



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

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

(11)



1-0044582

(51)^{2020.01} C07D 401/12; C07D 401/14

(13) B

(21) 1-2022-01375

(22) 07/08/2020

(86) PCT/US2020/045368 07/08/2020

(87) WO 2021/026436 A1 11/02/2021

(30) 62/884,480 08/08/2019 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/08/2022 413A

(71) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

50 Rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

(72) Jacob Paul SIZEMORE (US); Shijie ZHANG (US); Nha Huu VO (US).

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ IVOSIDENIB VÀ CHẤT TRUNG GIAN CỦA NÓ

(21) 1-2022-01375

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế sonvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về đồng phân không đối hình và việc sử dụng nó để tổng hợp Ivosidenib.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về đồng phân không đối hình và việc sử dụng nó để tổng hợp Ivosidenib.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isoxitrat dehydrogenaza (IDH) xúc tác quá trình khử cacbon oxy hóa isoxitrat thành 2-oxoglutarat (tức là, α -ketoglutarat). Các enzym này thuộc hai phân lớp riêng biệt, một trong số hai phân lớp đó sử dụng NAD (+) làm chất nhận điện tử và phân lớp còn lại sử dụng NADP (+). Có năm isoxitrat dehydrogenaza đã được báo cáo: ba isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NAD(+), định vị hóa vào ma trận ty thể, và hai isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP(+), một trong số đó là ty thể và phần còn lại chủ yếu là tế bào. Mỗi isozym phụ thuộc NADP(+) là một homodime.

IDH1 (isoxitrat dehydrogenaza 1 (NADP+), bào tương) cũng được biết đến là IDH; IDP; IDCD; IDPC hoặc PICD. Protein được mã hóa bởi gen này là isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP (+) được tìm thấy trong tế bào chất và peroxisom. Nó chứa chuỗi tín hiệu nhắm mục tiêu peroxisom PTS-1. Sự hiện diện của enzym này trong peroxisom gợi ý vai trò trong việc tái tạo NADPH đối với việc giảm nội peroxisom, chẳng hạn như chuyển đổi 2, 4-dienoyl-CoAs thành 3-enoyl-CoAs, cũng như trong các phản ứng peroxisom tiêu thụ 2-oxoglutarat, cụ thể là quá trình α -hydroxyl hóa axit phytanic. Enzym tế bào chất đóng một vai trò quan trọng trong sản xuất NADPH tế bào chất.

Gen IDH1 của con người mã hóa một protein gồm 414 axit amin. Trình tự nucleotit và axit amin cho IDH1 của con người có thể được tìm thấy dưới dạng các mục nhập ngân hàng gen lần lượt là NM_005896.2 và NP_005887.2. Trình tự nucleotit và axit amin cho IDH1 cũng được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành, ví dụ, Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., Submitted (DEC-2008)

to UniProtKB; Kullmann et al., Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; và Sjöebloom et al., Science 314:268-274(2006).

Người ta đã phát hiện ra rằng đột biến của IDH1 hiện diện trong một số tế bào ung thư dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác quá trình khử phụ thuộc NADPH của α -ketoglutarat thành R (-) - 2-hydroxyglutarat (2HG). Việc sản xuất 2HG được cho là góp phần vào sự hình thành và tiến triển của bệnh ung thư (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

IDH2 (isoxitrat dehydrogenaza 2 (NADP+), ty thể) còn được gọi là IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; hoặc mNADP-IDH. Protein được mã hóa bởi gen này là isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP (+) được tìm thấy trong ty thể. Nó đóng vai trò trong quá trình trao đổi chất trung gian và sản xuất năng lượng. Protein này có thể liên kết chặt chẽ hoặc tương tác với phức hợp pyruvat dehydrogenaza. Gen IDH2 của con người mã hóa một protein gồm 452 axit amin. Trình tự nucleotit và axit amin cho IDH2 có thể được tìm thấy dưới dạng các mục nhập ngân hàng gen lần lượt là NM_002168.2 và NP_002159.2. Trình tự nucleotit và axit amin cho IDH2 của con người cũng được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, Huh *et al.*, Submitted (NOV-1992) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; và The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

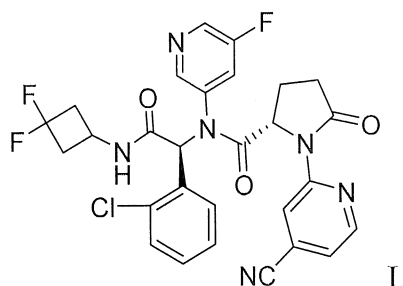
IDH2 không đột biến, ví dụ, loại hoang dã xúc tác quá trình khử cacbon oxy hóa isoxitrat thành α ketoglutarat (α KG).

Người ta đã phát hiện ra rằng đột biến của IDH2 hiện diện trong một số tế bào ung thư dẫn đến khả năng mới của enzym xúc tác quá trình khử phụ thuộc NADPH của α ketoglutarat thành R (-) -2- hydroxyglutarat (2HG). 2HG không được tạo thành bởi IDH2 kiểu dại. Việc sản xuất 2HG được cho là góp phần vào sự hình thành và tiến triển của bệnh ung thư (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

Đột biến trong IDH1 hoặc IDH2 xảy ra trên 70% các khối u thần kinh đệm cấp thấp lan tỏa (LGG). Các đột biến IDH dẫn đến tích tụ 2-HG, được cho là tạo điều kiện tạo khối u thông qua quá trình siêu metyl hóa ADN, tăng sự metyl hóa histon bị kìm hãm, và ức chế các quá trình biệt hóa. Các nghiên cứu được thực hiện với một hợp chất công cụ được gọi là AGI-5198, đã được chứng minh là ức chế IDH1 đột biến (mIDH1),

nhưng không phải IDH2 đột biến (mIDH2), đã chứng minh rằng việc ức chế protein mIDH1 có thể kìm hãm sự phát triển của u thần kinh đệm do mIDH1 trong một số hệ thống mô hình (D. Rohle et al. Science 340:626-630 (2013)).

Patent Mỹ số US 9,474,779 B2 và US 9,968,595 B2, được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu với tính toàn vẹn của chúng, bộc lộ hợp chất được mô tả bằng tên hóa học (S)-N-((S)-1-(2-Clophenyl)-2-(3,3-difloxylobutylamino)-2-oxoetyl)-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit, đã được chứng minh là hoạt động như một chất ức chế các protein IDH1 đột biến trong các xét nghiệm sinh hóa và tế bào. Tùy thuộc vào quy ước đặt tên, hợp chất này cũng có thể được gọi là (2S)-N-{(1S)-1-(2-clophenyl)-2-[(3,3-difloxylobutyl)amino]-2-oxoetyl}-1-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-carboxamit. Hơn nữa, năm 2015, hợp chất đã được gán INN sau đây: ivosidenib. Cấu trúc của ivosidenib được mô tả ở đây dưới dạng hợp chất I:

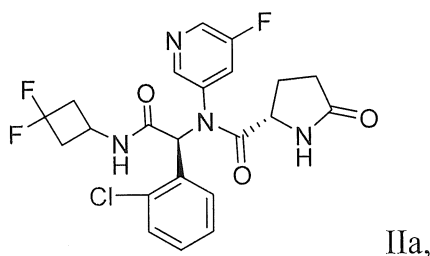


Cần có một phương pháp sản xuất hiệu quả và quy mô lớn để điều chế hợp chất I để sử dụng trong điều trị bệnh nhân mắc bệnh ác tính về huyết học, chẳng hạn như bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), ung thư tăng sinh tủy (MPN), u tủy bào / ung thư tăng sinh tủy, bệnh bạch cầu nguyên bào mẫn tính (CMML), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho B cấp tính (B-ALL) hoặc u lympho (ví dụ: u lympho tế bào T) hoặc một khối u đặc như u thần kinh đệm, ung thư đường mật, ung thư sụn, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, u ác tính hoặc ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), mỗi dạng nêu trên đều được đặc trưng bởi sự hiện diện của alen đột biến IDH1. Theo một số phương án, bệnh ác tính huyết học là bệnh tái phát hoặc khó chữa; theo các phương án khác, bệnh ác tính huyết học mới được chẩn đoán, hoặc bệnh nhân không đủ điều kiện cho hóa trị liệu cảm ứng chuyên sâu. Theo một số phương

án, bệnh ác tính huyết học là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát hoặc khó chữa (AML). Theo các phương án khác, bệnh ác tính huyết học là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mới được chẩn đoán (AML). Theo các phương án khác, khối u rắn là ung thư biểu mô đường mật. Theo các phương án khác, ung thư đường mật được chọn từ ung thư biểu mô đường mật trong gan, ung thư đường mật quanh thận và ung thư biểu mô đường mật ở xa. Theo các phương án khác, bệnh nhân mắc bệnh ung thư sụn. Theo các phương án khác, bệnh ác tính huyết học hoặc khối u rắn là tiền triển.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất I bao gồm việc phân lập solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa



và chuyển đổi solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa thành hợp chất I hoặc chất hòa tan của chúng. Theo một số khía cạnh, tinh thể hòa tan etanol của hợp chất IIa về cơ bản là tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình. Solvat etanol tinh thể về cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và không đối hình của hợp chất IIa còn được gọi là “Solvat etanol loại A của hợp chất IIa”. Theo một số phương án, hợp chất I thu được ở dạng solvat isopropyl axetat, có thể được chuyển đổi thành các solvat khác cũng như dạng rắn không tan hoặc khan.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế solvat etanol loại A của hợp chất IIa bao gồm việc tạo huyền phù hoặc hòa tan hỗn hợp của hợp chất IIa và IIb trong dung dịch của bazơ và hệ dung môi etanol, thêm dung môi không phân cực, và phân tách solvat etanol loại A của hợp chất IIa. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tạo huyền phù” có nghĩa là cho vật liệu tiếp xúc với dung môi hoặc hỗn hợp dung môi sao cho vật liệu lơ lửng được hòa tan ít nhất một phần.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến solvat etanol loại A dạng tinh thể của hợp chất IIa. Theo một số phương án, solvat etanol loại A về cơ bản là tinh khiết về mặt hóa học. Theo các phương án khác, solvat etanol loại A về cơ bản là tinh khiết về đồng phân không đối hình. Theo các phương án khác, solvat etanol loại A về cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình.

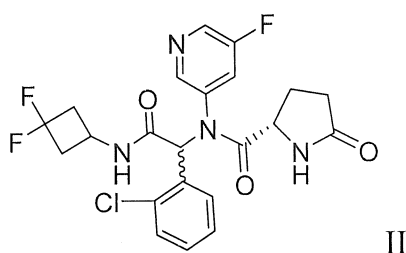
Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình ảnh nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của solvat etanol loại A của hợp chất IIa.

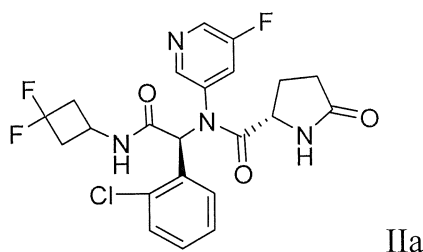
Fig. 2 chứa các biên dạng đo nhiệt lượng quét vi sai (DCS) và phân tích nhiệt trọng trường (TGA) của solvat etanol loại A của hợp chất IIa.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giàu hóa học lập thể một hỗn hợp của các hợp chất có công thức II:



tạo ra solvat etanol của hợp chất IIa:

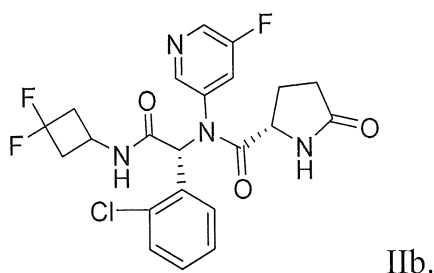


như một vật liệu kết tinh về cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ hợp chất IIa “về cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình” đề cập đến solvat etanol của hợp chất IIa có lượng dư đồng phân không đối hình bằng ít nhất khoảng 90% và độ tinh khiết hóa học bằng ít nhất khoảng 80%. Theo một số phương án, solvat etanol tinh thể về cơ bản tinh khiết

về đồng phân không đối hình của Hợp chất IIa có lượng dư đồng phân không đối hình bằng ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, ít nhất khoảng 99,5%, ít nhất 99,7%, ít nhất 99,8%, ít nhất 99,9% (hoặc tỉ lệ phần trăm bất kỳ nằm giữa 90% và 100%). Khi được sử dụng ở đây, trong bối cảnh về sự tinh khiết hóa học, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 0,5\%$. Khi được sử dụng ở đây, trong bối cảnh về lượng dư đồng phân không đối hình, thuật ngữ “khoảng” cũng có nghĩa là $\pm 0,5\%$. Khi được sử dụng ở đây, lượng dư đồng phân không đối hình (hoặc % de) được tính bằng cách sử dụng công thức sau:

$$\frac{[Xa-Xb]}{[Xa+Xb]} * 100$$

trong đó Xa và Xb là phần mol của các đồng phân không đối hình IIa và IIb, ở đây hợp chất IIb có cấu trúc sau:



Trong các phương án khác solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa có độ tinh khiết hóa học bằng ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 81%, ít nhất khoảng 82%, ít nhất khoảng 83%, ít nhất khoảng 84%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 86%, ít nhất khoảng 87%, ít nhất khoảng 88%, ít nhất khoảng 89%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 93%, ít nhất khoảng 94%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, ít nhất khoảng 99,5%, ít nhất 99,7%, ít nhất 99,8%, ít nhất 99,9% theo khối lượng (hoặc tỉ lệ phần trăm bất kỳ nằm giữa khoảng 90% đến khoảng 100%) dựa trên khối lượng của hợp chất IIa (trên cơ sở không solvat hoặc khan). Cần hiểu rằng trong ngữ cảnh về độ tinh khiết hóa học, phần trăm khối lượng còn lại thường bao gồm các nguyên liệu khác, chẳng hạn như tạp chất phản ứng, nguyên liệu ban đầu, thuốc thử,

sản phẩm phụ, và/hoặc các tạp chất gia công khác phát sinh từ quá trình điều chế và/hoặc phân tách và/hoặc các bước tinh chế. Ví dụ, solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa có thể được coi là cơ bản tinh khiết về mặt hóa học nếu nó đã được xác định là có độ tinh khiết hóa học lớn hơn khoảng 80% theo khối lượng, khi được đo bằng các phương pháp tiêu chuẩn và các phương pháp thường được chấp nhận được biết đến trong lĩnh vực này, trong đó phần còn lại dưới khoảng 20% khối lượng cấu thành từ các vật liệu khác như tạp chất phản ứng khác, nguyên liệu ban đầu, thuốc thử, sản phẩm phụ và/hoặc tạp chất gia công. Độ tinh khiết hóa học có thể được xác định theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), LC-MS (sắc ký lỏng - khối phổ), quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) hoặc quang phổ hồng ngoại. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu được các phương pháp này và cách sử dụng các phương pháp bổ sung (hoặc thay thế) này để xác định hoặc đánh giá độ tinh khiết của hóa chất.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giàu hóa lập thể hỗn hợp các hợp chất có công thức II để tạo ra solvat etanol loại A của hợp chất IIa như một vật liệu tinh thể được phân lập với lượng dư đồng phân không đối hình bằng ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hỗn hợp bao gồm các hợp chất có công thức II” và “hỗn hợp của các hợp chất có công thức II” nhằm mục đích bao gồm hỗn hợp các hợp chất IIa và IIb trong đó IIa và IIb có mặt theo tỷ lệ giữa 1:99 và 99:1. Theo một số phương án, hỗn hợp các hợp chất có công thức II có thể là hỗn hợp racemic. Theo các phương án khác của hỗn hợp các hợp chất có công thức II, hợp chất IIb có thể chiếm nhiều hơn 50% hỗn hợp. Theo các phương án khác của hỗn hợp các hợp chất có công thức II, hợp chất IIa có thể chiếm nhiều hơn 50% hỗn hợp nhưng nhỏ hơn 100% hỗn hợp.

Người ta đã phát hiện ra rằng solvat etanol của hợp chất IIa có thể được kết tinh một cách chọn lọc từ hỗn hợp của các hợp chất có công thức II để tạo ra solvat etanol tinh khiết về cơ bản về mặt hóa học và đồng phân không đối quang của hợp chất IIa. Sự kết tinh có chọn lọc cho phép phân tách solvat etanol của hợp chất IIa với lượng dư

đồng phân không đối quang. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tạo ra”, “phân tách”, “được phân tách”, và “sự phân tách” đề cập đến việc thu nhận và phân tách vật lý hợp chất I, hoặc solvat của chúng, hoặc solvat etanol của hợp chất IIa từ hỗn hợp phản ứng. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 0,5\%$. Việc phân tách bất kỳ hợp chất nào được mô tả ở đây bao gồm hợp chất I, hoặc solvat của chúng, hoặc solvat etanol của hợp chất IIa có thể đạt được bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp nào mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết để tách vật liệu rắn khỏi chất lỏng. Ví dụ về các kỹ thuật tách phù hợp để phân tách hợp chất I hoặc solvat của hợp chất I hoặc solvat etanol của hợp chất IIa bao gồm lọc.

Khi được sử dụng ở đây “solvat” đề cập đến dạng tinh thể của phân tử, nguyên tử và / hoặc ion mà bao gồm thêm một hoặc nhiều phân tử dung môi hoặc dung môi được kết hợp vào cấu trúc mạng tinh thể. Các phân tử dung môi trong solvat có thể có mặt theo một cách sắp xếp đều đặn và/hoặc sắp xếp không theo trật tự. Solvat có thể bao gồm lượng phân tử các phân tử dung môi tỷ lệ hoặc không tỷ lệ. Ví dụ, một solvat có lượng phân tử dung môi không tỷ lệ có thể làm mất một phần dung môi từ solvat hoặc có thể là kết quả trực tiếp từ quá trình kết tinh. Ngoài ra, các solvat có thể xảy ra dưới dạng chất dime hoặc chất oligome bao gồm nhiều hơn một phân tử hoặc trong cấu trúc mạng tinh thể.

Khi được sử dụng ở đây thuật ngữ “không-solvat” hoặc “không được solvat hóa” hoặc “khan” đề cập đến dạng tinh thể không có một hoặc nhiều phân tử dung môi hoặc dung môi được kết hợp vào cấu trúc mạng tinh thể.

Hợp chất IIa và IIb chứa nhóm C-H dễ bị epime hóa và chuyển đổi lẫn nhau về cấu hình lập thể của cacbon được thay thế bằng clophenyl của hợp chất IIa và IIb. Khi hợp chất IIa bị cạn kiệt khỏi pha dung dịch của hỗn hợp kết tinh (vì sự kết tinh có chọn lọc của hợp chất IIa), phản ứng epime hóa chuyển hợp chất IIb thành hợp chất IIa (và ngược lại). Vì phản ứng epime hóa không có khả năng chọn lọc lập thể do mối quan hệ khoảng cách của tâm bất đối thứ hai (ngoại trừ tác động nhỏ tiềm ẩn từ tâm bất đối thứ hai hoặc yếu tố không gian), một hỗn hợp gần 50/50 của IIa/IIb có khả năng được duy trì trong pha dung dịch. Đồng thời, pha rắn trở nên được làm giàu bằng hợp chất IIa (hiện tượng được gọi là làm giàu hóa lập thể) vì người ta nhận thấy rằng trong một số

trường hợp, hợp chất IIa ít hòa tan hơn hợp chất IIb và do đó thường kết tủa ra khỏi dung dịch. Do đó, bằng cách kết hợp phản ứng epime hóa với bước kết tinh chọn lọc, người ta đã phát hiện ra rằng quá trình “kết tinh động học” được mô tả ở đây về mặt hóa học lập thể làm giàu hỗn hợp ban đầu của các chất đồng phân không đối quang (hợp chất IIa và IIb) với hợp chất IIa (sau đó được phân tách) do đó tạo ra hiệu suất của hợp chất IIa lớn hơn lượng có thể về mặt lý thuyết dựa trên lượng hợp chất IIa trong hỗn hợp ban đầu của các chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, nếu 10 gam hỗn hợp các hợp chất có công thức II chứa khoảng 5 gam mỗi hợp chất IIa và IIb, thì quá trình kết tinh động học được mô tả ở trên có thể cho phép phân tách hợp chất IIa với số lượng lớn hơn 5 gam.

Theo một số khía cạnh, hợp chất IIa được kết tinh từ hệ dung môi etanol với sự có mặt của bazơ để tạo ra solvat etanol tinh khiết về cơ bản về mặt hóa học và đồng phân không đối hình của hợp chất IIa. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hệ dung môi etanol” là hỗn hợp dung môi bất kỳ chứa ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 35%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 45%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 55%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 65%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, hoặc ít nhất 98% etanol theo thể tích. Trong một số phương án hệ dung môi etanol chứa 100% etanol. Trong một số phương án, hệ dung môi etanol không chứa toluen, trifloetanol (TFE), axetonitril, N,N-dimetylformamid (DMF), methyl axetat, hoặc MTBE hoặc các hỗn hợp bao gồm bất kỳ các dung môi này trừ khi hệ dung môi etanol chứa ít nhất 30 % (theo thể tích) etanol.

Trong một số phương án, bazơ là amin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba. Bazơ thích hợp gồm 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en (“TBD”), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en (“DBN”), triethylamin, diisopropyl amin, N,N-diisopropyl etylamin, N-metylmorpholin, morpholin, N-metyl-piperazin, pyridin, butylamin, dibutylamin, hoặc 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-en, hoặc kết hợp của chúng.

Quá trình kết tinh động học có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 25°C, từ -5 đến 20°C, từ 0 đến 25°C, từ 5 đến 20°C, từ 10 đến 18°C, từ 12 đến 18°C, từ 12 đến 17°C, từ 12 đến 16°C, hoặc từ 12 đến 15°C.

Trong một số phương án, quá trình kết tinh động học được thực hiện với sự có mặt của ít nhất 0,05 đương lượng, ít nhất 0,10 đương lượng, ít nhất 0,15 đương lượng, ít nhất 0,20 đương lượng, hoặc ít nhất 0,25 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Trong các phương án khác, quá trình kết tinh động học được thực hiện với sự có mặt của khoảng 0,04 đương lượng, khoảng 0,07 đương lượng, khoảng 0,10 đương lượng, khoảng 0,13 đương lượng, khoảng 0,16 đương lượng, khoảng 0,19 đương lượng, khoảng 0,22 đương lượng, hoặc khoảng 0,25 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đương lượng của các hợp chất IIa và IIb” đề cập đến tổng đương lượng của hai hợp chất có mặt trong hỗn hợp các hợp chất có công thức II. Trong các phương án khác, sự kết tinh động học được thực hiện với sự có mặt của khoảng 0,05 đến khoảng 0,10 đương lượng, khoảng 0,10 đến khoảng 0,15 đương lượng, hoặc khoảng 0,15 đến khoảng 0,20 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh về đương lượng bazơ, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 0,02$ đương lượng. Trong một số phương án về quá trình kết tinh động học của đơn, lượng bazơ được sử dụng là chất xúc tác. Khi được sử dụng ở đây thuật ngữ “xúc tác” và “lượng xúc tác” đề cập đến giữa khoảng 0,04 đương lượng đến khoảng 0,25 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Trong một số phương án, lượng bazơ xúc tác bằng khoảng 0,04 đương lượng đến khoảng 0,07 đương lượng, khoảng 0,04 đương lượng đến khoảng 0,10 đương lượng, khoảng 0,04 đương lượng đến khoảng 0,13 đương lượng, khoảng 0,04 đương lượng đến khoảng 0,16 đương lượng, khoảng 0,04 đương lượng đến khoảng 0,19 đương lượng, hoặc khoảng 0,04 đương lượng đến khoảng 0,22 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Trong các phương án khác, lượng bazơ xúc tác lên đến khoảng 0,04 đương lượng, lên đến khoảng 0,07 đương lượng, lên đến khoảng 0,10 đương lượng, lên đến khoảng 0,13 đương lượng, lên đến khoảng 0,16 đương lượng, lên đến khoảng 0,19 đương lượng, lên đến khoảng 0,22 đương lượng, hoặc lên đến khoảng 0,25 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb.

Các điều kiện tối ưu để điều chế và phân tách solvat etanol cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình của hợp chất IIa bằng cách sử dụng quá trình kết tinh động học của sáng chế thường phụ thuộc vào nhiệt độ kết tinh, dung môi, bazơ,

và lượng bazơ. Ví dụ, ở đầu cao hơn của dải nhiệt độ được mô tả ở trên, quá trình phân hủy trở nên phổ biến hơn ở nhiệt độ thấp hơn. Nồng độ bazơ cao hơn cũng có thể làm tăng sự phân hủy của sản phẩm. Ngoài ra, do các hợp chất có công thức II chứa các liên kết peptit, tính ưa nucleophin của bazơ cũng có thể góp phần vào sự phân hủy của các hợp chất. Tuy nhiên, ngay cả khi sử dụng nhiệt độ cao, nồng độ cao của bazơ và/hoặc bazơ nucleophin, quá trình kết tinh động học vẫn có thể tạo ra hợp chất IIa được làm giàu hóa lập thể, mặc dù với một số sản phẩm phân hủy có thể cần phải tinh chế thêm hợp chất solvat etanol được phân tách.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế solvat etanol cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình của hợp chất IIa (nghĩa là, solvat etanol loại A của hợp chất IIa) bao gồm kết tinh hợp chất IIa từ hỗn hợp các hợp chất có công thức II ra khỏi hệ dung môi etanol với sự hiện diện của một bazơ. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế solvat etanol loại A của hợp chất IIa bao gồm tạo huyền phù hoặc hòa tan hỗn hợp bao gồm các hợp chất có công thức II trong hệ dung môi etanol, thêm bazơ và khuấy hỗn dịch hoặc dung dịch thu được ở nhiệt độ dưới 25°C trong ít nhất tám giờ, trước khi thêm từng giọt dung môi không proton không phân cực (chẳng hạn, ví dụ, hexan, xyclohexan, hoặc metylxyclohexan hoặc heptan) hoặc hỗn hợp các dung môi không proton không phân cực, sau đó tách dung môi etanol thành chất rắn qua quá trình lọc. Trong một số phương án, Dung dịch hoặc huyền phù của bazơ và hỗn hợp bao gồm các hợp chất có công thức II trong hệ dung môi etanol được khuấy ở nhiệt độ từ -5 đến 25°C, -5 đến 20°C, 0 đến 25°C, 5 đến 20°C, 10 đến 18°C, 12 đến 18°C, 12 đến 17°C, 12 đến 16°C, hoặc 12 đến 15°C trong thời gian lên đến 12 giờ, lên đến 14 giờ, lên đến 16 giờ, lên đến 18 giờ hoặc lên đến 20 giờ trước khi dung môi không proton không phân cực hoặc hỗn hợp của dung môi không proton không phân cực được thêm vào huyền phù hoặc dung dịch. Trong một số phương án dung môi không proton không phân cực có thể được chọn từ cacbon tetraclorea, benzen, dietyl ete, cloform, metyl tert-butyl ete (MTBE), dioxan, hoặc toluen hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi trên. Trong một số phương án dung môi không proton không phân cực có thể được chọn từ pentan, xyclopentan, n-heptan, n-hexan, xyclohexan, hoặc metylxyclohexan hoặc hỗn hợp của bất kỳ hai hoặc nhiều dung môi trên. Trong một số phương án dung môi không proton không phân cực hoặc

hỗn hợp dung môi được thêm từng giọt vào huyền phù hoặc dung dịch trong khoảng thời gian từ khoảng một phút đến khoảng hai mươi bốn giờ. Trong một số phương án dung môi không proton không phân cực hoặc hỗn hợp dung môi được thêm vào huyền phù hoặc dung dịch cùng một lúc hoặc hai hoặc nhiều phần trong khoảng thời gian từ khoảng một phút đến khoảng hai mươi bốn giờ.

Bất kỳ bazơ nào có thể epime hóa hợp chất IIa thành hợp chất IIb (hoặc ngược lại) đều có thể phù hợp. Mặc dù việc lựa chọn bazơ có thể góp phần làm phân hủy các hợp chất có công thức II (điều này là không mong muốn), quá trình kết tinh động học không cần phải tránh hoàn toàn sự phân hủy. Thay vào đó, mức độ phân hủy của các hợp chất nên được cân nhắc dựa trên hiệu suất của hợp chất IIa được làm giàu hóa lập thể được phân tách.

Các bazơ thích hợp cho phản ứng epime hóa bao gồm 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en (“TBD”), 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en (“DBN”), triethylamin, diisopropyl amin, N,N-diisopropyl etylamin, N-metylmorpholin, morpholin, N-metyl-piperazin, pyridin, butylamin, dibutylamin, hoặc 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-en, hoặc kết hợp của chúng.

Trong một số phương án, quá trình kết tinh động học được thực hiện với sự có mặt của ít nhất 0,05 đương lượng, ít nhất 0,10 đương lượng, ít nhất 0,15 đương lượng, ít nhất 0,20 đương lượng, hoặc ít nhất 0,25 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Trong các phương án khác, sự kết tinh động học được thực hiện với sự có mặt của khoảng 0,04 đương lượng, khoảng 0,07 đương lượng, khoảng 0,10 đương lượng, khoảng 0,13 đương lượng, khoảng 0,16 đương lượng, khoảng 0,19 đương lượng, khoảng 0,22 đương lượng, hoặc khoảng 0,25 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Trong các phương án khác, quá trình kết tinh động học được thực hiện với sự có mặt của khoảng 0,05 đến khoảng 0,10 đương lượng, khoảng 0,10 đến khoảng 0,15 đương lượng, hoặc khoảng 0,15 đến khoảng 0,20 đương lượng bazơ trên mỗi đương lượng của các hợp chất IIa và IIb. Trong một số phương án của quá trình kết tinh động học của sáng chế, lượng bazơ được sử dụng là xúc tác.

Trong một số phương án, solvat etanol loại A của hợp chất IIa có thể được điều chế bằng cách bổ sung hỗn hợp các hợp chất có công thức II vào hệ dung môi etanol,

bổ sung bazơ, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 25°C, -5 đến 20°C, 0 đến 25°C, 5 đến 20°C, 10 đến 18°C, 12 đến 18°C, 12 đến 17°C, 12 đến 16°C, hoặc 12 đến 15°C trong khoảng thời gian lên đến 12 giờ, 14 giờ, 16 giờ, 18 giờ hoặc 20 giờ trước khi bổ sung từng giọt dung môi không phân cực chẳng hạn n-heptan hoặc hỗn hợp các dung môi không phân cực, sau đó đến bước phân tách.

Solvat etanol loại A của hợp chất IIa có thể được xác định bởi một hoặc nhiều đặc trưng sau: ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% lượng dư đồng phân không đối quang và mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được mô tả trong Fig. 1, trong đó các mẫu XRPD được đo bằng máy đo nhiễu xạ bột được trang bị nguồn ống tia X Cu. Bảng 1 liệt kê các góc, $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$, và khoảng cách d của các đỉnh nhiễu xạ được xác định trong mẫu XRPD thực nghiệm của Fig. 1. Như được sử dụng ở đây liên quan đến lượng dư chất đồng phân không đối quang, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 2,5\%$.

Bảng 1: 2θ và khoảng cách d của hình ảnh nhiễu xạ bột tia X của solvat etanol loại A của hợp chất IIa.

Góc [$^{\circ}2\theta$]	khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
7,2	12,29	6,81
8,6	10,30	7,29
12,2	7,24	6,28
13,1	6,77	10,58
13,4	6,59	1,27
14,4	6,16	9,30
15,3	5,78	0,75
16,4	5,40	3,01
16,7	5,31	7,13
17,2	5,15	1,22
17,5	5,07	1,51
19,4	4,57	23,66
19,8	4,48	9,22
21,5	4,13	5,00
21,8	4,08	18,57
22,2	4,01	1,39
23,3	3,82	4,15
23,8	3,74	2,22

Góc [$^{\circ}2\theta$]	khoảng cách d [$\text{\AA}$]	Cường độ tương đối [%]
24,5	3,63	2,93
25,2	3,53	100,00
26,3	3,39	5,32
27,0	3,30	2,04
27,8	3,21	2,13
28,1	3,18	2,19
28,5	3,13	1,41
29,0	3,08	5,85
29,8	3,00	0,93
30,7	2,91	1,97
31,6	2,83	0,64
32,3	2,78	1,21
32,6	2,75	1,30
33,2	2,70	1,96
34,7	2,59	0,62
35,3	2,54	1,44
36,5	2,47	0,55
37,0	2,43	0,61
37,5	2,40	0,51
39,1	2,31	0,48

Trong một số phương án solvat etanol loại A của hợp chất IIa có thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh sau tại góc 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ và $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Trong một số phương án, solvat etanol loại A của hợp chất IIa có thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu đỉnh sau tại góc 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ và $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. Trong một số phương án, solvat etanol loại A của hợp chất IIa có thể được đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh sau tại góc 2θ : $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ và $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Khi được sử dụng ở đây thuật ngữ “mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản như được mô tả” trong một hình đã xác định có nghĩa là đối với mục đích so sánh, có ít nhất 50% các đỉnh cường độ cao nhất được thể hiện trong hình. Cần phải hiểu thêm rằng đối với mục đích so sánh, cho phép một số biến thiên ở các vị trí đỉnh 2-theta so

với các vị trí được hiển thị, chẳng hạn như $\pm 0,2$ độ, và sự thay đổi này áp dụng cho từng vị trí đỉnh.

Solvat etanol loại A của hợp chất IIa cũng có thể được đặc trưng bởi phép đo nhiệt lượng quét vi sai (“DSC”) và phân tích nhiệt trọng lượng (“TGA”). Theo một phương án, solvat etanol loại A của hợp chất IIa thể hiện biểu đồ nhiệt DSC bao gồm ba điểm thu nhiệt tại 120,6°C (nhiệt độ đỉnh), 136,4°C (nhiệt độ đỉnh) và 203,4°C (nhiệt độ bắt đầu). Solvat etanol loại A của hợp chất IIa cũng có thể được đặc trưng bởi sự hao hụt khối lượng lên đến 10 % khối lượng ở 150°C hoặc thấp hơn khi được xác định bằng phương pháp TGA. Trong một số phương án solvat etanol loại A của hợp chất IIa được đặc trưng bởi sự hao hụt khối lượng bằng ít nhất 8,0 % khối lượng.

Fig. 2 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC và TGA của solvat etanol loại A của hợp chất IIa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất I bao gồm việc thu được solvat etanol tinh thể loại A cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình của hợp chất IIa và chuyển nó thành hợp chất I.

Theo một số khía cạnh, việc thu được solvat etanol tinh thể loại A cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình bao gồm làm giàu hóa học lập thể và kết tinh có chọn lọc hợp chất IIa từ hệ dung môi etanol sử dụng quá trình kết tinh động học được mô tả ở trên. Hỗn hợp bất kỳ của các hợp chất có công thức II đều có thể là điểm khởi đầu để thu được solvat etanol tinh thể loại A cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình của hợp chất IIa. Trong một số phương án, hợp chất IIb cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình có thể là điểm khởi đầu để thu được solvat etanol tinh thể cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình của hợp chất IIa.

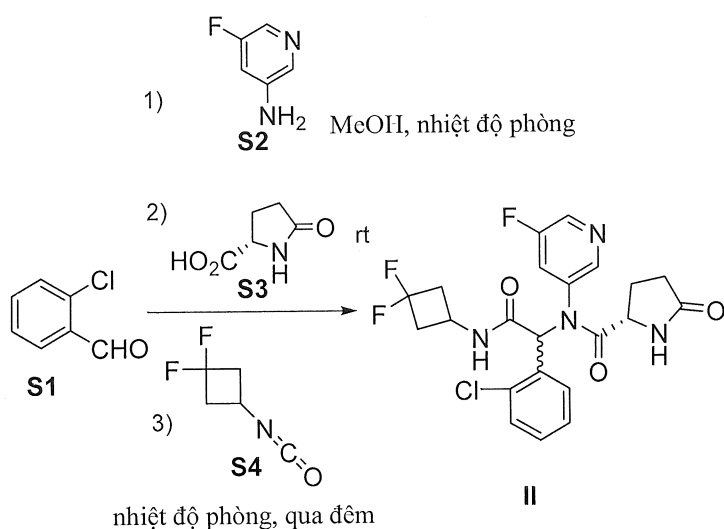
Hỗn hợp các hợp chất có công thức II có thể được điều chế theo bất kỳ phương pháp nào mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Nguyên liệu ban đầu để điều chế hỗn hợp các hợp chất có công thức II đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết như được ví dụ bằng các phương pháp được mô tả trong các tài liệu WO2013107291, WO2007076034, WO2006067445,

WO2006067445, Atkinson, J. G. et al., J. Amer. Chem. Soc. 90:498 (1968), Berkessel. A. et al., Angew. Chemie, Int. Ed. 53:11660 (2014); Angew. Chem. Int. Ed. Sun, X. et al., 52:4440 (2013), Topolovčan, N. et al., Eur. J. Org. Chem. 2868 (2015), and Pavlik, J. W. et al., J Heterocyclic Chem. 42:73(2005), tất cả được đưa vào đây bằng cách tham chiếu với tính toàn vẹn của chúng.

Ví dụ, hỗn hợp của các hợp chất có công thức II có thể được điều chế theo sơ đồ 1.

1.

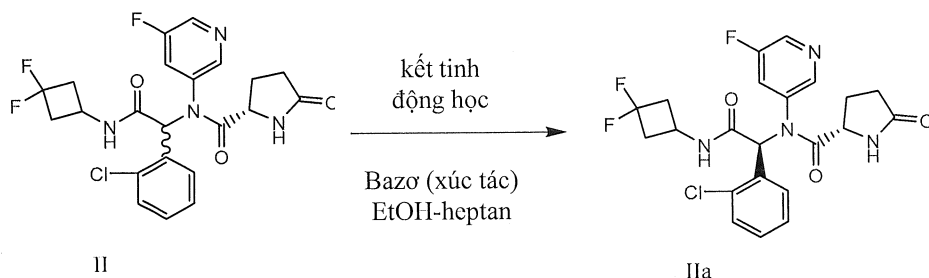
Sơ đồ 1:



Trong sơ đồ 1, hỗn hợp các hợp chất có công thức II có thể được tổng hợp bằng cách cho benzaldehyt S1 phản ứng với amin bậc một S2 trong metanol, sau đó cho sản phẩm tạo thành phản ứng với axit oxopyrrolidin-2-carboxylic S3 và isoxyanatocyclobutan S4, để tạo ra hợp chất có công thức II.

Hỗn hợp các hợp chất có công thức II có thể trải qua quá trình kết tinh động học theo sáng chế để thu được solvat etanol tinh thể loại A của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình theo quy trình được mô tả trong sơ đồ 2.

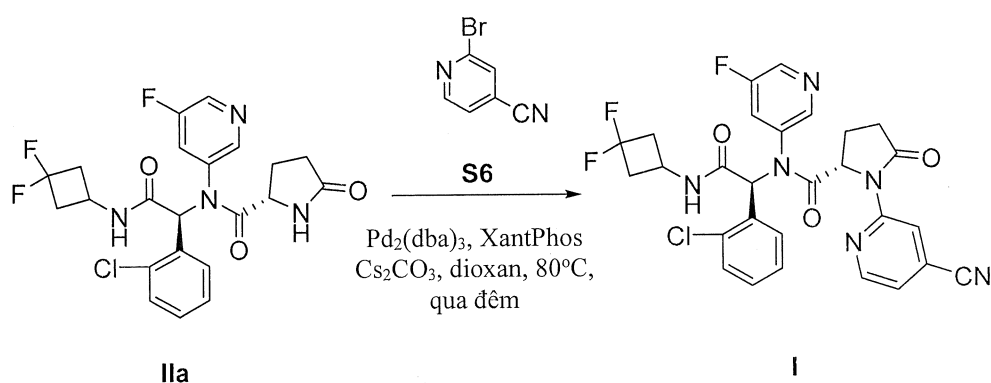
Sơ đồ 2:



Khi kết tinh động học, solvat etanol tinh thể loại A của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình có thể được phân tách với lượng dư đồng phân không đối quang bằng ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% có thể thu được.

Solvat etanol tinh thể loại A của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình có thể được chuyển đổi thành hợp chất I theo phương pháp bất kỳ được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, solvat etanol tinh thể loại A của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình có thể được chuyển đổi thành hợp chất I theo sơ đồ 3. Trong sơ đồ 3, phản ứng Buchwald của hợp chất IIa với bromoisonicotinonitril tạo ra hợp chất I.

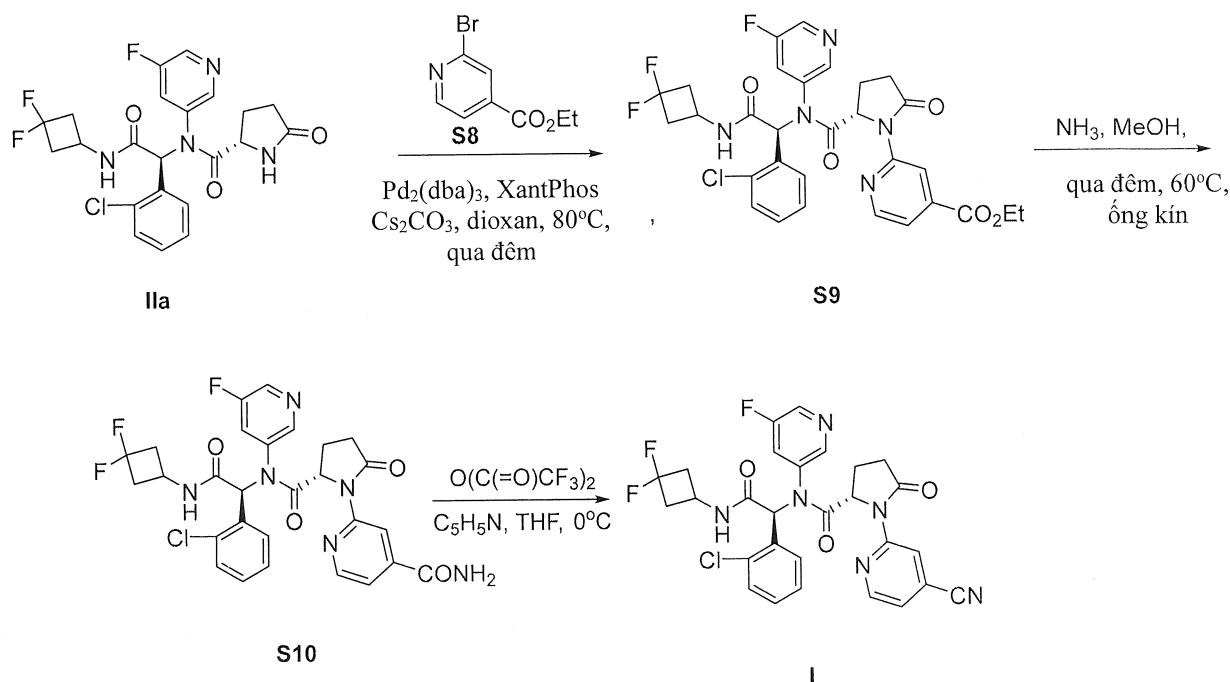
Sơ đồ 3:



Ngoài ra, solvat etanol tinh thể loại A của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình có thể được chuyển đổi thành hợp chất I theo sơ đồ 4. Trong sơ đồ 4, hợp chất I được tổng hợp bằng cách cho hợp chất IIa phản ứng với ethyl 2-bromoisonicotinonitrat để tạo ra chất trung gian S9. Khử chất trung gian S9 với sự có

mặt của NH_3 tạo ra amit S10. Amit S10 sau đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic (TFAA) với sự có mặt của pyridin và một dung môi thích hợp để thu được hợp chất I. Dung môi thích hợp gồm có THF.

Sơ đồ 4:



Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được cung cấp ở đây cho mục đích minh họa và không tạo thành giới hạn theo cách bất kỳ đối với yêu cầu bảo hộ bất kỳ.

Các từ viết tắt:

TBD: 1,5,7-triazabixyclo[4,4,0]dec-5-en

DBU: 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en
DBN: 1,5-Diazabixyclo[4,3,0]non-5-en

EtOAc: Etyl axetat

IPAc: isopropyl axetat

EtOH: Etanol

I-PrOH: isopropyl ancol

n-BuOH: n-butanol

t-BuOH: t-butanol

DCM: diclometan

THF: tetrahydrofuran

2-MeTHF: 2-metyl tetrahydrofuran

DMF: dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

RT (hoặc rt): nhiệt độ phòng

Khi được sử dụng ở đây, "LCAP", là viết tắt của "phần trăm diện tích sắc ký lỏng", nghĩa là phần trăm diện tích đỉnh của các hợp chất quan tâm so với tổng diện tích đỉnh.

Các thực nghiệm HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng Agilent 1100 với máy dò DAD với Phenomenex Cellulos-4, 250x4,6 mm, cột 5 μ m và pha động hexan/etanol.

^1H NMR: NMR phân giải ^1H thu được trên máy đo quang phổ Bruker 400MHz NMR sử dụng DMSO- d_6 .

Phân tích nhiệt DSC được thực hiện trên TA Q2000 DSC (từ thiết bị TA). Các mẫu được chuẩn bị bằng chảo nhôm uốn và được thử nghiệm từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ mong muốn ở tốc độ gia nhiệt 10°C/phút sử dụng N_2 làm khí thanh lọc.

Phân tích nhiệt TGA được thực hiện trên TA Q5000 TGA (cũng từ thiết bị TA). Các mẫu được chuẩn bị bằng chảo nhôm uốn và được thử nghiệm từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ mong muốn ở tốc độ gia nhiệt 10 °C/phút với sự điều biến 60 giây sử dụng N_2 làm khí thanh lọc.

Các mẫu nhiều xạ bột tia X được chiếu sáng với các bức xạ Cu $\text{K}\alpha 1$ (1,540598 Å) và Cu $\text{K}\alpha 2$ (1,544426 Å) ở tỉ lệ $\text{K}\alpha 1/\text{K}\alpha 2$ bằng 0,50 và dữ liệu XRPD được thu thập từ 3 đến 40° 2 θ .

Sự kết tinh động học của hỗn hợp gồm các hợp chất IIa và IIb

Hỗn hợp các hợp chất có công thức II tỉ lệ 53:47 (100 g, 89 A% bởi HPLC, 185,0 mmol) trong etanol (300 mL) được kết hợp ở nhiệt độ 15°C với 1,5,7-

triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en (2,0 g, 14,4 mmol) và sau đó khuấy mạnh ở nhiệt độ 14-17°C trong 20 giờ. n-Heptan (300 mL) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy thêm ở nhiệt độ 14-17°C trong 1 giờ, các chất rắn được thu hồi bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOH/n-heptan (200 mL, 1v/1v) dưới nhiệt độ 25°C và được sấy khô trong chân không ở 50°C để thu hợp chất IIa ở dạng chất rắn màu trắng, solvat etanol (58,5 g, độ tinh khiết 99,4 A%, hiệu suất 65%) trong tỉ lệ >99,9:0,1 hợp chất IIa so với IIb.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,0-8,9 (bm, 2 H), 8,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,38 (bs, 1H), 4,14 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,05 to 2,84 (m, 2 H), 2,7 to 2,3 (m, 2H), 2,10 (ddd, J = 16,8, 9,5, 7,6 Hz, 1H), 2,03 to 1,92 (m, 1H), 1,90 to 1,70 (m, 2H). Etanol δ (4,34, t, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,43 (dq, J = 6,9, 4,9 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC MS cho hợp chất IIa ESI(+) được tìm thấy [M+H]⁺ 481.

Tổng hợp hợp chất I theo sơ đồ 2

Trong một phương án, solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình được chuyển đổi thành hợp chất I. Việc chuyển đổi này gồm việc khuấy hợp chất IIa (0,20 mmol), 2-bromoisonicotinonitril (0,30 mmol), Cs₂CO₃ (129 mg, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol) và Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới N₂ ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi lọc, dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng phương pháp tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất I.

Tổng hợp hợp chất I theo sơ đồ 3

Ngoài ra, theo sơ đồ 3, hợp chất IIa và etyl 2-bromoisonicotinat (hợp chất S8) được kết hợp vào trong dung môi để trải qua phản ứng Buchwald để tạo ra hợp chất S9. Etyl este của hợp chất S9 có thể được khử để tạo thành amit S10, amit này có thể trải qua phản ứng ngưng tụ nữa để tạo ra nhóm chức nitril trong hợp chất I.

Cụ thể, hỗn hợp của solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình (0,20 mmol), 2-bromoisonicotinat (0,30

mmol), Cs_2CO_3 (129 mg, 0,39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,02 mmol) và Xant-Phos (9,4 mg, 0,02 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được khuấy dưới khí N_2 ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi lọc, dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng phương pháp tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất S9. Hỗn hợp của hợp chất S9 (0,3 mmol), NH_3 (0,4-1 mmol), và MeOH được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C , trong ống kín. Sau khi lọc, dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng phương pháp tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất S10. Hỗn hợp của hợp chất S10 (0,3 mmol), pyridin, và TFAA được khuấy trong THF ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng phương pháp tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất I.

Hóa học epime hóa

Các điều kiện tối ưu cho quá trình kết tinh động học thường liên quan đến phản ứng epime hóa nhanh với sự phân hủy tối thiểu của các hợp chất. Đối với một hợp chất dễ bị epime hóa, các điều kiện tối ưu để thực hiện quá trình epime hóa nhanh với sự phân hủy tối thiểu thường phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng, bazơ, nồng độ của bazơ và dung môi. Nhiều thí nghiệm đã được thực hiện để chứng minh rằng quá trình kết thúc động học của sáng chế sẽ cải thiện hiệu quả của phương pháp sản xuất quy mô lớn để điều chế hợp chất I.

Khi hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình được kết hợp với TBD (0,1 eq) trong 95% EtOH ở nhiệt độ phòng, tỉ lệ của hợp chất IIa so với IIb được tìm thấy bằng khoảng 87,5%/12,5% sau 2 giờ (mục nhập 1). Một số sự phân hủy cũng được quan sát thấy, như được chỉ ra bởi các đỉnh bổ sung trong biểu đồ phổ HPLC. Sau 24 giờ, tỉ lệ vẫn là 87,1%/12,9%. Điều này cho thấy phản ứng epime hóa diễn ra khá nhanh (mặc dù không hoàn toàn) với một lượng xúc tác TBD ở nhiệt độ phòng.

Phản ứng epime hóa được phát hiện là chậm hơn với DBN (0,1 eq) trong EtOH chỉ với 2,8% hợp chất IIb được quan sát thấy sau 2 giờ ở nhiệt độ phòng (mục nhập 2). Tuy nhiên, tỉ lệ của IIa so với IIb được tìm thấy là 86,3%/13,7% sau 24 giờ. Các đỉnh phân hủy cũng được quan sát bởi HPLC.

Khi hợp chất IIa được kết hợp với TBD (0,1 eq) trong hỗn hợp của EtOAc / n-heptan (1/1), chỉ 4,2% IIb được quan sát thấy sau 4 giờ ở nhiệt độ phòng và lượng IIb không tăng lên sau 24 giờ (mục nhập 3).

Tuy nhiên, khi hợp chất IIa được kết hợp với TBD trong hỗn hợp của EtOAc / n-heptan (3/1), tỉ lệ của IIa so với IIb là 85,1%/14,9% sau 4 giờ ở nhiệt độ phòng (mục nhập 4) và tỉ lệ này không thay đổi nhiều sau 24 giờ. Quan sát thấy có ít sản phẩm phân hủy hơn (so với phản ứng EtOH ở trên).

Trong một thực nghiệm khác, mục nhập 5, 20g hợp chất IIa được kết hợp với TBD (0,1 eq) trong EtOAc (200 mL, 10V) ở nhiệt độ 40°C trong 5 giờ. Tỉ lệ của IIa so với IIb được tìm thấy là 63,0%/37,0%, và không có sự phân hủy nào được ghi nhận. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và được rửa với HCl chứa nước, sau đó với nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng Na₂SO₄ khan, và được cô cạn đến khô để thu 20 g hỗn hợp IIa /IIb ở dạng chất rắn màu trắng với tỉ lệ quan sát được bằng 63,6%/36,4%. Nguyên liệu này được sử dụng cho các nghiên cứu epime hóa tiếp theo.

Bảng 1: Sàng lọc phản ứng epime hóa với hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình

Mục nhập	Bazơ	Dung môi	Nhiệt độ	Tỉ lệ IIa/IIb
1	TBD (0,1 eq.)	95% EtOH	Nhiệt độ phòng	2 giờ: 87,5/12,5 24 giờ: 87,1/12,9
2	DBN (0,1 eq.)	EtOH	Nhiệt độ phòng	2 giờ: 97,2/2,8 24 giờ: 86,3/13,7
3	TBD (0,1 eq.)	EtOAc/Heptan (1/1)	Nhiệt độ phòng	4 giờ: 95,8/4,2 24 giờ: 96,4/3,6
4	TBD (0,1 eq.)	EtOAc/Heptan (3/1)	Nhiệt độ phòng	4 giờ: 85,1/14,9 24 giờ: 85,9/14,1
5	TBD (0,1 eq.)	EtOAc (10V)	Nhiệt độ phòng đến 40°C	5 giờ: 63,0/37,0

Hỗn hợp chứa hợp chất IIa và IIb với tỷ lệ tương ứng là 15/85 (và với 83,7% LCAP) được epime hóa trong các dung môi khác nhau và với sự có mặt của 0,1 eq TBD, DBU hoặc DBN trong EtOAc hoặc IPAc (mục nhập 6-10), tỉ lệ của IIa/IIb tăng lên đến

~1/1 không tăng thêm ngay cả sau 24 giờ. Đã quan sát thấy một lượng đáng kể sự phân hủy, với sự giảm độ tinh khiết hóa học xuống 42~68% (từ 83,7%). Xem mục nhập 6-10 trong bảng 2.

So sánh với DBU và DBN, quá trình epime hóa nhanh hơn với TBD trong IPAc với tỉ lệ IIa/IIb tăng lên đến ~1/1 trong ~2 giờ (mục nhập 8). Do đó, TBD được chọn làm bazơ để nghiên cứu tiếp.

Trong hỗn hợp của EtOAc / EtOH (3/1 V/V) với 0,1 eq TBD, tỉ lệ của IIa/IIb tăng lên đến ~1/1 trong vài giờ ở nhiệt độ 10°C (mục nhập 11). Tỉ lệ này không tăng thêm sau 20 giờ. Tuy nhiên, so với EtOAc hoặc IPAc làm dung môi, sự phân hủy của hỗn hợp EtOAc / EtOH (3/1 V/V) không tăng đáng kể sau khi để qua đêm ở nhiệt độ 10°C (với LCAP còn lại ~74% trong suốt).

Sự epime hóa được mở rộng đến 20g sử dụng các điều kiện ở mục nhập 12. Sau 3 giờ ở nhiệt độ 10°C, hỗn hợp phản ứng (IIa/IIb ~ 49/51) được lọc để thu 4 g IIa ở độ tinh khiết chiral 99,8% và độ tinh khiết LCAP 98,2% (mục nhập 12).

Khi hỗn hợp của IIa và IIb (với tỉ lệ IIa/IIb ~ 49/51) được khuấy trong EtOH với 0,1 eq TBD ở nhiệt độ 15°C trong 26 giờ, tỉ lệ của IIa/IIb trong chất rắn là ~75/25 với LCAP vẫn là ~77% (mục nhập 13).

Bảng 2: Sự epime hóa với các bazơ và dung môi khác nhau (tỉ lệ IIa/IIb bắt đầu là 15/85)

Mục nhập	Dung môi	Bazơ	Kết quả
6	EtOAc	DBU	2 giờ: dung dịch, 27/73 24 giờ: dung dịch, 52/48, LCAP: 67,8%
7	EtOAc	DBN	2 giờ: dung dịch, 30/70 24 giờ: dung dịch, 56/44, LCAP: 42,1%
8	IPAc	TBD	2 giờ: dung dịch, 50/50 24 giờ: bùn, 53/47, LCAP: 67,8%
9	IPAc	DBU	2 giờ: dung dịch, 24/76 24 giờ: mờ, 51/49, LCAP: 56,1%
10	IPAc	DBN	2 giờ: dung dịch, 25/75 24 giờ: mờ, 52/48, LCAP: 59,3%
11	EtOAc/EtOH (3/1)	TBD	6 giờ: dung dịch, 52/48, LCAP: 76,6% 20 giờ: bùn, 55/45, LCAP: 74,3%
12 20 g	EtOAc/EtOH (3/1)	TBD	2 giờ: dung dịch, 47/53, LCAP: 77,1% 3 giờ: bùn, 49/51 4 g được tách (hiệu suất 20%), 99,8%, LCAP: 98,2%
13	EtOH	TBD	2 giờ: dung dịch, 46/54 26 giờ: dung dịch, 75/25, LCAP: 77,8%

Các điều kiện phản ứng: IIa/IIb thô (15/85, LCAP: 83,7%) (mục nhập 6-10: 100 mg, mục nhập 11 và 13: 1 g, mục nhập 12: 20 g,) được khuấy với 0,1 eq bazơ trong các dung môi (2V) ở nhiệt độ phòng (ngoại trừ mục nhập 11 và 12: 10°C, mục nhập 13: 15°C).

Tối ưu hóa nhiệt độ để epime hóa trong EtOH (tỉ lệ IIa/IIb bắt đầu là 15/85)

Nhiệt độ phản ứng được tối ưu hóa thêm cho phản ứng epime hóa trong EtOH. Với 0,1 eq TBD, sự epime hóa quá chậm ở nhiệt độ -5°C và 5°C trong EtOH. Tỉ lệ IIa/IIb tăng lên đến ~50/50 từ 15/85 thậm chí sau ~24 giờ (các mục nhập 14-16). Chỉ thu được 5,5g chất rắn từ 20 g chạy phản ứng.

Tỉ lệ IIa/IIb tăng lên đến 70/30 và 68/32 sau 24 giờ ở nhiệt độ 10°C và 12°C tương ứng (các mục nhập 17 và 18). Ở nhiệt độ 15°C (các mục nhập 19 và 20), tỉ lệ IIa/IIb bằng 82/18 từ 15/85 sau 24 giờ được quan sát trong hỗn hợp phản ứng. Sau khi lọc và sấy khô, thu được 9,5g chất rắn từ 20g chạy phản ứng. Độ tinh khiết chiral bằng 99,9% và LCAP 98,4%. Ở nhiệt độ 20°C sau 24 giờ, sự phân hủy nghiêm trọng hơn với độ tinh khiết LCAP ~ 55% cho hỗn hợp phản ứng, mặc dù tỉ lệ hợp chất IIa/hợp chất

IIb tăng lên đến 90/10 (mục nhập 21). Các thí nghiệm này chỉ ra rằng $\sim 15^{\circ}\text{C}$ là nhiệt độ thích hợp cho phản ứng epime hóa trong EtOH với 0,1 eq TBD, và trong các điều kiện này solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình có thể thu được với hiệu suất $\sim 32\%$ đối với vụ thứ hai.

Bảng 3: Epime hóa với TBD và EtOH

Mục nhập	Nhiệt độ	IIa/IIb	LCAP
14	$-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$	5 giờ: 23/77 24 giờ: 40/60	5 giờ: 81,3% 24 giờ: 71,6%
15	$5 \pm 2^{\circ}\text{C}$	5 giờ: 28/72 24 giờ: 49/51	5 giờ: 82,4% 24 giờ: 77,7%
16	$5 \pm 2^{\circ}\text{C}$	16 giờ: 48/52 Chất rắn (5,5 g): 99,6%	16 giờ: 79,3% Chất rắn: 99%
17	$10 \pm 2^{\circ}\text{C}$	24 giờ: 70/30	24 giờ: 77,8
18	$12 \pm 2^{\circ}\text{C}$	16 giờ: 64/36 24 giờ: 68/32	16 giờ: 70,9% 24 giờ: N/A
19	$15 \pm 2^{\circ}\text{C}$	5 giờ: 65/35 24 giờ: 75/25	5 giờ: 77,7% 24 giờ: 77,8%
20	$15 \pm 2^{\circ}\text{C}$	5 giờ: 71/29 24 giờ: 82/18 Chất rắn (9,5 g): 99,9%	5 giờ: 75,6% 24 giờ: 73,6% Chất rắn: 98,4%
21	$20 \pm 2^{\circ}\text{C}$	24 giờ: 90/10	24 giờ: 54,8%

Các điều kiện phản ứng: IIa/IIb thô (15/85, LCAP: 83,7%; 2g, ngoại trừ 16, 17 và 19: 20g,) được khuấy với 0,1 eq. TBD trong EtOH (2V) ở nhiệt độ khác nhau.

Sàng lọc dung môi khác nhau cho phản ứng epime hóa:

Các dung môi khác nhau được sàng lọc để epime hóa hỗn hợp IIa/IIb thô thu được từ rượu mẹ của vụ thứ nhất của IIa. Hỗn hợp thô (LCAP: 83%, chiral IIa / IIb: 17% / 83%) được khuấy trong các dung môi này với sự có mặt của TBD (0,1 eq) ở nhiệt độ 15°C trong 24 giờ. Với EtOH, tỉ lệ cao của IIa/IIb bằng 90%/10% đạt được đối với hỗn hợp phản ứng (mục nhập 22). Tuy nhiên, sự phân hủy của IIa nghiêm trọng với độ tinh khiết của hỗn hợp phản ứng được xác định là $\sim 37\%$ bằng HPLC. Chỉ quan sát thấy sự phân hủy nhẹ (độ tinh khiết 78% bởi HPLC) trong EtOAc làm dung môi và tỷ lệ của IIa/IIb là 53% / 47% (mục nhập 23). Các kết quả tương tự thu được khi sử dụng IPA

làm dung môi, cụ thể, độ tinh khiết 78% bởi HPLC và tỉ lệ 49%/51% của IIa/IIb (mục nhập 24).

Bảng 4: Sàng lọc các dung môi khác nhau cho phản ứng epime hóa với TBD

Mục nhập	Dung môi	LCAP	IIa/IIb
22	EtOH	37%	90/10
23	EtOAc	78%	53/47
24	<i>i</i> -PrOH	78%	49/51
25	<i>n</i> -PrOH	74%	1/1
26	<i>n</i> -BuOH	76%	1/1
27	<i>t</i> -BuOH	78%	47/52
28	2-MeTHF	68%	45/54
29	CH ₃ CN	56%	48/51
30	DCM	78%	40/60
31	THF	59%	45/54
32	DMF	62%	44/56
33	Acetone	63%	46/54
34	DMSO	63%	43/56

Các điều kiện phản ứng: IIa/IIb (LCAP: 83%, chiral IIa/IIb: 17% / 83%) (0,5g, 1 eq) và TBD (15mg, 0,1 eq) được khuấy trong các dung môi khác nhau (2V) ở nhiệt độ 15°C trong 24 giờ.

i-PrOH làm dung môi cho quá trình kết tinh động học (tức là, kết tinh và epime hóa)

Các dung môi khác nhau (EtOH, EtOAc, *i*-PrOH, *n*-PrOH, *n*-BuOH, *t*-BuOH, THF, 2-MeTHF, CH₃CN và acetone) được sàng lọc bắt đầu với hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình và TBD (0,1 eq) ở nhiệt độ 15°C trong 2 giờ với mục tiêu tối ưu hóa phản ứng epime hóa với sự phân hủy hóa học tối thiểu. Dữ liệu trong bảng sau được thu thập từ các dung môi khác nhau. *i*-PrOH tạo ra sự epime hóa tốt với sự phân hủy hóa học tối thiểu sau 2 giờ trong đó tỉ lệ IIa/IIb bằng 57% / 42% với độ tinh khiết hóa học 91,8% được ghi nhận (xem mục nhập 37).

Mục nhập	Dung môi	LCAP	IIa/IIb
35	EtOH	60%	61% / 38%
36	EtOAc	77%	1/1
37	<i>i</i> -PrOH	91,8%	57% / 42%
38	<i>n</i> -PrOH	56,4%	58,5% / 41,5%
39	<i>n</i> -BuOH	62,4%	51% / 49%
40	<i>t</i> -BuOH	87,3%	55% / 45%
41	THF	84%	54% / 46%
42	2-MeTHF	75%	54% / 45%
43	CH ₃ CN	82,6%	53%/ 47%
44	Acetone	88,3%	55% / 45%

Sử dụng TBD trong EtOH/*n*-heptan cho quá trình epime hóa

Trong các mục nhập 45 và 46, hỗn hợp của các hợp chất IIa và IIb được hòa tan trong etanol với sự có mặt của TBD (0,07 hoặc 0,10 eq). Khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong một khoảng thời gian xác định, *n*-heptan được thêm vào dung dịch trước khi lọc chất rắn. Solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa thu được dưới dạng chất rắn với độ tinh khiết chiral 99+% và 99+% LCAP.

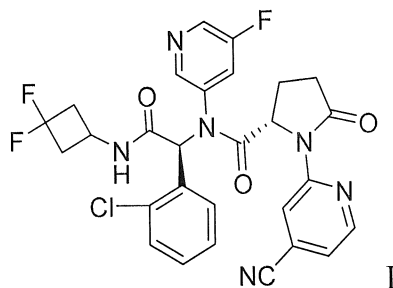
Mục nhập	Dung môi	TBD/Nhiệt độ	Rxn Mix	Chất rắn	Rượu mẹ
45	EtOH (3V) + Heptan (3V) trước khi lọc	TBD: 0,07 eq. 14~16°C	18 giờ: 79/21 LCAP: 82,6%	16,5 g (hiệu suất ~60%) 99,79% LCAP: 99,19%	21/79 LCAP: 59,3% Chất rắn thô 11g, 21/79 LCAP: 57,8%
46	EtOH (3V) + Heptan (3V) trước khi lọc	TBD: 0,10 eq. 13~17°C	5 h: 76/24 LCAP: 83,9% 20 giờ: 87/13 LCAP: 81,6%	17,5 g (hiệu suất ~63%) 99,82% LCAP: 99,19%	Chất rắn thô 9,5g 31/69 LCAP: 46,9%

Mặc dù một số phương án đã được mô tả ở đây, phạm vi của sáng chế này sẽ được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cũng như bởi các phương án cụ thể đã được bao gồm ở đây bằng cách ví dụ. Nội dung của tất cả các tài liệu tham khảo (bao gồm tài liệu tham khảo, bằng sáng chế đã cấp, đơn đăng ký sáng chế đã công bố và đơn

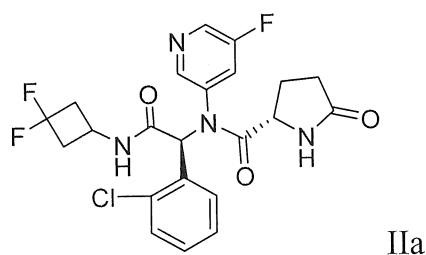
đăng ký cấp bằng sáng chế đồng đang chờ xử lý) được trích dẫn trong đơn đăng ký này được đưa vào đây một cách rõ ràng với tính toàn vẹn của chúng bằng cách tham khảo. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây được hiểu theo nghĩa thường được biết đến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế hợp chất I

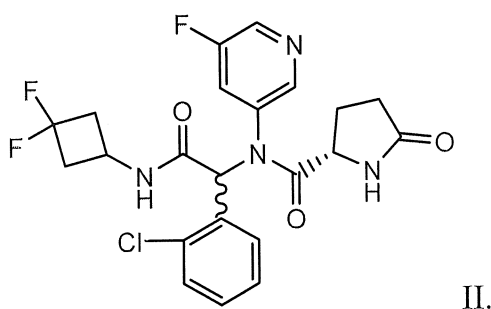


bao gồm phân tách solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa



và chuyển đổi solvat etanol của hợp chất IIa thành hợp chất I hoặc solvat của nó.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc phân tách solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa bao gồm kết tinh hợp chất IIa ra khỏi hỗn hợp các hợp chất có công thức II



3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc chuyển đổi solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa bao gồm việc cho hợp chất IIa phản ứng với 2-halo-4-xyanopyridin để tạo ra hợp chất I.

4. Phương pháp theo điểm 2, trong đó việc kết tinh solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa bao gồm việc tạo huyền phù hoặc hòa tan hỗn hợp đồng phân không đối hình các

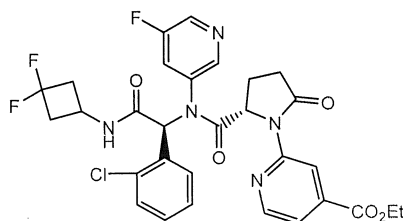
hợp chất có công thức II trong hệ dung môi etanol, bổ sung bazơ, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm giữa 0 và 25°C, và bổ sung ít nhất một dung môi không phân cực.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó bazơ được chọn từ nhóm gồm có 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en (“TBD”), 1,5-liazabicyclo[4,3,0]non-5-en (“DBN”), triethylamin, diisopropyl amin, N,N-diisopropyl etylamin, N-metylmorpholin, morpholin, N-metyl-piperazin, pyridin, butylamin, dibutylamin, và 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-en, hoặc hỗn hợp của chúng.

6. Phương pháp theo điểm 2 trong đó hỗn hợp các hợp chất có công thức II được tạo bằng cách cho 2-clobenzaldehyt phản ứng với 5-flopyridin-3-amin trong metanol, sau đó cho sản phẩm tạo thành phản ứng với axit (S)-5-oxopyrolidin-2-carboxylic và 1,1-diflo-3-isocyanatoxylobutan để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có công thức II.

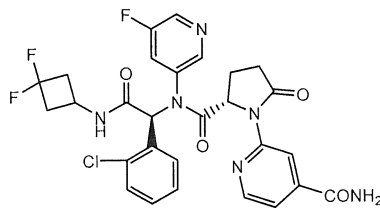
7. Phương pháp theo điểm 1 bao gồm việc cho solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa phản ứng với 2-bromoisonicotinonitril để tạo ra hợp chất I.

8. Phương pháp theo điểm 1, bao gồm việc cho solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa phản ứng với etyl 2-bromoisonicotinat để tạo ra chất trung gian S9:



S9

9. Phương pháp theo điểm 8, bao gồm việc khử chất trung gian S9 với sự có mặt của NH_3 để tạo ra amit S10:



S10

10. Phương pháp theo điểm 9, bao gồm việc trộn S10 với anhydrit trifloaxetic (TFAA) với sự có mặt của pyridin để tạo ra hợp chất I.

11. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó solvat etanol dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh sau tại vị trí 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

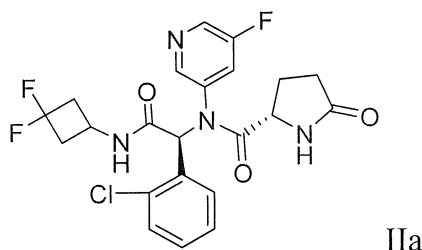
12. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó solvat etanol dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh sau tại vị trí 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

13. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình.

14. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa có độ tinh khiết đồng phân không đối hình nằm trong khoảng từ 90% đến 99%.

15. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 80% đến 99%.

16. Phương pháp điều chế solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa:



IIa

bao gồm việc tạo huyền phù hoặc hòa tan hỗn hợp của các hợp chất IIa và IIb và bazơ trong hệ dung môi etanol, bổ sung ít nhất một dung môi không phân cực, và phân tách solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa.

17. Phương pháp theo điểm 16, trong đó bazơ được chọn từ nhóm gồm có 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en (“TBD”), 1,5-liazabicyclo[4,3,0]non-5-en (“DBN”), triethylamin, diisopropyl amin, N,N-diisopropyl etylamin, N-metylmorpholin, morpholin, N-metyl-piperazin, pyridin, butylamin, dibutylamin, và 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-en, hoặc hỗn hợp của chúng.

18. Phương pháp theo điểm 16 hoặc 17, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình.

19. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16-18, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa có độ tinh khiết đồng phân không đối hình nằm trong khoảng từ 90% đến 99%.

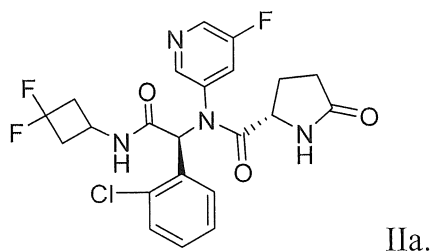
20. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16-19, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản như được mô tả trong Fig. 1.

21. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16-19, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh sau tại vị trí 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

22. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16-19, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh sau tại vị trí 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

23. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16-22 trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 80% đến 99%.

24. Solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa:



25. Solvat etanol dạng tinh thể theo điểm 24, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản như được mô tả trong Fig. 1.

26. Solvat etanol dạng tinh thể theo điểm 24, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh sau tại vị trí 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

27. Solvat etanol dạng tinh thể theo điểm 24, trong đó solvat etanol tinh thể của hợp chất IIa được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh sau tại vị trí 2θ : $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

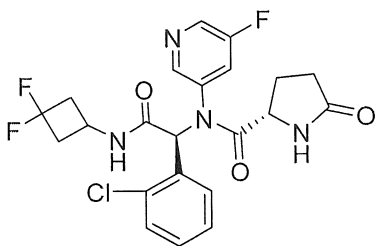
28. Solvat etanol dạng tinh thể theo điểm 24 có độ tinh khiết đồng phân không đối hình nằm trong khoảng từ 90% đến 99%.

29. Solvat etanol dạng tinh thể theo điểm 24 có độ tinh khiết đồng phân không đối hình bằng ít nhất khoảng 99%.

30. Solvat etanol dạng tinh thể theo điểm 24 cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình.

31. Solvat etanol dạng tinh thể theo điểm 24 có độ tinh khiết hóa học nằm trong khoảng từ 80% đến 99%.

32. Solvat etanol dạng tinh thể của hợp chất IIa cơ bản tinh khiết về mặt hóa học và đồng phân không đối hình:



IIa.

Fig. 1

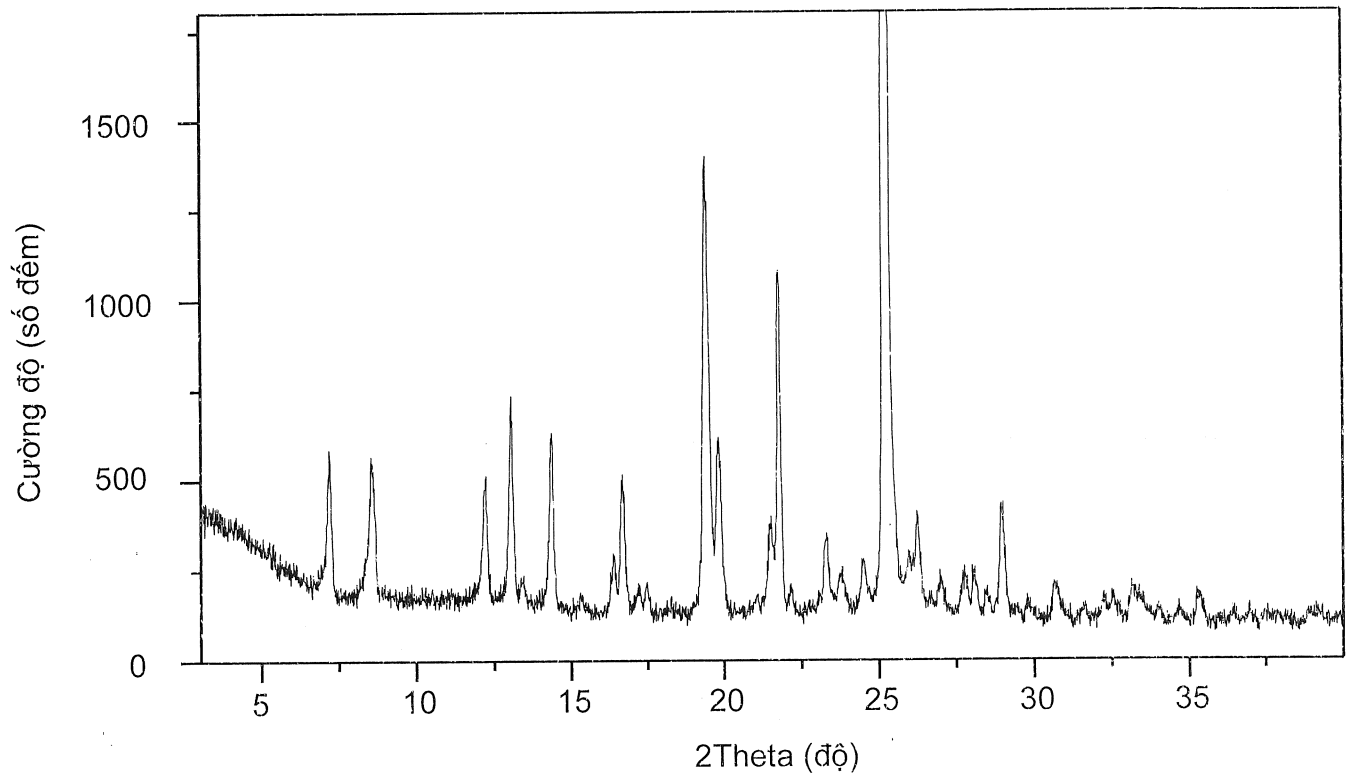


Fig. 2

