hiện bằng cách kết hợp sắc kí lỏng hiệu năng cao/phương pháp phổ khối (HPLC/ MS), sắc ký khí (GC), bằng NMR hoặc bằng các điểm nóng chảy.

Phương pháp HPLC 1: Agilent Eclipse Plus C18, 150mmx4,6mm IDx5um

Gradient A=0,1% TFA trong nước, B= 0,1% TFA trong axetonitril.

Lưu lượng = 1,4 ml/phút, nhiệt độ lò cột= 30°C

Chương trình gradient = 10% B - 100% B - 5 phút, giữ trong 2 phút, 3 phút - 10%

B.

Thời gian chạy = 10 phút

Phương pháp LCMS 1: Cột C18 (50 mm×3,0 mm× 3μ)

Gradient A= 10mM Amoni format trong nước, B= 0,1% axit formic trong axetonitril

Lưu lượng= 1,2 ml/phút, nhiệt độ lò cột= 40°C

Chương trình gradient = 10% B đến 100% B trong 1,5 phút, giữ trong 1 phút 100% B, 1 phút 10% B

Thời gian chạy: 3,75 phút

Phương pháp HPLC bất đối 1: Cột ChiralPak IA, 150 mm×4,6 mm× 5μ

Pha động A= heptan, B= isopropanol,

Lưu lượng = 1,0 ml/phút, nhiệt độ lò cột = 40°C

Chương trình gradient = 5% B đẳng dòng; thời gian chạy: 20 phút

Phương pháp HPLC bất đối 2: Cột ChiralPak IC, 150 mm×4,6 mm× 5μ

Pha động A= 0,1% dietylamin trong heptan, B= 0,1% dietylamin trong isopropanol,

Lưu lượng = 1,0 ml/phút, nhiệt độ lò cột = 40°C

Chương trình gradient = 15% B đẳng dòng; thời gian chạy: 20 phút

Phương pháp HPLC bất đối 3: Cột ChiralPak IA, 150 mm×4,6 mm× 5μ

Pha động A= heptan, B= isopropanol,

Lưu lượng = 1,0 ml/phút, nhiệt độ lò cột = 40°C

Chương trình gradient = 40% B đẳng dòng; thời gian chạy: 20 phút

¹H-NMR: Các tín hiệu được đặc trưng bởi độ chuyển dịch hóa học (ppm) so với tetrametylsilan, bằng tính đa bội của chúng và bằng tích phân của chúng (số nguyên tử hydro được chỉ ra tương ứng). Các chữ viết tắt sau đây được dùng để chỉ tính đa bội của tín hiệu: m = đa vạch, q = vạch bốn, t = vạch ba, d = vạch đôi và s = vạch đơn.

Các chữ viết tắt được sử dụng là: h viết tắt cho giờ, min viết tắt cho phút, rt viết tắt cho thời gian lưu, ee viết tắt cho lượng dư chất đồng phân đối ảnh và nhiệt độ môi trường là nhiệt độ từ 22-27°C.

Sáng chế được minh họa cụ thể hơn nhờ các ví dụ sau đây, không nhằm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Với các thay đổi thích hợp trên nguyên liệu ban đầu, các quy trình được mô tả trong các ví dụ sau đây có thể được sử dụng để thu được các hợp chất khác có công thức VI, VII, VIII, hoặc X.

Ví dụ 1: Điều chế (3*R*)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-ium-5-olat:

Bước 1: Điều chế 2-clo-N-metoxymetyl-N-metyl-axetamid:

Bình bốn cổ dung tích 3 L có trang bị cánh khuấy Teflon, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp N-metoxymetanamin hydroclorua (345g), nước (1,6 L) và hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến 0 đến -5°C. Sau đó, kali cacbonat (1466 g) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp phản ứng nêu trên, tiếp theo là bổ sung metyl tert-butyl ete (1,4 L). Cloaxetyl clorua (400 g) được hòa tan trong tert-butyl metyl ete (0,2 L) và bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng được giữ ở -5°C đến 0°C nêu trên và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để cho trở về nhiệt độ môi trường và hai pha được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat, lọc và làm bay hơi để tạo ra 2-clo-N-metoxymetyl-N-metyl-axetamid dưới dạng chất rắn màu trắng (440 g, hiệu suất 90% và độ tinh khiết 98,0% bằng HPLC).

Bước 2: Điều chế 2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etenon:

Bình bốn cổ dung tích 5 L, được trang bị cánh khuấy Teflon, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp 2-clothiazol (250 g), THF (0,75 L) và hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 0 đến -5°C. Sau đó, isopropylmagie clorua lithi clorua (1,929 L, dung dịch 1,3 M trong THF) được bổ sung trong 0,5 giờ vào hỗn hợp phản ứng được giữ ở 0 đến -5°C nêu trên. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 40°C và phản ứng được tiếp tục ở 40°C trong 2 giờ. Sự tạo thành các hợp chất clo-(2-clothiazol-5-yl)magie được xác nhận bằng cách ủ một phần phân ước của hỗn hợp phản ứng với iot và theo dõi sự tạo thành 2-clo-5-iodo-thiazol bằng phân tích GC (mức chuyển hóa 96% được quan sát thấy qua phân tích GC). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0 đến -5°C và dung dịch 2-clo-N-metoxymetyl-N-metyl-axetamid (343 g) trong THF (0,25 L) được bổ sung từng giọt vào đó. Phản ứng được tiếp tục ở -5 đến 0°C trong 1 giờ và tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng

bằng dung dịch nước HCl 1,5N (1 L) ở -5 đến 0 °C và sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Hai pha được tách ra và pha nước được chiết bằng metyl tert-butyl ete (2 x 300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được cặn thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong metyl tert-butyl ete (0,7 L) ở nhiệt độ môi trường và than hoạt tính (4 g) và silic oxit (80 g, cỡ lỗ 60-120) được bổ sung vào đó. Huyền phù đặc này được khuấy trong 0,5 giờ, lọc qua phễu Buchner và rửa bằng metyl tert-butyl ete (0,3 L). Dịch lọc được bay hơi để thu được 2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanon dưới dạng dầu màu nâu nhạt (409 g, độ tinh khiết 46% qua phân tích HPLC)

Bước-3: Điều chế N-[2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

Bình bốn cổ dung tích 5 L có trang bị cánh khuấy teflon, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp 2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanon (409 g, độ tinh khiết 46% theo HPLC), THF (1,2 L), 2-metylpropan-2-sulfinamit (252,4 g) và titan(IV)etoxit (485 mL) ở nhiệt độ môi trường trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 50 °C và được khuấy trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC (mức chuyển hóa >95%). Phản ứng được nạp metyl tert-butyl ete (2,4 L), làm lạnh đến 0 đến 10 °C, dừng phản ứng từ từ bằng dung dịch nước HCl 1 N (3,6 L) và khuấy trong 10 phút. Hai pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 800 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được cặn thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong metyl tert-butyl ete (1 L) ở nhiệt độ môi trường và than hoạt tính (5,5g) và silic oxit (100 g, cỡ lỗ 60-120) được bổ sung vào đó. Huyền phù đặc này được khuấy trong 0,5 giờ, lọc qua phễu Buchner và rửa bằng metyl tert-butyl ete (0,3 L). Dịch lọc được làm bay hơi để thu được N-[2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit dưới dạng dầu màu nâu nhạt (510 g, độ tinh khiết 68% theo HPLC).

Bước-4: Điều chế N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

a) Điều chế chất xúc tác rodi - RhCl[(R,R)-TsDPEN]Cp*:

Bình ba cổ dung tích 250 mL, được trang bị cánh khuấy Teflon, nguồn nitơ và áo nhiệt, được nạp [RhCl₂Cp*]₂ (2,0g), (1R, 2R)-N-p-toluensulfonyl-1, 2-diphenyletylendiamin (2,38g), diclometan (68 mL) và TEA (1,72 ml) trong khí quyển nitơ. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ 22-27°C và nước cất

được bổ sung vào đó (40 mL). Hai pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước (40 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được phần cặn rắn màu nâu. Cặn màu nâu này được nghiền thành bột với n-heptan (20 mL), lọc và làm khô trong khí quyển nitơ để thu được $\text{RhCl}[(R, R)\text{-TsDPEN}]\text{Cp}^*$ dưới dạng chất rắn màu đỏ (3,4 g).

b) Điều chế hỗn hợp HCOOH-NEt_3 :

Bình đáy tròn, 3 cổ, dung tích 2 L được nạp axit formic (275 mL, $\geq 99\%$ khối lượng/khối lượng) và được làm lạnh đến 0°C . Bổ sung từ từ triethylamin 250 mL, $\geq 99\%$ khối lượng/khối lượng) vào ở 0°C và sử dụng ngay trong phản ứng.

c) Điều chế $\text{N-}[(1S)\text{-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl}]\text{-2-metyl-propan-2-sulfinamit}$:

Bình bốn cổ dung tích 5 L có trang bị bộ khuấy từ, nguồn nitơ và áo nhiệt được nạp dimetylformamit (2,9 L) và đuổi khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó, $\text{RhCl}[(R,R)\text{-TsDPEN}]\text{Cp}^*$ (3,63g) được bổ sung vào trong khí quyển nitơ ở 22 đến 27°C . Bổ sung đồng thời vào dung dịch được giữ trên đây, các dung dịch $\text{N-}[2\text{-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyliden}]\text{-2-metyl-propan-2-sulfinamit}$ (170 g) được hòa tan trong dimetylformamit (0,51 L), và HCOOH-NEt_3 (425 mL, theo tỷ lệ 1,1:1) ở 22 đến 27°C trong khoảng thời gian 0,5 giờ và hỗn hợp thu được được khuấy ở $22 - 27^\circ\text{C}$ trong 2 giờ. HPLC cho thấy mức chuyển hóa $>97\%$. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước (3,4 L) và chiết bằng metyl tert-butyl ete (3 x 1500 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm bay hơi để thu được $\text{N-}[(1S)\text{-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl}]\text{-2-metyl-propan-2-sulfinamit}$ (180g, độ tinh khiết theo HPLC là 80% (thời gian lưu = 4,48 & 4,52 phút))

Bước-5: Điều chế (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin:

Bình ba cổ dung tích 1L có trang bị bộ khuấy từ, nguồn nitơ và áo nhiệt được nạp $\text{N-}[(1S)\text{-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl}]\text{-2-metyl-propan-2-sulfinamit}$ (180 g) và HCl 1N trong MeOH (540 mL) ở nhiệt độ môi trường và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $22\text{-}27^\circ\text{C}$ trong 14 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Các chất hữu cơ dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được nghiền thành bột với metyl tert-butyl ete (3 x 300 mL) và pha hữu cơ chứa metyl tert-butyl ete được tách khỏi phần cặn dầu màu vàng nhạt. Phần cặn màu vàng nhạt chứa (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin; hydroclorua được trung hòa bằng dung dịch nước NaOH 1N và chiết

bằng MTBE (3 x 300 ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat, lọc và làm bay hơi để thu được (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin dưới dạng phần cặn màu nâu (51 g; độ tinh khiết theo HPLC là 93% (thời gian lưu = 2,646 phút) và ee theo phương pháp HPLC bất đối 1 là 72%).

Bước-6: Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin:

Bình ba cổ dung tích 500 mL có trang bị bộ khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin (51g, 72% ee), etanol (200 ml), metyl isothioxyanat (28,53g) và trietylamin (70ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 14 giờ ở 22-27 °C. Phân tích HPLC cho thấy mức chuyển hóa >99% với sự tạo thành (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin. Các chất hữu cơ dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và natri hydroxit (26g) và nước (200 mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL) và chiết bằng metyl tert-butyl ete (2 x 500 mL). Các pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và làm bay hơi trong chân không để thu được (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin dưới dạng dầu màu nâu [53 g, độ tinh khiết theo HPLC là 98% (thời gian lưu = 2,506 phút), $m/z = 234 \text{ amu} (\text{M}+\text{H}^+)$].

Bước-7: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat:

Bình ba cổ dung tích 500 mL, được trang bị bộ khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin (53g, độ tinh khiết theo HPLC là 98%), toluen (160 mL) và được gia nhiệt đến 110°C trong khí quyển nitơ. Sau đó, bis(4-clophenyl) 2-phenylpropandioat (109 g) được bổ sung theo ba phần vào khối phản ứng được giữ ở 110 °C. Sau khi khuấy ở 110 °C trong 2 giờ, HPLC cho thấy mức chuyển hóa >99%. Phản ứng được làm mát trong khoảng từ 45 đến 50 °C và chất rắn màu vàng nhạt kết tủa được lọc qua phễu nung kết, rửa bằng metyl tert-butyl ete (480 mL) và làm khô trong chân không để tạo ra (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat [54 g, độ tinh khiết theo HPLC là 98,8% (thời gian lưu = 3,86 phút), $m/z = 378 \text{ amu} (\text{M}+\text{H}^+)$ & lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99% theo phương pháp HPLC bất đối 3).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,42(s, 3H), 3,94(d, $J=12$ Hz, 1H), 4,25-4,32(m, 1H), 6,48 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,06-7,11(m, 1H), 7,21-7,26(m, 2H), 7,6(d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,96(s, 1H)

Ví dụ 2: Điều chế (3*R*)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-ium-5-olat:

Bước-1: Điều chế N-[2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

Bình ba cổ dung tích 0,5 L có trang bị cánh khuấy Teflon, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp 2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanon (60 g, độ tinh khiết 97% theo HPLC), THF (180 ml), 2-metylpropan-2-sulfinamit (44g) và titan(IV)etoxit (77 mL) ở nhiệt độ môi trường trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 50 °C và được khuấy trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC (mức chuyển hóa >95%). Phản ứng được nạp metyl tert-butyl ete (360 ml), làm lạnh đến 0 đến 10 °C, dừng phản ứng từ từ bằng dung dịch nước HCl 1 N (540 ml) và khuấy trong 10 phút. Hai pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 300 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được cặn thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong metyl tert-butyl ete (100 ml) ở nhiệt độ môi trường và than hoạt tính (1,8g) và silic oxit (5 g, cỡ lỗ 60-120) được bổ sung vào đó. Huyền phù đặc này được khuấy trong 0,5 giờ, lọc qua phễu Buchner và rửa bằng metyl tert-butyl ete (0,3 L). Dịch lọc được làm bay hơi để thu được N-[2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit dưới dạng dầu màu nâu nhạt (88 g, độ tinh khiết 84% theo phương pháp HPLC 1).

Bước-2: Điều chế N-[(1*S*)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

a) Điều chế chất xúc tác rodi - RhCl[(*R,R*)-TsDPEN]Cp*: Chất xúc tác được điều chế như nêu trong bước-4 của ví dụ 1.

b) Điều chế hỗn hợp HCOOH-NEt₃: điều chế như mô tả trong bước-4 của ví dụ 1.

c) Điều chế N-[(1*S*)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

Bình bốn cổ dung tích 3 L có trang bị bộ khuấy từ, nguồn nitơ và áo nhiệt được nạp dimethylformamit (1,5 L) và đuổi khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó, $\text{RhCl}[(\text{R,R})\text{-TsDPEN}]\text{Cp}^*$ (1,87g) được bổ sung vào trong khí quyển nitơ ở 22 đến 27 °C. Bổ sung đồng thời vào dung dịch được giữ trên đây, các dung dịch N-[2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (88g) được hòa tan trong dimethylformamit (260 ml), và HCOOH-NEt_3 (220 mL, theo tỷ lệ 1,1:1) ở 22 đến 27 °C trong khoảng thời gian 0,5 giờ và hỗn hợp thu được được khuấy ở 22 – 27 °C trong 2 giờ. HPLC cho thấy mức chuyển hóa >97%. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước (1700 ml) và chiết bằng metyl tert-butyl ete (3 x 1000 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm bay hơi để thu được N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (95g)

Bước-3: Điều chế (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin:

Bình ba cổ dung tích 1L có trang bị bộ khuấy từ, nguồn nitơ và áo nhiệt được nạp N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (95g) và HCl 1N trong MeOH (285 mL) ở nhiệt độ môi trường và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 22-27 °C trong 14 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Các chất hữu cơ dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được nghiền thành bột với metyl tert-butyl ete (3 x 150 mL) và pha hữu cơ chứa metyl tert-butyl ete được tách khỏi phần cặn dầu màu vàng nhạt. Phần cặn màu vàng nhạt chứa (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin; hydroclorua được trung hòa bằng dung dịch nước NaOH 1N và chiết bằng MTBE (3 x 150 ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat, lọc và làm bay hơi để thu được (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin dưới dạng phần cặn màu nâu (35 g; độ tinh khiết theo HPLC là 99,5% (thời gian lưu = 2,64 phút) $m/z = 198 \text{ amu}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) & ee theo phương pháp HPLC bất đối 1 là 96,2%).

Bước-4: Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin:

Bình ba cổ dung tích 250 mL, có trang bị bộ khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin (35g, ee 96,2%), etanol (140 ml), metyl isothioxyanat (19,58g) và trietylamin (48 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 14 giờ ở 22-27°C. Phân tích HPLC cho thấy mức chuyển hóa >99% với sự tạo thành (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin. Sau đó, các chất hữu cơ dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và natri hydroxit (17,15g) và nước (140 mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C và khuấy

trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (140 mL) và chiết bằng methyl tert-butyl ete (3 x 200 mL). Các pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat và làm bay hơi trong chân không để thu được (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin dưới dạng dầu màu nâu [41 g, độ tinh khiết theo HPLC là 96% (thời gian lưu = 2,506 phút), $m/z = 234$ amu ($M+H^+$)].

Bước-5: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat:

Bình ba cổ dung tích 500 mL, được trang bị bộ khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin (41g, độ tinh khiết theo HPLC là 96%), toluen (125 mL) và được gia nhiệt đến 110°C trong khí quyển nitơ. Sau đó, bis(4-clophenyl) 2-phenylpropandioat (85 g) được bổ sung theo ba phần vào khối phản ứng được giữ ở 110 °C. Sau khi khuấy ở 110 °C trong 2 giờ, HPLC cho thấy mức chuyển hóa >99%. Phản ứng được làm mát trong khoảng từ 45 đến 50 °C và chất rắn màu vàng nhạt kết tủa được lọc qua phễu nung kết, rửa bằng methyl tert-butyl ete (480 mL) và làm khô trong chân không để tạo ra (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat (38 g, độ tinh khiết theo HPLC là 99,3%, $m/z = 378$ amu ($M+H^+$) & ee 99% theo phương pháp HPLC bất đối 3).

Ví dụ 3: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-i-5-olat:

Bước-1: Điều chế N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

a) Điều chế chất xúc tác rodi - RhCl[(R,R)-TsDPEN]Cp*: Chất xúc tác được điều chế như nêu trong bước-4 của ví dụ 1.

b) Điều chế hỗn hợp HCOOH-NEt₃: điều chế như mô tả trong bước-4 của ví dụ 1.

c) Điều chế N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

Bình phản ứng 20L, được nạp N-[2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl) etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1275g, 2,2 mol, độ khiết theo HPLC là 68%), dimetyl formamit

(2550 ml) & toluen (2550 ml) và đuôi khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó, $\text{RhCl}[(\text{R,R})\text{-TsDPEN}]\text{Cp}^*$ (7,0 g, 0,01 mol) được bổ sung vào trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0 đến 5 °C và dung dịch HCOOH-NEt_3 mới điều chế (375 mL, theo tỷ lệ 1,1:1) được bổ sung từng giọt trong khoảng thời gian 30 phút và khuấy ở nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng HPLC và ngừng phản ứng bằng nước (2550 mL) và chiết bằng toluen (2550 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 3750 ml) và làm bay hơi để thu được N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit dưới dạng cặn màu nâu (1150 g, độ tinh khiết theo HPLC là 68% (thời gian lưu = 4,70 & 4,82 phút)).

Bước-2: Điều chế (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin

Bình bốn cổ dung tích 5L có trang bị bộ khuấy từ, nguồn nitơ và áo nhiệt được nạp N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1150 g) được pha loãng trong MTBE (3210 ml) và khí HCl được sục vào trong 1 giờ ở nhiệt độ từ 25°C đến 30°C. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Muối hydroclorua kết tủa màu vàng được lọc ra, và phần cặn được rửa bằng MTBE (2 x 2000 ml) để thu được chất rắn màu vàng nhạt (500 g). Chất rắn màu vàng nhạt này chứa (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin; hydroclorua được điều chỉnh đến độ pH = 8,5 đến 9 bằng dung dịch nước NaOH 2N và chiết bằng toluen (3 x 1000 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1L) và làm bay hơi để thu được (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin dưới dạng cặn màu nâu (370 g; độ tinh khiết theo HPLC là 98% (thời gian lưu = 2,64 phút), $m/z = 198$ amu ($\text{M}+\text{H}^+$) & ee là 93% theo phương pháp HPLC bất đối 1).

Bước-3: Điều chế (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin:

Bình ba cổ dung tích 2L có trang bị bộ khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu và áo nhiệt được nạp (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin (165 g, 0,83 mol, với ee 93%), metanol (400 ml), metyl isothioxyanat (91,86g, 1,25 mol) và trietylamin (225 ml, 1,67 mol) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 14 giờ ở 22-27 °C. Phân tích HPLC cho thấy mức chuyển hóa >99% với sự tạo thành (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin. Sau đó, natri hydroxit (67 g, 1,67mol) và nước (660 mL) được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65 °C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng toluen (3 x 660 mL). Các pha

hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin dưới dạng dầu màu nâu (198 g, độ tinh khiết 94% theo HPLC), $m/z = 234$ amu ($M+H^+$)).

Bước-4: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-i-5-olat:

Bình phản ứng dung tích 20L, được nạp (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin (2070 g, độ tinh khiết theo HPLC là 98%), toluen (4140 mL) và gia nhiệt đến 80 °C trong khí quyển nitơ. Sau đó, bis(4-chlorophenyl) 2-phenylpropandioat (3553 g, 8,8 mol) được hòa tan trong toluen (4140 ml) ở 45°C và bổ sung từng giọt vào khối phản ứng được giữ ở 80 °C. Sau khi khuấy ở 100 °C trong 1 giờ, HPLC thể hiện mức chuyển hóa >99%. Phản ứng được làm mát đến dưới 40 °C và chất rắn màu vàng nhạt kết tủa được lọc ra và rửa bằng toluen (3 x 2070 ml) để tạo ra (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat dưới dạng mẻ thứ nhất (1660 g, độ tinh khiết theo HPLC là 99% và lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 100%). Phần nước cái kết hợp được chuyển sang bình phản ứng dung tích 20L, axeton (6210 ml) được bổ sung vào và khuấy ở 22 – 27 °C trong 1 giờ. Chất rắn màu vàng nhạt kết tủa được lọc ra và rửa bằng toluen (2070 ml x 3) để thu được (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat dưới dạng mẻ thứ 2 (718 g, độ tinh khiết theo HPLC là 99% và lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 100% theo phương pháp HPLC bất đối 3).

Ví dụ 4: Điều chế (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin:

Bước-1: Điều chế N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

a) Điều chế hỗn hợp $HCOOH-NEt_3$: điều chế như mô tả trong bước-4 của ví dụ 1.

b) Điều chế N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit:

Bình đáy tròn, 3 cổ, dung tích 1L được nạp N-[2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (50g, độ tinh khiết theo HPLC là 85%), dimetylformamit (100 ml), toluen (100 ml) và đuổi khí bằng nitơ trong 10 phút. Sau đó,

dime pentametylcyclopentadienyl rodi clorua (150 mg) và (1R, 2R)-N-p-toluensulfonyl-1, 2-diphenyletylendiamin (170 mg) được bổ sung vào trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0 đến 5 °C và HCOOH-NEt₃ mới điều chế (15 mL, theo tỷ lệ 1,1:1) được bổ sung vào và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng HPLC và ngừng phản ứng bằng nước (100 mL) và chiết bằng toluen (200 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 20 ml) và làm bay hơi để thu được N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit dưới dạng phần cặn màu nâu (49 g, độ tinh khiết theo HPLC là 88%).

Bước-2: Điều chế (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin:

Bình bốn cổ dung tích 5L có trang bị bộ khuấy từ, nguồn nitơ và áo nhiệt được nạp N-[(1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (49 g) được pha loãng trong MTBE (147 ml) và khí HCl được sục vào trong 15 phút ở nhiệt độ từ 25°C đến 30°C. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Muối hydroclorua kết tủa màu vàng được lọc ra, và phần cặn được rửa bằng MTBE (2 x 100 ml) để thu được chất rắn màu vàng nhạt (35 g). Chất rắn màu vàng nhạt này chứa (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin; hydroclorua được điều chỉnh đến độ pH = 8,5 bằng dung dịch nước NaOH 2N và chiết bằng toluen (3 x 80 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 ml) và làm bay hơi để thu được (1S)-2-clo-1-(2-clothiazol-5-yl)etanamin dưới dạng cặn màu nâu (30 g; m/z = 198 amu (M+H⁺), độ tinh khiết theo HPLC là 98,5% và ee là 99% theo phương pháp HPLC bất đối 1).

Ví dụ 5: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-6-(3,5-diclophenyl)-8-metyl-7-oxo-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat:

Quy trình tương tự như quy trình được mô tả ở bước 4 của ví dụ 3 được tuân theo. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-metyl-thiazolidin-2-imin (1 g, độ tinh khiết theo HPLC là 96%), toluen (3 mL) và bis(4-clophenyl) 2-(3,5-diclophenyl)propandioat (2,8 g) để thu được (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-6-(3,5-diclophenyl)-8-metyl-7-oxo-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat (1,1 g và lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 94% theo phương pháp HPLC bất đối 3 (thời gian lưu = 5,01 phút), m/z = 448 amu (M+H⁺))

Ví dụ 6: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-6-(4-metoxyphephenyl)-8-metyl-7-oxo-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat:

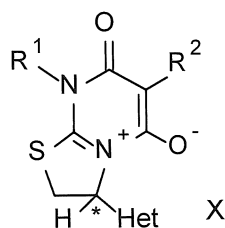
Quy trình tương tự như quy trình được mô tả ở bước 4 của ví dụ 3 được tuân theo. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-methyl-thiazolidin-2-imin (1 g, độ tinh khiết theo HPLC là 96%), toluen (3 mL) và bis(4-clophenyl) 2-(4-metoxyphephenyl)propandioat (2,6 g) để thu được (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-6-(4-metoxyphephenyl)-8-metyl-7-oxo-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat (1,1 g và lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 95% theo phương pháp HPLC bất đối 3 (thời gian lưu = 3,85 phút), $m/z = 408$ amu ($M+H^+$))

Ví dụ 7: Điều chế (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-[3-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat:

Quy trình tương tự như quy trình được mô tả ở bước 4 của ví dụ 3 được tuân theo. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng (4R)-4-(2-clothiazol-5-yl)-N-methyl-thiazolidin-2-imin (1 g, độ tinh khiết theo HPLC là 96%), toluen (3 mL) và bis(4-clophenyl) 2-(3-(triflometyl)phenyl)propandioat (2,7 g) để thu được (3R)-3-(2-clothiazol-5-yl)-8-metyl-7-oxo-6-[3-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-5-olat (1,05 g & lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 97% theo phương pháp HPLC bất đối 3 (thời gian lưu = 4,66 phút), $m/z = 446$ amu ($M+H^+$)).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất pyrimidini quang hoạt có công thức X



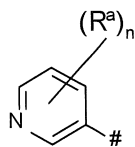
trong đó

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình *S* hoặc *R*;

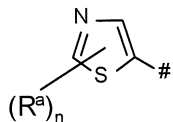
R¹ là C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl hoặc -CH₂-phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C₁-C₄-alkyl;

R² là vòng cacbon hoặc dị vòng no, không no một phần hoặc thơm 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế bằng R^{2a};

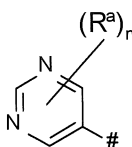
Het được chọn từ D-1, D-2, và D-3:



D-1



D-2



D-3

trong đó

R^a mỗi nhóm độc lập là halogen, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, hoặc phenyl;

n là 0, 1 hoặc 2, và

biểu thị liên kết trong công thức X;

R^{2a} là halogen, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-haloalkoxy, OR^c, C(=O)OR^c, C(=O)NR^bR^c, phenyl, hoặc pyridyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen, C₁-C₆-haloalkyl hoặc C₁-C₆-haloalkoxy;

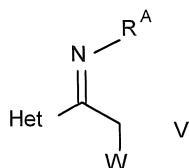
R^b là hydro, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoxy, hoặc C₁-C₆-haloalkoxy;

R^c là hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, hoặc C₁-C₆-xycloalkyl;

trong đó hai nhóm được liên kết cặp đôi R^cR^b cùng với nguyên tử mà chúng liên kết có thể tạo thành dị vòng no, không no một phần hoặc thơm 3 đến 7 cạnh;

quy trình này bao gồm ít nhất bước:

(A) hydro hóa hợp chất có công thức V,



trong đó

R^A là $S(=O)_oR^x$, $P(=O)(R^x)_2$, C_1 - C_4 -alkoxy, hoặc $-CH_2$ -phenyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen, metoxy, hoặc nitro; và

R^x là C_1 - C_6 alkyl hoặc aryl không được thế hoặc được thế bằng halogen; và

o là 1 hoặc 2;

W là halogen, hydroxy, O - p -toluensulphonyl, O -metansulphonyl, hoặc O -triflometansulphonyl;

Het là như được xác định trong hợp chất có công thức X;

với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa $MXLn(\eta\text{-aren})_m$,

trong đó

M là kim loại chuyển tiếp thuộc nhóm VIII đến nhóm XII của bảng hệ thống tuần hoàn;

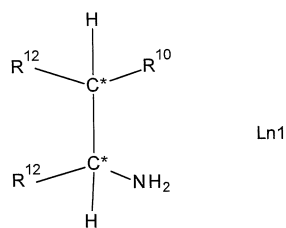
X là anion;

m là 0 hoặc 1;

Ln là $Ln1$ hoặc $Ln2$,

trong đó

$Ln1$ là phối tử bất đối có công thức $Ln1$



trong đó

C^* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

R^{10} là OH hoặc $NH-SO_2-R^{11}$; trong đó

R^{11} là aryl không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng halogen, C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_3 - C_6 -xycloalkyl, SO_3H , hoặc SO_3Na

hoặc

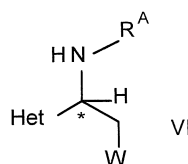
R^{11} là C_1 - C_{10} -perfloalkyl, hoặc $R^{13}R^{14}N$ trong đó R^{13} và R^{14} độc lập là C_1 - C_{10} -alkyl không được thế hoặc được thế bằng C_6 - C_{10} -aryl, hoặc R^{13} và R^{14} mỗi nhóm độc lập là C_6 - C_{10} -xycloalkyl;

R^{12} độc lập là vòng C_6 - C_{10} -aryl hoặc vòng C_6 - C_{10} -xycloalkyl, trong đó vòng này không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng halogen, C_1 - C_{10} -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_3 - C_6 -xycloalkyl, SO_3H , hoặc SO_3Na , hoặc cả hai R^{12} được liên kết với nhau để tạo thành vòng cacbon 3 đến 6 cạnh hoặc vòng cacbon không no một phần 5 đến 10 cạnh;

$Ln2$ là phối tử phospho bất đối;

và nguồn hydro được chọn từ a) hydro, b) hỗn hợp gồm $N(R)_3$ trong đó R là H hoặc C_1 - C_6 -alkyl, và $HCOOH$, c) $HCOONa$ hoặc $HCOOK$, d) hỗn hợp gồm rượu C_1 - C_8 và $t-BuOK$, $t-BuONa$, hoặc $t-BuOLi$, và e) tổ hợp của hai hoặc nhiều nguồn từ a) đến d);

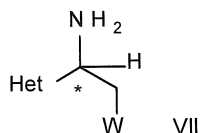
để thu được hợp chất có công thức VI,



trong đó C^* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

R^A , Het và W là như được xác định trong hợp chất có công thức V.

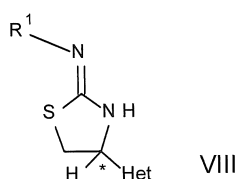
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước (B) thủy phân hợp chất có công thức VI như được xác định trong điểm 1, với sự có mặt của axit hoặc bazơ, để thu được hợp chất có công thức VII,



trong đó C*, Het, và W là như được xác định trong hợp chất có công thức VI.

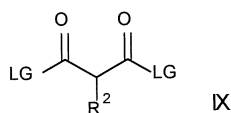
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:

(C) cho hợp chất có công thức VII như được xác định trong điểm 2, phản ứng với R¹NCS, trong đó R¹ là C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl hoặc -CH₂-phenyl, các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C₁-C₄-alkyl; với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức VIII,



trong đó C*, Het và R¹ là như được xác định trong hợp chất có công thức X;

(D) cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với hợp chất có công thức IX



trong đó,

LG là nhóm rời chuyển được chọn từ halogen, OR^u và SR^u; trong đó

R^u là C₁-C₆-alkyl hoặc aryl, không được thế hoặc được thế bằng halogen;

R² là như được xác định trong hợp chất có công thức X trong điểm 1;

để thu được hợp chất có công thức X như được xác định trong điểm 1.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó ở bước (A) phối tử phosphorơ bất đối Ln2 được chọn từ các phối tử được liệt kê trong bảng A sau đây hoặc được chọn từ các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng,

Bảng A: trong đó Cy=xyclohexyl và Ph=phenyl

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
1.		(<i>R,R</i>)-DIPAMP
2.		(<i>R,R</i>)-NORPHOS
3.		(<i>S,S</i>)-DIPAMP
4.		(<i>S,S</i>)-BPPM
5		(<i>S,S</i>)-DIOP: R=Ph
		(<i>S,S</i>)-Cy-DIOP: R=Cy
		(<i>S,S</i>)-MOD-DIOP: R=3,5-(CH ₃) ₂ -4-(CH ₃ O)C ₆ H ₂
6		(<i>S</i>)-BINAP: R=Ph
		(<i>S</i>)-TolBINAP: R=4-CH ₃ C ₆ H ₄

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		(<i>S</i>)-XylBINAP: R=3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
7		(<i>S</i>)-BICHEP: R=Cy; R ¹ =CH ₃
		(<i>S</i>)-BIPHEMP: R=Ph; R ¹ =CH ₃
		(<i>S</i>)-BIPHEP: R=Ph; R ¹ =OCH ₃
8		(<i>S,S</i>)-BCPM: X=OC(CH ₃) ₃
		(<i>S,S</i>)-MCCPM: X=NHCH ₃
9		(<i>S,S</i>)-BDPP
10		(<i>S,S</i>)-PYRPHOS
11		(<i>S,S</i>)-Me-BPE: R=CH ₃

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		(<i>S,S</i>)-iPr-BPE: R= iso-(CH ₃) ₃
12		(<i>S,S</i>)-Me-DuPhos: R= CH ₃
		(<i>S,S</i>)-Et-DuPhos: R= C ₂ H ₅
		(<i>S,S</i>)-iPr-DuPhos: R= iso-(CH ₃) ₃
13		(<i>S</i>)-o-Ph-HexaMeO-BIPHEP
14		(<i>S,S</i>)-BINAPHANE
15		(<i>R,R</i>)-BCIP
16		(<i>R,S,S,R</i>)-DIOP*
17		(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-Josiphos: R=Cy, R`=Ph
		(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-PPF- <i>t</i> -Bu ₂ : R= <i>t</i> -Bu, R`=Ph
		(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-Xyliphos: R=3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃ , R`=Ph

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-Cy ₂ PF-PCy ₂ : R=R`=Cy
18		(<i>S,S</i>)-FerroPHOS
19		FERRIPHOS
20		(<i>S,S</i>)-BisP*
		(<i>S,S</i>)- <i>t</i> Bu-BisP*: R= <i>t</i> Bu
		(<i>S,S</i>)-Ad-BisP*: R=1-adamantyl
		(<i>S,S</i>)-Cy-BisP*: R=Cy
21		(<i>S,S,R,R</i>)-TangPhos
22		(<i>S</i>)-[2,2]-PHENOPHOS
23		(<i>S</i>)-Ph-o-NAPHOS

Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
24		(<i>R</i>)-spirOP
25		DIMOP
26		BINAPO: R=H
		(<i>S</i>)-Ph-o-BINAPO; R=Ph
27		(<i>S</i>)-Cy,Cy-oxoProNOP: R=Cy

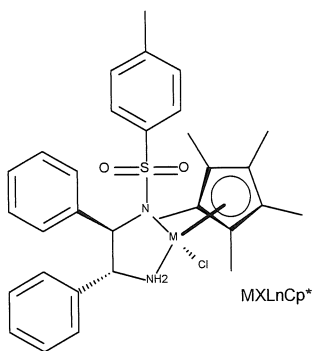
Số thứ tự	Cấu trúc	Tên
		(<i>S</i>)-Cp,Cp-oxoProNOP: R=Cp
28		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-DPAMPP
29		(<i>R</i>)-BDPAB: Ar=Ph
		(<i>R</i>)-Xyl-BDP: Ar=3,5-Me ₂ C ₆ H ₃
30		(<i>R</i>)-H ₈ -BDPAB

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó η -aren được chọn từ benzen, p-xymen, mesitylen, 1,3,5-trietylbenzen, hexametylbenzen, anisol, 1,5-xyclooctadien, xyclopentadienyl (Cp), norbornadien, và pentametylxyclopentadienyl (Cp*).

6. Quy trình theo điểm 1, trong đó $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ là $\text{MXLn1}(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$; và R^{12} và R^{11} độc lập là phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, SO_3H , và SO_3Na .

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 5 và 6, trong đó $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ là $\text{MXLn1}(\eta\text{-aren})_m$ và trong đó X là halogenua; R^{12} độc lập là phenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl hoặc 4-metoxyphephenyl; R^{10} là $\text{NH-SO}_2\text{-R}^{11}$ và $\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$ là p-toluensulphonyl, metansulphonyl, 4-benzensulphonyl, hoặc pentaflorophenyl-sulphonyl.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 5 đến 7, trong đó m là 1 và $\text{MXLn}(\eta\text{-aren})_m$ có công thức MXLnCp^* , trong đó M là rodi, ruteni, iridi, paladi, sắt, platin, hoặc niken.



9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 5 đến 8, trong đó M là rodi, ruteni, hoặc iridi.

10. Quy trình theo điểm 2, trong đó axit ở bước (B) được chọn từ axit clohydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit polyphosphoric, axit hydroiodic, C₁-C₈-alkyl-(COOH)_y, C₁-C₈-haloalkyl-(COOH)_y, CH₃SO₃H, axit xitric, axit oxalic, axit *p*-toluensulphonic, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất này; trong đó y là 1 hoặc 2.

11. Quy trình theo điểm 1 hoặc 3, trong đó

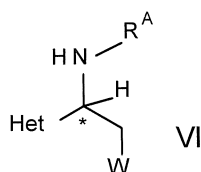
R¹ là C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, hoặc C₂-C₄-alkenyl, không được thế, hoặc được thế bằng halogen.

12. Quy trình theo điểm 1 hoặc 3, trong đó

R² là phenyl, pyridinyl hoặc thiophenyl, không được thế hoặc được thế bằng R^{2a}.

13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Het là D-2 trong đó n là 0 và R^a là halogen.

14. Hợp chất quang hoạt có công thức VI

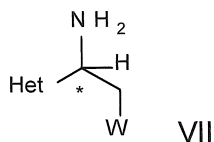


trong đó

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

và trong đó Het, W, và R^A là như được xác định trong hợp chất có công thức VI theo điểm 1.

15. Hợp chất quang hoạt có công thức VII



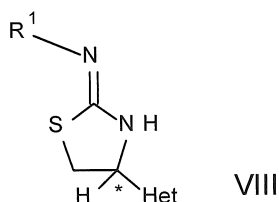
trong đó

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

và trong đó Het là D-2 hoặc D-3 như được xác định trong điểm 1;

W là như được xác định trong hợp chất có công thức VII theo điểm 2.

16. Hợp chất quang hoạt có công thức VIII



trong đó

C* là nguyên tử cacbon bất đối có cấu hình S hoặc R;

Het là như được xác định trong hợp chất có công thức VIII theo điểm 3;

R¹ là như được xác định trong hợp chất có công thức VIII theo điểm 3, hoặc như được xác định trong điểm 11.