



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0044469

(51)^{2020.01} C07C 57/50; A61K 31/198; C07C 29/44; (13) B
C07C 33/38; C07C 51/255; A61K
31/192; C07C 33/36

-
- (21) 1-2020-02414 (22) 16/11/2018
(86) PCT/US2018/061643 16/11/2018 (87) WO2019/099920 23/05/2019
(30) 62/588,163 17/11/2017 US; 62/671 137 14/05/2018 US
(45) 25/04/2025 445 (43) 25/12/2020 393A
(71) IO THERAPEUTICS, INC. (US)
5927 Alameda Road, Apt. #22105, Houston, TX 77004, United States of America
(72) CHANDRARATNA, Roshantha A. (US); VULIGONDA, Vidyasagar Pradeep (US);
JACKS, Thomas (US); WADE, Peter (US); THOMPSON, Andrew (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP VÀ ĐIỀU CHẾ RETINOIT ĐẶC HIỆU THỤ THỂ
RETINOIT X

(21) 1-2020-02414

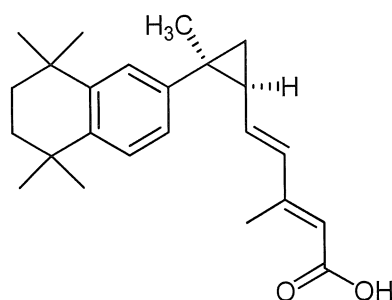
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu ích để điều chế hợp chất có hoạt tính sinh học giống retinoit. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có hoạt tính sinh học giống retinoit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có hoạt tính sinh học giống retinoit đã được mô tả. Nghiên cứu cận lâm sàng với retinoit, là chất chủ vận của thụ thể retinoit X (RXR), đề nghị hoạt hóa chọn lọc RXR, điều biến chức năng liên quan đến biệt hóa, ức chế tăng trưởng tế bào, chết tế bào và di căn, có thể hữu ích để điều trị nhiều bệnh liên quan với chức năng sinh hóa được điều biến bởi RXR.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất hữu ích để điều chế hợp chất có hoạt tính sinh học giống retinoit. Theo một phương án, (2*E*,4*E*)-3-metyl-5-((1*S*,2*S*)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)penta-2,4-axit dienoic (hợp chất A) được mô tả.



Hợp chất A

Sáng chế còn đề xuất quy trình tổng hợp để điều chế hợp chất A.

Theo một khía cạnh, hợp chất 38 hoặc hợp chất A được điều chế bằng quy trình bao gồm một hoặc nhiều bước tổng hợp như được thể hiện trên Fig. 2.

Theo khía cạnh khác, hợp chất 38 hoặc hợp chất A được điều chế bằng quy trình bao gồm một hoặc nhiều bước tổng hợp như được thể hiện trên Fig. 3.

Theo khía cạnh khác nữa, hợp chất 38 hoặc hợp chất A được điều chế bằng quy trình bao gồm một hoặc nhiều bước tổng hợp như được thể hiện trên Fig. 4.

Theo khía cạnh khác nữa, hợp chất 38 hoặc hợp chất A được điều chế bằng quy trình bao gồm một hoặc nhiều bước tổng hợp như được thể hiện trên Fig. 5.

Theo khía cạnh khác, hợp chất 38 hoặc hợp chất A được điều chế bằng quy trình bao gồm một hoặc nhiều bước tổng hợp như được thể hiện trên Fig. 6.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện đường tổng hợp để điều chế hợp chất A.

Fig. 2 thể hiện đường tổng hợp để điều chế hợp chất A.

Fig. 3 thể hiện đường tổng hợp để điều chế hợp chất A.

Fig. 4 thể hiện đường tổng hợp để điều chế hợp chất A.

Fig. 5 thể hiện đường tổng hợp để điều chế hợp chất A.

Fig. 6 thể hiện đường tổng hợp để điều chế hợp chất A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

“Sử dụng” như được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ việc sử dụng hợp chất khi cần để đạt được tác dụng mong muốn.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh có số nguyên tử cacbon được chỉ định. Số nguyên tử cacbon trong phần tử thể alkyl có thể được biểu thị bằng tiền tố “C_{x-y}”, trong đó x là số nguyên tử cacbon tối thiểu và y là số nguyên tử cacbon tối đa trong phần tử thể. Tương tự như vậy, mạch C_x có nghĩa là mạch alkyl chứa x nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon chưa bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh (ví dụ, ít nhất là một, ít nhất là hai, ít nhất là ba, hoặc ít nhất là bốn độ chưa bão hòa, tức là liên kết đôi cacbon-cacbon) có số nguyên tử cacbon được chỉ định. Số nguyên tử cacbon trong phần tử thể alkenyl có thể được biểu thị bằng tiền tố “C_{x-y}”, trong đó x là số nguyên tử cacbon tối thiểu và y là số nguyên tử cacbon tối đa trong phần tử thể. Tương tự như vậy, mạch C_x có nghĩa là mạch alkenyl chứa x nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ đến hệ vòng carboxyclic đơn hoặc đa vòng chứa một hoặc nhiều hệ vòng thơm có số nguyên tử cacbon được chỉ định. Số nguyên tử cacbon trong phần tử thể aryl có thể được biểu thị bằng tiền tố “C_{x-y}”, trong đó x là số nguyên tử cacbon tối thiểu và y là số nguyên tử cacbon tối đa trong phần tử thể. Tương tự như vậy, mạch C_x có nghĩa là mạch aryl chứa x nguyên tử cacbon.

“Tá dược” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm phụ gia tương thích về mặt sinh lý hữu ích để điều chế dược phẩm. Ví dụ về chất mang và tá dược được dụng ví dụ có thể được tìm thấy ở Remington Pharmaceutical Science, 16th Ed.

“Halogen” hoặc “halo” dùng để chỉ gốc flo, clo, bromo hoặc iodo. Tốt hơn là, halogen là flo, clo, hoặc bromo.

“Chất mang dược dụng” có nghĩa là chất mang hữu dụng để điều chế dược phẩm mà: thường tương thích với các thành phần khác của chế phẩm, không gây khó chịu cho người nhận và cũng không phải không được mong muốn về mặt sinh học hoặc khác. “Chất mang dược dụng” bao gồm cả một và nhiều hơn một chất mang. Phương án bao gồm chất mang để sử dụng tại chỗ, mắt, ngoài đường tiêu hóa, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, ngậm dưới lưỡi, mũi và miệng. “Chất mang dược dụng” cũng bao gồm chất để điều chế chất phân tán có nước và bột vô trùng để tiêm hoặc phân tán.

“Lượng tác dụng chữa bệnh” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ liều lượng hợp chất hoặc chế phẩm tác dụng ảnh hưởng, giảm hoặc ức chế hoạt tính hoặc ngăn chặn hoạt hóa thụ thể như được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ này như được sử dụng trong bản mô tả này cũng có thể dùng để chỉ lượng tác dụng mang lại tác dụng *in vivo* mong muốn ở động vật, tốt hơn là, người, mà không hoạt hóa đáng kể RAR.

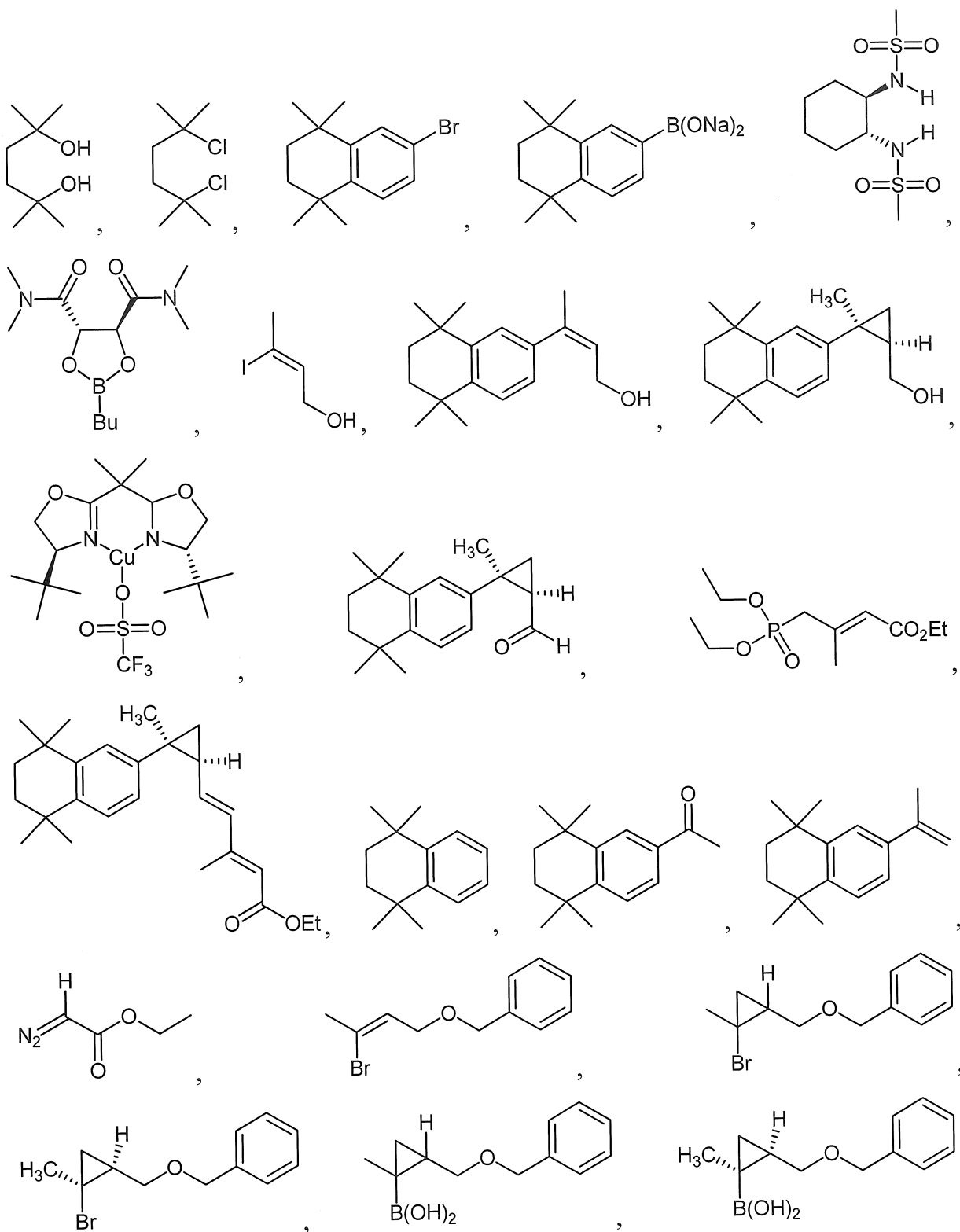
Hợp chất

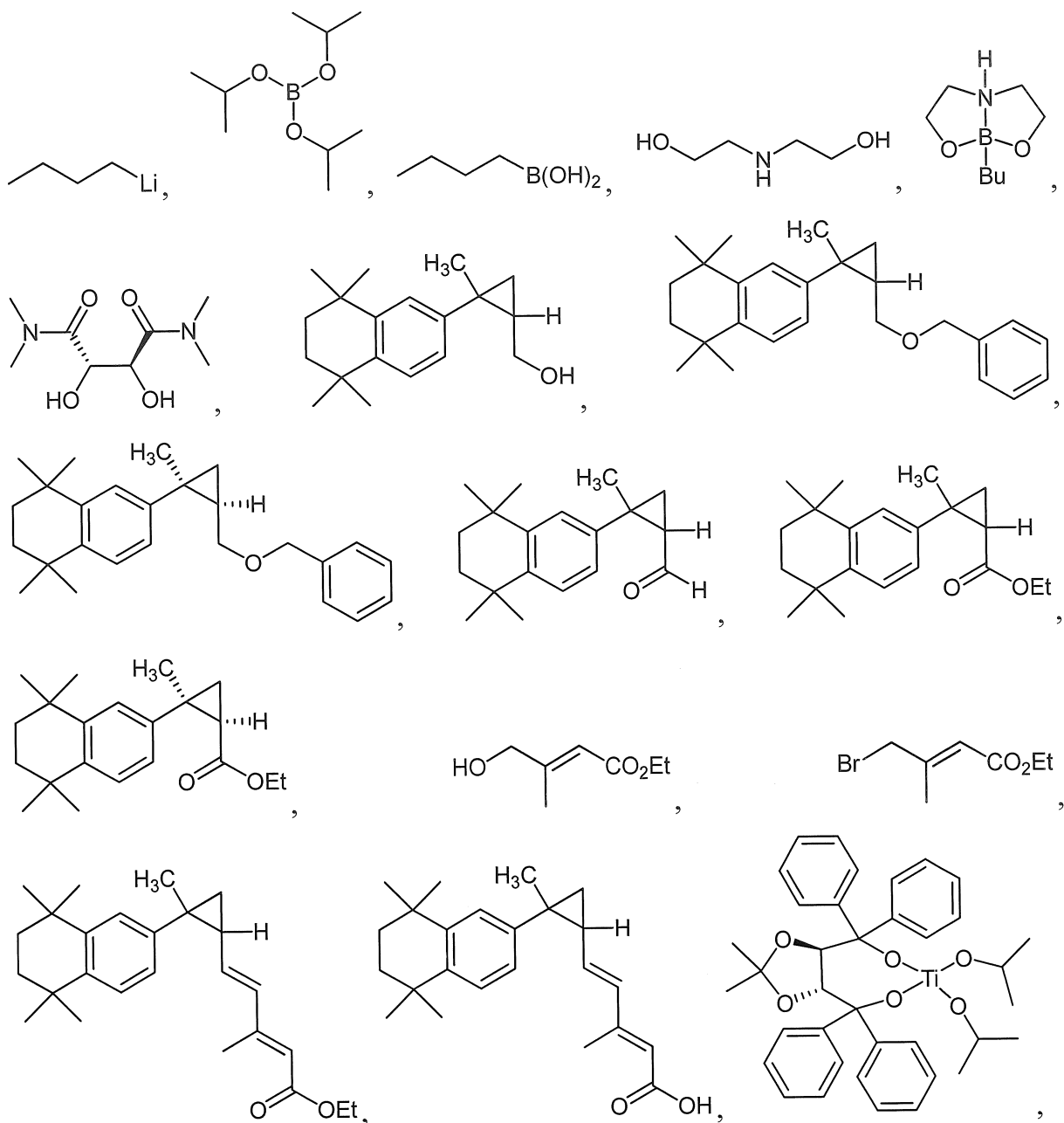
Axit (2E,4E)-3-metyl-5-((1S,2S)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)penta-2,4-dienoic là retinoit đặc hiệu RXR (trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất A). Hợp chất A có hai tâm không đối xứng, và có cấu trúc lập thể tuyệt đối là S,S. Quy trình tổng hợp để điều chế hợp chất A, cũng như sử dụng hợp chất A, đã được mô tả trước đây.

Mặc dù bản mô tả đề xuất quy trình để điều chế hợp chất A, vẫn tiếp tục cần hợp chất và phương pháp tổng hợp để điều chế hợp chất A mà dẫn đến sự cải thiện của, ít nhất là, tổng năng suất, lượng dư chất đồng phân đối ảnh, chi phí trong quá trình tổng hợp, sự an toàn trong quá trình tổng hợp, tiện lợi trong quá trình tổng hợp, hoặc phân lập hợp chất.

Sáng chế đề xuất hợp chất hữu dụng để điều chế axit (2*E*,4*E*)-3-metyl-5-((1*S*,2*S*)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)penta-2,4-dienoic (hợp chất A).

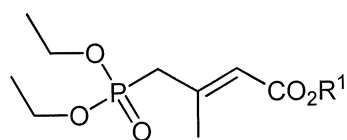
Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất, trong đó hợp chất này là:





hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



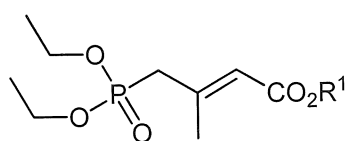
(Ia),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^1 là C_{1-20} -alkyl; C_{1-20} -alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-NH_2$, $-NH(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-N(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-OH$,

halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}-(\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl})$; $\text{C}_{1-20}\text{-alkenyl}$; $\text{C}_{1-20}\text{-alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}-(\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl})$; $\text{C}_{6-14}\text{-aryl}$; hoặc $\text{C}_{6-14}\text{-aryl}$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}-(\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl})$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:

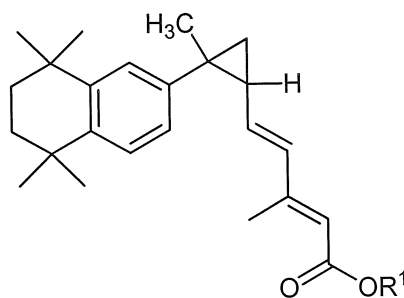


(I),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^1 là $\text{C}_{4-20}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-20}\text{-alkenyl}$, hoặc $\text{C}_{6-16}\text{-aryl}$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:

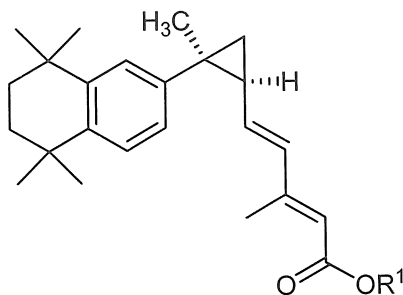


(II),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^1 là $\text{C}_{4-20}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-20}\text{-alkenyl}$, hoặc $\text{C}_{6-16}\text{-aryl}$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức III:

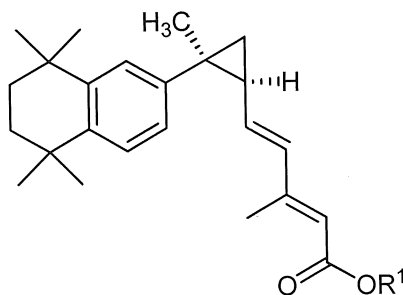


(IIIa),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^1 là C_{1-20} -alkyl; C_{4-20} -alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, — C_{1-10} -alkyl, — C_{1-10} -haloalkyl, —O-(C_{1-10} -alkyl), hoặc —O-(C_{1-10} -haloalkyl); C_{1-20} -alkenyl; C_{1-20} -alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, — C_{1-10} -alkyl, — C_{1-10} -haloalkyl, —O-(C_{1-10} -alkyl), hoặc —O-(C_{1-10} -haloalkyl); C_{6-14} -aryl; hoặc C_{6-14} -aryl được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, — C_{1-10} -alkyl, — C_{1-10} -haloalkyl, —O-(C_{1-10} -alkyl), hoặc —O-(C_{1-10} -haloalkyl).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức III:



(III),

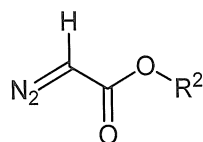
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^1 là C_{4-20} -alkyl, C_{1-20} -alkenyl, hoặc C_{6-16} -aryl.

Theo một số phương án của công thức được đề xuất trong bản mô tả này, R^1 là C_{4-10} -alkyl, C_{1-20} -alkenyl, hoặc C_{6-14} -aryl. Theo một số phương án, R^1 là C_{4-10} -alkyl, C_{1-10} -alkenyl, hoặc C_{6-14} -aryl. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-20} -alkenyl, hoặc phenyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-10} -alkenyl, hoặc phenyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{4-20} -alkyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{4-10} -alkyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{4-8} -alkyl. Theo một số phương án, R^1 là metyl. Theo một số phương án, R^1 là etyl. Theo

một số phương án, R^1 là propyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-20} -alkenyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-10} -alkenyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} -alkenyl. Theo một số phương án, R^1 là C_{6-16} -aryl. Theo một số phương án, R^1 là C_{6-14} -aryl. Theo một số phương án, R^1 là C_{6-10} -aryl. Theo một số phương án, R^1 là phenyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IV:

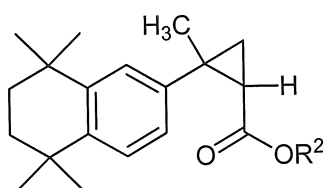


(IV),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^2 là C_{1-20} -alkyl, C_{1-20} -alkenyl, hoặc C_{6-16} -aryl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức V:

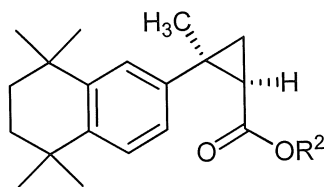


(V),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^2 là C_{1-20} -alkyl, C_{1-20} -alkenyl, hoặc C_{6-16} -aryl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VI:



(VI),

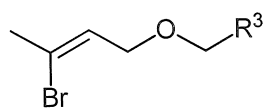
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R^2 là C_{1-20} -alkyl, C_{1-20} -alkenyl, hoặc C_{6-16} -aryl.

Theo một số phương án của công thức được đề xuất trong bản mô tả này, R^2 là C_{1-10} -alkyl, C_{1-10} -alkenyl, hoặc C_{6-14} -aryl. Theo một số phương án, R^2 là C_{1-20} -alkenyl,

hoặc C₆₋₁₄-aryl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₁₀-alkenyl, hoặc C₆₋₁₄-aryl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₂₀-alkyl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₁₀-alkyl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₈-alkyl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₄-alkyl. Theo một số phương án, R² là C₄₋₁₀-alkyl. Theo một số phương án, R² là etyl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₂₀-alkenyl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₁₀-alkenyl. Theo một số phương án, R² là C₁₋₆-alkenyl. Theo một số phương án, R² là C₆₋₁₄-aryl. Theo một số phương án, R² là C₆₋₁₀-aryl. Theo một số phương án, R² là phenyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VII:

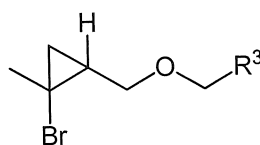


(VII),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R³ là aryl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VIII:

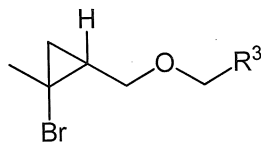


(VIIIa),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R³ là aryl, hoặc aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, hoặc —O-(C₁₋₁₀-alkyl).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VIII:

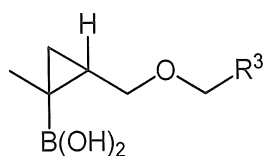


(VIII),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R³ là aryl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IX:

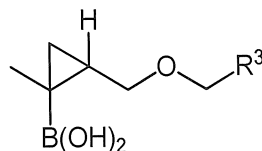


(IXa),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R³ là aryl, hoặc aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, hoặc —O-(C₁₋₁₀-alkyl).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IX:

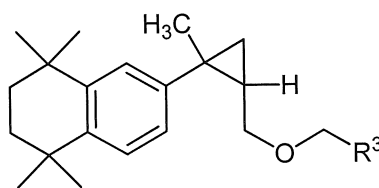


(IX),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R³ là aryl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức X:



(Xa),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

trong đó R³ là aryl,

trong đó R³ là aryl, hoặc aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, hoặc —O-(C₁₋₁₀-alkyl).

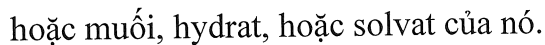
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức X:



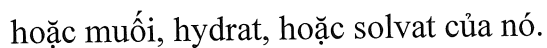
trong đó R^3 là aryl.

Theo một số phương án, R³ là C₆₋₁₄-aryl. Theo một số phương án, R³ là C₆₋₁₀-aryl. Theo một số phương án, R³ là C₁₄-aryl. Theo một số phương án, R³ là C₁₀-aryl. Theo một số phương án, R³ là phenyl.

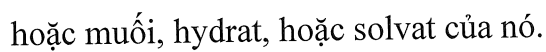
Theo một số phương án, hợp chất là:



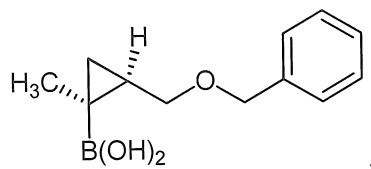
Theo một số phương án, hợp chất là:



Theo một số phương án, hợp chất là:

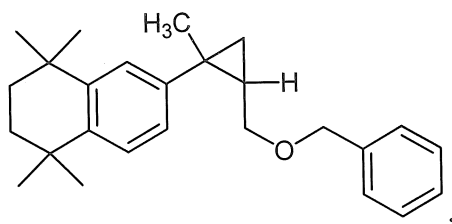


Theo một số phương án, hợp chất là:



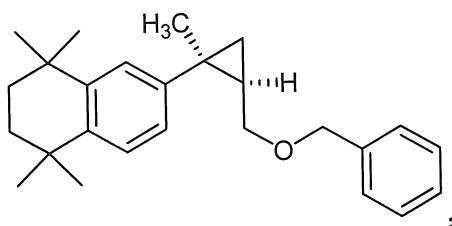
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, hợp chất là:



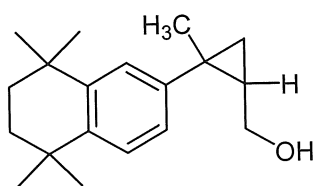
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, hợp chất là:



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó.

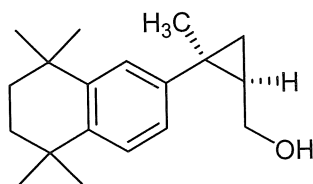
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XIa),



(XIa),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

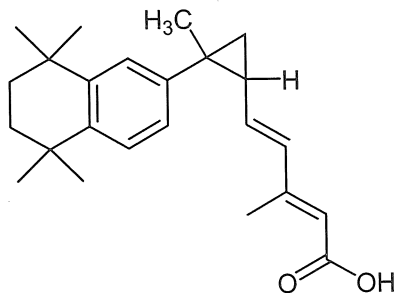
trong đó hợp chất có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (XI),



(XI),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,
ít nhất là khoảng 80,0%.

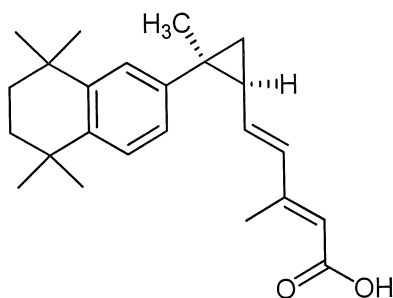
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất 38,



Hợp chất 38,

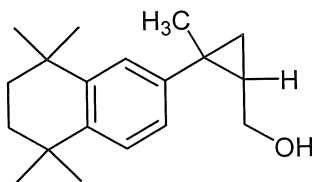
hoặc muối được dụng của nó,
trong đó:

Hợp chất 38 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A,



Hợp chất A,

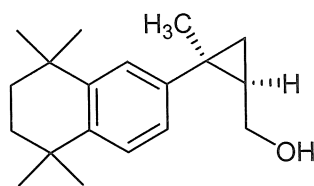
ít nhất là khoảng 98,0%; và
hợp chất được điều chế bằng quy trình tổng hợp, và quy trình tổng hợp này bao gồm
quy trình điều chế hợp chất trung gian, trong đó hợp chất trung gian này có công thức
(XIa),



(XIa),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

trong đó hợp chất trung gian có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (XI),



(XI),

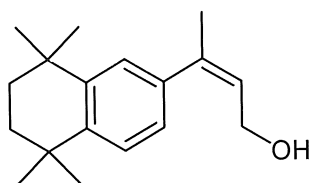
hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

ít nhất là khoảng 80,0%.

Theo một số phương án, lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0%.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất trung gian (ví dụ, công thức (XIa)), bao gồm:

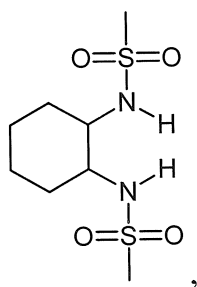
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

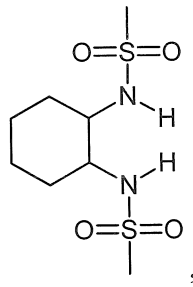
với CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và



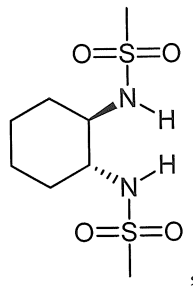
hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất trung gian được tạo ra.

Theo một số phương án,



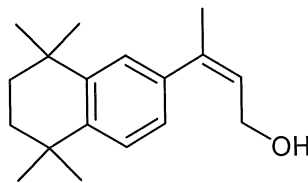
hoặc solvat của nó, là



hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất trung gian (ví dụ, công thức (XIa)), bao gồm:

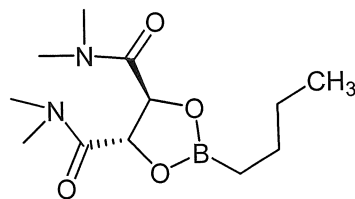
(i) cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIII),



(XIII),

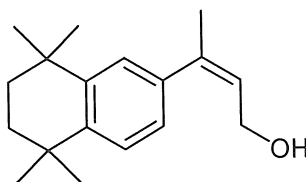
hoặc solvat của nó,

trong dung dịch khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn để tạo ra sản phẩm phản ứng của hợp chất có công thức (XII), hoặc solvat của nó; và

(ii) sau đó, cho tiếp xúc sản phẩm phản ứng của hợp chất có công thức (XII), hoặc solvat của nó, ở bước (i) với H_2O_2 , sao cho hợp chất trung gian được điều chế.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất trung gian (ví dụ, công thức (XIa)), bao gồm:

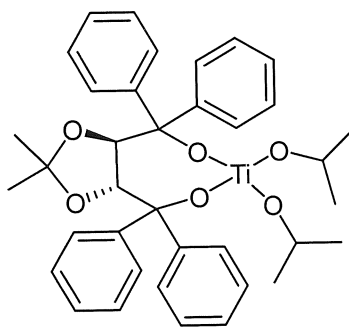
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



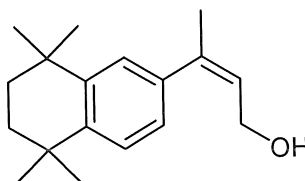
(XIV),

hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và dialkyl kẽm sao cho hợp chất trung gian được điều chế.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất trung gian (ví dụ, công thức (XIa)), bao gồm:

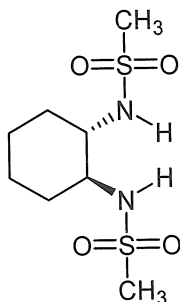
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



(XV),

hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn tại khoảng 0°C sao cho hợp chất trung gian được điều chế.

Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất 5, 6, 9, 10, 11, 13, 19, 20, 21, 22, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, hoặc 40, hoặc công thức II, III, V, VI, VIII, IX, hoặc X; ví dụ, hợp chất 5, 6, 9, 10, 11, 13, 20, 22, 28, 31, 34, hoặc 39, hoặc công thức III hoặc VI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 90%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 95%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 98%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99,5%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99,9%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99,95%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 99,99%. Theo một số phương án, công thức hoặc hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh khoảng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,2%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,8%, 99,9%, 99,95%, 99,99%, hoặc phạm vi giới hạn bởi bất kỳ hai trong số các giá trị này.

Theo một số phương án, hợp chất 38 (tức là, hợp chất A) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A mà về cơ bản loại trừ, hoặc làm giảm đến mức không phát hiện được, chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A (ví dụ, hợp chất B).

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này được đề xuất dưới dạng huyền phù hoặc dung môi của nó.

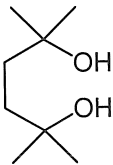
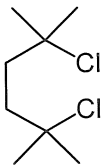
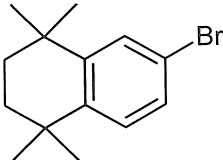
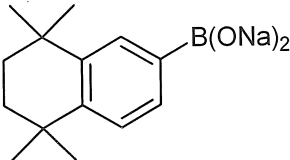
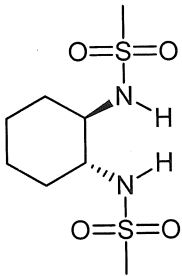
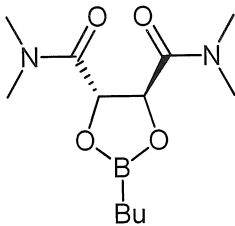
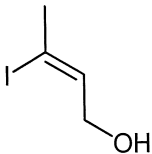
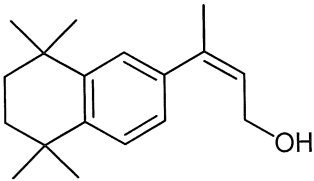
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm, bao gồm hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này.

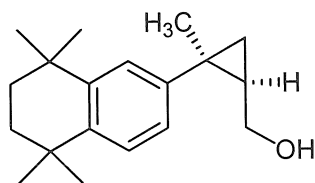
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm, bao gồm hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Quy trình

Sáng chế đề xuất quy trình để điều chế axit (2*E*,4*E*)-3-metyl-5-((1*S*, 2*S*)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)penta-2,4-dienoic (hợp chất A). Một số hợp chất nhất định hữu dụng trong quy trình được đề xuất trong bản mô tả này được thể hiện ở bảng 1. Một số hợp chất nhất định hữu dụng trong quy trình được đề xuất trong bản mô tả này được đề xuất trong bản mô tả này dưới dạng công thức I, công thức II, công thức III, công thức IV, công thức V, công thức VI, công thức VII, công thức VIII, công thức IX, hoặc công thức X.

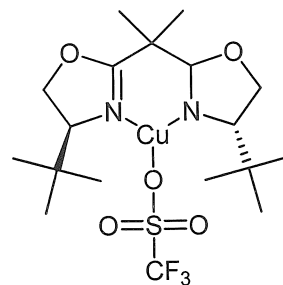
Bảng 1.

 Hợp chất 1 2,5-dimethylhexan-2,5-diol	 Hợp chất 2 2,5-diclo-2,5-dimethylhexan
 Hợp chất 3 6-bromo-1,1,4,4-tetrametyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen	 Hợp chất 4 natri (5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)boronat
 Hợp chất 5 N,N'-((1S,2S)-xyclohexan-1,2-diyl)dimetansulfonamit	 Hợp chất 6 (4S,5S)-2-butyl-N4,N4,N5,N5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxamit
 Hợp chất 7 (Z)-3-iodobut-2-en-1-ol	 Hợp chất 8 (Z)-3-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)but-2-en-1-ol



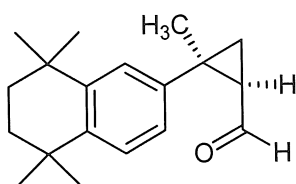
Hợp chất 9

((1R,2S)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)metanol



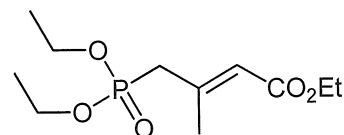
Hợp chất 10

(4S)-4-(tert-butyl)-2-(2-((S)-4-(tert-butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)propan-2-yl)oxazolidin-3-o triflometansulfonato đồng (II)



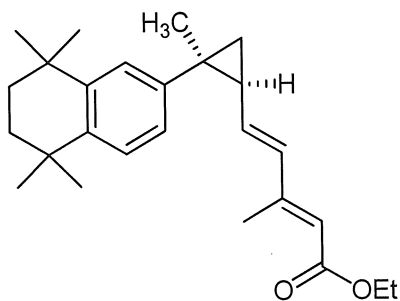
Hợp chất 11

(1R,2S)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropancarbaldehyt



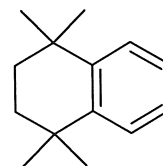
Hợp chất 12

(E)-etyl 4-(diethoxyphosphoryl)-3-metylbut-2-enoat



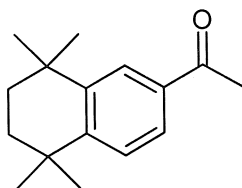
Hợp chất 13

(2E,4E)-etyl 3-metyl-5-((1S,2S)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)penta-2,4-dienoat



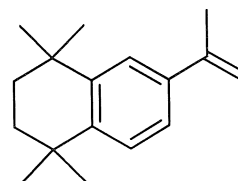
Hợp chất 14

1,1,4,4-tetrametyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen



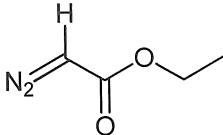
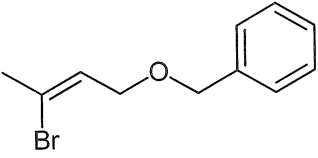
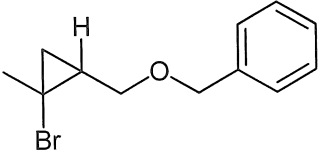
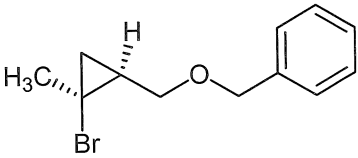
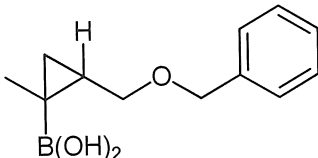
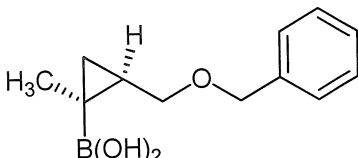
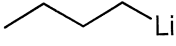
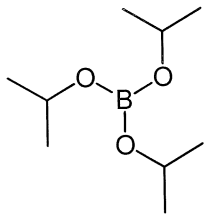
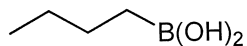
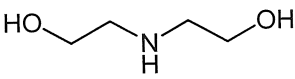
Hợp chất 15

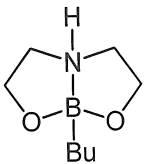
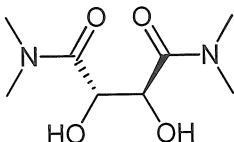
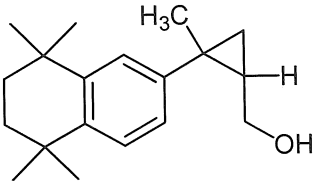
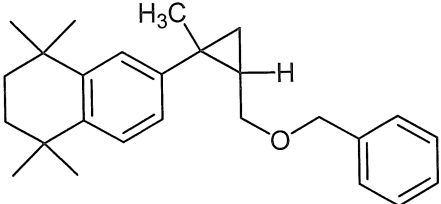
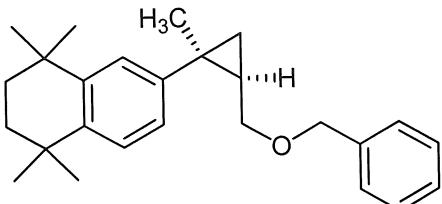
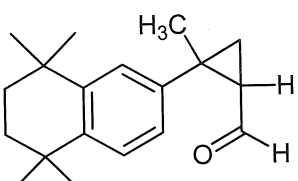
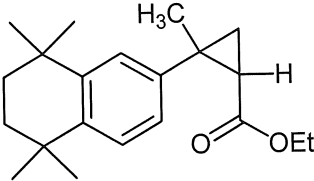
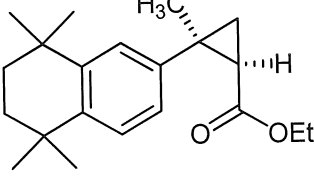
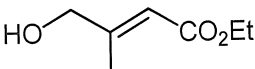
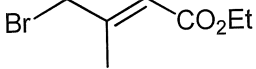
1-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)etanon

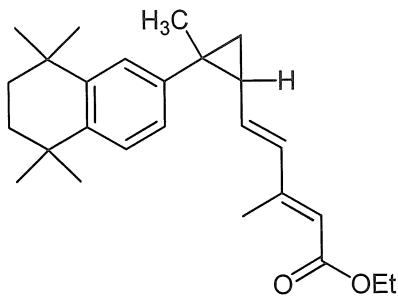
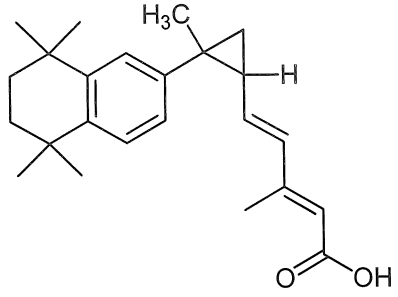
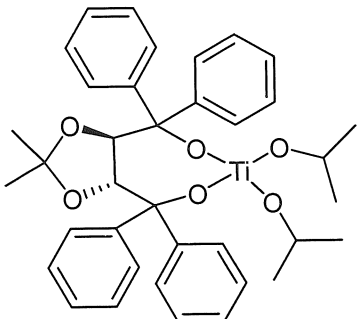
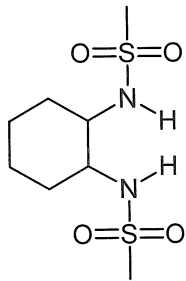


Hợp chất 16

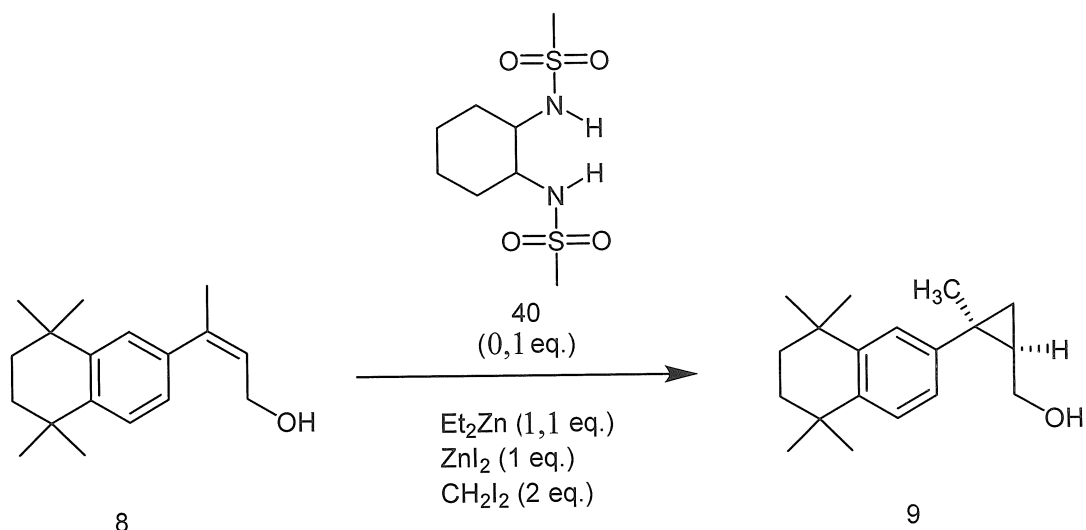
1,1,4,4-tetrametyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen

 Hợp chất 17 ethyl 2-diazoacetat	 Hợp chất 18 (Z)-(((3-bromobut-2-en-1-yl)oxy)methyl)benzen
 Hợp chất 19 (((2-bromo-2-methylcyclopropyl)methoxy)methyl)benzen	 Hợp chất 20 (((1S,2S)-2-bromo-2-methylcyclopropyl)methoxy)methyl)benzen
 Hợp chất 21 Axit (2-((benzyloxy)methyl)-1-methylcyclopropyl)boronic	 Hợp chất 22 Axit ((1R,2R)-2-((benzyloxy)methyl)-1-methylcyclopropyl)boronic
 Hợp chất 23 butylliti	 Hợp chất 24 triisopropyl borat
 Hợp chất 25 Axit butylboronic	 Hợp chất 26 2,2'-azandiyl dietanol

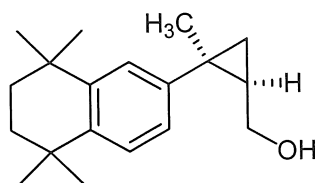
 Hợp chất 27 8-butylhexahydro-[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-4-ium-8-uit	 Hợp chất 28 (2S,3S)-2,3-dihydroxy-N1,N1,N4,N4-tetrametylsuccinamit
 Hợp chất 29 (2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)metanol	 Hợp chất 30 6-(2-((benzyloxy)metyl)-1-metylxcyclopropyl)-1,1,4,4-tetrametyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen
 Hợp chất 31 6-((1S,2R)-2-((benzyloxy)metyl)-1-metylxcyclopropyl)-1,1,4,4-tetrametyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen	 Hợp chất 32 2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropancarbaldehyt
 Hợp chất 33 etyl 2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropancooxylat	 Hợp chất 34 (1R,2S)-etyl 2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropancooxylat
 Hợp chất 35 (E)-etyl 4-hydroxy-3-metylbut-2-enoat	 Hợp chất 36 (E)-etyl 4-bromo-3-metylbut-2-enoat

 Hợp chất 37 (2E,4E)-ethyl 3-methyl-5-(2-methyl-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xylopropyl)penta-2,4-dienoate	 Hợp chất 38 Axit (2E,4E)-3-methyl-5-(2-methyl-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xylopropyl)penta-2,4-dienoic
 Hợp chất 39	 Hợp chất 40

Đã được tìm thấy rằng lượng chất xúc tác của tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh (hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này mà là chất xúc tác thích hợp cho cảm ứng chọn lọc đối ảnh, ví dụ, hợp chất 39, hợp chất 40, hoặc hợp chất 5), nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,2 đương lượng của CH_2I_2 , nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,2 đương lượng của Et_2Zn , và khoảng 1,0 đương lượng của ZnI_2 phản ứng với hợp chất 8 để tạo ra hợp chất 9 theo sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 9:

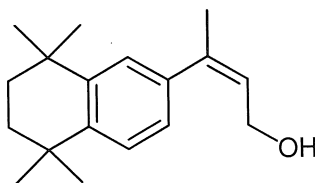


(Hợp chất 9),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

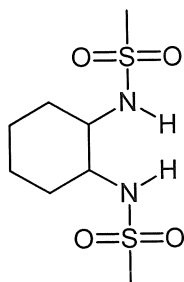
cho tiếp xúc hợp chất 8,



(Hợp chất 8),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và lượng chất xúc tác của hợp chất 40,



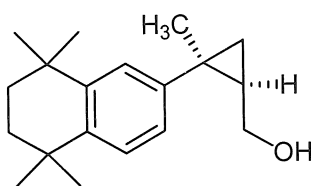
(Hợp chất 40),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất 9 hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với hợp chất 40 là khoảng 1,0:0,1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với CH_2I_2 là khoảng 1,0:(1,0-1,2). Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với Et_2Zn là khoảng 1,0:(1,0-1,2). Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với ZnI_2 là khoảng 1,0:1,0.

Vì vậy, sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất 9:

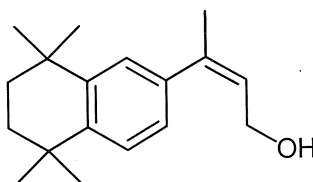


(Hợp chất 9),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

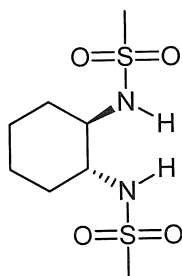
cho tiếp xúc hợp chất 8,



(Hợp chất 8),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và lượng chất xúc tác của hợp chất 5,



(Hợp chất 5),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất 9 hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra.

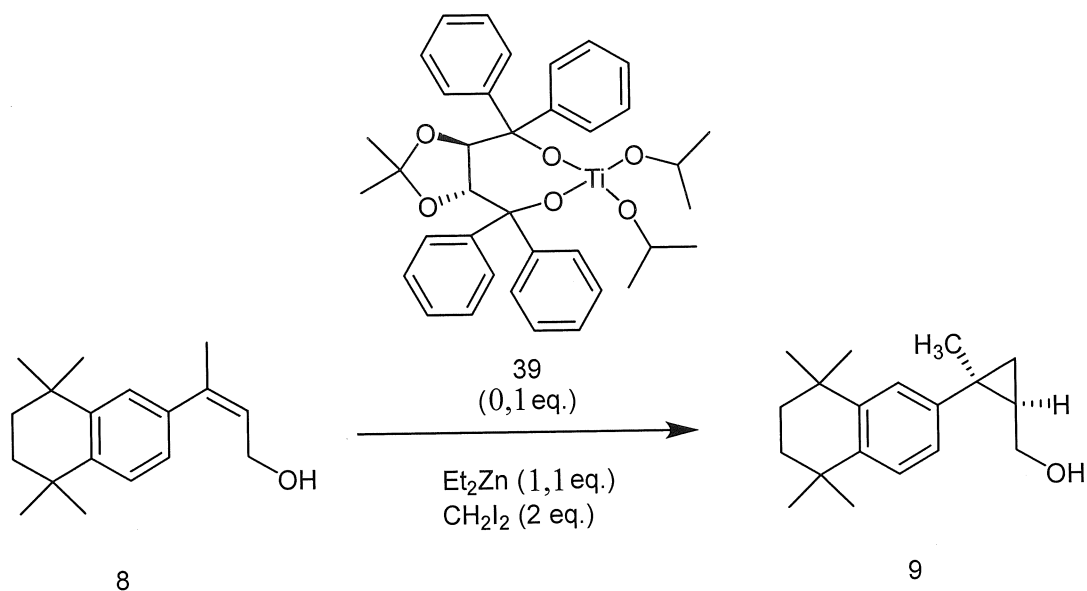
Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với hợp chất 5 là khoảng 1,0:0,1.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với CH_2I_2 là khoảng 1,0:(1,0-1,2).

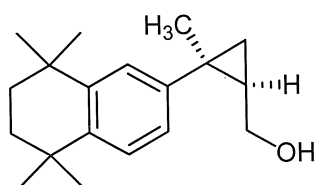
Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với Et_2Zn là khoảng 1,0:(1,0-1,2).

Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với ZnI_2 là khoảng 1,0:1,0.

Đã được tìm thấy rằng lượng chất xúc tác của tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh (hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này mà là chất xúc tác thích hợp cho cảm ứng chọn lọc đối ảnh, ví dụ, hợp chất 3), nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,2 đương lượng của CH_2I_2 , và nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,2 đương lượng của Et_2Zn phản ứng với hợp chất 8 để tạo ra hợp chất 9 theo sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 9:

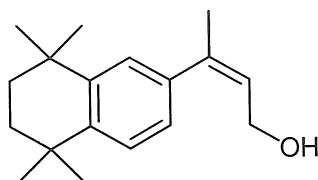


(Hợp chất 9),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

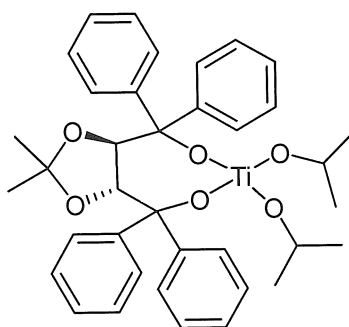
cho tiếp xúc hợp chất 8,



(Hợp chất 8),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với CH_2I_2 , Et_2Zn , và lượng chất xúc tác của hợp chất 39,



(Hợp chất 39),

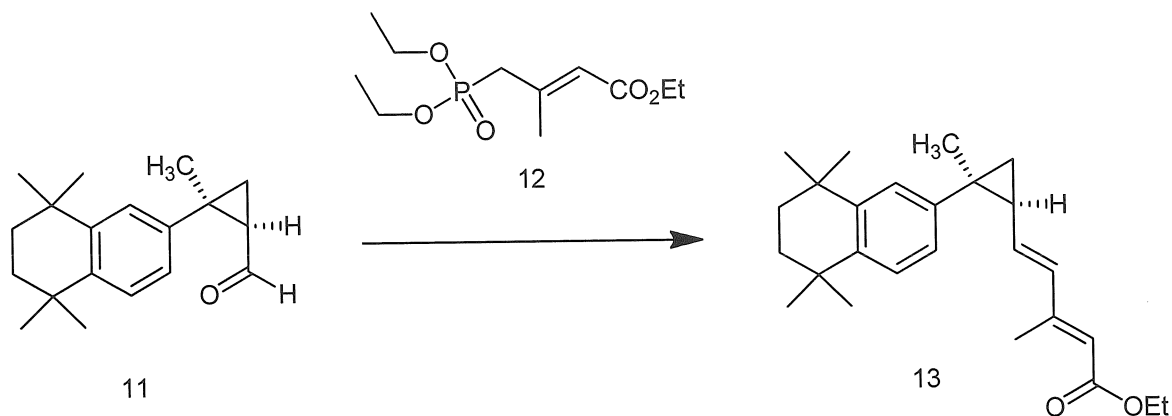
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất 9 hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra.

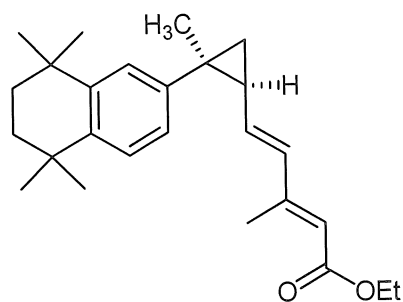
Theo một số phương án hợp chất 9 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất 9 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7 %, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với hợp chất 39 là khoảng 1,0:0,1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với CH_2I_2 là khoảng 1,0:(1,0-1,2). Theo một số phương án, tỷ lệ mol của hợp chất 8 với Et_2Zn là khoảng 1,0:(1,0-1,2).

Đã được tìm thấy rằng KO^tBu , rẻ hơn và dễ xử lý hơn chất phản ứng thay thế BuLi , phản ứng phối hợp với hợp chất 12 để chuyển hóa hợp chất 11 thành hợp chất 13 theo sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 13

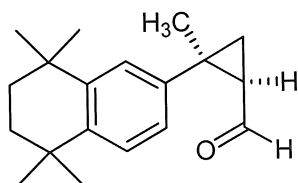


(Hợp chất 13)

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

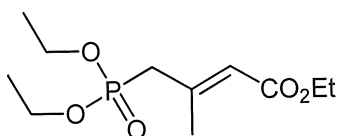
cho tiếp xúc hợp chất 11



(Hợp chất 11),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với kali *t*-butoxit và hợp chất 12,



(Hợp chất 12),

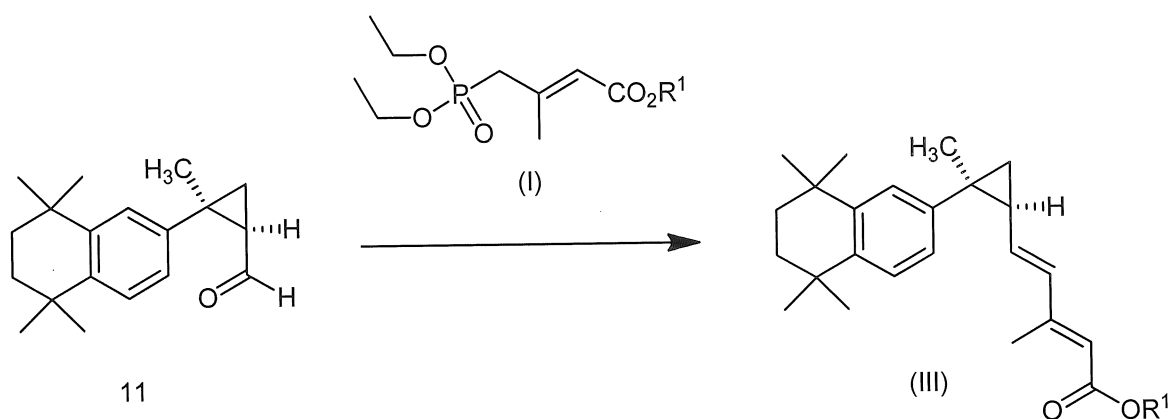
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất 13 hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra.

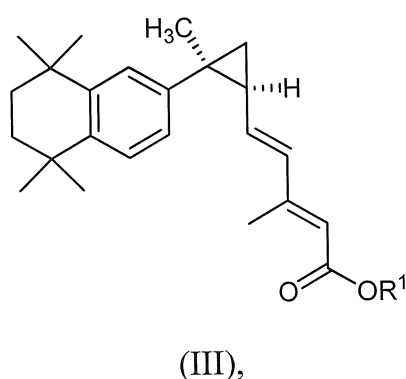
Theo một số phương án hợp chất 13 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất 13 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Hợp chất 13 sau đó có thể trải qua quá trình thủy phân khi tiếp xúc với KOH để tạo ra hợp chất A.

Tương tự, KOBu^t phản ứng phối hợp với hợp chất có công thức I để chuyển hóa hợp chất 11 thành hợp chất có công thức III theo sơ đồ sau đây.



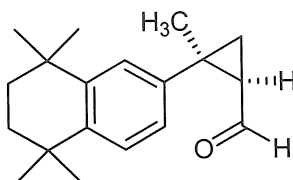
Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức III:



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

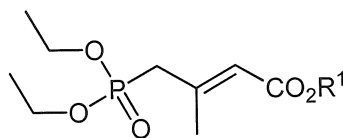
bao gồm:

cho tiếp xúc hợp chất 11,



(Hợp chất 11),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,
với kali *t*-butoxit và hợp chất có công thức I,



(I),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,
sao cho hợp chất có công thức III hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra,
trong đó R^1 là C_{1-20} -alkyl; C_{1-20} -alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$; C_{1-20} -alkenyl; C_{1-20} -alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$; C_{6-14} -aryl; hoặc C_{6-14} -aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$.

Theo một số phương án, R^1 là C_{4-20} -alkyl; C_{4-20} -alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$; C_{1-20} -alkenyl; C_{1-20} -alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$; C_{6-14} -aryl; or C_{6-14} -aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn

31

Theo một số phương án, R¹ là C₄₋₁₀-alkyl; C₄₋₁₀-alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, methyl, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —CCl₃, —O-methyl, —O-CH₂F, —O-CHF₂, —O-CF₃, —O-CH₂Cl, —O-CHCl₂, hoặc —O-CCl₃; C₁₋₁₀-alkenyl; C₁₋₁₀-alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, methyl, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —CCl₃, —O-methyl, —O-CH₂F, —O-CHF₂, —O-CF₃, —O-CH₂Cl, —O-CHCl₂, hoặc —O-CCl₃; C₆₋₁₀-aryl; hoặc C₆₋₁₀-aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, methyl, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —CCl₃, —O-methyl, —O-CH₂F, —O-CHF₂, —O-CF₃, —O-CH₂Cl, —O-CHCl₂, hoặc —O-CCl₃.

Theo một số phương án, R¹ là C₄₋₆-alkyl; C₄₋₆-alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —NH₂, —NH(C₁₋₃-alkyl), —N(C₁₋₃-alkyl)(C₁₋₃-alkyl), F, Cl, Br, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —CCl₃, —O-metyl, —O-CH₂F, —O-CHF₂, —O-CF₃, —O-CH₂Cl, —O-CHCl₂, hoặc —O-CCl₃; C₁₋₄-alkenyl; C₁₋₄-alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —NH₂, —NH(C₁₋₃-alkyl), —N(C₁₋₃-alkyl)(C₁₋₃-alkyl), F, Cl, Br, metyl, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —CCl₃, —O-metyl, —O-CH₂F, —O-CHF₂, —O-CF₃, —O-CH₂Cl, —O-CHCl₂, hoặc —O-CCl₃; phenyl; hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —NH₂, —NH(C₁₋₃-alkyl), —N(C₁₋₃-alkyl)(C₁₋₃-alkyl), F, Cl, Br, metyl, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —CCl₃, —O-metyl, —O-CH₂F, —O-CHF₂, —O-CF₃, —O-CH₂Cl, —O-CHCl₂, hoặc —O-CCl₃.

Theo một số phương án, R¹ là C₁₋₄-alkyl; hoặc C₁₋₄-alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —NH₂, —NH(C₁₋₃-alkyl), —N(C₁₋₃-alkyl)(C₁₋₃-alkyl), F, Cl, Br, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —CCl₃, —O-metyl, —O-CH₂F, —O-CHF₂, —O-CF₃, —O-CH₂Cl, —O-CHCl₂, hoặc —O-CCl₃.

Theo một số phương án, R¹ là C₁₋₄-alkenyl; hoặc C₁₋₄-alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —NH₂, —NH(C₁₋₃-alkyl), —N(C₁₋₃-alkyl)(C₁₋₃-alkyl), F, Cl, Br, metyl, —CH₂F, —CHF₂, —CF₃, —CH₂Cl, —CHCl₂, —

CCl_3 , $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl; hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$, F, Cl, Br, metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án, R^1 là $\text{C}_{4-6}\text{-alkyl}$; $\text{C}_{4-6}\text{-alkyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$; $\text{C}_{1-4}\text{-alkenyl}$; $\text{C}_{1-4}\text{-alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$; phenyl; hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án, R^1 là $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$; hoặc $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án, R^1 là $\text{C}_{1-4}\text{-alkenyl}$; hoặc $\text{C}_{1-4}\text{-alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl; hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-metyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án, R^1 là $\text{C}_{4-20}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-20}\text{-alkenyl}$, hoặc $\text{C}_{6-14}\text{-aryl}$.

Theo một số phương án, R^1 là $\text{C}_{1-20}\text{-alkenyl}$ hoặc $\text{C}_{6-14}\text{-aryl}$.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-10} -alkenyl hoặc C_{6-10} -aryl.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-10} -alkenyl hoặc phenyl.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-10} -alkyl.

Theo một số phương án, R^1 là C_{1-6} -alkyl.

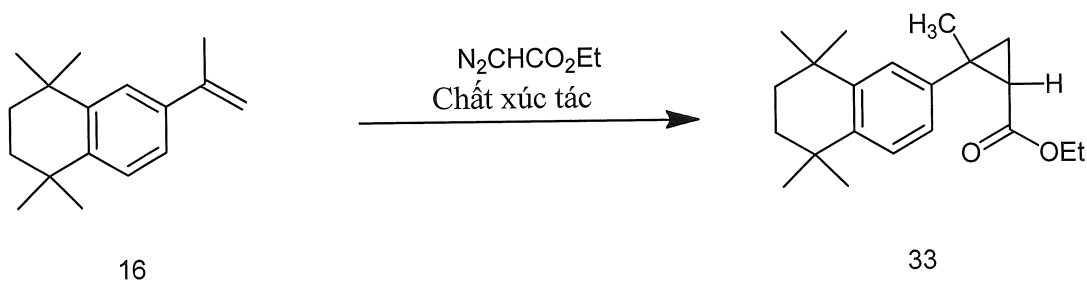
Theo một số phương án, R^1 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, hoặc tert-butyl.

Theo một số phương án hợp chất có công thức (III) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất có công thức (III) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

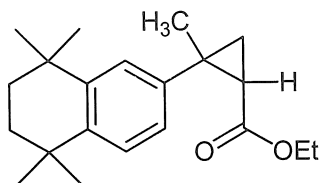
Hợp chất có công thức III sau đó có thể trải qua quá trình thủy phân khi tiếp xúc với KOH để tạo ra hợp chất A.

Theo một số phương án hợp chất A có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất A có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 16 với hợp chất 17 và chất xúc tác sản xuất hợp chất 33 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 33:

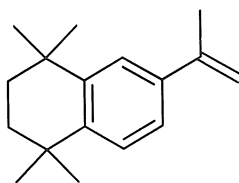


(Hợp chất 33),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

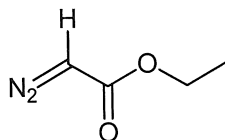
cho tiếp xúc hợp chất 16,



(Hợp chất 16),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với chất xúc tác và hợp chất 17,



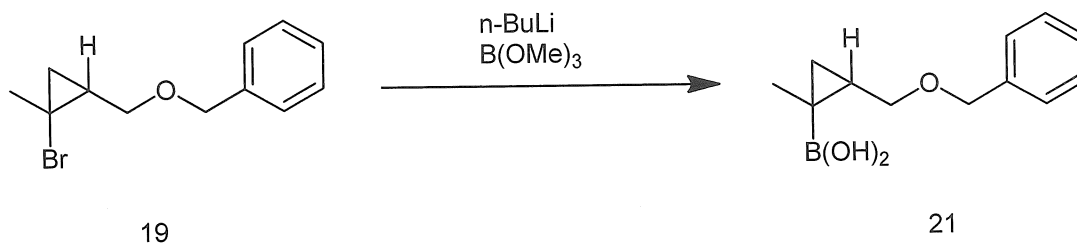
(Hợp chất 17),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

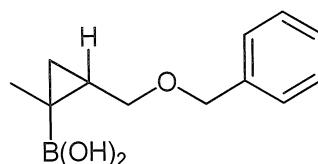
sao cho hợp chất 33 hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra.

Theo một số phương án hợp chất 33 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất 33 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 19 với n-BuLi và B(OMe)₃ sản xuất hợp chất 21 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 21:

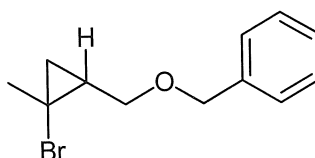


(Hợp chất 21),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

cho tiếp xúc hợp chất 19,



(Hợp chất 19),

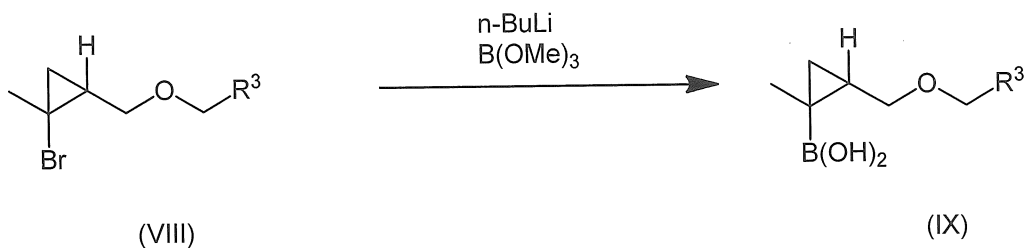
hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với n-BuLi hoặc *t*-BuLi, và B(OMe)₃,

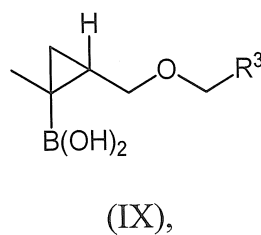
sao cho hợp chất 21 hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra.

Theo một số phương án hợp chất 21 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất 21 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Tương tự, việc cho tiếp xúc hợp chất có công thức VIII với n-BuLi và B(OMe)₃ sản xuất hợp chất công thức IX như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



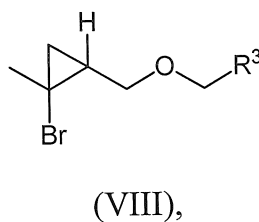
Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức IX:



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

cho tiếp xúc hợp chất có công thức VIII,



hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với *n*-BuLi hoặc *t*-BuLi, và B(OMe)₃,

sao cho hợp chất có công thức IX hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra, trong đó R³ là aryl, hoặc aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, hoặc —O-(C₁₋₁₀-alkyl).

Theo một số phương án, R³ là C₆₋₁₄-aryl, hoặc C₆₋₁₄-aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, —O-(C₁₋₁₀-alkyl), hoặc —O-(C₁₋₁₀-haloalkyl).

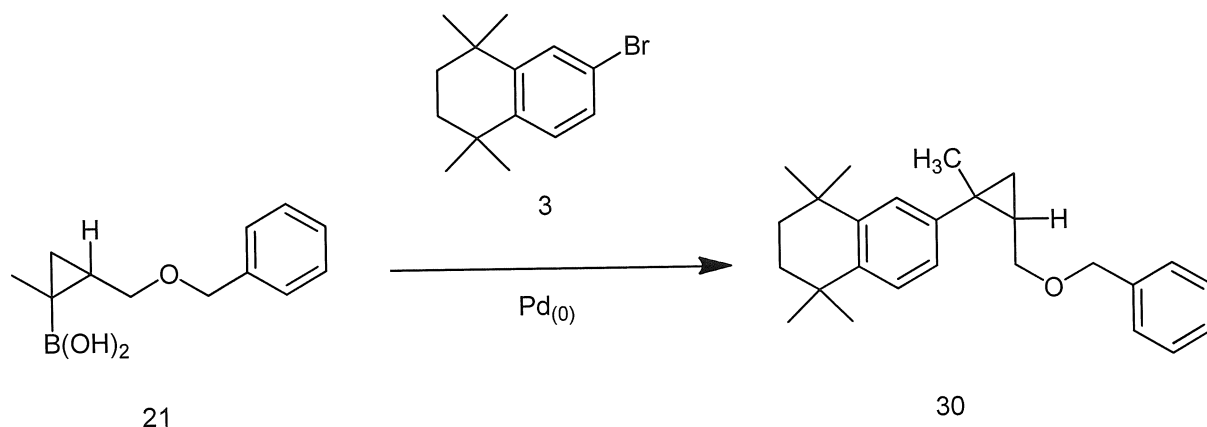
Theo một số phương án, R³ là phenyl, hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, —O-(C₁₋₁₀-alkyl), hoặc —O-(C₁₋₁₀-haloalkyl).

Theo một số phương án, R^3 là phenyl, hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-haloalkyl})$.

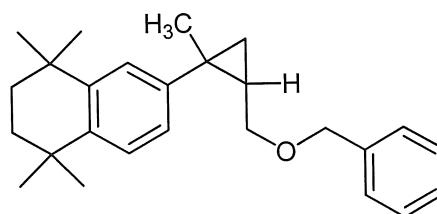
Theo một số phương án, R^3 là phenyl, hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, methyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-methyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án hợp chất có công thức (IX) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất có công thức (IX) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 21 với hợp chất 3 và $\text{Pd}_{(0)}$ sản xuất hợp chất 30 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 30:

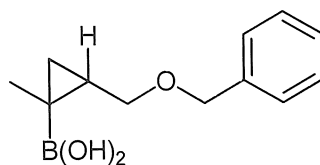


(Hợp chất 30),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

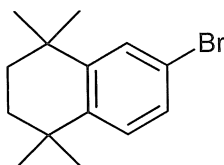
cho tiếp xúc hợp chất 21,



(Hợp chất 21),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với Pd₍₀₎ và hợp chất 3,



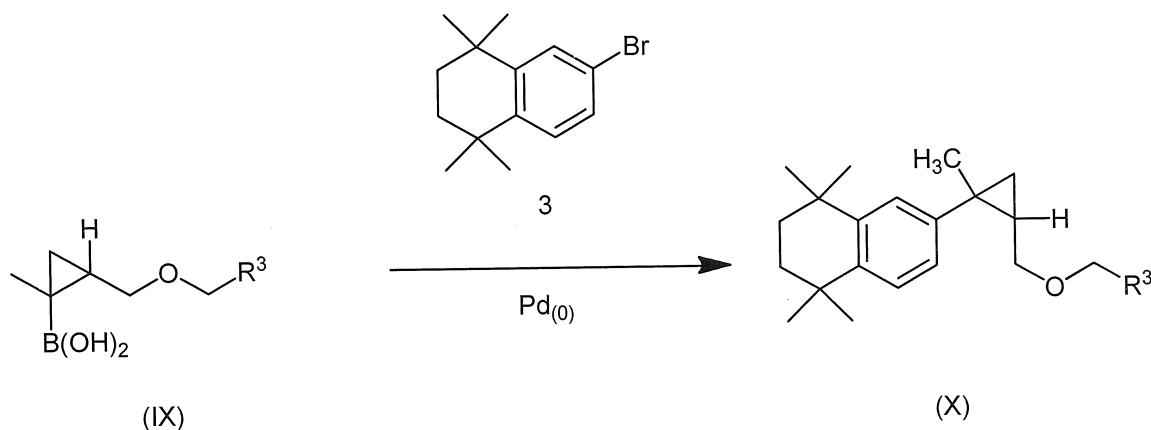
(Hợp chất 3),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

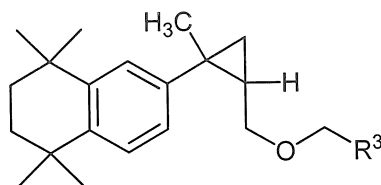
sao cho hợp chất 30 hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra.

Theo một số phương án hợp chất 30 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất 30 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Tương tự, việc cho tiếp xúc hợp chất có công thức IX với hợp chất 3 và Pd₍₀₎ sản xuất hợp chất có công thức X như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức X

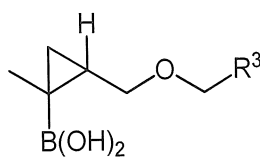


(X),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

bao gồm:

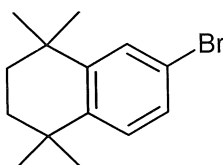
cho tiếp xúc hợp chất có công thức IX,



(IX),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

với Pd₍₀₎ và hợp chất 3,



(Hợp chất 3),

hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất có công thức X hoặc muối, hydrat, hoặc solvat của nó được tạo ra,

trong đó R³ là aryl, hoặc aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, hoặc —O-(C₁₋₁₀-alkyl).

Theo một số phương án, R³ là C₆₋₁₄-aryl, hoặc C₆₋₁₄-aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, —O-(C₁₋₁₀-alkyl), hoặc —O-(C₁₋₁₀-haloalkyl).

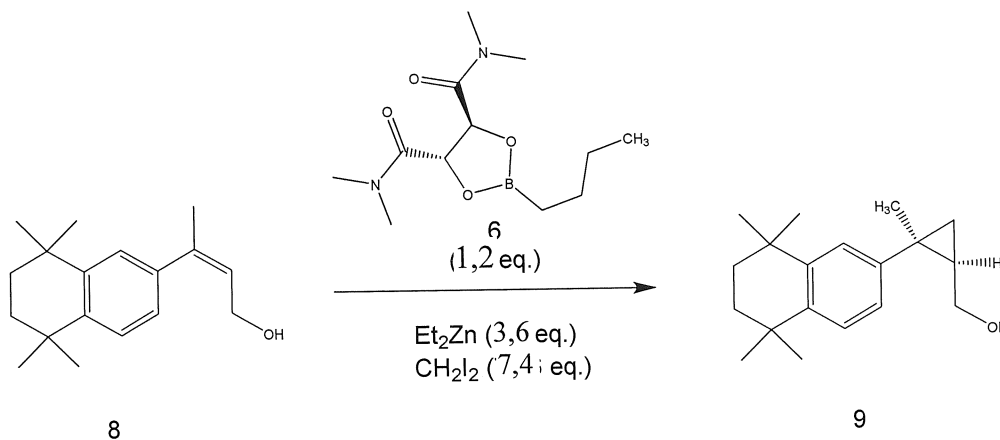
Theo một số phương án, R³ là phenyl, hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, —O-(C₁₋₁₀-alkyl), hoặc —O-(C₁₋₁₀-haloalkyl).

Theo một số phương án, R^3 là phenyl, hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-\text{OH}$, halogen, $-\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{-haloalkyl}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$, hoặc $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-haloalkyl})$.

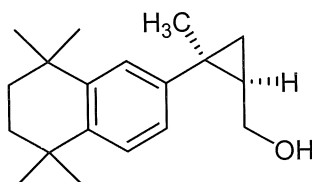
Theo một số phương án, R^3 là phenyl, hoặc phenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ F, Cl, Br, methyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{O-methyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-CHF}_2$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-CHCl}_2$, hoặc $-\text{O-CCl}_3$.

Theo một số phương án hợp chất có công thức (X) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98 %, hoặc 99 %). Theo một số phương án hợp chất có công thức (X) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 8 với hợp chất 6 sản xuất hợp chất 9 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):

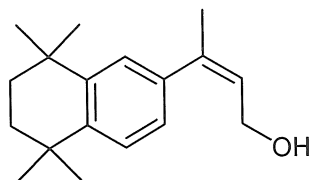


(XI),

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

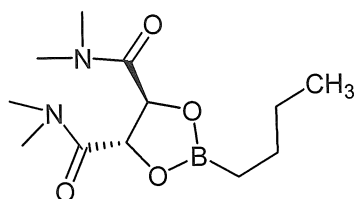
(i) cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIII),



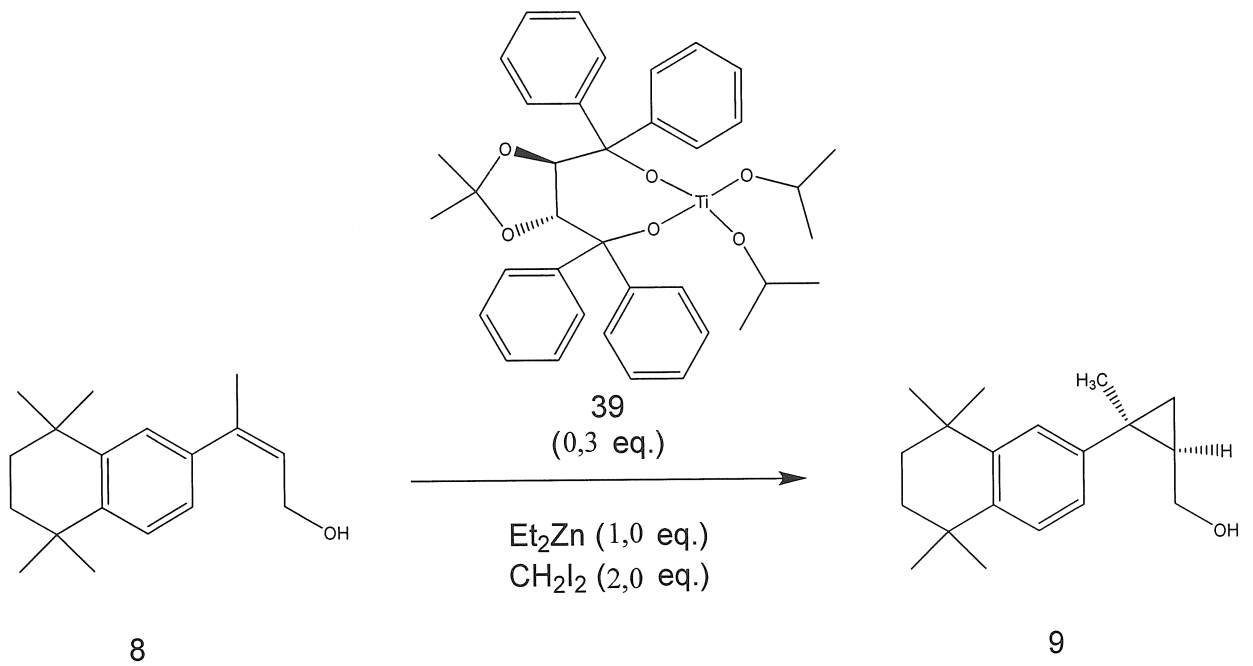
(XIII),

hoặc solvat của nó,

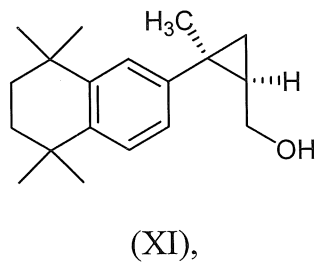
trong dung dịch khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn ; và

(ii) sau đó, cho tiếp xúc dung dịch ở bước (i) với H_2O_2 , sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế, trong đó hợp chất có công thức (XI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 80,0%.

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 8 với lượng chất xúc tác của hợp chất 41 (hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó) sản xuất hợp chất 9 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



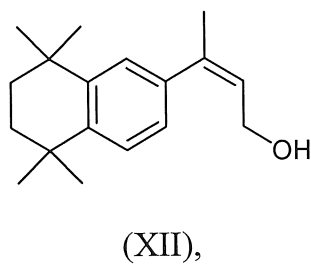
Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):



hoặc solvat của nó,

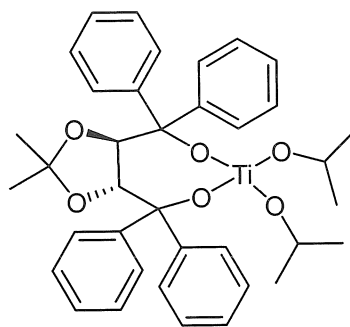
bao gồm:

cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



(XIV),

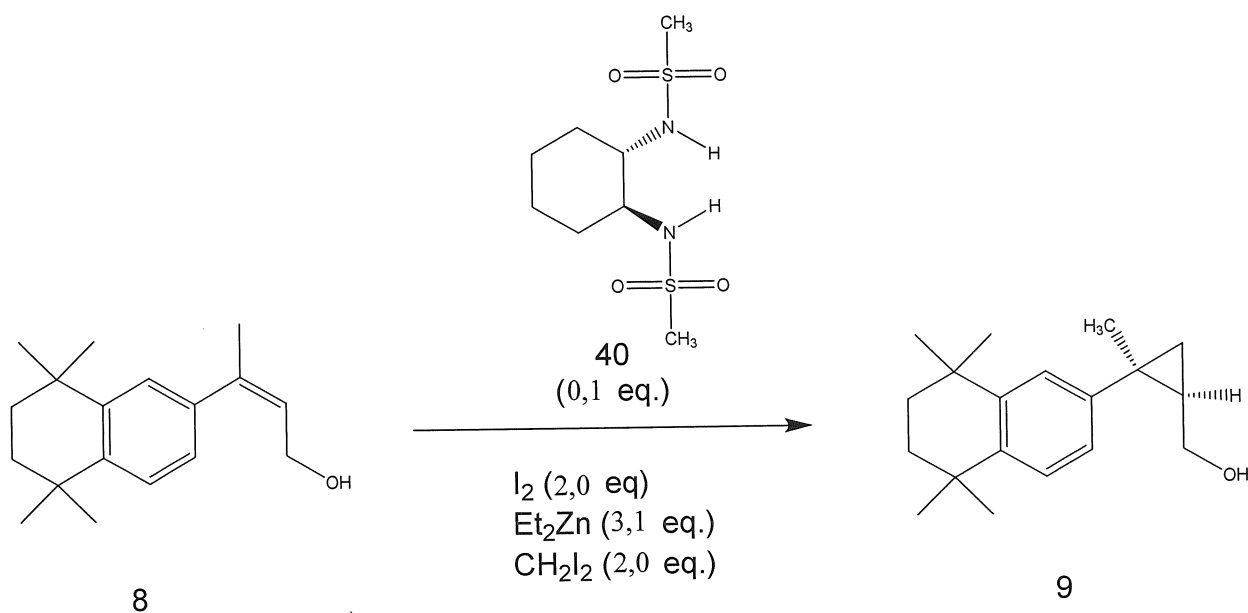
hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và dialkyl kẽm sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế.

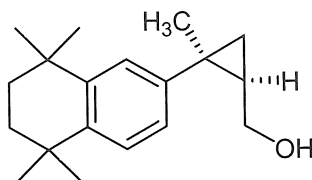
Theo một số phương án, dialkyl kẽm là ZnEt_2 .

Theo một số phương án hợp chất có công thức (XI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất có công thức (XI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 8 với lượng chất xúc tác của hợp chất 40 (hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó) sản xuất hợp chất 9 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):

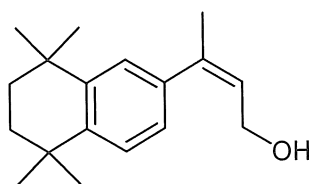


(XI),

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

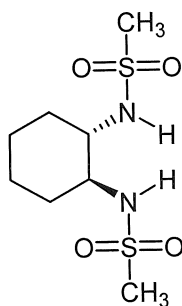
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



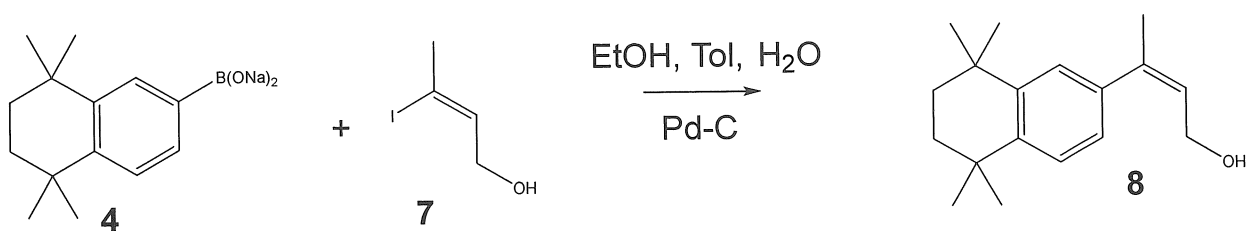
(XV),

hoặc solvat của nó,

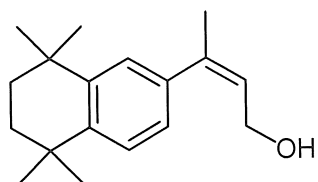
khi có mặt CH_2I_2 tại khoảng 0°C sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol của công thức (XII) với công thức (XV) nằm trong khoảng từ khoảng 1,0:0,05 đến khoảng 1,0:0,3. Theo một số phương án, tỷ lệ mol của công thức (XII) với công thức (XV) là khoảng 1,0:0,1.

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 4 với hợp chất 7 sản xuất hợp chất 8 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XII):

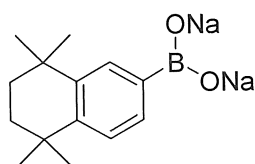


(XII),

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

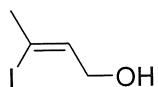
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XVI),



(XVI),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XVII),



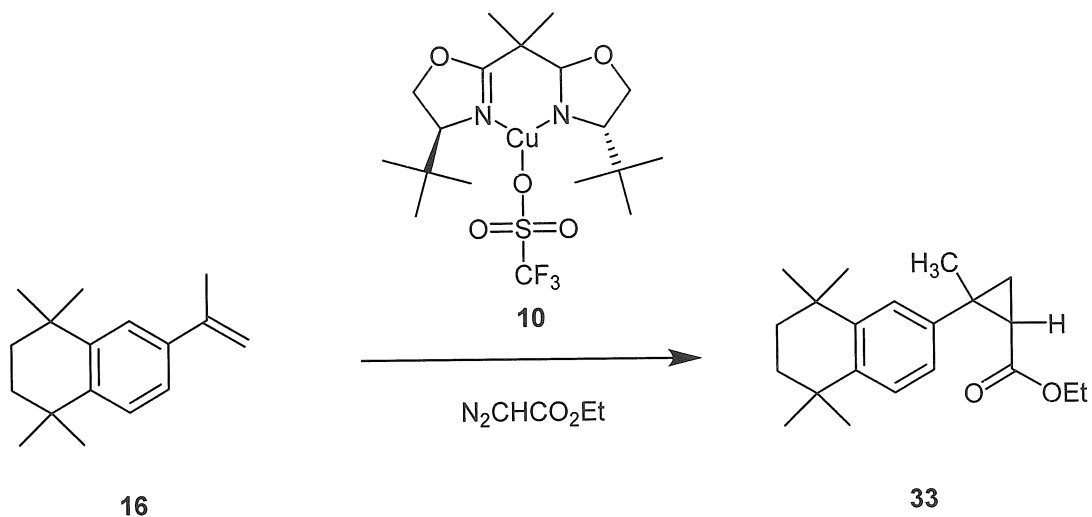
(XVII),

hoặc solvat của nó,

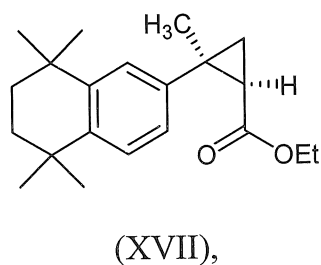
khi có mặt Pd/C và bazơ, sao cho hợp chất có công thức (XII) hoặc solvat của nó được điều chế.

Theo một số phương án bazơ là K_2CO_3 .

Đã được tìm thấy rằng việc cho tiếp xúc hợp chất 16 với hợp chất 10 sản xuất hợp chất 33 như được thể hiện ở sơ đồ sau đây.



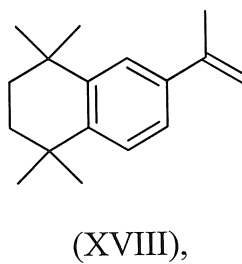
Vì vậy, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVII):



hoặc solvat của nó,

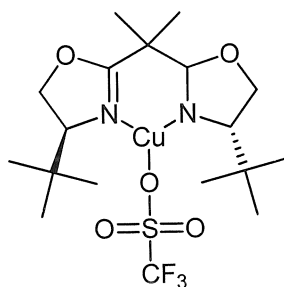
bao gồm:

cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XVIII),



hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIX) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



(XIX),

hoặc solvat của nó,

khi có mặt $\text{N}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ sao cho hợp chất có công thức (XVII) hoặc solvat của nó được điều chế.

Theo một số phương án hợp chất có công thức (XVII) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất có công thức (XVII) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

Theo một số phương án, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này được thực hiện khi có mặt dung môi hoặc hỗn hợp dung môi (ví dụ, ít nhất là một dung môi, ví dụ, một dung môi, hai dung môi, ba dung môi, hoặc bốn hoặc nhiều dung môi).

Theo một số phương án, dung môi là dung môi không phân cực hoặc dung môi không có nước phân cực, dung môi có nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dung môi là axetonitril, clorofom, diclometan, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, etanol, etyl ete, $\text{H}^+_{(\text{aq})}$ (ví dụ, $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, $\text{HBr}_{(\text{aq})}$, $\text{HOOAc}_{(\text{aq})}$, v.v.), heptan, hexan, isopropanol, metanol, metyl tert-butyl ete, 2-metyl-tetrahydrofuran, $(\text{OH})^-_{(\text{aq})}$ (ví dụ, $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$, $\text{KOH}_{(\text{aq})}$, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}_{(\text{aq})}$, v.v.), tetrahydrofuran, toluen, nước,

Theo một số phương án, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này được thực hiện khi có mặt sàng dưới dạng tác nhân khử nước (ví dụ, sàng 4Å hoặc sàng 3Å).

Theo một số phương án, hợp chất A được điều chế như được thể hiện trên Fig. 1. Như có thể rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, một số công thức nhất định được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thể cho một số hợp chất trung gian nhất định của sơ đồ được thể hiện trên Fig. 1 để đến quy trình thay thế điều chế hợp chất A.

Theo một số phương án, hợp chất A được điều chế như được thể hiện trên Fig. 2. Như có thể rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, một số công thức nhất định được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thể cho một số hợp

chất trung gian nhất định của sơ đồ được thể hiện trên Fig. 2 để đến quy trình thay thế điều chế hợp chất A.

Theo một số phương án, hợp chất A được điều chế như được thể hiện trên Fig. 3. Như có thể rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, một số công thức nhất định được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thể cho một số hợp chất trung gian nhất định của sơ đồ được thể hiện trên Fig. 3 để đến quy trình thay thế điều chế hợp chất A.

Theo một số phương án, hợp chất A được điều chế như được thể hiện trên Fig. 4. Như có thể rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, một số công thức nhất định được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thể cho một số hợp chất trung gian nhất định của sơ đồ được thể hiện trên Fig. 4 để đến quy trình thay thế điều chế hợp chất A.

Theo một số phương án, hợp chất A được điều chế như được thể hiện trên Fig. 5. Như có thể rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, một số công thức nhất định được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thể cho một số hợp chất trung gian nhất định của sơ đồ được thể hiện trên Fig. 5 để đến quy trình thay thế điều chế hợp chất A.

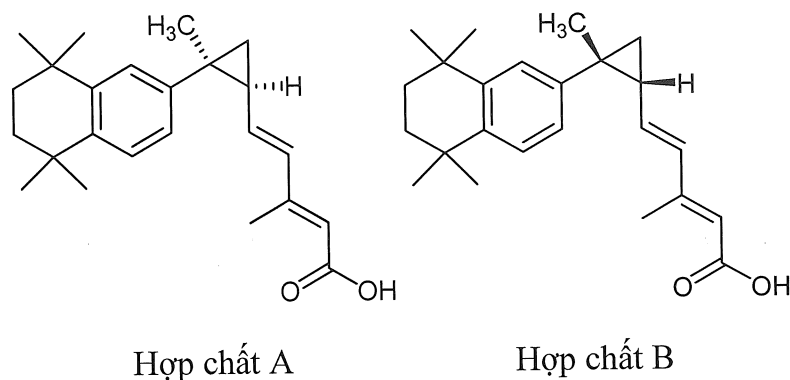
Theo một số phương án, hợp chất A được điều chế như được thể hiện trên Fig. 6. Như có thể rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, một số công thức nhất định được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thể cho một số hợp chất trung gian nhất định của sơ đồ được thể hiện trên Fig. 6 để đến quy trình thay thế điều chế hợp chất A.

Phương pháp

Chất chủ vận RXR có hoạt động đa dạng trong việc điều hòa sự phát triển và biệt hóa của tế bào. Hợp chất A là chất chủ vận chọn lọc RXR mà đã được tìm thấy là hữu dụng để điều trị một vài nhóm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm bệnh ung thư, rối loạn hệ thần kinh, rối loạn cơ, bệnh hủy myelin, và bệnh tự miễn. Tác dụng cải thiện và hiệp đồng đã thu được cũng bằng cách sử dụng hormon tuyến giáp.

Là chất chủ vận RXR chọn lọc hợp chất A hoạt hóa thụ thể homo và dị vòng tại nồng độ thấp hơn đáng kể so với nó kích hoạt thụ thể axit retinoic (RAR). Điều này quan

trọng bởi vì sự hoạt hóa RAR có thể mang lại tác dụng phụ không mong muốn và độc hại và có khả năng chống lại tác dụng có lợi phát sinh từ hoạt tính chất chủ vận RXR. Như được thấy ở bảng 2 và bảng 3 hợp chất A hoạt hóa RXR đến tối đa 90% (EC₉₀) tại nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 nM, phụ thuộc vào kiểu phụ thụ thể, nhưng chỉ gây ra hoạt hóa tối thiểu (10%) (EC₁₀) RAR khi nồng độ cao hơn đáng kể là 200-300 nM, phụ thuộc vào kiểu phụ thụ thể. Hợp chất A là chất chủ vận RXR đặc hiệu và có hiệu lực có ái lực liên kết nanomol với RXR, trong khi đó hợp chất B là chất chủ vận RXT có hiệu lực ít hơn đáng kể với hoạt tính RAR đáng kể (xem bảng 4). Sự hoạt hóa RAR đã được thể hiện là nguy hiểm cho sự sống sót của tế bào thần kinh dopaminergic, tế bào thần kinh đang chết ở bệnh Parkinson. Ngoài ra, sự hoạt hóa RAR có thể chống lại tác dụng có lợi của sự hoạt hóa RXR để điều trị bệnh ung thư.



Bảng 2. Các giá trị RXR EC₉₀ và RAR EC₁₀ của hợp chất A.

RXR EC ₉₀ (nM)			RAR EC ₁₀ (nM)		
α	β	γ	α	β	γ
0,1	1	0,1	300	200	200

Bảng 3. Tỷ lệ của RXR EC₉₀ với RAR EC₁₀ cho hợp chất A.

Tỷ lệ RXR EC ₉₀ :RAR EC ₁₀			
α	β	γ	Trung bình
3000	200	2000	1730

Bảng 4. Hoạt tính RXR và RAR của hợp chất A và hợp chất B.

Hợp chất số	RAR α nM		RAR β nM		RAR γ nM	
	EC ₅₀	Kd	EC ₅₀	Kd	EC ₅₀	Kd
Hợp chất A	NA	>30K	NA	>30K	NA	>30K
Hợp chất B	>500	5750	>500	6200	>500	>10K
Hợp chất số	RXR α nM		RXR β nM		RXR γ nM	
	EC ₅₀	Kd	EC ₅₀	Kd	EC ₅₀	Kd
Hợp chất A	0,2	0,4	0,8	3,6	0,08	3,8
Hợp chất B	>500	60	>500	210	>500	180

Liều dùng qua đường miệng 20 mg/m² không vượt quá nồng độ toàn thân 200 nM và liều dùng qua đường miệng khoảng 0,014mg/m² có thể sản xuất nồng độ toàn thân tạm thời khoảng 0,1 nM. Vì vậy một số phương án đòi hỏi liều trong khoảng từ 0,014 đến 20 mg/m². Liều qua mũi có thể thấp hơn 10 lần.

Chất chủ vận RXR điều hòa biểu hiện gen dẫn đến sự ức chế sinh trưởng hoặc thoái lui của một số bệnh ung thư. Hợp chất A thể hiện hoạt tính kháng nhiều loại bệnh ung thư *in vitro* hoặc ở mẫu động vật, bao gồm bệnh ung thư máu như bệnh bạch cầu, và u lympho tế bào T ở da, bệnh ung thư phổi (tế bào nhỏ và tế bào không nhỏ), bệnh ung thư vú (thụ thể estrogen dương tính và âm tính), bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tụy, và bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Sự mô tả thêm về sử dụng hợp chất A để điều trị bệnh ung thư có thể được tìm thấy ở USP N 8,101,662, *Treatment of Cancer with Specific RXR Agonists*, và WO2017/075612 *Treatment of Cancer with Combination of Agonists RXR and Thyroid Hormone*, mỗi tài liệu được kết hợp bằng cách viện dẫn toàn bộ sử dụng mà nó đề xuất.

Hợp chất A cũng được tìm thấy có tác dụng điều hòa miễn dịch, đặc biệt là điều chỉnh tỷ lệ Th17/Treg ủng hộ tế bào Treg dẫn đến làm giảm các phản ứng miễn dịch và viêm. Ngoài ra hợp chất A đã được tìm thấy là có tác dụng bảo vệ thần kinh và tăng cường biệt hóa tế bào ít nhánh và tái tạo myelin. Vì vậy hợp chất A có thể hữu dụng để điều trị nhiều bệnh với thành phần thoái hóa thần kinh và/hoặc tự miễn bao gồm rối loạn

cơ và hệ thần kinh. Các bệnh làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất A bao gồm bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, tâm thần phân liệt, xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương thiếu máu cục bộ, tổn thương do chấn thương, rối loạn trầm cảm, hoặc thoái hóa thần kinh do tuổi tác. Theo một số phương án liều lượng thích hợp nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg/ngày. Theo các phương án khác liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 mg/kg/ngày hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3 mg/kg/ngày. Sự mô tả thêm việc sử dụng hợp chất A để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh và tự miễn có thể được tìm thấy ở: USPN 10,034,854, *Autoimmune Disorder Treatment using RXR Agonists*; USPPN 2015-0038585, *Treatment of Diseases by Concurrently Eliciting Remyelination Effects and Immunomodulatory Effects Using Selective RXR Agonists*; USPN 9,877,941, *Treatment of Nervous System Disorders Using Combinations of RXR Agonists and Thyroid Hormones*; WO2017/155577, *Treatment of Autoimmune Diseases with Combinations of RXR Agonists and Thyroid Hormones*; WO2017/155578, *Treatment of Muscular Disorders with Combinations of RXR Agonists and Thyroid Hormones*; mỗi tài liệu được kết hợp bằng cách viện dẫn toàn bộ việc sử dụng mà nó đề xuất.

Vì vậy, theo một số phương án sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng tác dụng của hợp chất 38, hoặc muối được dụng của nó, trong đó: hợp chất 38 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A, ít nhất là khoảng 98,0%; và hợp chất được điều chế bằng quy trình tổng hợp, và quy trình tổng hợp bao gồm quy trình điều chế hợp chất trung gian như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất trung gian có công thức (XIa). Theo một số phương án, công thức (XIa) được điều chế bằng quy trình được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm, sử dụng cho đối tượng cần điều trị hợp chất (tức là, chất chủ vận RXR, ví dụ, hợp chất 38 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98% (ví dụ, ít nhất là khoảng 99,0%, ví dụ, ít nhất là khoảng 99,5%) của hợp chất A, hợp chất A có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98% (ví dụ, ít nhất là khoảng 99,0%, ví dụ, ít nhất là khoảng 99,5%), chế phẩm của nó, hoặc dược phẩm của nó), với liều có tác dụng chữa bệnh nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 20 mg/m²/ngày.

Theo một số phương án, liều có tác dụng chữa bệnh của chất chủ vận RXR là liều dưới ngưỡng hoạt hóa thụ thể axit retinoic (RAR) và với hoặc trên liều tác dụng RXR.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh máu ác tính, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư ruột kết, hoặc bệnh ung thư cổ tử cung.

Theo một số phương án, việc điều trị còn bao gồm sử dụng hormon tuyến giáp cho đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị rối loạn hệ thần kinh, rối loạn cơ, bệnh hủy myelin, hoặc bệnh tự miễn ở đối tượng cần điều trị, bao gồm, sử dụng cho đối tượng lượng tác dụng chữa bệnh của hợp chất (tức là, chất chủ vận RXR, ví dụ, hợp chất 38 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98% (ví dụ, ít nhất là khoảng 99,0%, ví dụ, ít nhất là khoảng 99,5%) của hợp chất A, hợp chất A có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98% (ví dụ, ít nhất là khoảng 99,0%, ví dụ, ít nhất là khoảng 99,5%), chế phẩm của nó, hoặc dược phẩm của nó), trong đó lượng tác dụng chữa bệnh nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg/ngày đến khoảng 100 mg/kg/ngày.

Theo một số phương án, rối loạn hệ thần kinh là bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, tâm thần phân liệt, xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương thiếu máu cục bộ, tổn thương do chấn thương, rối loạn trầm cảm, hoặc thoái hóa thần kinh do tuổi tác.

Theo một số phương án, việc điều trị còn bao gồm sử dụng hormon tuyến giáp.

Theo một số phương án, lượng tác dụng chữa bệnh nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/kg/ngày đến khoảng 0,2 mg/kg/ngày.

Theo một số phương án, lượng tác dụng chữa bệnh nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/kg/ngày đến khoảng 3,0 mg/kg/ngày.

Theo một số phương án, chất chủ vận RXR được dùng với liều có tác dụng chữa bệnh, trong đó liều này dưới ngưỡng hoạt hóa thụ thể axit retinoic (RAR) và với hoặc trên liều tác dụng RXR.

Theo một số phương án, chất chủ vận RXR có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A mà về cơ bản loại trừ, hoặc làm giảm đến mức không phát hiện được, hoạt hóa RAR bằng chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A (ví dụ, hợp chất B).

Bộ kit và vật phẩm sản xuất

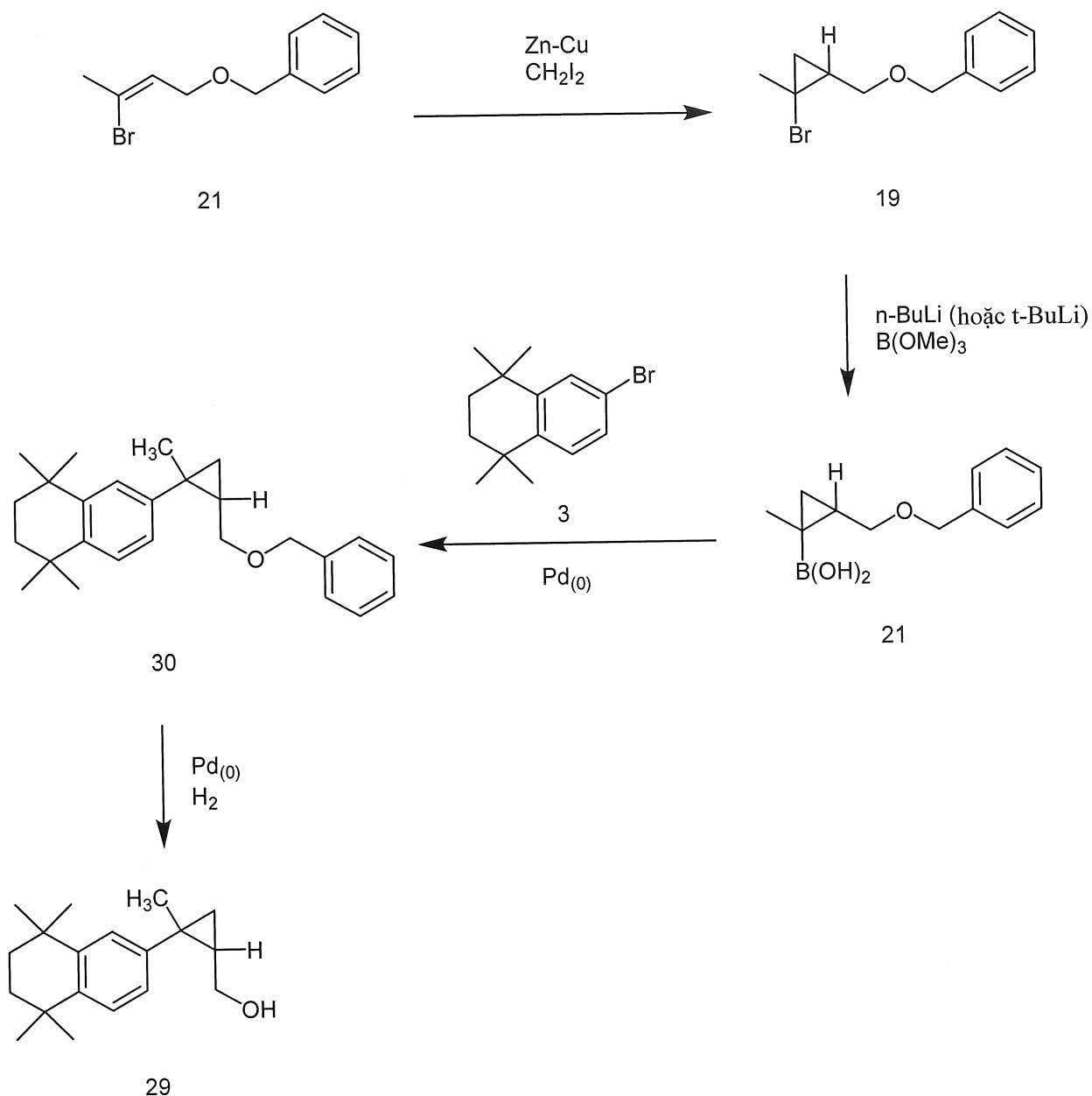
Sáng chế cũng đề xuất bộ kit, chứa hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất vật phẩm sản xuất, bao gồm hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, bộ kit hoặc vật phẩm sản xuất còn bao gồm hướng dẫn sử dụng nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 29



Hợp chất 18 (1 eq) trong THF khô hoặc ete khô (10 mL), xử lý bằng cặp đôi Zn-Cu (1–3 eq) hoặc chất phản ứng tương tự khi có mặt diiodometan (1–3 eq) và được

khuấy ở nhiệt độ thích hợp trong một vài giờ và phản ứng được dừng bằng nước. Hỗn hợp Zn-Cu rắn được lọc ra, và lớp hữu cơ được tách và dung môi được loại bỏ. Sản phẩm thô được tinh chế, quá trình này cho sản phẩm xyclopropyl 19.

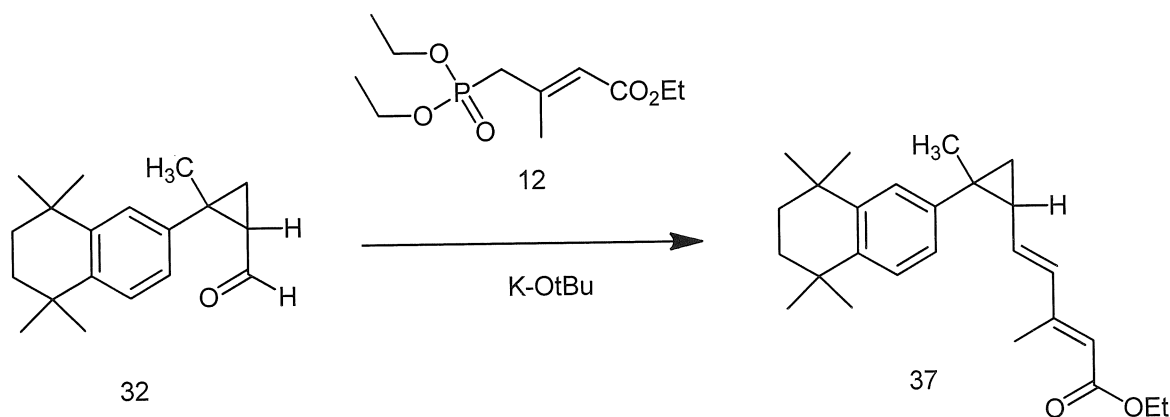
Sản phẩm xyclopropyl 19 (1 eq) trong THF khan (10 mL) phản ứng với n-BuLi hoặc sec-BuLi hoặc t-BuLi ở nhiệt độ thích hợp và trong khoảng thời gian thích hợp được khuấy sau đó xử lý bằng trimetyl borat hoặc chất phản ứng borat tương tự tiếp theo là dừng phản ứng bằng axit loãng tiếp theo là phản ứng với NaOH_(aq) cho sản phẩm borat 21.

Hợp chất borat 21 (1 eq) trong DME hoặc THF (10 mL) và một số MeOH khi có mặt hợp chất bromotetralin 3 (1 eq) khi có mặt Pd(PPh₃)₄ (lượng xúc tác) và 1 eq K₂CO₃ và được gia nhiệt trong thời gian thích hợp và ở nhiệt độ thích hợp trong khoảng thời gian thích hợp cho hợp chất xyclopropyl-tetralin thô 30. Phản ứng thô được tách bằng etylaxetat và được sấy khô và tinh chế tạo ra hợp chất 30.

Hợp chất 30 (1 eq) phản ứng với Pd-C (lượng xúc tác) trong etyl axetat hoặc MeOH (10 mL) trong môi trường hydro ở áp suất phù hợp tạo ra rượu xyclopropyl 29. Chất rắn Pd-C được lọc ra cùng với loại bỏ dung môi tiếp theo là tinh chế tạo ra rượu xyclopropyl 29.

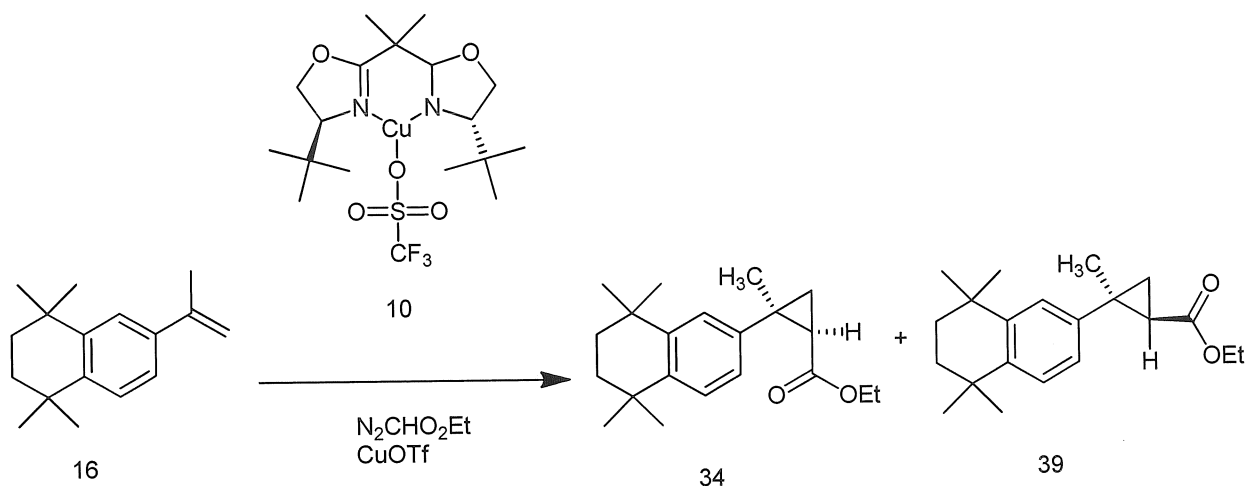
Như có thể rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, một số công thức nhất định được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thể cho một số hợp chất trung gian nhất định của sơ đồ được thể hiện ở ví dụ 1 để đến quy trình thay thế điều chế hợp chất 29.

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 37



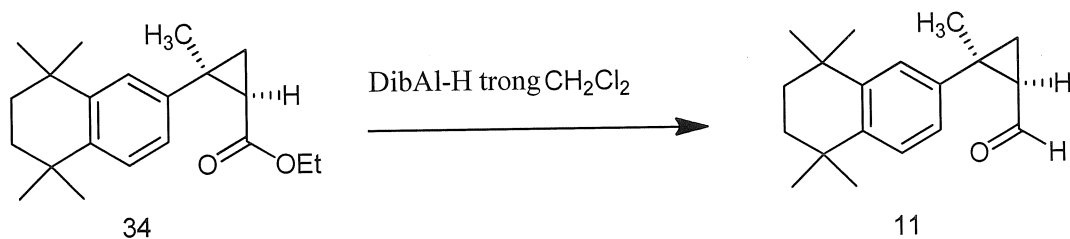
Hợp chất 12 (1,1 eq) trong THF ở nhiệt độ thích hợp được xử lý bằng K⁺Ot-Bu (1,1 eq) trong môi trường trơ (nitơ hoặc argon) trong thời gian thích hợp. Sau đó bổ sung vào hỗn hợp này hợp chất 32 (1 eq) trong THF hoặc dung môi ete, ở nhiệt độ thích hợp và được khuấy trong thời gian thích hợp, tiếp theo là dừng phản ứng bằng nước và tách bằng ethyl axetat. Lớp ethyl axetat được sấy và tinh chế tạo ra sản phẩm 37.

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 34



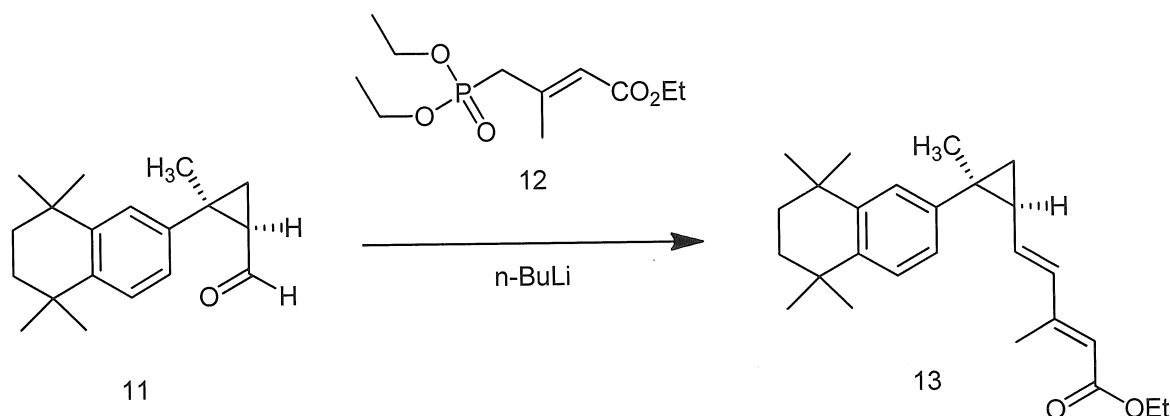
Bổ sung vào huyền phù của đồng triflat (CuOTf, 6,8 mg, 0,027 mmol) dung dịch chất xúc tác không đối xứng (8,1 mg, 0,028 mmol) trong clorofom (9 mL) để tạo thành hợp chất chất xúc tác không đối xứng 10. Sau một giờ dung dịch được đưa qua ống thông, có gai và ống nối ngoài đóng gói bằng bông thủy tinh. Bổ sung vào hỗn hợp này hợp chất 16 (3,19 g, 14 mmol) và N₂CHCO₂Et (309 mg, 2,71 mmol) trong clorofom khan (10 mL) từ từ (trong khoảng thời gian là 1,5 giờ). Sau 14 giờ hỗn hợp is được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel. Hợp chất mong muốn 34 được phân lập bằng sắc ký không đối xứng hoặc MPLC (Masamune et al Tet. Letts. 1990, 31, 6005; Evans et al J. A. C. S. 1991, 113, 726; Masamune et al Tet. Letts. 1991, 32, 7373).

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 11



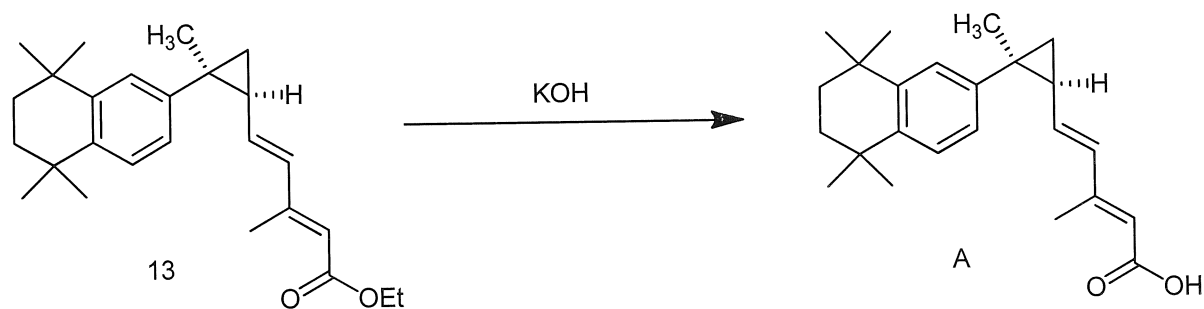
Bổ sung vào dung dịch lạnh (-78°C) của hợp chất 34 (312 mg, 1 mmol) trong diclometan khan (6 mL) diisobutylaluminium hydrit trong diclometan (dung dịch 1 M, 1,1 mL) từ từ (trong 5 min). Phản ứng lạnh được khuấy trong 4 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (1 mL), được pha loãng bằng diclometan (10 mL), được rửa với dung dịch aq. HCl hoặc NaHCO_3 pha loãng (5%) (5 mL), được sấy khô và dung môi được chưng cất. Hợp chất 11 được phân lập và được sử dụng ở bước tiếp theo.

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 13



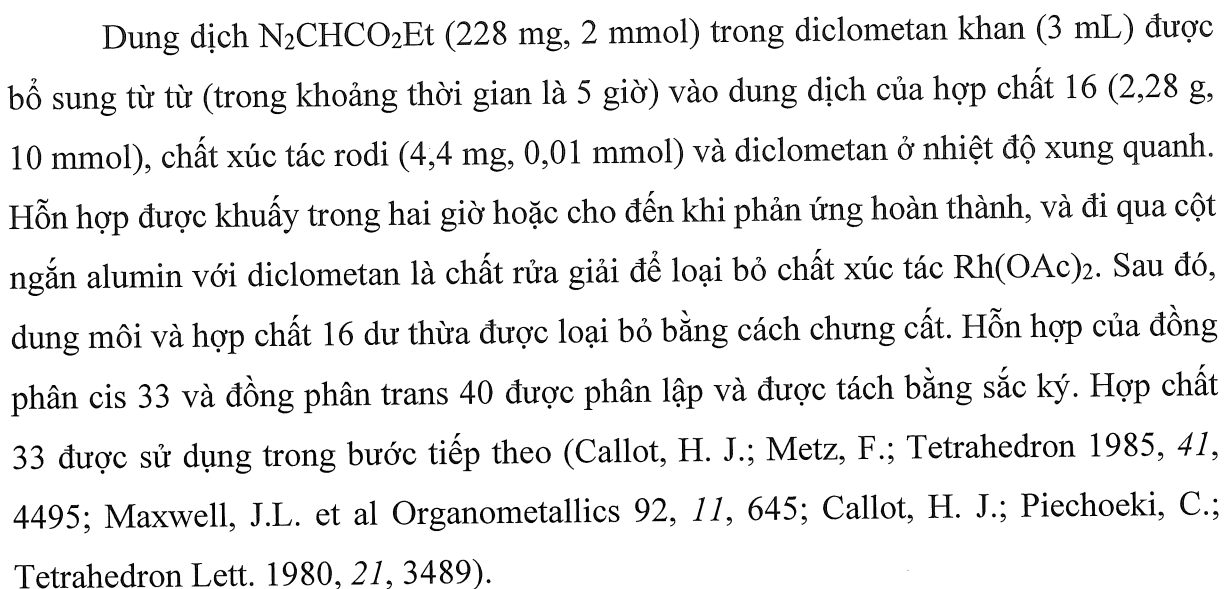
Bổ sung vào dung dịch lạnh (-78°C) của hợp chất 12 (290 mg, 1,1 mmol) trong tetrahydrofuran khan (6 mL) là $n\text{-BuLi}$ (dung dịch 1,6 M, 0,7 mL). Phản ứng lạnh được khuấy trong 20 min, sau đó dung dịch của hợp chất 11 (264 mg, 1 mmol) trong tetrahydrofuran khan (3 mL) được bổ sung và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (1 mL), được pha loãng bằng etylaxetat (30 mL), được rửa với nước muối (5 mL) được sấy khô và dung môi được chưng cất. Hợp chất 13 được phân lập sau tinh chế sắc ký cột.

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất A



Bổ sung vào dung dịch của hợp chất 13 (290 mg, 1,1 mmol) trong metanol (2 mL), $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ (dung dịch 1 M, 3 mL) và được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ hoặc cho

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 33

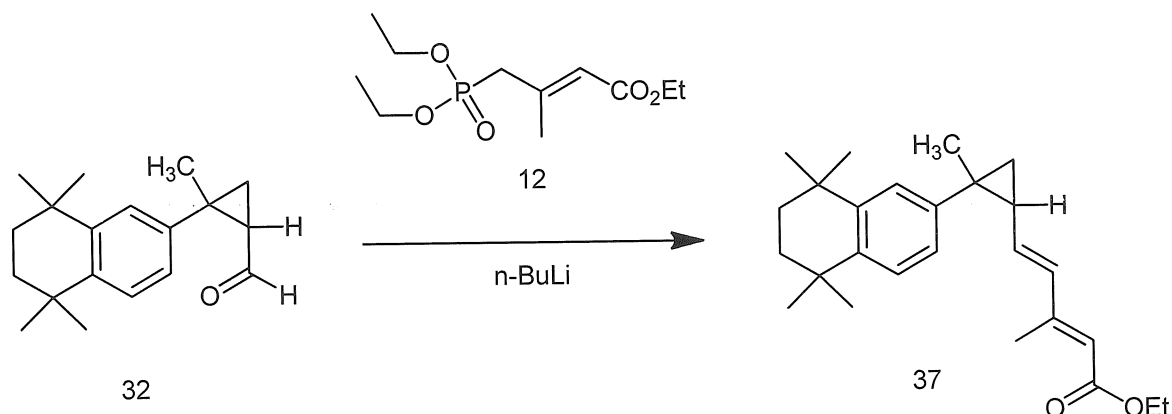


 33 $\xrightarrow{\text{DibAl-H trong CH}_2\text{Cl}_2}$ 32

58

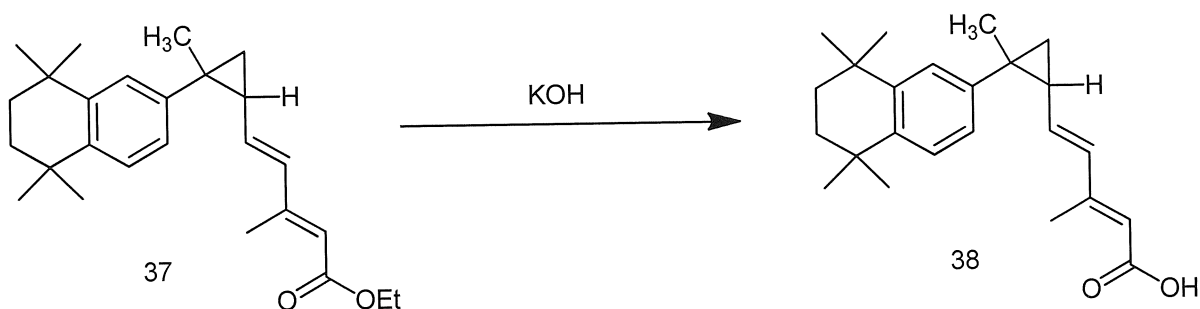
được sấy khô và dung môi được chưng cất. Hợp chất 32 được phân lập và được sử dụng ở bước tiếp theo.

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 37



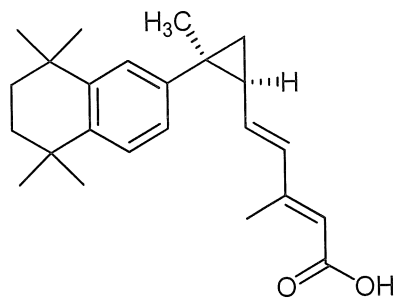
Bổ sung vào dung dịch lạnh (-78°C) của hợp chất 12 (290 mg, 1,1 mmol) trong tetrahydrofuran khan (6 mL) $n\text{-BuLi}$ (dung dịch 1,6 M, 0,7 mL). Phản ứng lạnh được khuấy trong 20 min, sau đó dung dịch của hợp chất 32 (264 mg, 1 mmol) trong tetrahydrofuran khan (3 mL) được bổ sung và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (1 mL), được pha loãng bằng etylaxetat (30 mL), được rửa với nước muối (5 mL) được sấy khô và dung môi được chưng cất. Hợp chất 37 được phân lập sau khi tinh chế sắc ký cột.

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 38



Bổ sung vào dung dịch của hợp chất 37 (290 mg, 1,1 mmol), metanol (2 mL), $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ (dung dịch 1 M, 3 mL) và được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ hoặc cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ xung quanh và được axit hóa bằng HCl pha loãng trong nước (10%, 3 mL). Phản ứng được chiết với etylaxetat (3 x 10 mL), được sấy khô và dung môi được chưng cất. Hợp chất 38 được phân lập bằng cách kết tinh lại hoặc tinh chế sắc ký.

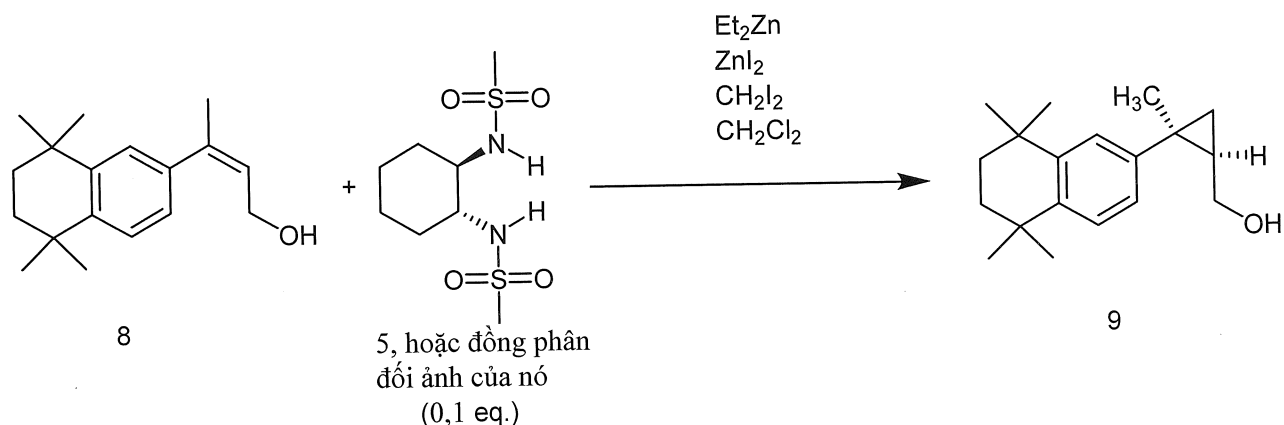
Theo một số phương án được đề xuất trong bản mô tả này, hợp chất 38 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A,



Hợp chất A,

ít nhất là khoảng 80,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%). Theo một số phương án hợp chất 38 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% (ví dụ, ít nhất là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99%, hoặc 99,999%).

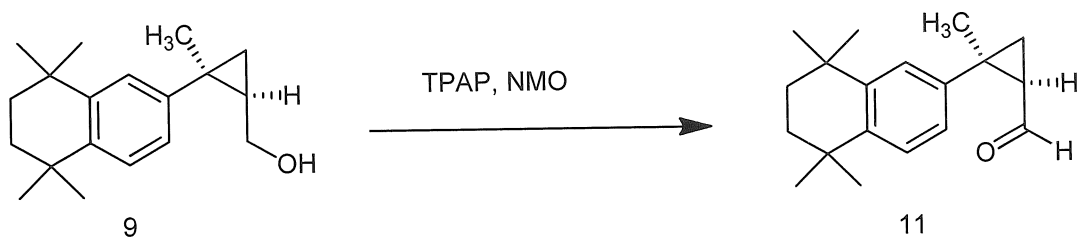
Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 3



Bổ sung vào bình lạnh (bình A) (0°C) chứa hợp chất 8 (256 mg, 1 mmol), và chất xúc tác sulfonamid (hợp chất 5 hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó, 27 mg, 0,1 mmol) CH₂Cl₂ (3 mL) trong môi trường trơ. Bổ sung vào dung dịch này Et₂Zn (113 µL, 1,1 mmol), và khuấy trong 10 min. Bổ sung vào bình khác (bình B) iot (508 mg, 2 mmol) và CH₂Cl₂ (10 mL), huyền phù này được làm mát đến 0°C và Et₂Zn (103 µL, 1 mmol) được bổ sung và khuấy trong 10 min. Trong bình khác (bình C), CH₂I₂ (161 µL, 2 mmol) và CH₂Cl₂ (24 mL) được bổ sung, dung dịch được làm mát đến 0°C và Et₂Zn (103 µL, 1 mmol) được bổ sung và khuấy trong 5 min. Hàm lượng của bình A được nối thông vào bình B ở 0°C và khuấy trong 2 min, sau đó hàm lượng này được nối thông vào bình C, hàm lượng phản ứng trong bình C được khuấy ở 0°C cho đến khi phản ứng hoàn

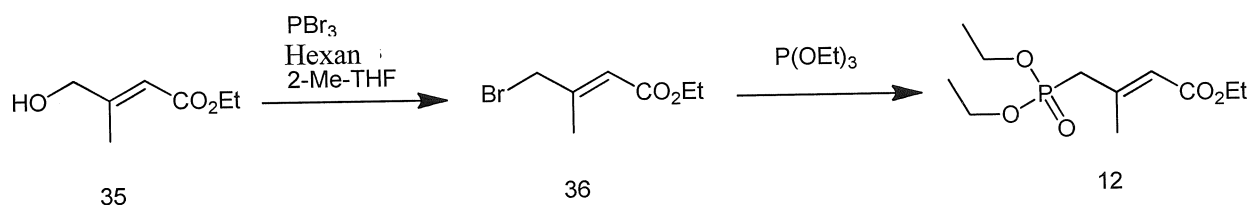
thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (dung dịch 2 M, 13 mL). Lớp aq. được tách và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 15 mL), lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô và dung môi được loại bỏ và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel và sản phẩm (hợp chất 9) được phân lập (Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O Connor, S. P.; *Tetrahedron Letts.* 1995, 36, 2219; Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O Connor, S. P.; Murase, N.; *Pure Appl. Chem.*, 1996, 68, 23; Denmark, S. E.; O Connor, S. P.; *J. Org. Chem.* 1997, 62, 584).

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 11



Bổ sung vào dung dịch của hợp chất 9 (270 mg, 1 mmol) trong CH_2Cl_2 (6 mL) sàng phân tử (1 g), TPAP (3 mg), NMO (141 mg, 1,2 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ xung quanh cho đến khi phản ứng hoàn thành. Phản ứng được thông qua cột silica gel ngắn và rửa giải với hỗn hợp etylaxetat – hexan. Sản phẩm (hợp chất 11) được phân lập sau khi loại bỏ dung môi.

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 12



Hợp chất 36: Quy trình được cung cấp sử dụng PBr_3 trong hỗn hợp của hexan và etyl ete để chuyển hóa rượu 35 thành bromua 36 với hiệu suất 79%. Làm việc lên cho thấy rằng sản phẩm bị nhiễm lượng đáng kể vật liệu mở vòng có nguồn gốc từ 2-MeTHF (NMR).

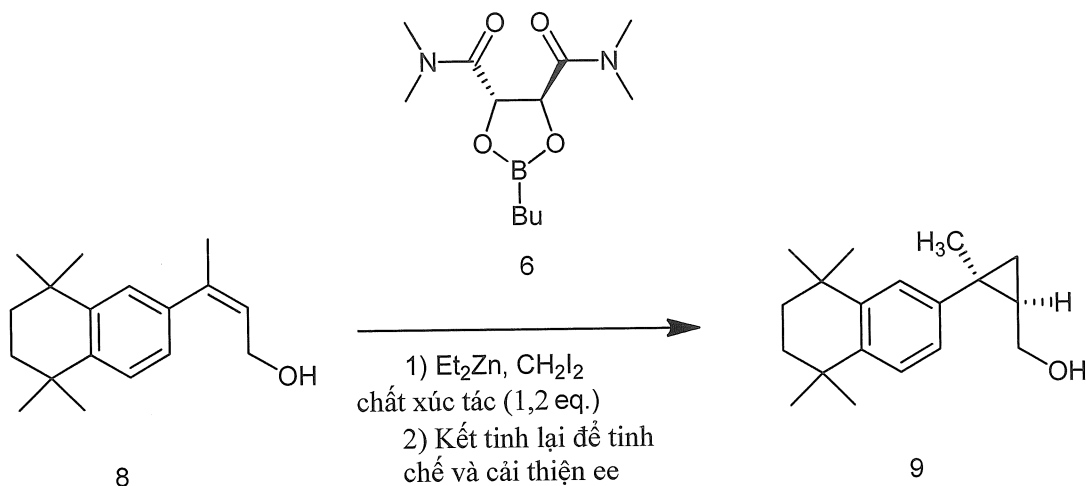
Kết quả: Hợp chất 36 Run 1. Bổ sung vào dung dịch của 26 g (0,18 mol) 35 trong 400 mL heptan và 150 mL MeTHF ở trong khoảng từ -5 đến -10°C PBr_3 (tỏa nhiệt, 51,3 g, 0,189 mol). Hỗn hợp được khuấy lạnh trong 1 h, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sắc ký ghép cặp ion (IPC) thể hiện chuyển đổi từ đỉnh đến đỉnh. Hỗn hợp được dừng

(lạnh) bằng cách bổ sung 225 mL nước muối (tỏa nhiệt). Lớp hữu cơ được loại bỏ để cho 51 g (138%) dầu mà thể hiện tạp chất đáng kể (NMR) có nguồn gốc từ phản ứng với MeTHF. Dầu được hòa tan lại trong 400 mL heptan và được rửa bằng 8% NaHCO_3 (2 X 100 mL). Dung dịch được sấy khô (MgSO_4), được lọc và tách lấy 41 g (110%) dầu. NMR tinh khiết hơn đáng kể nhưng không sạch. Vật liệu này được sắc ký hoặc được chưng cất để thanh lọc nó.

Ngoài ra, diclometan được sử dụng làm dung môi duy nhất. Vì 1 eq PBr_3 cho chuyển đổi sạch thành 36 (trên) và phản ứng với MeTHF, nhiều hơn một Br có thể phản ứng với rượu. Vì vậy, trên 0,1 X quy mô trên, 2,6 g 35 trong 40 mL DCM được xử lý bằng 0,5 eq PBr_3 ở -5°C . Sắc ký ghép cặp ion (IPC) thể hiện rằng chất trung gian hình thành và giảm dần theo thời gian sản phẩm. Tuy nhiên, nguyên liệu ban đầu và chất trung gian phân cực không được tiêu thụ hết. 0,25 eq khác (tổng 0,75 eq) được bổ sung và phản ứng thực hiện qua đêm. Làm việc cho 3,7 g (định lượng) sản phẩm. Tuy nhiên, tạp chất có thời gian lưu lâu hơn (đồng phân Z) ở mức cao hơn đáng kể (7%) so với lần chạy trước. Nhìn vào dấu vết sắc ký lỏng, có thể được thấy là phát triển theo thời gian. Các dữ liệu này gợi ý rằng ete trong quy trình ban đầu có chức năng như cơ sở Lewis yếu để điều chỉnh tác dụng của sản phẩm phụ HBr .

Kết quả: Hợp chất 36 Run 2. Bổ sung vào dung dịch của 2,6 g (0,018 mol) 35 trong 40 mL DCM ở khoảng từ -5 đến -10°C PBr_3 (tỏa nhiệt, 2,3 g, 0,009 mol, 0,5 eq). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 h nhưng không hoàn thành. Hỗn hợp được làm lạnh và 0,25 eq khác được bổ sung và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được làm lạnh và được dừng bằng 10 mL nước (tỏa nhiệt), được sấy khô (MgSO_4) và tách lấy 3,7 g (định lượng) dầu trong. HPLC thể hiện đồng phân Z không mong muốn (NMR, GCMS) tại khoảng 7%.

Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 9



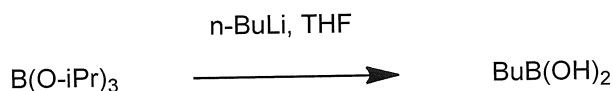
Hợp chất 9 (phản ứng Simmons-Smith): tất cả các bổ sung được thực hiện xong ở ít nhất là 20 phút và tại khoảng -5°C . Thủ tục: thanh lọc thiết bị phản ứng với N_2 . Nạp thiết bị phản ứng 10 L với 8 (200 g), DCM (4 L), và chất xúc tác boronat (250 g). Bật máy khuấy. Làm mát đến -5 đến 10°C . Thêm dung dịch Et_2Zn đầu tiên (800 mL, 1,1 eq) giữ -5 đến 10°C (tỏa nhiệt) trong 20-60 min. Khuấy lạnh ca 20-30 min. Thêm lượng nạp đầu tiên của CH_2I_2 (228 g) giữ -5 đến 10°C (tỏa nhiệt nhẹ) trong 20-60 min (nồi tối đi khi bắt đầu bổ sung CH_2I_2). Thêm lượng nạp thứ hai của dung dịch Et_2Zn (800 mL, 1,1 eq) giữ -5 đến 10°C (tỏa nhiệt nhẹ) trong 20-60 min. Khuấy lạnh ca 20-30 min. Thêm lượng nạp thứ hai CH_2I_2 (228 g) giữ -5 đến 10°C (tỏa nhiệt nhẹ) trong 20-60 min. Sau bổ sung thứ hai của CH_2I_2 , chất rắn dẻo đông tụ như khối có thể khuấy. Chất rắn dẻo dường như mỏng đi khi nhiệt độ được nâng lên 0°C . Sau khi qua đêm, khối hoàn toàn phá vỡ lên; nồi là hỗn hợp lỏng được khuấy đều. Khuấy qua đêm ở 0°C . Lấy IPC. Làm ấm đến 20°C . Lấy IPC. Bổ sung lượng nạp thứ ba của dung dịch Et_2Zn (800 mL, 1,1 eq) giữ từ -4 đến -7°C (không tỏa nhiệt) trong 20-60 min. Khuấy lạnh ca 20-30 min. Bổ sung lượng nạp thứ ba của CH_2I_2 (228 g) giữ từ -5 đến 10°C (tỏa nhiệt nhẹ) trong 20-60 min. Khuấy lạnh ca 20-30 min. Làm ấm đến 20°C . Khuấy 30 min. 12% bổ sung của lượng nạp 1,1 eq được bổ sung và phản ứng hoàn thành sau khoảng thời gian qua đêm thứ hai. Khi hoàn thành, làm mát xuống $0-5^{\circ}\text{C}$ và bổ sung HCl 3N (2 L). 200 mL đầu tiên tỏa nhiệt (đến 20°C) với một số khí tạo bọt và thải (được kiểm soát dễ dàng). Sau khi làm mát lại đến 0°C , axit còn lại được nạp với chỉ tỏa nhiệt 9°C . Khuấy 30 min ở $15-25^{\circ}\text{C}$ và cắt lớp. Lớp dưới màu cam và không có độ đục. Có lớp giẻ sẫm màu di chuyển sang giao diện và hầu hết tan biến. Trong phạm vi có thể, giẻ được thực hiện với dung dịch có nước. Chưng cất (chân không) phần lớn DCM. Lần chạy này được thực

hiện trong máy cô quay chân không vì lý do cơ học. Chân không được sử dụng để giữ nhiệt độ xuống như biện pháp phòng ngừa an toàn chung. Việc loại bỏ DCM được thực hiện để, ít nhất là, a) giảm khối lượng làm việc và quan trọng hơn là, b) để kiểm soát mật độ của dung dịch hữu cơ và ngăn chặn sự đảo ngược lớp tiếp theo. Tổng của 3,2 L của 4,0 L ban đầu được loại bỏ. Lượng chính xác không quan trọng. Loại bỏ DCM tại điểm này cũng làm cho dải cuối cùng (toluen) dễ dàng hơn (ít hoặc không có nổi hơi thấp). Rửa với HCl 1 N (1 L). Cắt lớp và nạp dung dịch NaOH (250 g của 50% + 890 g nước-tổng: 1 L). Làm mát đến 5°C. Bổ sung 35% H₂O₂ (200 g). 80 mL đầu tiên của lượng bổ sung tỏa nhiệt: nhiệt độ được giữ <12°C. Phần còn lại của lượng bổ sung tỏa nhiệt không đáng chú ý. Làm ấm đến 20°C. Cắt lớp. Nạp 20% Na₂SO₃ (625 g), khuấy 5-15 min và cắt lớp. Lượng bổ sung không tỏa nhiệt. Lần rửa này sau đó được kết hợp với phần chất thải H₂O₂ trong bình riêng biệt tạo ra sự tỏa nhiệt từ từ (5-10 min) từ 25°C đến 40°C. Lượng tỏa nhiệt được kiểm soát nhỏ chỉ ra rằng Na₂SO₃ có thể được bổ sung vào thiết bị phản ứng mà không tách trước H₂O₂. Rửa 250 mL nước muối. Lọc lớp hữu cơ thông qua Solka flocc 40 để loại bỏ độ đục. Loại bỏ dung môi bằng chân không (bể 50°C, 7 Torr).

Làm việc lên cho 238 g (113%) dầu cam mà chứa 20 mol% (8 wt%) toluen. HPLC không đối xứng thể hiện 11% của chất đồng phân đối ảnh sai, trái ngược với 4% được thấy trong lần chạy 20 g tương tự.

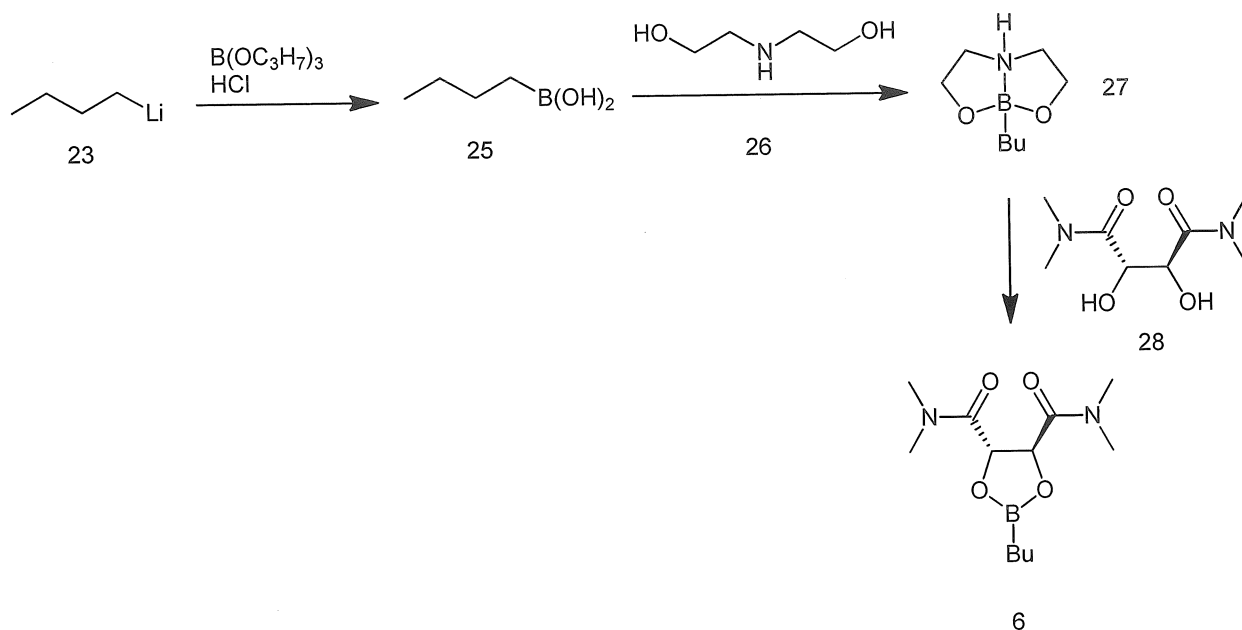
Sự chọn lọc đối ảnh được cải thiện bằng việc bổ sung tuần tự được mô tả ở trên của chất phản ứng trong bước xyclopropan hóa. Ngoài ra, tương đương của chất phản ứng được giảm thiểu, dẫn đến tiết kiệm chi phí và điều kiện làm việc dễ dàng hơn.

Ví dụ 15: Tổng hợp axit butylboronic (hợp chất 25)



Axit butylboronic được điều chế ở quy mô trung bình trong thiết bị phản ứng 10 L bằng cách bổ sung BuLi vào triisopropyl borat ở -42 đến -50°C để tạo 197 g (76%). V_{max} là 6,5 L (32,5 L/kg).

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 27



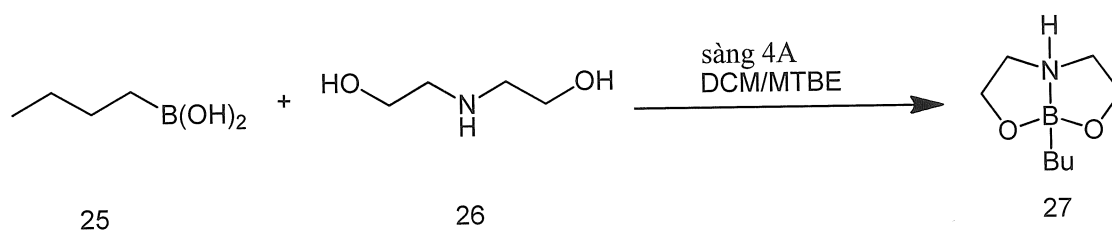
Phức hợp dietanolamin (27) được điều chế từ axit butylboronic trên bằng cách phản ứng với 1,1 eq của dietanolamin (DEA) trong hệ dung môi hỗn hợp của MTBE và DCM với sàng phân tử 4 Å là chất khử nước. Quy trình: thanh lọc thiết bị phản ứng với N_2 . Nạp thiết bị phản ứng 10 L với $B(OiPr)_3$ (530 g) và THF (3750 mL). Làm mát đến $-45^\circ C$ (thiết bị phản ứng phải được cách nhiệt nhiều). Bỏ sung BuLi soln (1587 mL) giữ trong khoảng từ -42 đến $-50^\circ C$ (3 h) (tỏa nhiệt; dạng kết tủa ở 3 h). Khuấy 10-30 min. Làm ấm đến $15^\circ C$ trong 3-18 h (qua đêm là chấp nhận được; chất lỏng trở nên dày hơn đáng kể ở ca $-42^\circ C$ trong quá trình làm ấm lên). Nạp HCl 4N (440 mL) được nạp vào thiết bị phản ứng, dẫn đến chỉ tăng nhiệt độ $12^\circ C$. Tất cả các chất rắn hòa tan thành hai lớp rõ ràng. Khuấy 10 min. Xả nước. Loại bỏ dung môi khỏi lớp hữu cơ; bán rắn màu trắng. Lấy phần cặn trong 1,2 L nước, bổ sung vào bình máy cô quay chân không và được gia nhiệt đến $80-85^\circ C$ để tạo ra dung dịch có độ đục cao (hai lớp chất lỏng). Các thành phần trong bình được chuyển vào một cốc 4 L có gắn máy khuấy cơ học và cấp nhiệt điện. Hỗn hợp được làm mát từ từ bằng dòng N_2 để loại bỏ THF và IPA còn lại. Chất rắn được tạo ra ở $50-55^\circ C$. Chất rắn được lọc ra trong phễu lọc thô 1 L, được rửa với nước tối thiểu và bánh được ép bằng tấm cao su và/hoặc chân voi. Tấm được loại bỏ và chân không tiếp tục thưởng thức bánh. Chất rắn được làm mịn và chân không tiếp tục trong 30 min (dòng N_2): 230 g bánh ướt. Sấy chân không (không gia nhiệt, dòng N_2 1-2 L/min) qua đêm cho 197 g (76%) mảnh trắng không dính. Chung: Không có phân tích IPC để hoàn thành. NMR (DMSO-d) của hợp chất cuối cùng phù hợp với tham chiếu và không có nước (không xác định cho độ khô). Axit boronic được biết là khử nước một

phần phụ thuộc vào điều kiện và cũng dễ bị oxy hóa không khí. Do đó, chúng nên được lưu trữ trong N₂.

Theo một số phương án, hợp chất 6 được tạo ra (ví dụ, *tại chỗ*) bằng cách cho tiếp xúc hợp chất 27 với hợp chất 28 trong dung môi thích hợp để tạo ra hợp chất 6.

Năng suất: 258 g, 79% (độ tinh khiết 96%, NMR). Cụm thứ hai (49 g, 15%) cũng chỉ được lấy với độ tinh khiết 75% (NMR). Hợp chất 27 phục vụ như chất rắn ổn định để giữ axit butylboronic không ổn định tiềm ẩn.

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 27



Quy trình: tẩy rửa thiết bị phản ứng bằng N₂. Nạp thiết bị phản ứng 10 L với BuB(OH)₂ (196 g), DEA (222 g), DCM (2,1 L) và MTBE (2,1 L). Nạp sàng mol (345 g). Dietanolamin (DEA) là chất lỏng nhờn (mp=27-31°C) và khó đổ và chuyển hoàn toàn. Một số dung môi được dành riêng để rửa phễu sắc sau khi sàng. Khuấy 2-24 h. Lấy IPC. Lọc bỏ chất rắn và rửa bằng DCM (0,5 L). Loại bỏ dung môi. Lấy cặn trong DCM (1,1 L). Cặn có thể hòa tan trong DCM. Nạp MTBE (2,5 L). Hỗn hợp trở nên đục khi sắc MTBE. Cho phép để yên trong phòng lạnh qua đêm. Tinh thể tách tốt sau khi để yên (không khuấy) qua đêm. Chia tay các khối. Lọc bỏ chất rắn và rửa với MTBE tối thiểu. Sấy chân không (30°C, N₂) đến trọng lượng không đổi: 258 g (79%). Tập trung phần lọc để khuyến khích kết tinh thêm và lấy cụm thứ hai: 49 g (15%).

Ví dụ 18: Sự kết tinh lại của hợp chất 9

Kết tinh bao gồm quy trình sau đây: hòa tan chất thô trong MeOH và loại bỏ dung môi dư khỏi chất thô mà có thể ảnh hưởng đến kết tinh. Hòa tan chất thô trong 3 thể tích của MeOH (được lọc để loại bỏ độ đục). Pha loãng với 7,6 thể tích etylen glycol (EG, tạo hạt). Bổ sung EG từ từ hoặc nhanh chóng chỉ tạo ra độ đục (không có tinh thể có hoặc không có hạt). Pha loãng từ từ bằng 2 thể tích nước (tạo hạt). Bổ sung nước từng giọt sản xuất vật liệu không hòa tan (dầu) khi từng giọt chạm vào chất lỏng (không có tinh thể có hoặc không tạo hạt). Dần dần, trong quá trình bổ sung, vật liệu dẻo dính ngăn

cách có thể dính vào thành và máy khuấy. Cuối cùng, huyền phù được khuấy kỹ phát triển (vật liệu dẻo vẫn bị dính vào tường; tức là không hòa tan lại hoặc tạo huyền phù lại). Hóa già qua đêm. Lọc bỏ chất rắn. Rửa với 5:1 EG:MeOH, sau đó rửa huyền phù bằng nước.

Quy trình này không là quy trình kết tinh, mà là tạo keo, chủ yếu chuyển sang dạng tinh thể. Nó cải thiện độ tinh khiết đồng phân đối ảnh mặc dù không nhiều như mong muốn.

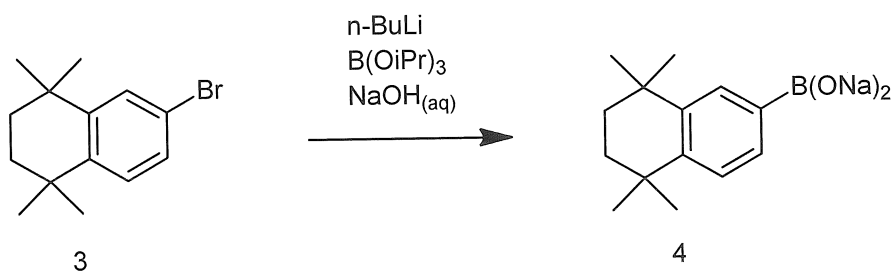
Bánh ướt nước từ quá trình kết tinh không thể trực tiếp được làm kết tinh thứ hai nhưng phải được sấy khô (không khí hoặc hòa tan lại) đầu tiên. Tỷ lệ của dung môi có vẻ như quan trọng.

Quá trình kết tinh thứ hai cải thiện độ tinh khiết đồng phân đối ảnh nhưng không đủ (Cần 99:1).

Một phần của huyền phù đặc cuối (trước khi lọc) được gia nhiệt (súng) để tạo ra dung dịch hoàn chỉnh. Khi đứng yên, một số khối lượng vô định hình cộng với một số tinh thể hình thành.

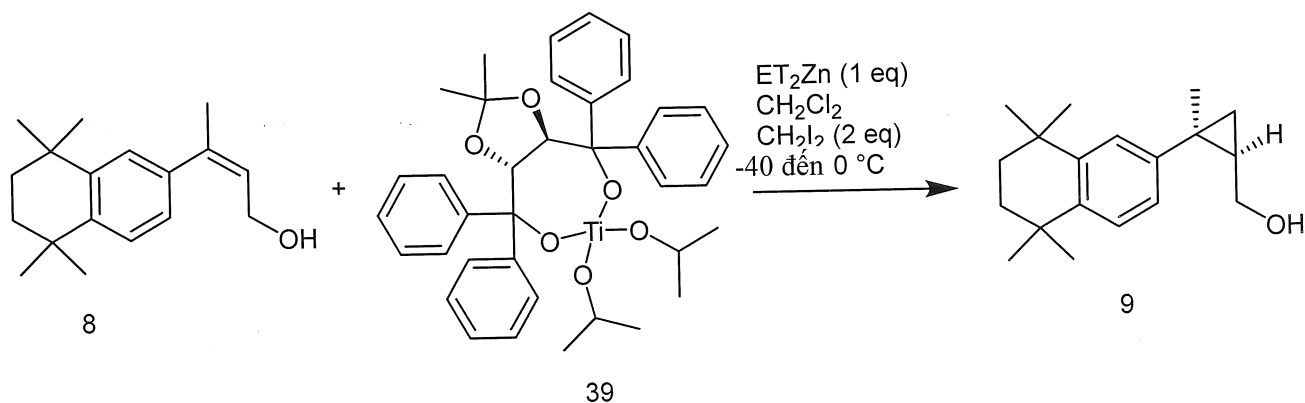
Hợp chất 9 (kết tinh lại): Phần thô đã loại bỏ (238 g, 113%) của Ví dụ 14 được hòa tan trong 0,9 L MeOH và được loại bỏ đến khô (116 g) để loại bỏ toluen dư có thể cản trở quá trình kết tinh. Tỷ lệ dung môi đích là MeOH-3, etylen glycol-7,6, nước-2 (vol. so với trọng lượng lý thuyết của 9). Vì vậy, trong bình khuấy cơ học 5 L, chất thô mới loại bỏ được hòa tan trong MeOH (600 mL) và etylen glycol bổ sung nhanh cho đến khi hỗn hợp trở nên đục (ca 90% của 1520 mL). Phần còn lại được bổ sung từ từ (1-2 h) có tạo hạt; không có tinh thể tạo thành. Ca 50 mL của 400 mL nước được bổ sung từ từ (1-2 h) có tạo hạt, sau đó được khuấy qua đêm; không có tinh thể tạo thành. Phần còn lại được bổ sung từ từ (2-3 h) có tạo hạt. Các tinh thể dạng bông gồm tách ra và khuấy đều (không đông tụ). Sau khi khuấy qua đêm, chất rắn được lọc ra (2 L frit thô) và được rửa bằng 5:1 EG:MeOH (2 x 250 mL, dịch chuyển) nước (3 x 700 mL, huyền phù đặc). HPLC không đối xứng không đủ tinh khiết nên cần kết tinh thứ hai. Hợp chất 9 được phục hồi bằng cách hòa tan vào hexan (tách nước) và giải hấp để tạo ra 183 g (xem bảng 1) sau kết tinh thứ hai.

Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 4



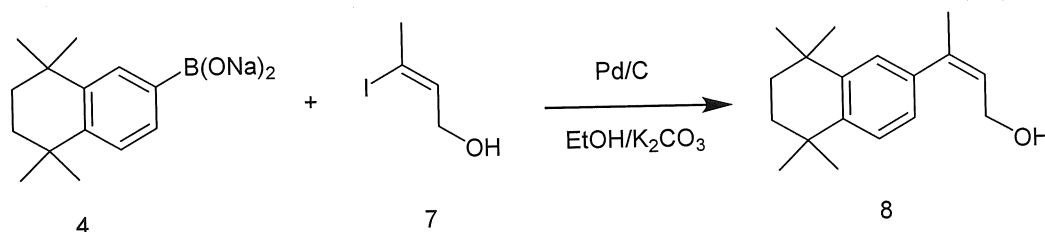
Quy trình: thổi thiết bị phản ứng với N₂. Nạp thiết bị phản ứng 2 L với bromua 3 (106,7 g) và THF (350 mL). Làm mát đến -55°C. Tỏa nhiệt. Giữ nhiệt độ với tốc độ bổ sung (ca 50 min: dung dịch rõ ràng). Bổ sung BuLi soln (275 mL) giữ <-50°C (50 min). Khuấy 20-45 min. Chất không tan tạo thành trong quá trình hóa già dưới dạng huyền phù đặc mỏng. Trong khi khuấy huyền phù bổ sung isopropyl borat (116 mL) giữ <-50°C (50 min). Thu nhiệt. Giữ nhiệt độ với tốc độ bổ sung (ca 50 min). Khuấy 30 min. Làm ấm đến 15°C trong 1-2 h (qua đêm chấp nhận được). Nạp HCl 3N (440 mL). 10°C tỏa nhiệt khi nạp. Chất không tan hòa tan thành hai lớp rõ ràng. Khuấy 10 min. Thoát nước (ca 750 mL) đến phễu phân tách. Chiết xuất bằng MeTHF (350 mL) và kết hợp các lớp hữu cơ. Khuấy đều để cân bằng. Thoát nước dư. Chuyển lớp hữu cơ đến máy cô quay chân không và vắt cạn đến khô (bể 45°C, chân không cuối 30 Torr); 145 g sản phẩm dư. Nạp heptan (100 mL) và lại vắt cạn đến khô; 125 g sản phẩm dư mà hóa rắn khi để yên. Hòa tan lại trong 450 mL heptan (ở bình máy cô quay chân không, bể 45°C) và chuyển lại thiết bị phản ứng 2 L (dung dịch đục). Bổ sung dung dịch NaOH (được điều chế từ 55 mL NaOH 50% và 268 mL nước) ở 45-55°C trong ca 20 min; chất rắn kết tủa. Làm mát đến 40°C và lọc chất rắn. 800 mL lọc frit trung bình được sử dụng với môi trường để làm chậm tốc độ lọc. Bánh được rửa bằng heptan trước khi bề mặt được tiếp xúc để tránh cho bánh rút ngắn từ thành; bánh được ép bằng tấm silicon. Bánh ướt: 200 g. Rửa bánh bằng heptan (3 x 100 mL). Trọng lượng khô: 105 g (95%). Sấy chân không 40-45°C. Lớp heptan được vắt cạn đến khô tạo ra 17 g dầu được thể hiện (GCMS) là hỗn hợp 87:13 của nguyên liệu ban đầu trong đó Br được thay thế bằng butyl và H (xem GC/MS).

Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 9



Bổ sung vào dung dịch CH_2I_2 (160 mL, 2 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) từng giọt Et_2Zn (100 mL, 1 mmol). Dung dịch thu được được khuấy tại 0°C trong 15 min và kết tủa trắng được tạo ra. Dung dịch được làm mát đến -40°C và dung dịch của chất xúc tác TADDOL-Ti (hợp chất 39; được điều chế bằng cách trộn (4R,5R)-2,2-dimethyl-a,a',a'-Tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol(TADDOL) (140 mg, 0,29 mmol) (hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó) và sàng phân tử 4 Å (1 g) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (74 mL, 0,25 mmol). Sau 1,5 h khuấy ở nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và được sấy khô trong chân không trong 2 h. CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung ngay lập tức tiếp theo là dung dịch của hợp chất 1 (268 mg, 1,04 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Sau 90 min khuấy tại 0°C , dung dịch thu được được làm mát đến -40°C và đổ vào 30 mL NH_4Cl có nước bão hòa. Các lớp được tách và lớp có nước được rửa bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH_4Cl có nước bão hòa, NaCl có nước bão hòa, được sấy khô qua MgSO_4 và được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm dư được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20% EtOAc /hexan) để cho sản phẩm mong muốn, hợp chất 9 được phân lập.

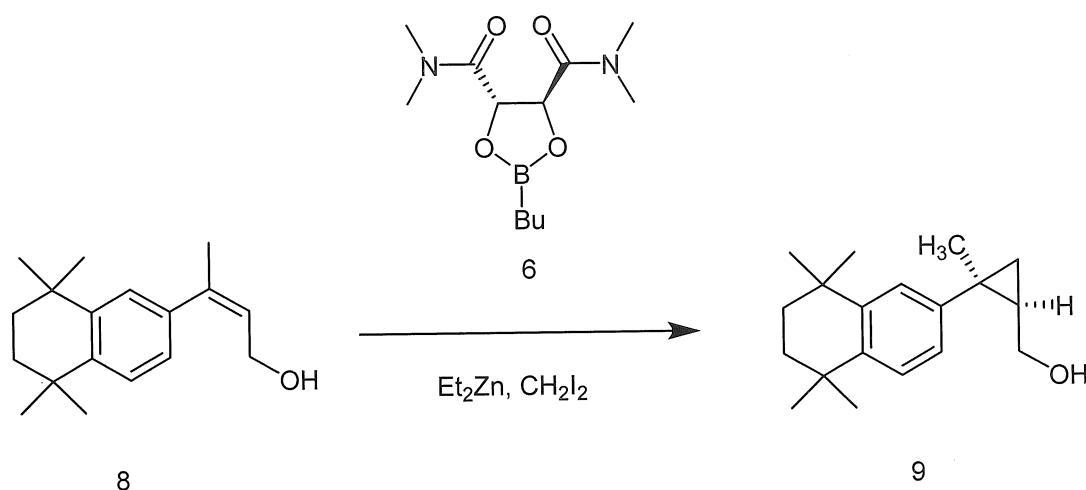
Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 8



Nạp vào thiết bị phản ứng thổi nitơ hợp chất 4 (1,651 kg), 3-iodo-but-2-en (Z) ol (hợp chất 7) (1,408 Kg, 7,11 mol) và EtOH (14 L). Trong khi khuấy hỗn hợp này, kali cacbonat (1,962 Kg, 14,22 mol), Pd-C (0,115 Kg) và nước (0,75 Kg) được bổ sung vào thiết bị phản ứng và phản ứng được phun với khí nitơ trong 5 min. Phản ứng được gia nhiệt đến $65 - 70^\circ\text{C}$ trong 2 h. Phản ứng liên tục cho đến khi boronat 4 nhỏ hơn 1% hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Solka Floc 40 (0,8 Kg). Bánh được rửa bằng EtOH (8 L), dung môi lớp hữu cơ kết hợp được loại bỏ trên máy cô quay chân không trong áp suất giảm. Sản phẩm thô này được nạp bằng nước (3,4 L), metyl t-butyl ete (MTBE) (0,8 L) và heptan (7,8 L). Hỗn hợp được gia nhiệt đến $45 - 55^\circ\text{C}$ và các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 2L). Lớp hữu cơ được lọc qua Solka Floc 40. Dung môi được chưng cất từ phần lọc

đến khô. Sản phẩm thô này được đưa lên heptan (4,4 L) ở nhiệt độ 60°C và dung dịch được làm mát từ từ đến 40°C bổ sung hạt cứ 1°C. Huyền phù đặc được khuấy qua đêm ở 30°C. Sau đó hỗn hợp được làm mát trong khoảng từ -10 đến -12°C trong 30 min. và chất rắn được lọc sử dụng Solka Flocc 40 (hạt thô). Bánh rắn được rửa bằng heptan lạnh (0°C) và được sấy khô trong chân không trong khoảng từ 40 – 45°C. Sản phẩm (hợp chất 8) được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, 1,62 Kg (84% sản lượng).

Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 9



Nạp vào thiết bị phản ứng 50 L trang bị phễu bổ sung, cặp nhiệt và đầu vào N₂ CH₂Cl₂ (12,8 L), DME (2,76 L) và dung dịch thu được được làm mát xuống từ -25 đến -15°C với khuấy. Dung dịch ZnEt₂ 15% trong toluen, (17,8 L, 19,4 mol, 3,6 eq.) được bổ sung sử dụng phễu bổ sung trong dòng đều đặn giữ <-15°C, tiếp theo là toluen (70 mL rửa của phễu bổ sung). CH₂I₂ (3,25 L, 40,37 mol, 7,46 eq.) được bổ sung từ từ, giữ nhiệt độ ở -15 ± 5°C trong quá trình bổ sung (tỏa nhiệt chậm). Sau khi khuấy trong 20-30 phút ở -15 ± 5°C, chất xúc tác boronat (1,755 Kg, 6,5 mol, 1,2 eq) được nạp dưới dạng dung dịch trong CH₂Cl₂ (200 mL) tiếp theo ngay lập tức bổ sung từng giọt rượu 8 (1,4 Kg, 5,418 mol, 1,0 eq) trong CH₂Cl₂ (2,1 L) trong 35 phút. Sau khi khuấy ở -15 ± 5°C hỗn hợp được làm ấm đến -5°C trong khoảng thời gian khuấy qua đêm.

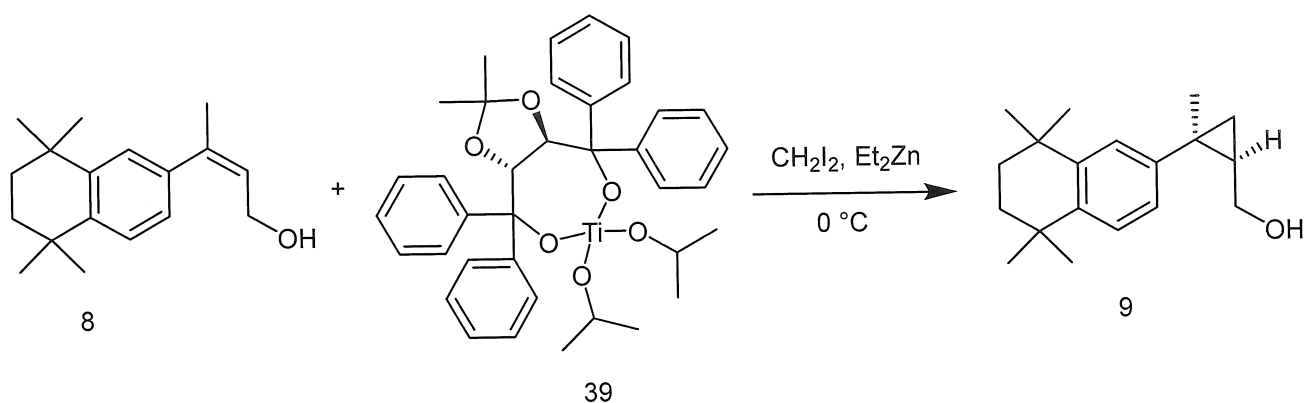
Dung dịch HCl 3M (6 L) được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp được khuấy mạnh cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan (15-30 phút). Các pha được tách và DCM vắt cạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được khuấy với NaOH (aq) (7,6 L dung dịch 50%; 18,75 mol trong nước). Tại thời điểm này, công việc oxy hóa lên được sử dụng với 0,6 L H₂O₂ 30% bổ sung (Lưu ý: phản ứng rất tỏa nhiệt. Được làm mát và bổ sung từ từ). Sau khi khuấy trong 15-30 phút, lớp có nước được cắt, và pha hữu cơ được rửa với 2,4

L Na_2SO_3 10% và nửa sat. nước muối (3 L). Hỗn hợp sau đó được vắt cạn thành dầu, hòa tan trong 8 L heptan và vắt cạn (2 x) để tạo si-rô (1,98 Kg, 130%), hợp chất 9. Hỗn hợp này được kết tinh lại từ metanol và etylen glycol.

- 1) Hòa tan chất thô trong 3 thể tích của MeOH (được lọc để loại bỏ độ đục).
- 2) Được pha loãng với 7,6 thể tích của etylen glycol (EG, tạo hạt).
- 3) Được pha loãng từ từ với 2 thể tích của nước (tạo hạt).
- 4) Hóa già qua đêm.
- 5) Chất rắn được thu gom bằng cách lọc.

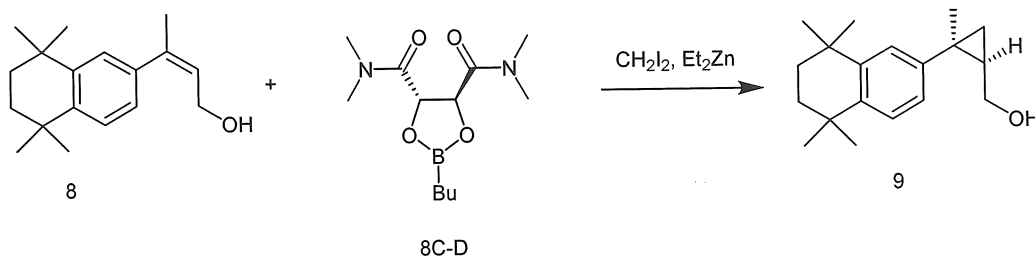
Sản lượng kết tinh lại là 87,5%, với 98,3% ee.

Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 9



đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm dư được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20% EtOAc/hexan) để cho sản phẩm mong muốn, hợp chất 9 được phân lập.

Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 9



250 mL RBF được nạp với CH_2Cl_2 (50 mL), DME (10 mL) và được làm mát trong bể làm mát đến $-20 \pm 5^\circ\text{C}$. Dung dịch ZnEt_2 (70 mL, 1,0 M trong heptan, 70 mmol, 3,5 eq.) được bổ sung tiếp theo là CH_2I_2 (38,0 g, 142 mmol, 7,1 eq) bổ sung vào bình sạch, với rửa 2 x 2 mL CH_2Cl_2 , trên khoảng 30 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong thêm 20 phút, và chất xúc tác tartaramit không đối xứng, 8C-D, được hòa tan trong CH_2Cl_2 và bổ sung vào bình, giữ nhiệt độ ở $-15 \pm 3^\circ\text{C}$. Dung dịch rượu allylic 8 (5,16 g, 20 mmol, 1,0 eq.) trong CH_2Cl_2 (20 mL) sau đó được bổ sung trong 15 phút. Sau khi kết thúc bổ sung bể làm mát được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm từ từ đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng thời gian khuấy qua đêm. Buổi sáng hôm sau hỗn hợp được phân tích bởi HPLC và khoảng 2% trong số 8 được tìm thấy trong hỗn hợp vì vậy công việc được bắt đầu. Dung dịch HCl(aq) , (3 M, 40 mL, 6 eq.) được bổ sung và hỗn hợp được cho phép khuấy cho đến khi tất cả các chất rắn được hòa tan. Kích động đã được dừng lại và các lớp được tách. Lớp có nước được tách với CH_2Cl_2 (một số sản phẩm được phát hiện trong pha có nước) và dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa với NaOH(aq) (20%, 30 mL), $\text{Na}_2\text{SO}_3\text{(aq)}$ (30 mL, bão hòa), và sau đó nước muối (2 x 15 mL). Dầu thu được được hấp thụ trong heptan/2-MeTHF ấm (80 mL/15 mL), chất rắn được lọc, và dung dịch được cô đặc để cung cấp 6,0 g dầu màu vàng nhạt (sản lượng: 112%; độ tinh khiết HPLC: 97,9%; Độ tinh khiết không đối xứng: 88%, bằng 76% ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh)).

Ví dụ 26: Phân tích hợp chất A

Hợp chất 38 (ví dụ, hợp chất A), chất rắn màu trắng nhạt, như được điều chế trong bản mô tả này được phân tích bằng LC/MS (ESI+), $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ CDCl_3), và HPLC, (% diện tích). Hợp chất A có độ tinh khiết đồng phân đối ảnh là 99,9% (bằng

khu vực HPLC), với không phát hiện được có mặt hợp chất B (bằng khu vực HPLC). Điểm nóng chảy (DSC) cũng được xác định, bắt đầu ở 142,7°C, và đỉnh ở 144,7°C.

Trừ khi được chỉ thị khác, tất cả các số thể hiện số lượng thành phần, đặc tính như khối lượng phân tử, điều kiện phản ứng, v.v. được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ sẽ được hiểu như được sửa đổi trong tất cả các trường hợp bởi thuật ngữ “khoảng.” Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ” có nghĩa là trong khoảng từ 10 đến 15%, tốt hơn là trong khoảng từ 5 đến 10%. Do đó, trừ khi được chỉ thị ngược lại, các tham số dạng số được thiết lập trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo là giá trị gần đúng mà có thể thay đổi phụ thuộc vào mong muốn tính chất tìm để thu được bằng sáng chế. Ít nhất là, và không phải là nỗ lực để hạn chế việc áp dụng học thuyết về sự tương đương trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ, mỗi tham số dạng số phải ở ít nhất là được hiểu theo nghĩa của số của chữ số có nghĩa báo cáo và bằng cách áp dụng các kỹ thuật làm tròn thông thường. Mặc dù các phạm vi số và thông số đặt ra phạm vi rộng của sáng chế là các giá trị gần đúng, các giá trị số được nêu trong các Ví dụ cụ thể được báo cáo càng chính xác càng tốt. Tuy nhiên, bất kỳ giá trị số nào đều chứa một số lỗi nhất định do độ lệch chuẩn được tìm thấy trong các phép đo thử nghiệm tương ứng của chúng.

Các thuật ngữ số ít và các tham chiếu tương tự được sử dụng trong ngữ cảnh mô tả sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây) phải được hiểu là bao hàm cả số ít và số nhiều, trừ khi được chỉ ra ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc ghi lại các phạm vi giá trị ở đây chỉ nhằm mục đích phục vụ như phương pháp viết tắt đề cập đến từng giá trị riêng biệt nằm trong phạm vi. Trừ khi có chỉ định khác ở đây, mỗi giá trị riêng lẻ được đưa vào bản mô tả như thể nó được nêu riêng lẻ ở đây. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo bất kỳ thứ tự thích hợp nào trừ khi có chỉ định khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh. Việc sử dụng bất kỳ và tất cả các phương án, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, “như”) được cung cấp ở đây chỉ nhằm mục đích làm rõ hơn đối tượng được cung cấp ở đây. Không có ngôn ngữ nào trong bản mô tả nên được hiểu là chỉ ra bất kỳ yếu tố không được yêu cầu bảo hộ nào cần thiết cho việc thực hành sáng chế.

Các nhóm của các nguyên tố thay thế hoặc các phương án của sáng chế được bộc lộ ở đây không được hiểu là các giới hạn. Mỗi thành viên nhóm có thể được giới thiệu

và yêu cầu bảo hộ riêng lẻ hoặc kết hợp với các thành viên khác của nhóm hoặc các thành phần khác được tìm thấy ở đây. Dự kiến rằng một hoặc nhiều thành viên của nhóm có thể được đưa vào hoặc bị xóa khỏi nhóm vì lý do thuận tiện và/hoặc khả năng bảo hộ. Khi bất kỳ sự bao gồm hoặc xóa như vậy xảy ra, bản mô tả được coi là chứa nhóm như đã được sửa đổi, do đó đáp ứng mô tả bằng văn bản của tất cả các nhóm Markush được sử dụng trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Một số phương án nhất định của sáng chế này được mô tả ở đây, bao gồm cả phương thức tốt nhất mà các tác giả sáng chế biết để thực hiện sáng chế. Tất nhiên, các biến thể trên các phương án được mô tả này có thể thấy rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi đọc mô tả ở trên. Các tác giả sáng chế mong đợi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sử dụng các biến thể như vậy sao cho phù hợp và các tác giả sáng chế dự định để sáng chế được thực hành khác với mô tả cụ thể ở đây. Theo đó, sáng chế này bao gồm tất cả các sửa đổi và tương đương của đối tượng được nêu trong các yêu cầu bảo hộ được đính kèm theo đây khi được luật hiện hành cho phép. Hơn nữa, bất kỳ sự kết hợp nào của các yếu tố được mô tả ở trên trong tất cả các biến thể có thể có của chúng đều được bao gồm trong sáng chế trừ khi có chỉ thị khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng theo ngữ cảnh.

Các phương án cụ thể được bộc lộ ở đây có thể bị giới hạn thêm trong các điểm yêu cầu bảo hộ sử dụng bao gồm hoặc bao gồm cơ bản là ngôn ngữ. Khi được sử dụng trong các điểm yêu cầu bảo hộ, cho dù là đã nộp hay được thêm vào mỗi sửa đổi, thuật ngữ chuyển tiếp "bao gồm" loại trừ bất kỳ yếu tố, bước hoặc thành phần nào không được chỉ định trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Thuật ngữ chuyển tiếp "về cơ bản bao gồm" giới hạn phạm vi yêu cầu bảo hộ đối với các nguyên liệu hoặc bước cụ thể và nguyên liệu hoặc bước đó không ảnh hưởng trọng yếu đến (các) đặc tính cơ bản và mới. Các phương án của sáng chế được yêu cầu bảo hộ như vậy vốn dĩ được mô tả và cho phép ở đây.

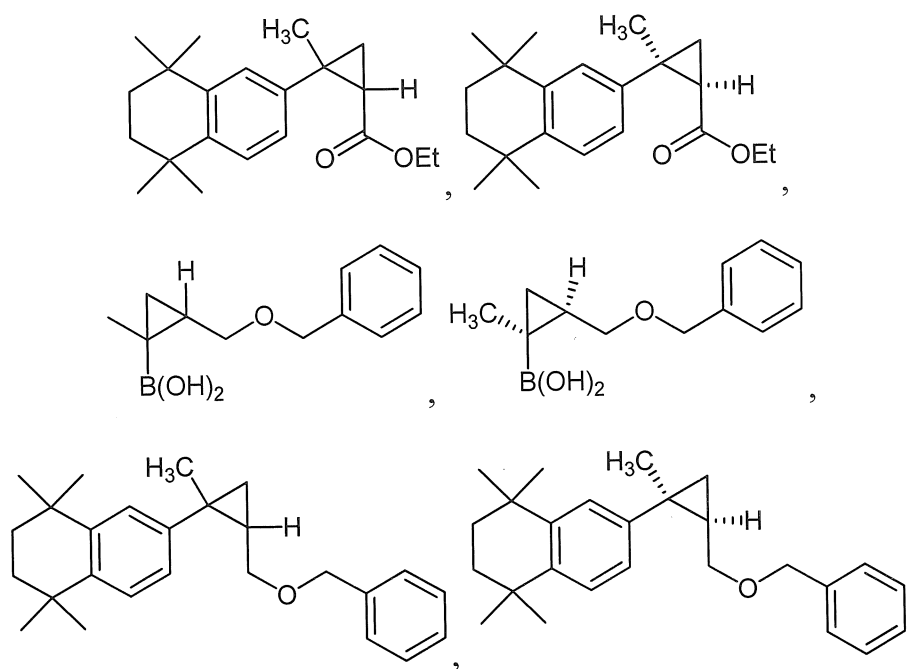
Hơn nữa, nhiều tài liệu tham khảo đã được thực hiện đối với các bằng sáng chế và các ấn phẩm in trong suốt bản mô tả này. Mỗi tài liệu tham khảo nêu trên và các ấn phẩm in ấn được kết hợp riêng ở đây bằng cách tham chiếu toàn bộ.

Tóm lại, cần hiểu rằng các phương án của sáng chế được bộc lộ ở đây là minh họa cho các nguyên tắc của sáng chế. Các sửa đổi khác có thể được sử dụng nằm trong

phạm vi của sáng chế. Do đó, theo cách thể hiện, nhưng không giới hạn, các cấu hình thay thế của sáng chế có thể được sử dụng phù hợp với các mô tả ở đây. Do đó, sáng chế không giới hạn ở đó chính xác như được trình bày và mô tả.

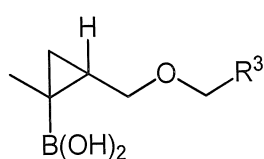
Phương án

Phương án 1. Hợp chất, trong đó hợp chất là:



hoặc hydrat hoặc solvat của nó.

Phương án 2. Quy trình điều chế hợp chất có công thức IX

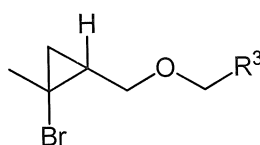


(IX)

hoặc solvat của nó

bao gồm:

cho tiếp xúc hợp chất có công thức VIII



(VIII)

hoặc solvat của nó

với $n\text{-BuLi}$ hoặc $t\text{-BuLi}$, và B(OMe)_3

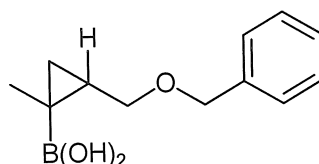
sao cho hợp chất có công thức IX hoặc solvat của nó được tạo ra,

trong đó R^3 là aryl, hoặc aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH , halogen, $\text{—C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $\text{—C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, hoặc $\text{—O-(C}_{1-10}\text{-alkyl)}$.

Phương án 3. Quy trình theo phương án 2, trong đó R^3 là $\text{C}_{6-14}\text{-aryl}$, hoặc $\text{C}_{6-14}\text{-aryl}$ được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH , halogen, $\text{—C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $\text{—C}_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $\text{—O-(C}_{1-10}\text{-alkyl)}$, hoặc $\text{—O-(C}_{1-10}\text{-haloalkyl)}$.

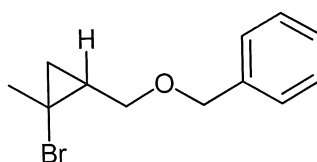
Phương án 4. Quy trình theo phương án 2, trong đó:

hợp chất có công thức IX là



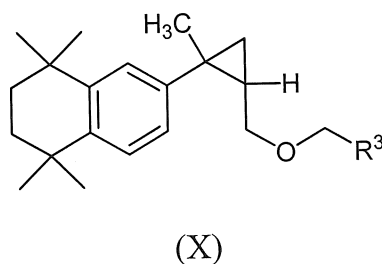
hoặc solvat của nó; và

hợp chất có công thức VIII là



hoặc solvat của nó.

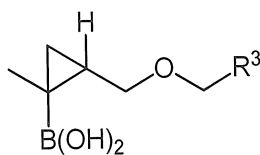
Phương án 5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức X



hoặc solvat của nó

bao gồm:

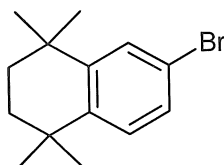
cho tiếp xúc hợp chất có công thức IX



(IX)

hoặc solvat của nó

với Pd₍₀₎ và



hoặc solvat của nó,

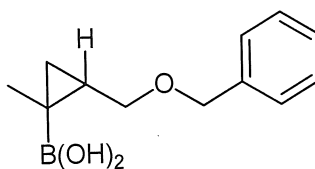
sao cho hợp chất có công thức X hoặc solvat của nó được tạo ra,

trong đó R³ là aryl, hoặc aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, hoặc —O-(C₁₋₁₀-alkyl).

Phương án 6. Quy trình theo phương án 5, trong đó R³ là C₆₋₁₄ aryl, hoặc C₆₋₁₄-aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ —OH, halogen, —C₁₋₁₀-alkyl, —C₁₋₁₀-haloalkyl, —O-(C₁₋₁₀-alkyl), hoặc —O-(C₁₋₁₀-haloalkyl).

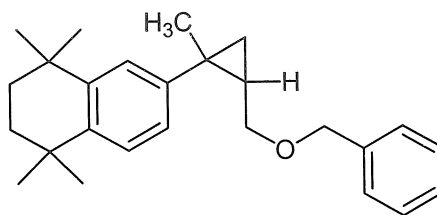
Phương án 7. Quy trình theo phương án 5, trong đó:

hợp chất có công thức IX là



hoặc solvat của nó; và

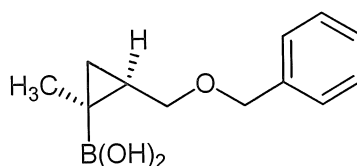
hợp chất có công thức X là



hoặc solvat của nó.

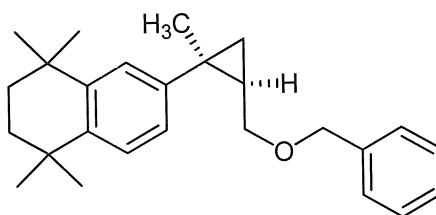
Phương án 8. Quy trình theo phương án 5, trong đó:

hợp chất có công thức IX là



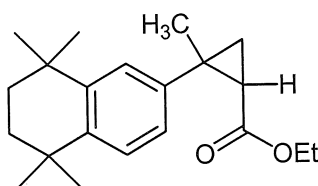
hoặc solvat của nó; và

hợp chất có công thức X là



hoặc solvat của nó.

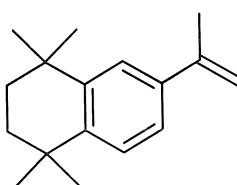
Phương án 9. Quy trình điều chế ethyl 2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropancarboxylat



hoặc solvat của nó

bao gồm:

cho tiếp xúc 1,1,4,4-tetrametyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen

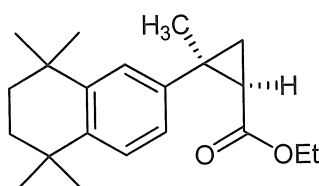


hoặc solvat của nó

với $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ và ethyl 2-diazoacetat hoặc solvat của nó,

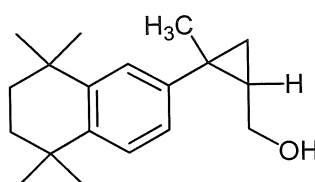
sao cho ethyl 2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropanecarboxylat hoặc solvat của nó được tạo ra.

Phương án 10. Quy trình theo phương án 9, trong đó ethyl 2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropanecarboxylat hoặc solvat của nó là



hoặc solvat của nó.

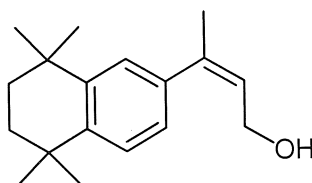
Phương án 11. Quy trình điều chế (2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)metanol



hoặc solvat của nó

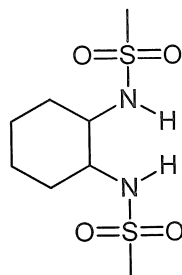
bao gồm:

cho tiếp xúc (Z)-3-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)but-2-en-1-ol



hoặc solvat của nó

với CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và N,N'-(xyclohexan-1,2-diyl)dimetansulfonamit

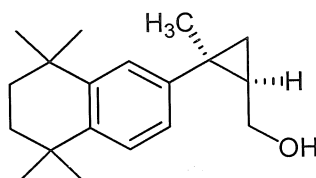


hoặc solvat của nó,

sao cho (2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)metanol hoặc solvat của nó được tạo ra.

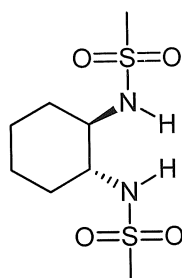
Phương án 12. Quy trình theo phương án 11, trong đó:

(2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropyl)metanol hoặc solvat của nó là



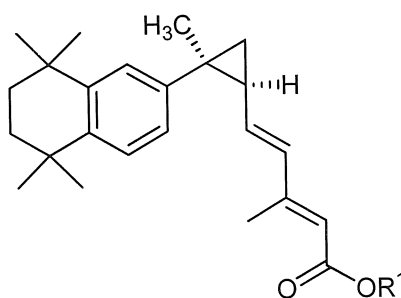
hoặc solvat của nó; và

N,N'-(xyclohexan-1,2-diyl)dimetansulfonamit hoặc solvat của nó là



hoặc solvat của nó.

Phương án 13. Quy trình điều chế hợp chất có công thức III

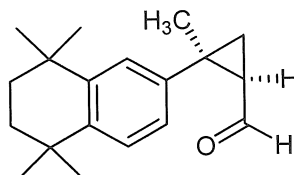


(III)

hoặc solvat của nó

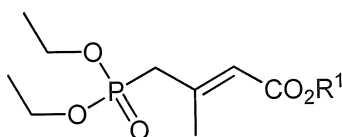
bao gồm:

cho tiếp xúc (1R,2S)-2-metyl-2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopropan-carbaldehyt



hoặc hydrat hoặc solvat của nó

với kali t-butoxit và hợp chất có công thức I



(I)

hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất có công thức III hoặc solvat của nó được tạo ra,

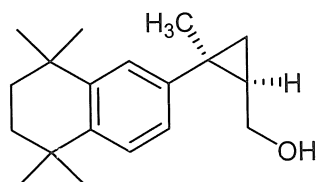
trong đó R^1 là C_{1-20} -alkyl; C_{1-20} -alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-NH_2$, $-NH(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-N(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-OH$, halogen, $-C_{1-10}\text{-alkyl}$, $-C_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-O-(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-O-(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$; C_{1-20} -alkenyl; C_{1-20} -alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-NH_2$, $-NH(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-N(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-OH$, halogen, $-C_{1-10}\text{-alkyl}$, $-C_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-O-(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-O-(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$; C_{6-14} -aryl; hoặc C_{6-14} -aryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ $-NH_2$, $-NH(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-N(C_{1-10}\text{-alkyl})(C_{1-10}\text{-alkyl})$, $-OH$, halogen, $-C_{1-10}\text{-alkyl}$, $-C_{1-10}\text{-haloalkyl}$, $-O-(C_{1-10}\text{-alkyl})$, hoặc $-O-(C_{1-10}\text{-haloalkyl})$.

Phương án 14. Quy trình theo phương án 13, trong đó R^1 là C_{1-20} -alkenyl, hoặc C_{6-14} -aryl.

Phương án 15. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2–14, trong đó quy trình được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi.

Phương án 16. Quy trình theo phương án 15, trong đó dung môi là dung môi không phân cực hoặc dung môi không có nước phân cực, dung môi có nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án 17. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):

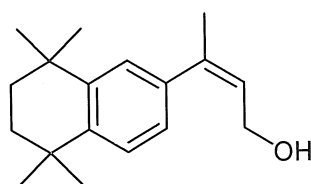


(XI),

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

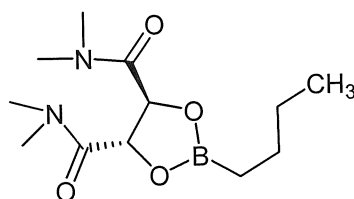
(i) cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII);



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIII);



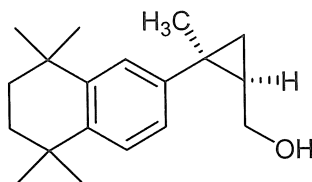
(XIII),

hoặc solvat của nó,

trong dung dịch khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn ; và

(ii) sau đó, cho tiếp xúc dung dịch của bước (i) với H_2O_2 , sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế, trong đó hợp chất có công thức (XI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 98%.

Phương án 18. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):

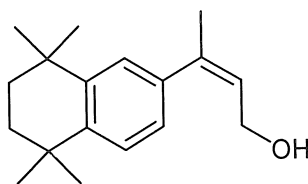


(XI),

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

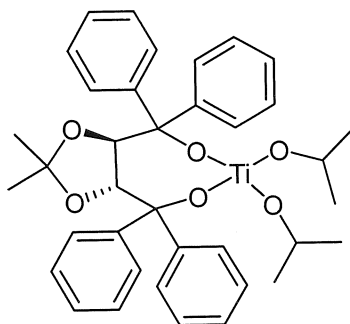
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII);



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIV) (hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó);



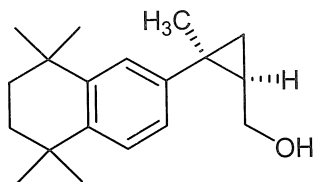
(XIV),

hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và dialkyl kẽm sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế.

Phương án 19. Quy trình theo phương án 18, trong đó dialkyl kẽm là ZnEt_2 .

Phương án 20. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):

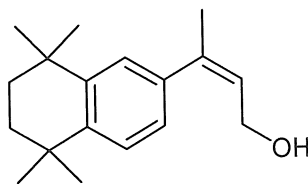


(XI),

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

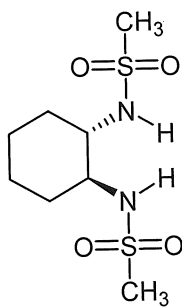
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII);



(XII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó;



(XV),

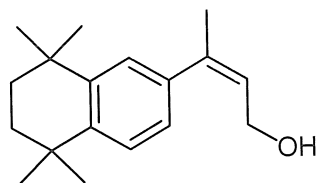
hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn ở khoảng 0°C sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế.

Phương án 21. Quy trình theo phương án 20, trong đó tỷ lệ mol của công thức (XII) với công thức (XV) nằm trong khoảng từ 1,0:0,05 đến khoảng 1,0:0,3.

Phương án 22. Quy trình theo phương án 20, trong đó tỷ lệ mol của công thức (XII) với công thức (XV) là khoảng 1,0:0,1.

Phương án 23. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XII):

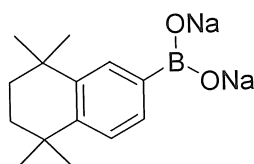


(XII)

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

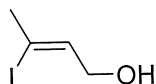
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XVI);



(XVI),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XVII);



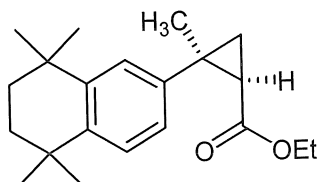
(XVII)

hoặc solvat của nó,

khi có mặt Pd/C và bazơ, sao cho hợp chất có công thức (XII) hoặc solvat của nó được điều chế.

Phương án 24. Quy trình theo phương án 23, trong đó bazơ là K_2CO_3 .

Phương án 25. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVII):

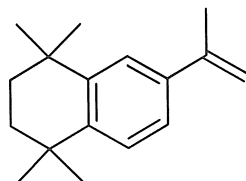


(XVII),

hoặc solvat của nó,

bao gồm:

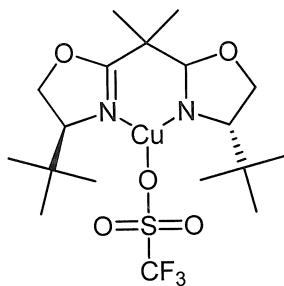
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XVIII);



(XVIII),

hoặc solvat của nó,

với hợp chất có công thức (XIX);



(XIX)

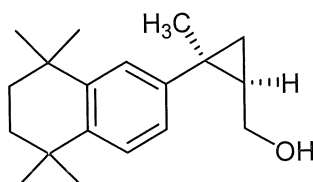
hoặc solvat của nó,

khi có mặt $\text{N}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ sao cho hợp chất có công thức (XVII) hoặc solvat của nó được điều chế.

Phương án 26. Quy trình theo phương án 18 hoặc phương án 20, trong đó hợp chất có công thức (XI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98%.

Phương án 27. Quy trình theo phương án 25, trong đó hợp chất có công thức (XVII) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98%.

Phương án 28. Hợp chất có công thức (XI):



(XI),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

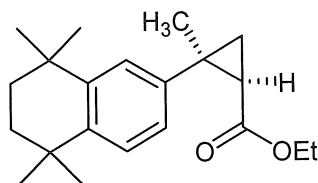
trong đó hợp chất có công thức (XI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0%.

Phương án 29. Hợp chất theo phương án 28, trong đó hợp chất có công thức (XI) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98%.

Phương án 30. Hợp chất theo phương án 28, trong đó hợp chất được điều chế bằng quy trình theo phương án 11, 12, 17, 18, hoặc 20.

Phương án 31. Chế phẩm bao gồm hợp chất theo phương án 28.

Phương án 32. Hợp chất có công thức (XVII):



(XVII),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

trong đó hợp chất có công thức (XVII) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 80,0%.

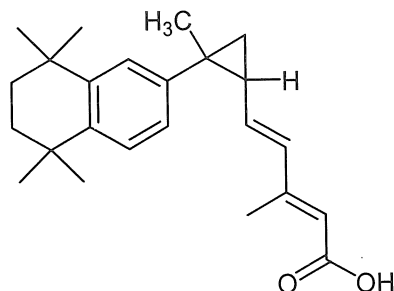
Phương án 33. Hợp chất theo phương án 32, trong đó hợp chất có công thức (XVII) có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98%.

Phương án 34. Hợp chất theo phương án 32, trong đó hợp chất được điều chế bằng quy trình theo phương án 9, 10, hoặc 25.

Phương án 35. Chế phẩm bao gồm hợp chất theo phương án 32.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp tạo ra hợp chất 38,

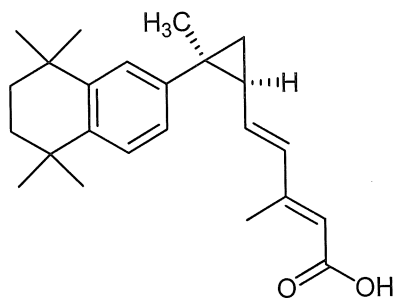


Hợp chất 38,

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

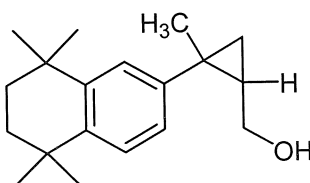
Hợp chất 38 có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất A,



Hợp chất A,

ít nhất là khoảng 98,0%;

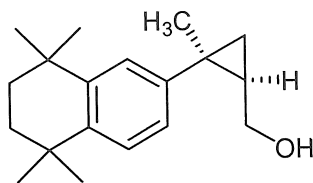
bao gồm quy trình tổng hợp để điều chế hợp chất trung gian, trong đó hợp chất trung gian này có công thức (XIa),



(XIa),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

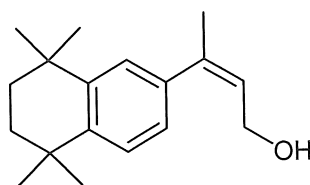
trong đó hợp chất trung gian có lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (XI),



(XI),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

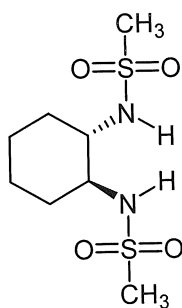
ít nhất là khoảng 80,0%; trong đó quy trình điều chế hợp chất trung gian bao gồm cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó, với:

- a) CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,

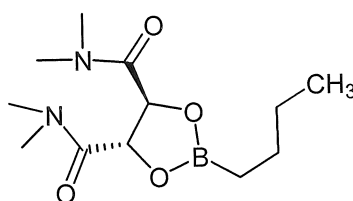


(XV),

hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất trung gian được điều chế; hoặc

- b) (i) tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIII),



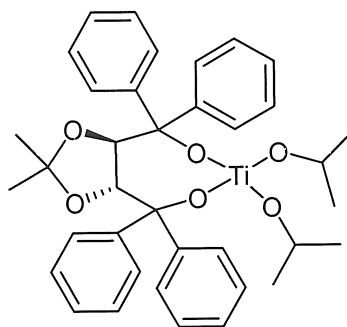
(XIII),

hoặc solvat của nó,

trong dung dịch có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn để tạo ra sản phẩm phản ứng của hợp chất có công thức (XII), hoặc solvat của nó; và

(ii) sau đó, cho tiếp xúc dung dịch ở bước (i) với H_2O_2 , sao cho hợp chất có công thức (XIa) hoặc solvat của nó được điều chế; hoặc

c) tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



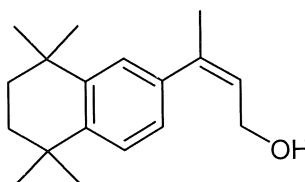
(XIV),

hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và dialkyl kẽm sao cho hợp chất trung gian được điều chế, trong đó toàn bộ phương pháp tạo ra hợp chất 38 chỉ bao gồm một bước tổng hợp để sản xuất hợp chất có công thức (XI).

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quy trình điều chế hợp chất trung gian bao gồm:

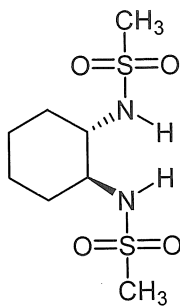
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,

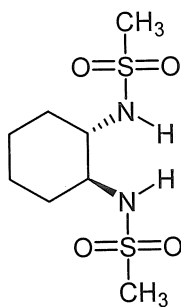


(XV),

hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất trung gian được điều chế.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh hoặc solvat của nó, là

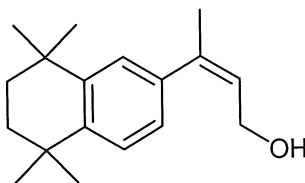


(XV),

hoặc solvat của nó.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quy trình điều chế hợp chất trung gian bao gồm:

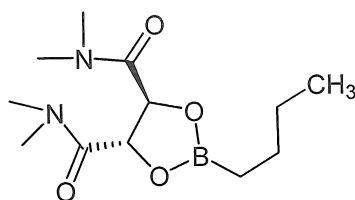
(i) cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIII),



(XIII),

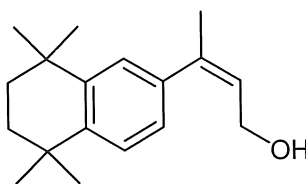
hoặc solvat của nó,

trong dung dịch khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn để tạo ra sản phẩm phản ứng của hợp chất có công thức (XII), hoặc solvat của nó; và

(ii) sau đó, cho tiếp xúc dung dịch ở bước (i) với H_2O_2 , sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quy trình điều chế hợp chất trung gian bao gồm:

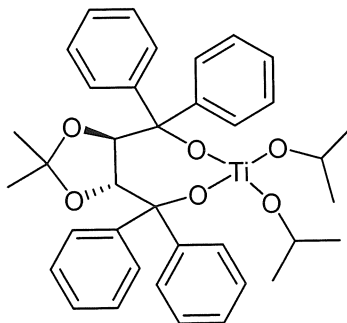
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



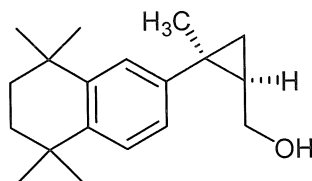
(XIV),

hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và dialkyl kẽm sao cho hợp chất trung gian được điều chế.

6. Phương pháp theo điểm 2, trong đó ZnI_2 được tạo ra bằng cách cho phản ứng Et_2Zn với I_2 .

7. Phương pháp tổng hợp và điều chế hợp chất có công thức (XI),



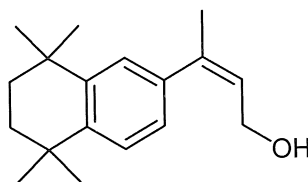
(XI),

hoặc hydrat hoặc solvat của nó,

có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 85% trên chất đồng phân đối ảnh của nó

trong đó hợp chất có công thức (XI) được điều chế bằng quy trình bao gồm:

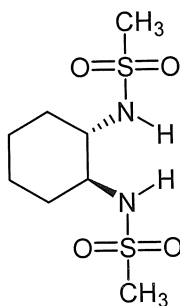
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

a) CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,

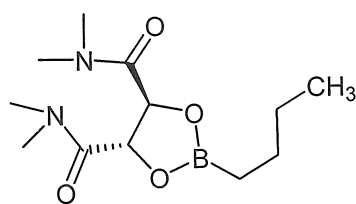


(XV),

hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất có công thức (XI) được điều chế; hoặc

b) (i) tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIII),



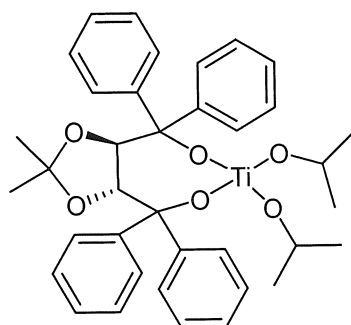
(XIII),

hoặc solvat của nó,

trong dung dịch khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn để tạo ra sản phẩm phản ứng của hợp chất có công thức (XII), hoặc solvat của nó; và

(ii) sau đó, cho tiếp xúc dung dịch ở bước (i) với H_2O_2 , sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế; hoặc

c) tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



(XIV),

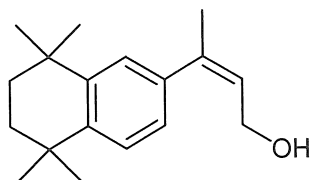
hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và dialkyl kẽm sao cho hợp chất có công thức (XI) được điều chế, trong đó quá trình tổng hợp và điều chế bao gồm một bước tổng hợp.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là khoảng 98,0% trên chất đồng phân đối ảnh của nó.

9. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất được tổng hợp và được điều chế bằng quy trình bao gồm:

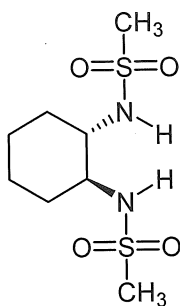
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với CH_2I_2 , Et_2Zn , ZnI_2 , và tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,

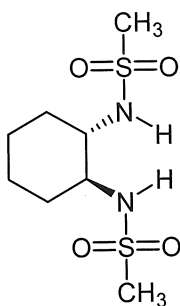


(XV),

hoặc solvat của nó,

sao cho hợp chất được điều chế.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh là

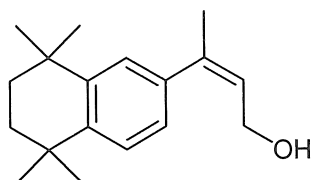


(XV),

hoặc solvat của nó.

11. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất được tổng hợp và được điều chế bằng quy trình bao gồm:

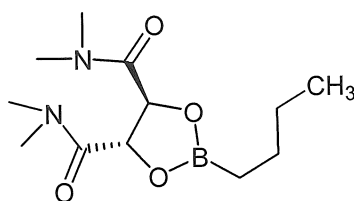
- (i) cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIII),



(XIII),

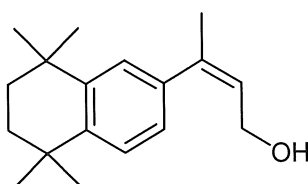
hoặc solvat của nó,

trong dung dịch khi có mặt CH_2I_2 và Et_2Zn để tạo ra sản phẩm phản ứng của hợp chất có công thức (XII), hoặc solvat của nó; và

(ii) sau đó, cho tiếp xúc dung dịch ở bước (i) với H_2O_2 , sao cho hợp chất có công thức (XI) hoặc solvat của nó được điều chế.

12. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất được tổng hợp và được điều chế bằng quy trình bao gồm:

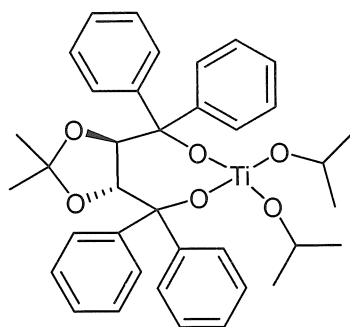
cho tiếp xúc hợp chất có công thức (XII),



(XII),

hoặc solvat của nó,

với tác nhân gây cảm ứng chọn lọc đối ảnh có công thức (XIV) hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó,



(XIV),

hoặc solvat của nó,

khi có mặt CH_2I_2 và dialkyl kẽm sao cho hợp chất theo điểm 7 được điều chế.

13. Phương pháp theo điểm 9, trong đó ZnI_2 được tạo ra bằng cách cho phản ứng Et_2Zn với I_2 .

14. Phương pháp theo điểm 1, còn bao gồm quá trình tinh chế hợp chất có công thức (XI), trong đó quá trình tinh chế này bao gồm sự kết tinh lại.

15. Phương pháp theo điểm 4, còn bao gồm quá trình tinh chế hợp chất có công thức (XI), trong đó quá trình tinh chế này bao gồm sự giải hấp dung môi, lọc, chiết, chưng cất, làm bay hơi, kết tinh lại, hoặc kết hợp của chúng.

16. Phương pháp theo điểm 7, trong đó quá trình điều chế này bao gồm việc tinh chế hợp chất có công thức (XI), trong đó việc tinh chế này bao gồm sự kết tinh lại.

17. Phương pháp theo điểm 11, trong đó quá trình điều chế này bao gồm việc tinh chế hợp chất có công thức (XI), trong đó việc tinh chế này bao gồm sự giải hấp dung môi, lọc, chiết, chưng cất, làm bay hơi, kết tinh lại, hoặc kết hợp của chúng.

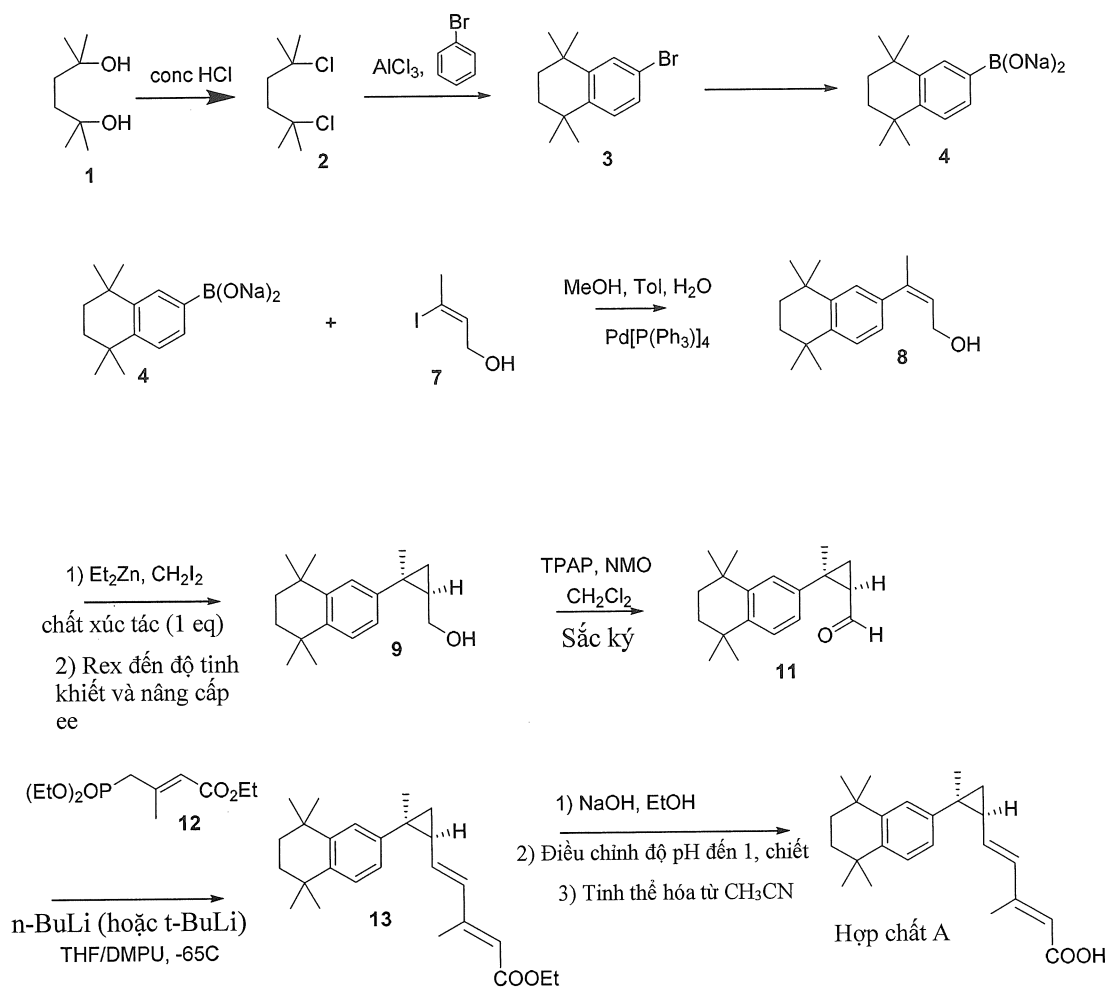


Fig. 1

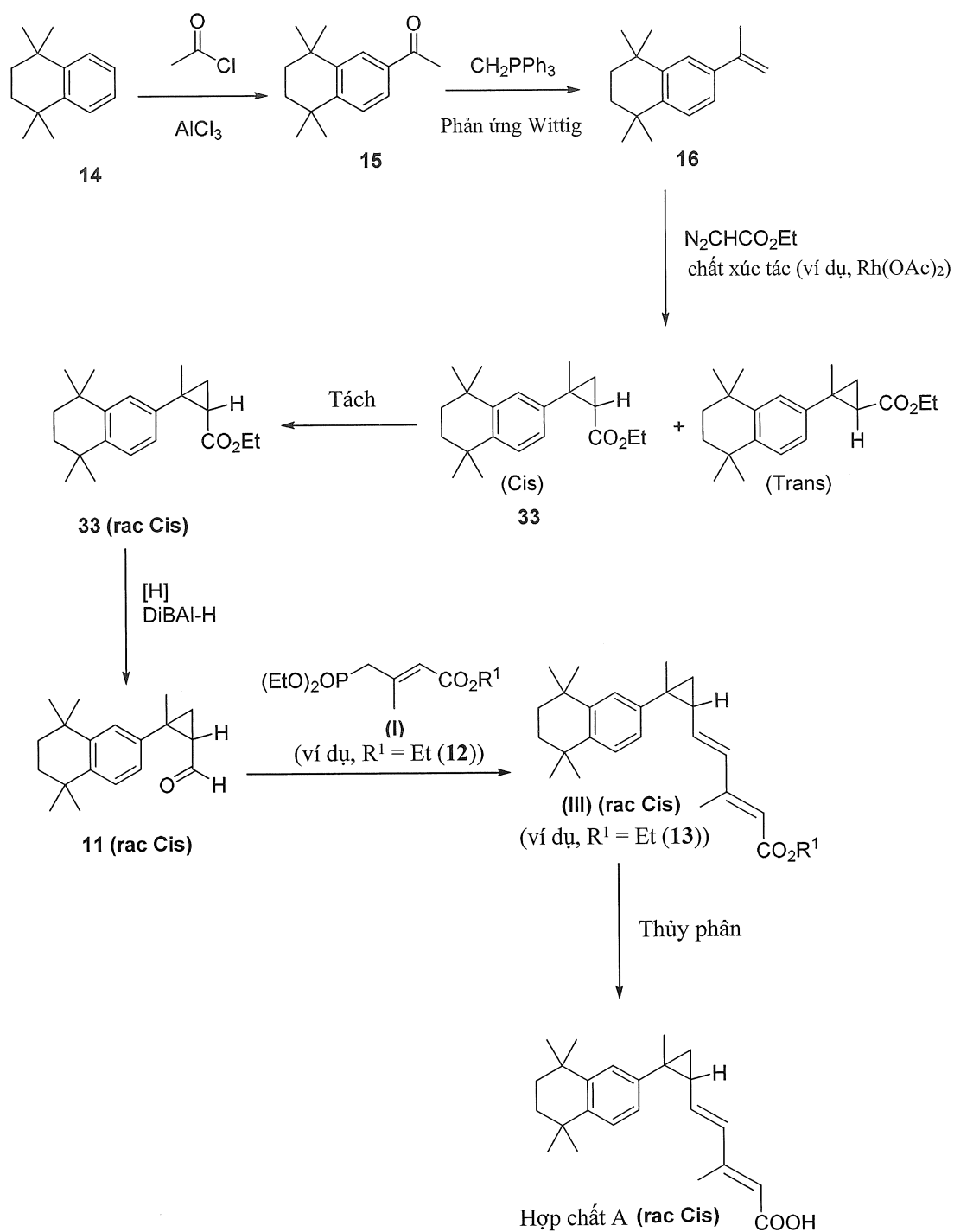


Fig. 2

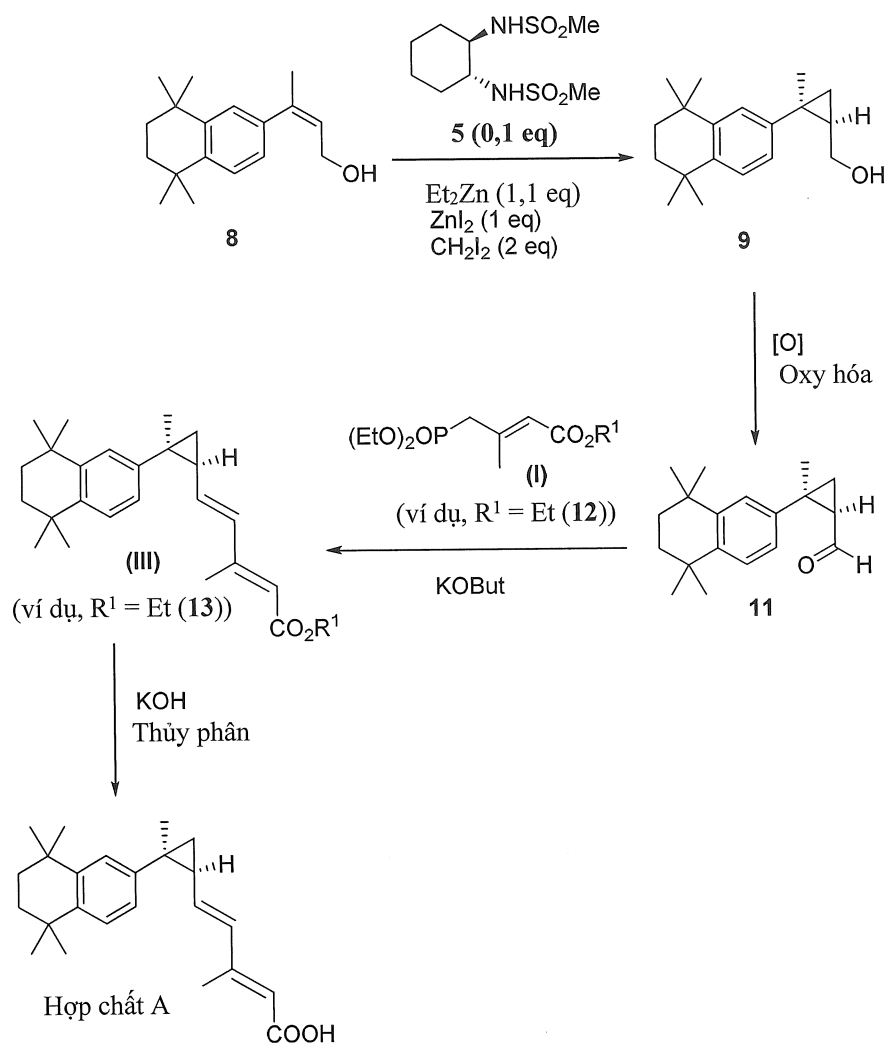


Fig. 3

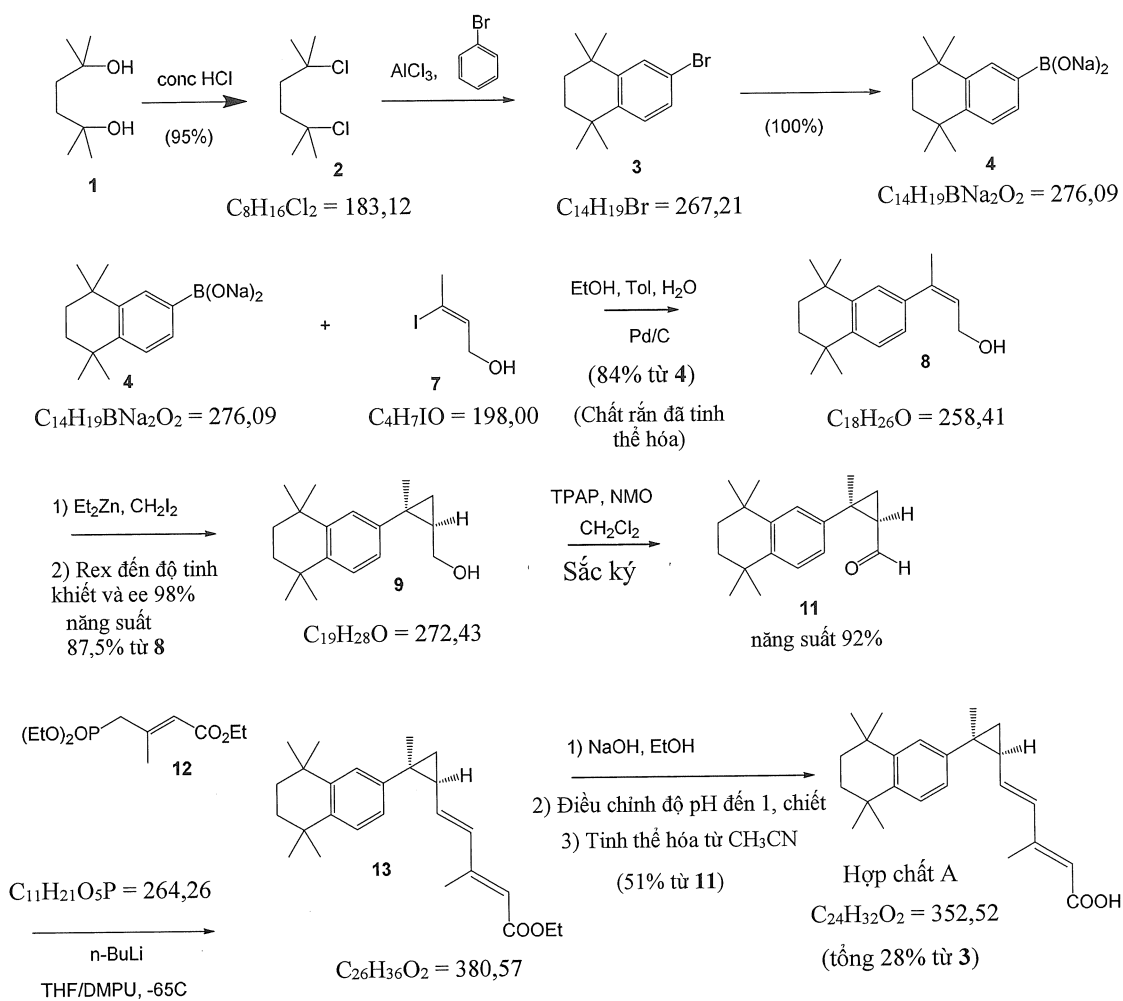


Fig. 4

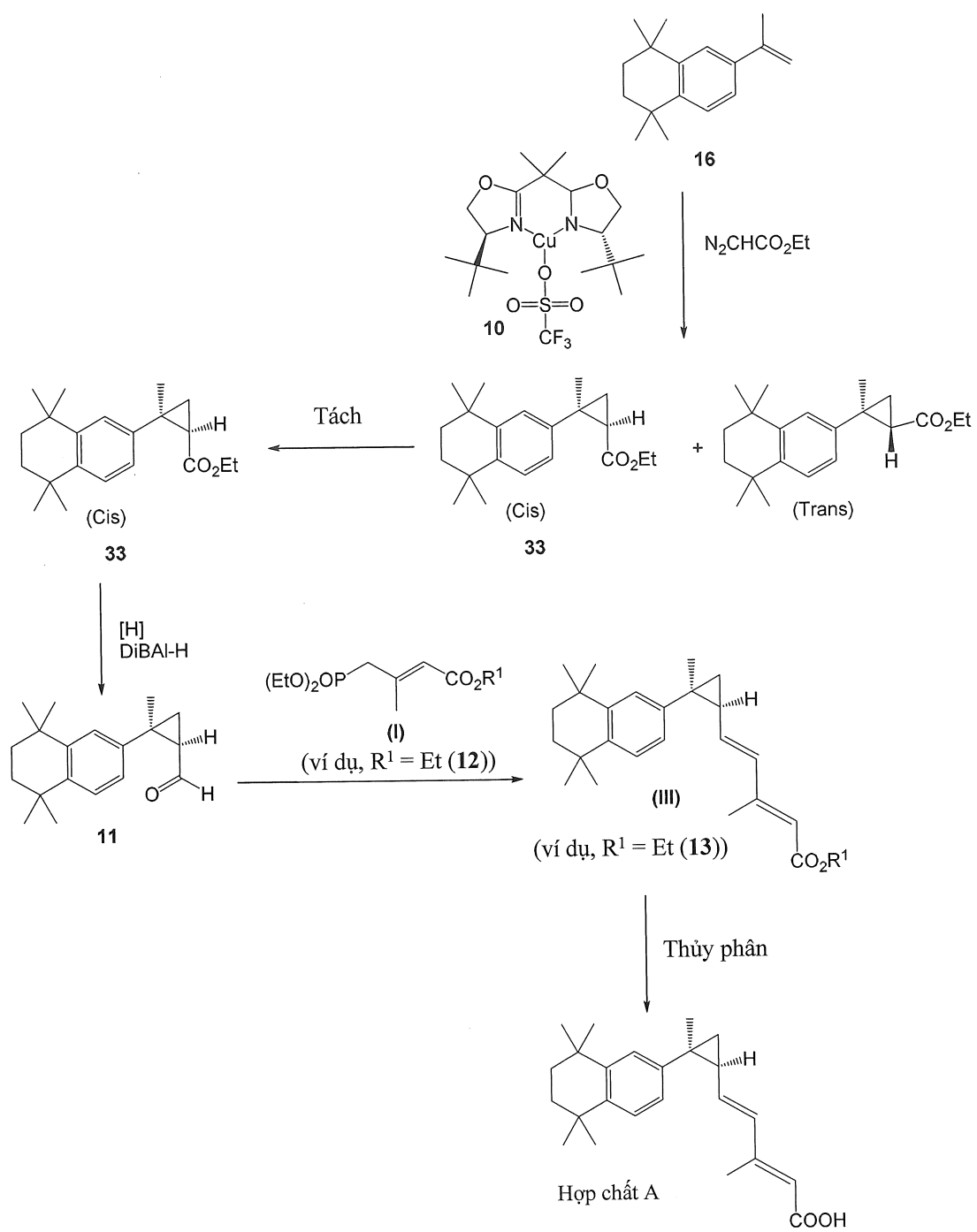


Fig. 5

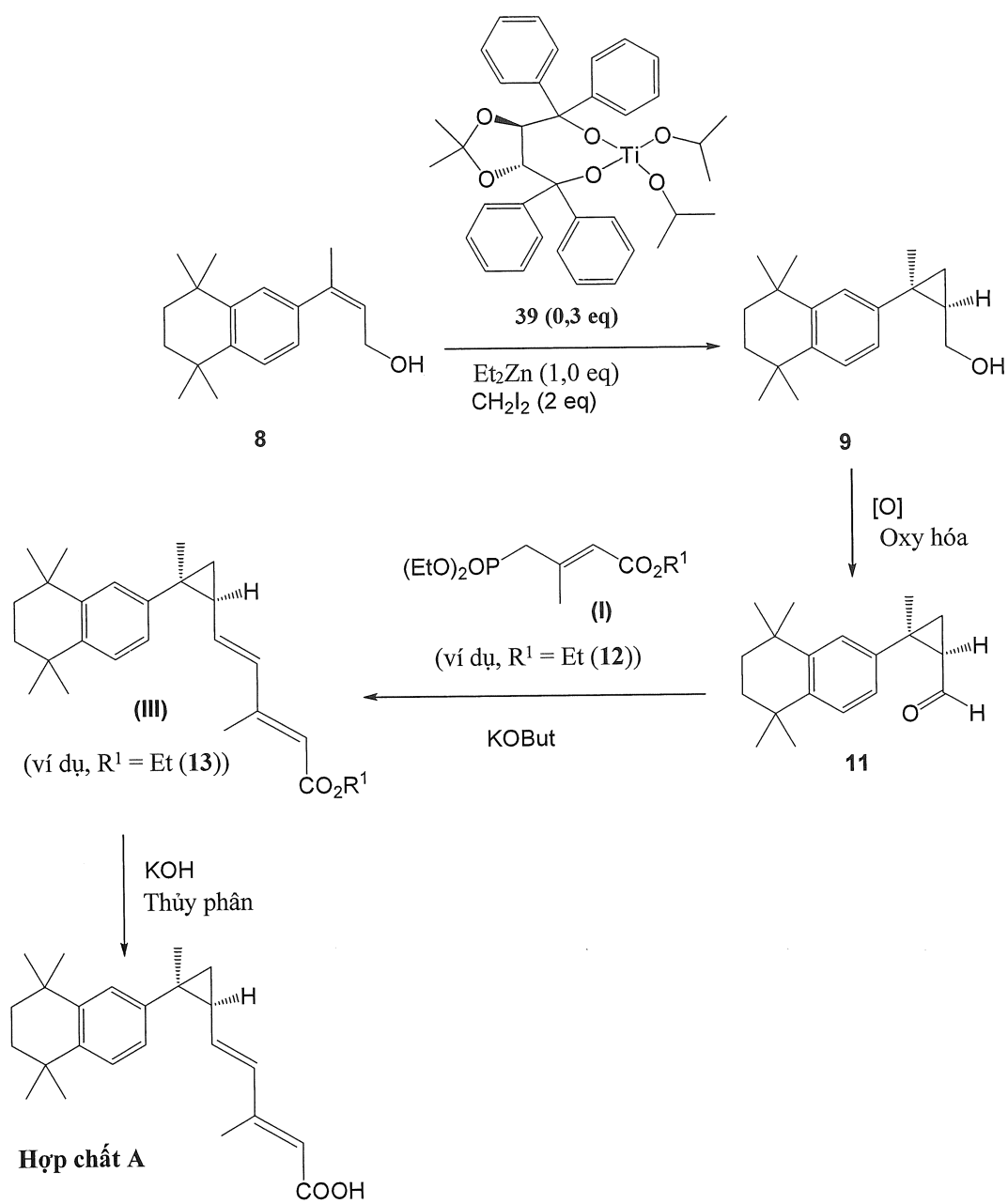


Fig. 6