



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ  
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
- (51)<sup>2020.01</sup> C07D 453/04; A01N 43/80; C07D 261/04; A01N 43/42; A61K 31/42 (13) B



1-0048609

- 
- (21) 1-2022-02496 (22) 05/04/2017  
(62) 1-2018-04868  
(86) PCT/US2017/026245 05/04/2017 (87) WO2017/176948 12/10/2017  
(30) 62/319,207 06/04/2014 US  
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/10/2022 415A  
(73) Merial, Inc. (US)  
3239 Satellite Blvd. Duluth, GA 30096, United States of America  
(72) YANG, Chunhua (US); LE HIR DE FALLOIS, Loic, Patrick (US); MENG, Charles, Q. (US); LONG, Alan (US); GORTER DE VRIES, Roelof, Johannes; (FR); BAILLON, Bruno (FR); LAFONT, Sylvaine (FR); GAY DE SAINT MICHEL, Myriam (FR); KOZLOVIC, Stephane (FR).  
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
- 

- (54) TOLUEN SOLVAT TINH THỂ CỦA (S)-AFOXOLAN, CHẾ PHẨM DIỆT CÔN TRÙNG HOẶC DIỆT VẬT KÝ SINH CHỨA TOLUEN SOLVAT TINH THỂ VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ TOLUEN SOLVAT TINH THỂ NÀY

(21) 1-2022-02496

(57) Sáng chế này đề cập đến quy trình điều chế hợp chất isoxazolin chống vật ký sinh được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối trên cơ sở quinin. Sáng chế cũng đề cập đến chất xúc tác chuyển pha trên cơ sở quinin mới và đến dạng toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình lập thể chọn lọc để điều chế hợp chất isoxazolin được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh. Sáng chế cũng đề cập đến toluen solvat tinh thể mới của (S)-afoxolan được điều chế bằng quy trình theo sáng chế. Sáng chế cũng đề cập đến chất xúc tác chuyên pha bất đối trên cơ sở quinin mới và các quy trình điều chế các chất xúc tác mới.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các động vật như động vật có vú và chim thường nhạy cảm với sự nhiễm vật ký sinh. Các vật ký sinh này có thể là vật ngoại ký sinh, như côn trùng, và vật nội ký sinh như giun' chỉ và các loại sâu khác. Động vật khu trú trong nhà, như mèo và chó, thường bị nhiễm một hoặc nhiều vật ngoại ký sinh sau đây:

- bọ chét (ví dụ *Ctenocephalides* spp., như *Ctenocephalides felis* và các loại tương tự khác);

- ve (rệp) (ví dụ *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma* spp., và các loại tương tự khác);

- ve bét (ví dụ *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., và các loại tương tự khác);

- rận (ví dụ *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. và các loại

tương tự khác);

- muỗi (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. và các loại tương tự khác); và

- ruồi (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. và các loại tương tự khác).

Bọ chét là vấn đề đặc biệt do nó ko chỉ tác động bất lợi lên sức khỏe của động vật hoặc người, mà chúng còn gây ra những vấn đề lớn về stress tâm thần. Ngoài ra, bọ chét còn là vật truyền của tác nhân gây bệnh ở động vật và người, như sán xơ mít ở chó (*Dipylidium caninum*).

Tương tự, ve (rệp) cũng gây hại đến sức khỏe thân thể và tâm thần của động vật hoặc người. Tuy nhiên, các vấn đề nghiêm trọng nhất liên quan đến ve (rệp) là vấn đề mà vật truyền của tác nhân gây bệnh ở cả người và các động vật. Những bệnh chính mà bị gây ra bởi ve (rệp) bao gồm borreliosis (bệnh Lyme gây ra bởi *Borrelia burgdorferi*), bệnh lê dạng trùng (hoặc piroplasmosis gây ra bởi *Babesia* spp.) và rickettsioses (còn gọi là sốt màng não miền núi). Ve (rệp) còn giải phóng ra độc tố, độc tố này sẽ gây viêm hoặc mất vận động ở vật chủ. Thỉnh thoảng, các chất độc này dẫn đến cái chết cho vật chủ.

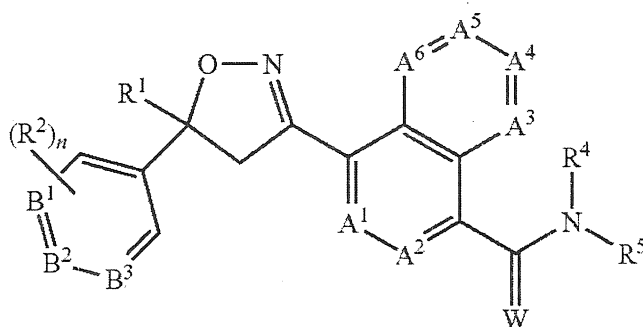
Tương tự, các động vật trang trại cũng nhạy cảm với sự nhiễm vật ký sinh. Ví dụ, các loại động vật có sừng bị nhiễm một số lớn các vật ký sinh. Vật ký sinh mà rất phổ biến trong số các động vật trang trại là các chi ve (rệp) *Rhipicephalus* (*Boophilus*), nhất là các loài *microplus* (ve ở động vật có sừng), *decoloratus* và *annulatus*. Ve (rệp), như *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, là đặc biệt khó khăn để phòng trừ bởi vì chúng sống ở các bãi chăn thả nơi mà các động vật được chăn thả.

Động vật và người còn mắc phải tình trạng nhiễm khuẩn do vật nội ký sinh bao gồm, ví dụ, bệnh giun sán là bệnh bị gây ra hầu như bởi nhóm trùng ký sinh được phân loại thành sán dây (sán xơ mít), giun tròn và sán lá (sán dẹt hoặc sán). Các vật ký sinh này tác động bất lợi lên dinh dưỡng của động vật và gây ra nhiều tổn hao kinh tế nghiêm trọng ở lợn, cừu, ngựa và động vật có sừng cũng như tác động đến động vật nuôi trong nhà và



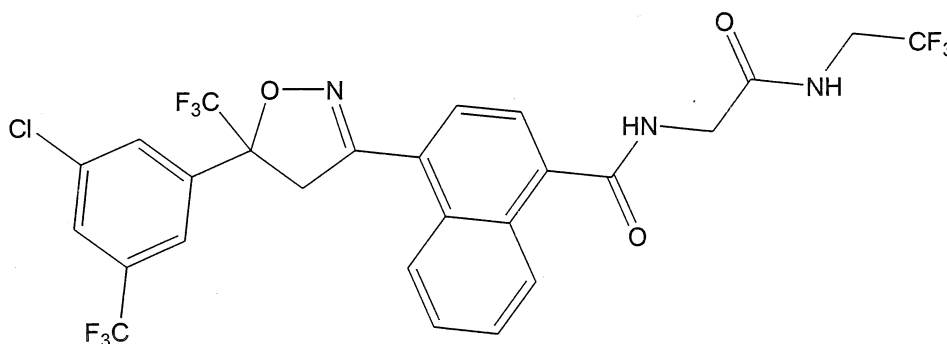
gia cầm. Vật ký sinh khác mà có mặt trong dải dạ dày-ruột của động vật và người bao gồm *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* và vật ký sinh mà tìm thấy trong máu hoặc mô và các cơ quan khác như giun chỉ và các giai đoạn bổ sung trong ruột của *Strongyloides*, *Toxocara* và *Trichinella*.

Gần đây, hợp chất chứa isoxazol và isoxazolin đã được chứng minh là hữu hiệu chống lại các vật ký sinh gây hại cho các động vật. Ví dụ, các patent Mỹ số US 7,964,204 và US 8,410,153 (cấp cho DuPont) mô tả hợp chất isoxazolin có Công thức (I) dưới đây, là hữu hiệu chống lại vật ngoại ký sinh và



(I)

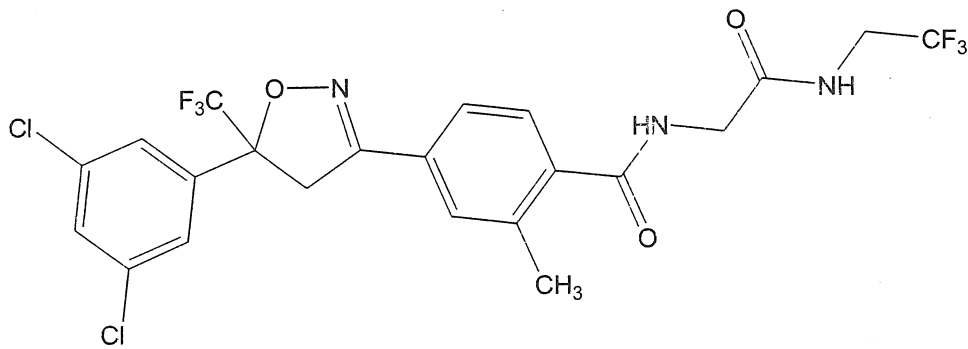
Hợp chất isoxazolin đặc biệt hữu hiệu, 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphthalencarboxamit, được biết đến bằng danh pháp chung là afoxolan. Afoxolan có công thức cấu trúc sau:



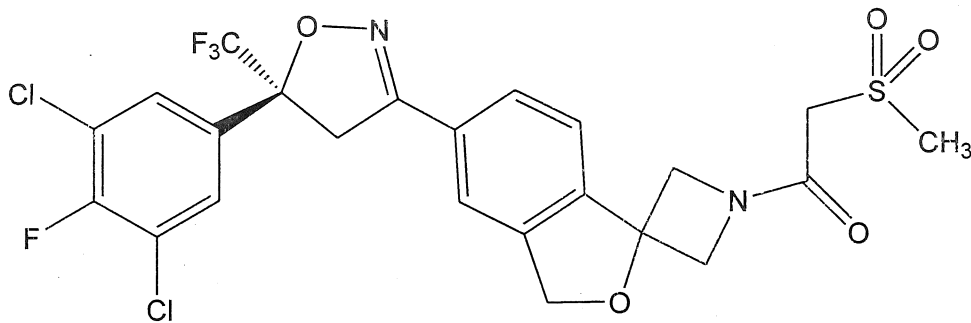
3

## Afoxolan

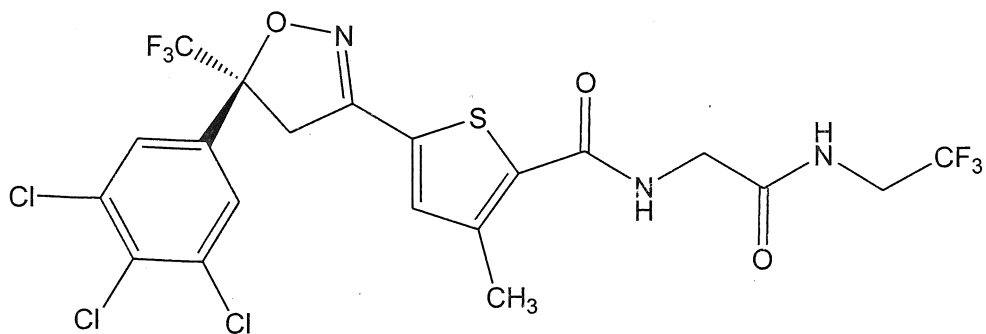
Hợp chất isoxazolin khác mà được thấy là rất hữu hiệu chống lại các côn trùng và động vật họ nhện ký sinh được biết đến bằng danh pháp chung fluralan (xem patent Mỹ số US 7,662,972), sarolan (xem patent Mỹ số US 8,466,15) và lotilan (xem, ví dụ patent Mỹ số US 8,383,659). Cấu trúc của các hợp chất này được chỉ ra dưới đây:



## Fluralan



## Sarolan



## Lotilan

Ngoài ra, đơn yêu cầu cấp patent đã được công bố số US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 và WO 2007/075459 A2 và patent Mỹ số 7,951,828 mô tả hợp chất isoxazolin diệt vật ký sinh khác nhau.

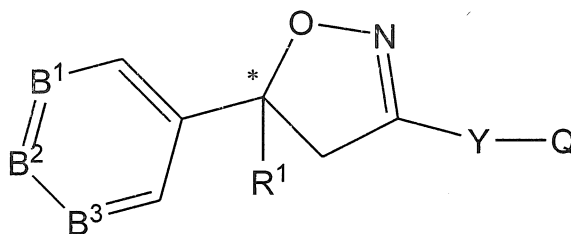
Đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng, hợp chất isoxazolin có nguyên tử cacbon bậc bốn không đối xứng như nguyên tử cacbon liền kề với oxy trên vòng isoxazolin của các hợp chất được mô tả trên đây có ít nhất hai chất đồng phân quay quang (chất đồng phân đối ảnh) mà có hình ảnh gương với nhau. Hơn nữa, đôi khi có trường hợp hoạt chất sinh học mà một trong số các chất đồng phân đối ảnh của nó hữu hiệu hơn các chất đồng phân đối ảnh khác. Ngoài ra, đôi khi có trường hợp mà một chất đồng phân đối ảnh của hoạt chất sinh học là kém độc hơn so với chất đồng phân đối ảnh khác. Vì vậy, với hoạt chất quay quang, mong muốn sử dụng chất đồng phân đối ảnh mà nó có hoạt tính nhất và kém độc nhất (eutome). Tuy nhiên, việc phân tách chất đồng phân đối ảnh hoạt tính nhất ra khỏi hỗn hợp có thể là đắt tiền và tạo ra chất thải lên đến một nửa hỗn hợp raxemic được điều chế.

Các quy trình để điều chế một số hợp chất isoxazolin được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng một số chất xúc tác chuyển pha có nguồn gốc từ xinchona alkaloit đã được mô tả. Ví dụ, các đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1, công bố đơn quốc tế số WO 2013/116236 A1 và WO 2014/081800 A1 mô tả việc tổng hợp một số hoạt chất isoxazolin được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối trên cơ sở xinchona alkaloit. Ngoài ra, tài liệu Matoba et al., *Angew. Chem.* 2010, 122, 5898-5902 mô tả việc tổng hợp không đối xứng một số hoạt chất isoxazolin trừ sâu. Tuy nhiên, các tài liệu này không mô tả các quy trình và chất xúc tác nhất định được mô tả ở đây.

Các đơn bất kỳ nêu trên, và tất cả các tài liệu được trích dẫn trong đó hoặc trong quá trình thẩm định chúng (“các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này”) và tất cả các tài liệu đã được trích dẫn hoặc đề cập trong các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này, và tất cả các tài liệu đã được trích dẫn hoặc đề cập trong đó (“các tài liệu đã được trích dẫn trong đó”), và tất cả các tài liệu được trích dẫn hoặc đề cập trong các tài liệu được trích dẫn trong đó, cùng với hướng dẫn bất kỳ của nhà sản xuất, mô tả, đặc điểm kỹ thuật sản phẩm, và tờ rơi kèm theo sản phẩm đối với các sản phẩm bất kỳ nêu trong bản mô tả này hoặc trong tài liệu bất kỳ được đưa vào trong đó bằng cách viện dẫn, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, và có thể được dùng để thực hiện sáng chế này.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

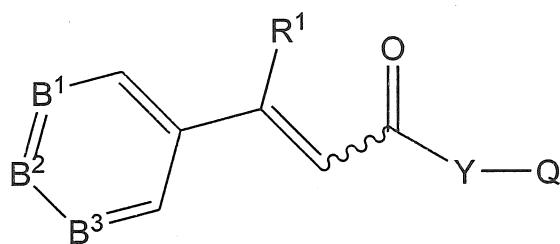
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất isoxazolin chống vật ký sinh được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh và đến chất xúc tác chuyển pha mới hữu hiệu cho các quy trình này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (I) dưới đây, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh:



(I)

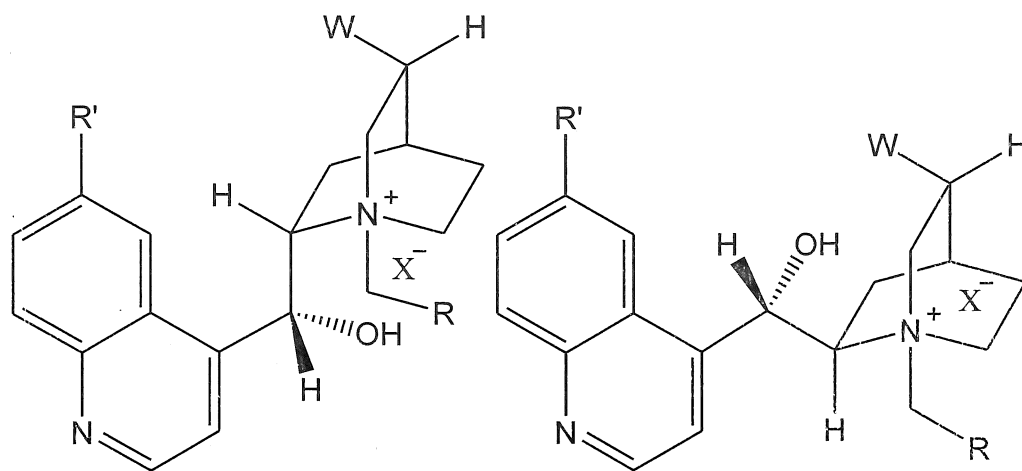
trong đó B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, Y và Q đã được xác định ở đây và trong đó dấu hoa thị là nơi mà nguyên tử cacbon là nguyên tử cacbon bậc bốn không đối xứng;

quy trình này bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ ,  $Y$  và  $Q$  là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb):



(IIIa)

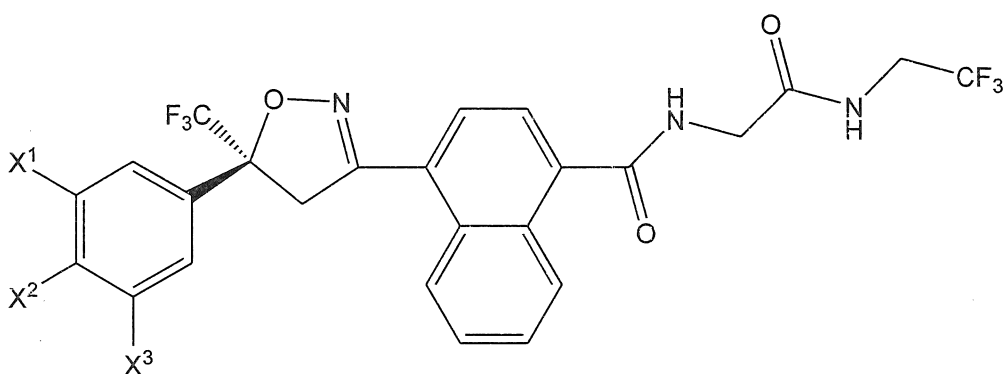
(IIIb)

trong đó,  $R$  là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm aralkoxy, amino, alkylamino hoặc dialkylamin,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy,  $W$  là etyl hoặc vinyl và  $X^-$  là ion đối bao gồm halogen, mesylat, tosylat, triflat, brosylat, nonylat, tresylat, và các loại tương tự khác.

Chất đồng phân đối ảnh (S) của hợp chất chống vật ký sinh có công thức (I) được thấy là hữu hiệu hơn chống lại vật ngoại ký sinh (ví dụ bọ chét và ve (rệp)) so với chất đồng phân đối ảnh (R). Chất đồng phân đối ảnh (S) của hợp chất được tạo ra dưới dạng

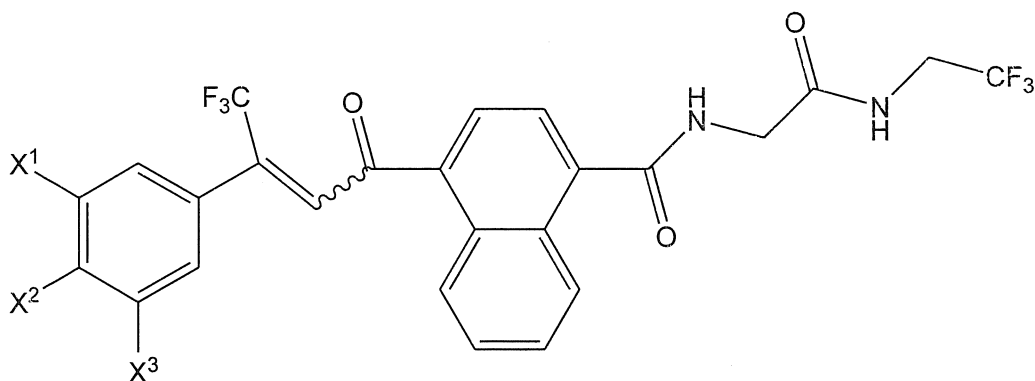
sản phẩm chính khi chất xúc tác chuyển pha có công thức (IIIa) được sử dụng và chất đồng phân đối ảnh (R) được tạo ra dưới dạng sản phẩm chính khi (IIIb) được sử dụng.

Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IA, trong đó mỗi  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  độc lập là H, halogen,  $C_1$ - $C_3$ alkyl hoặc  $C_1$ - $C_3$ haloalkyl, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S):



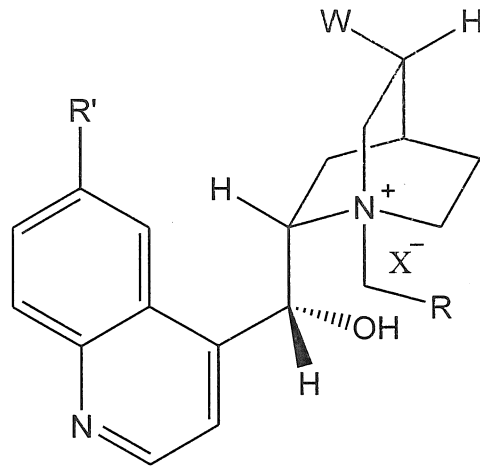
(S)-IA

bao gồm cho hợp chất có công thức (IIA):



(IIA)

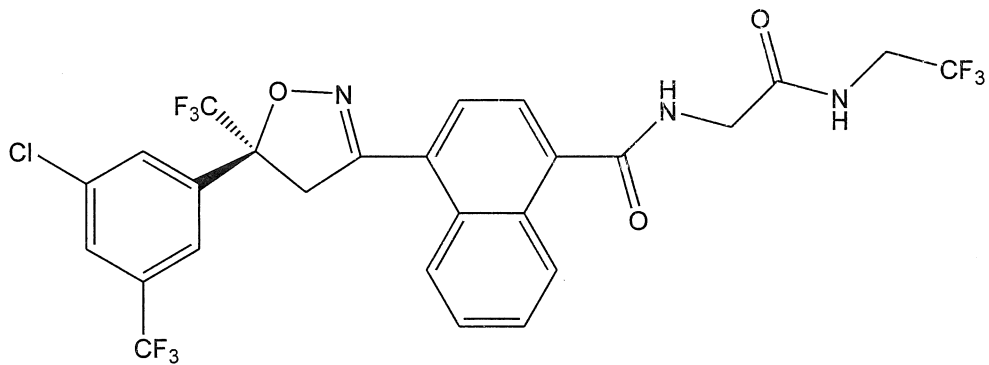
trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  có nghĩa như được mô tả trên đây đối với Công thức IA, phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



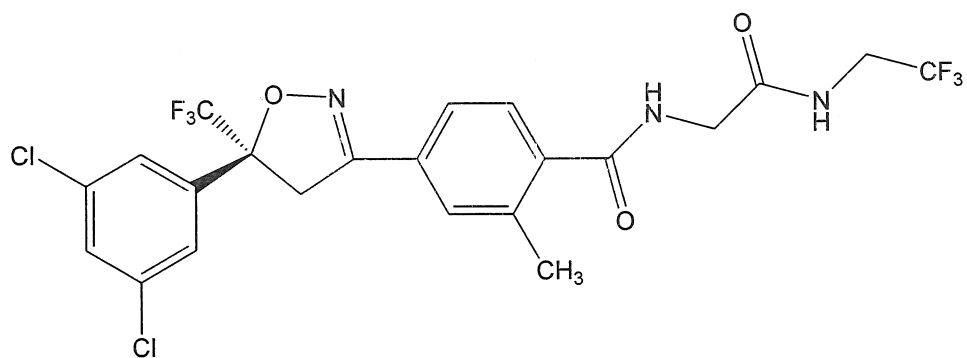
(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino hoặc nhóm aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion.

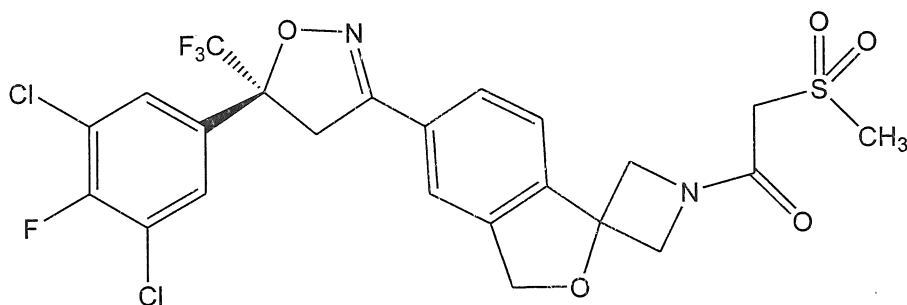
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) sau đây bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



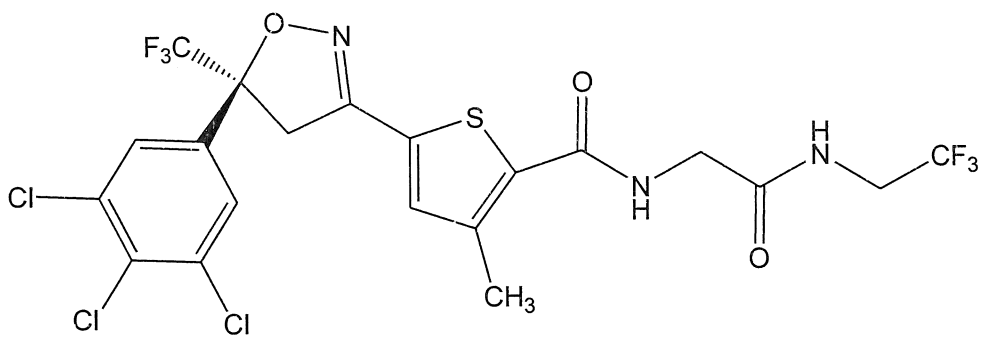
(S)-afoxolan



(S)-fluralan

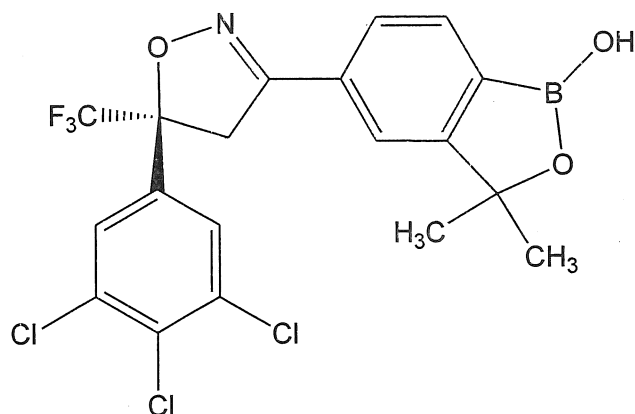


sarolan



lotilan





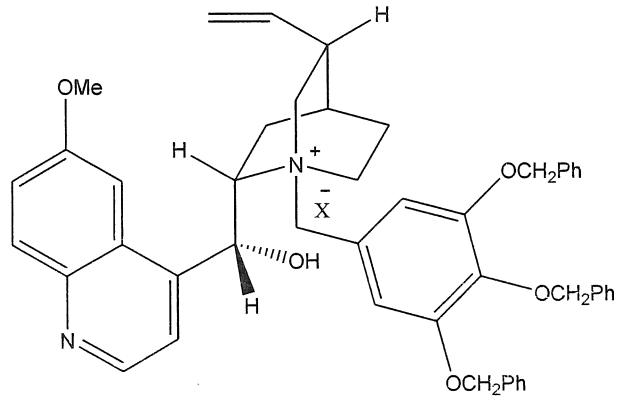
(S)-ID-1

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất isoxazolin có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa), được tinh chế và được làm giàu tiếp về mặt đồng phân đối ảnh (S) bằng cách kết tinh sử dụng dung môi thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol và mesitylen.

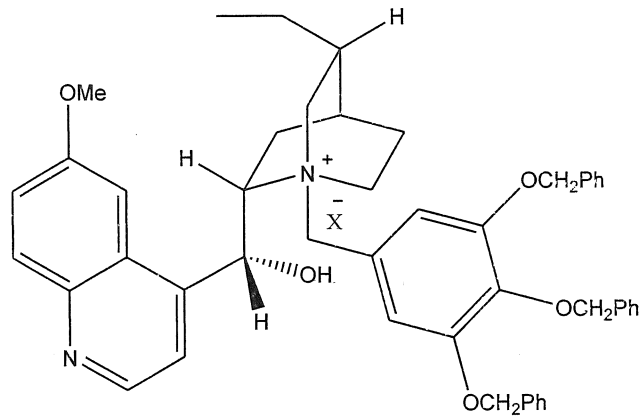
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dạng solvat toluen tinh thể của (S)-afoxolan được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen. Solvat khác của chất đồng phân đối ảnh (S) của hợp chất isoxazolin có công thức (I) theo sáng chế cùng với thơm các dung môi như etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol và mesitylen cũng được nhắc đến.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm diệt vật ký sinh dùng cho thú y chứa hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) và phương pháp và sử dụng hợp chất và chế phẩm này để điều trị và ngăn ngừa sự thâm nhập hoặc nhiễm vật ký sinh ở động vật. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dùng trong nông nghiệp, phương pháp và việc sử dụng bao gồm hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) để tiêu diệt động vật các vật gây hại và bảo vệ mùa màng và cây trồng khỏi các vật gây hại này.

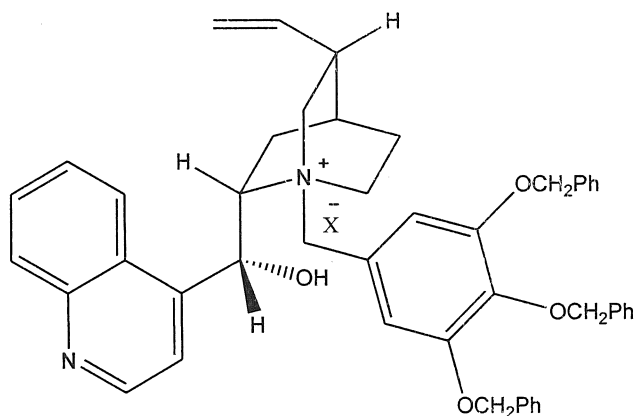
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chất xúc tác chuyển pha mới và sáng tạo có công thức (IIIa-13-1), công thức (IIIa-13-2), công thức (IIIa-13-3) hoặc công thức (IIIa-13-4), hoặc hỗn hợp chứa bất kỳ các chất xúc tác này:



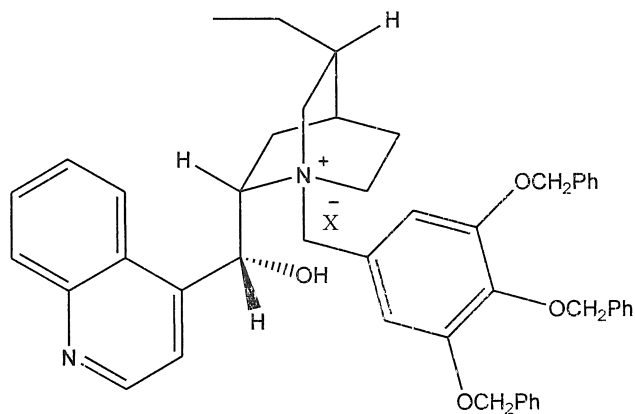
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)



(IIIa-13-4)

trong đó  $X^-$  là ion đối. Theo một phương án về công thức (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) hoặc (IIIa-13-4),  $X^-$  là ion đối halogen như clorua.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế mới và sáng tạo điều chế chất xúc tác chuyển pha bất đối được mô tả ở đây.

Mục đích của sáng chế không chỉ bao hàm trong phạm vi của sáng chế các sản phẩm, quy trình tạo ra sản phẩm, hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm này đã biết trước đó mà Tác giả sáng chế đã thiết lập quyền bảo hộ và từ đó bộc lộ việc chối bỏ sản phẩm, quy trình hoặc phương pháp đã biết bất kỳ trước đó. Cần lưu ý thêm rằng, sáng chế không nhằm bao hàm trong phạm vi của mình sản phẩm, quy trình, hoặc việc tạo ra sản phẩm

hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm bất kỳ, mà không thỏa mãn phần mô tả đã bộc lộ và những đòi hỏi có thể của USPTO (35 U.S.C. §112, đoạn thứ nhất) hoặc EPO (Article 83 của EPC), sao cho Tác giả sáng chế thiết lập quyền bảo hộ và nhờ đó bộc lộ việc chối bỏ sản phẩm, quy trình hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm đã biết bất kỳ trước đó.

Các phương án này và phương án khác đã được mô tả hoặc là hiển minh và được bao hàm trong phần Mô tả chi tiết sáng chế sau đây.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Phần mô tả chi tiết sau đây, được đưa ra làm ví dụ, nhưng không nhằm làm giới hạn sáng chế chỉ theo phương án cụ thể được mô tả, có thể được hiểu tốt nhất khi kết hợp với các hình vẽ kèm theo sau đây, trong đó:

Fig. 1 là phổ  $^1\text{H}$  NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*: cộng hưởng từ hạt nhân) của chất xúc tác chuyển pha bất đối (IIIa-13-1) được điều chế trong Ví dụ 1.

Fig. 2 là phổ LCMS (*Liquid Chromatography Mass Spectrum*: Phổ khối sắc ký khí) (HPLC-Phổ khối) chất xúc tác chuyển pha bất đối (IIIa-13-1) được điều chế trong Ví dụ 1.

Fig. 3 là phổ  $^1\text{H}$  NMR của (S)-afoxolan-toluen solvat được điều chế trong Ví dụ 7 trong DMSO- $\text{d}_6$ .

Fig. 4 là phổ  $^1\text{H}$  NMR của afoxolan (raxemic) trong DMSO- $\text{d}_6$ .

Fig. 5 là sắc phổ HPLC bất đối của afoxolan bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được mô tả trong Ví dụ 3.

Fig. 6 là sắc phổ HPLC bất đối của (S)-afoxolan được điều chế trong Ví dụ 7 bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được mô tả trong Ví dụ 3.

Fig. 7 thể hiện profin TGA và DSC kết hợp của (S)-afoxolan toluen solvat tinh thể như được mô tả trong Ví dụ 12.

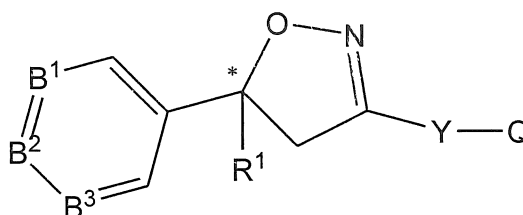
Fig. 8 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan như được mô tả trong Ví dụ 12.

Fig. 9 thể hiện cấu trúc tinh thể đơn tia X của (S)-afoxolan toluen solvat tinh thể.

Fig. 10 thể hiện cấu trúc phân tử của (S)-afoxolan được xác định bằng cách sử dụng phần mềm Cerius 2.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (I) dưới đây, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh:



(I)

trong đó:

mỗi B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, độc lập là C-R hoặc N;

mỗi R độc lập là H, halogen, xyano, -NO<sub>2</sub>, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino hoặc alkoxy-carbonyl;

R<sup>1</sup> là C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkyl;

Y là phenylen, naphtylen, indanylen tùy ý được thế, heteroarylen có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heterobixicyclen được ngưng tụ có từ 8 đến 10 cạnh, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, —CN hoặc —NO<sub>2</sub> và NH<sub>2</sub>-C(=S)-;

Q là T-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, nhóm (-CH<sub>2</sub>-)(-CH<sub>2</sub>-)N-R<sup>3</sup>, OH, NH<sub>2</sub>, alkoxy, haloalkoxy, alkylamino, haloalkylamino, dialkylamino, halodialkylamino, thiol, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, hoặc vòng carboxyclyl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý;

T là (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), CH(CN), C(=O) hoặc C(=S);

R<sup>2</sup> là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl hoặc alkoxy carbonyl;

R<sup>3</sup> là H, OR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> hoặc Q<sup>1</sup>; hoặc alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl hoặc dialkylaminocarbonyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ R<sup>4</sup>; hoặc

R<sup>2</sup> và R<sup>3</sup> cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử nữa được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, —CN, —NO<sub>2</sub> và alkoxy;

mỗi R<sup>4</sup> độc lập là halogen; alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, haloalkylamino, dialkylamino, dihaloalkylamino, xycloalkylamino, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, haloalkylcarbonyl,

haloalkoxycarbonyl, haloalkylaminocarbonyl, dihaloalkylaminocarbonyl, hydroxy, —NH<sub>2</sub>, —CN hoặc —NO<sub>2</sub>; hoặc Q<sup>2</sup>;

mỗi R<sup>5</sup> độc lập là halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkoxy carbonyl, —CN hoặc —NO<sub>2</sub>;

mỗi R<sup>6</sup> độc lập là halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, —CN, —NO<sub>2</sub>, phenyl hoặc pyridinyl;

R<sup>7</sup> là H; hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R<sup>8</sup> là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl hoặc alkoxy carbonyl;

R<sup>9</sup> là H; Q<sup>3</sup>; hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ R<sup>4</sup>; hoặc

R<sup>8</sup> và R<sup>9</sup> cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử nữa được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, —CN, —NO<sub>2</sub> và alkoxy;

Q<sup>1</sup> là vòng phenyl, vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc hệ vòng hai vòng được ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ tối đa 1 O, tối đa 1 S và tối đa 3 N, mỗi vòng hoặc hệ vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ R<sup>5</sup>;

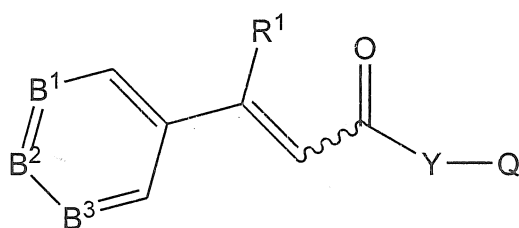
Q<sup>2</sup> độc lập là vòng phenyl hoặc vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ R<sup>6</sup>;

$Q^3$  là vòng phenyl hoặc vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^6$ ; và

$n$  bằng 1, 2 hoặc 3;

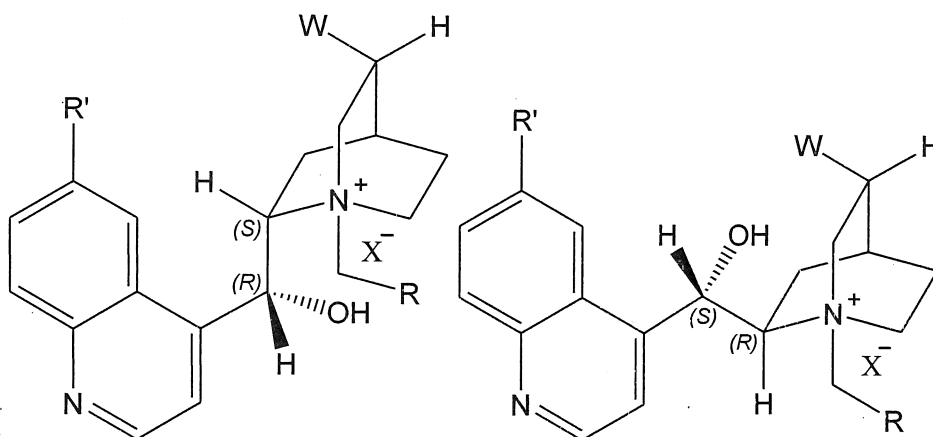
trong đó dấu hoa thị là nguyên tử cacbon là nguyên tử cacbon bậc bốn;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ ,  $Y$  và  $Q$  là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb):



(IIIa)

(IIIb)

trong đó,  $R$  là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều aralkoxy, amino, alkylamino hoặc nhóm dialkylamin,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy,  $W$  là etyl hoặc vinyl



và  $X^-$  là anion. Trong công thức (IIIa) và (IIIb) trên đây, hóa học lập thể được thể hiện rõ ràng. Theo một phương án,  $X^-$  là ion đối halogen. Theo phương án khác,  $X^-$  là clorua hoặc bromua. Theo phương án khác,  $X^-$  là ion đối tosylat, mesylat, triflat, brosylat, nosylat hoặc tresylat, và các loại tương tự khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (I) trên đây, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) như được xác định trên đây phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb); và phân tách sản phẩm bằng cách kết tinh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (I) trên đây, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) như được xác định trên đây phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb); và phân tách sản phẩm bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (I) trên đây, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) như được xác định trên đây phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb); và phân tách sản phẩm bằng cách kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một hoặc nhiều dung môi này.

Chất chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) được sử dụng trong quy trình là yếu tố rất quan trọng để đạt được việc làm giàu tốt nhất có thể chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Ngạc nhiên là đã thấy rằng, khi R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là nhóm aryl được thế, bao gồm nhóm phenyl, loại nhóm thế và mức độ thế có tác dụng được công bố lên tính chọn lọc lập thể của phản ứng. Mặc dù chất xúc tác chuyển pha

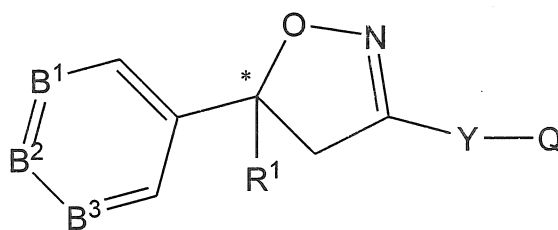
quinin là đã biết và được sử dụng để điều chế hợp chất isoxazolin bất đối (xem, ví dụ, WO 2011/104089 A1), ngạc nhiên là đã phát hiện ra rằng một số nhóm thế bất ngờ làm cải thiện độ chọn lọc của phản ứng. Đã phát hiện ra rằng, nhóm thế cho electron, như nhóm alkoxy, vào nhóm R của aryl hoặc heteroaryl làm cải thiện độ chọn lọc đối với chất đồng phân đối ảnh (S) nếu (IIIa) được sử dụng. Ngoài ra, nhiều bước thế nhóm R của aryl hoặc heteroaryl bằng nhóm cho electron sẽ làm cải thiện thêm độ chọn lọc của phản ứng đối với chất đồng phân đối ảnh (S). Tất nhiên, nếu hóa học lập thể của chất xúc tác không đối xứng là nghịch đảo và (IIIb) được sử dụng, độ chọn lọc sẽ là của chất đồng phân đối ảnh (R).

Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng, trong một số trường hợp hỗn hợp của chất xúc tác chuyển pha được mô tả ở đây có thể được sử dụng để thu được hợp chất isoxazolin được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh. Ngoài ra, đã biết rằng chất xúc tác được cho (ví dụ, hợp chất có Công thức (IIIa-13-1) có thể chứa lượng nhỏ chất xúc tác khác có nhóm W khác nhau (etyl hoặc vinyl) hoặc R' (ví dụ metoxy hoặc hydro). Tuy nhiên, sự có mặt của một lượng nhỏ chất xúc tác được thế bằng các nhóm W và R' cũng vẫn hữu hiệu để điều chế hợp chất isoxazolin được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh mô tả ở đây.

Đã phát hiện ra rằng, bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha quinin có công thức (IIIa) hoặc (IIIb), trong đó, R là nhóm phenyl được thế ba lần bằng nhóm aralkoxy, sẽ đạt được độ chọn lọc cao bất ngờ đối với sự tạo thành hợp chất isoxazolin bất đối được so sánh với chất xúc tác chuyển pha quinin đã biết, thậm chí cao hơn nhiều so với chất xúc tác quinine, trong đó nhóm tương ứng với R là nhóm aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkoxy. Do vậy, chất xúc tác chuyển pha có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) trong đó, R là nhóm phenyl được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm aralkoxy được thấy là tạo ra độ chọn lọc đáng ngạc nhiên khi tạo thành hợp chất isoxazolin bất đối có công thức (I) khi so sánh với chất xúc tác chuyển pha quinin đã biết. Theo phương án được ưu tiên, chất xúc tác chuyển pha quinin không đối xứng được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph). Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất chất xúc tác chuyển pha quinin không đối xứng có công thức (IIIa) trong đó W là etyl hoặc vinyl,

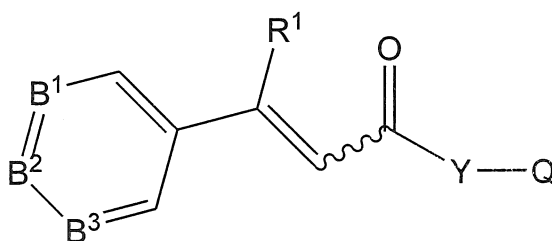
R' là metoxy hoặc hydro và R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl. Các chất xúc tác này được thấy là tạo ra độ chọn lọc được cải thiện bất ngờ trong phản ứng điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S).

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình để tổng hợp chọn lọc về mặt đồng phân đối ảnh hợp chất isoxazolin chống vật ký sinh có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh:



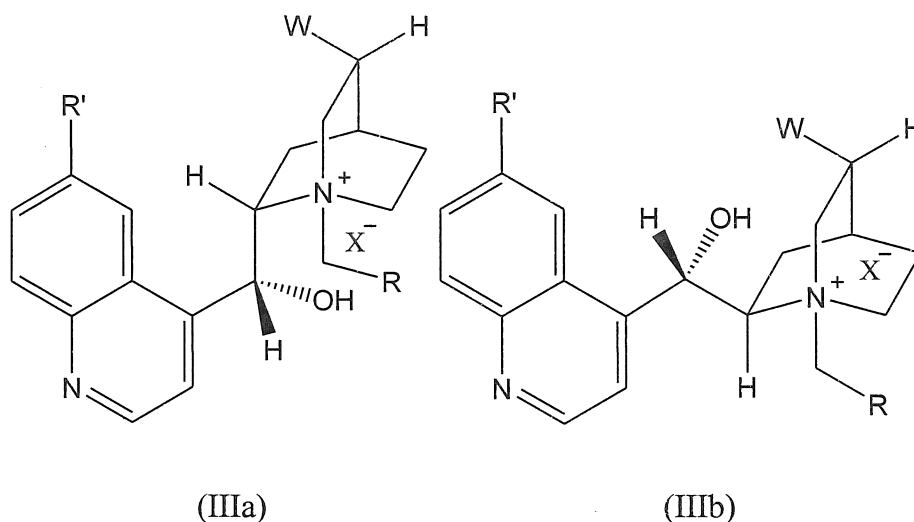
(I)

trong đó B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, Y và Q là như được xác định trên đây, bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



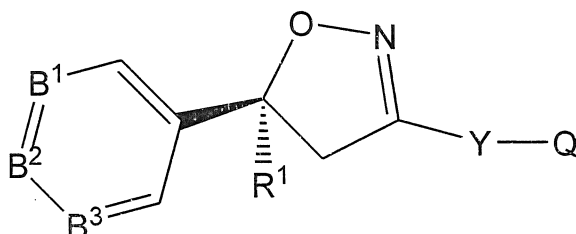
(II)

trong đó B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb):

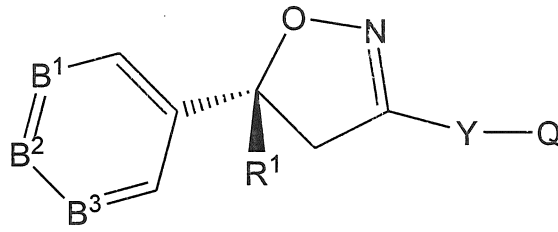


trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm aralkoxy, amino, alkylamino hoặc dialkylamin, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách hợp chất. Theo một phương án, X<sup>-</sup> là anion halogenua. Theo phương án khác, X<sup>-</sup> là clorua hoặc bromua. Theo phương án khác, X<sup>-</sup> là ion đối tosylat, mesylat, triflat, brosylat, nosylat hoặc tresylat, hoặc các loại tương tự khác. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hỗn hợp chứa hợp chất isoxazolin có công thức (S)-I và (R)-I dưới đây:



(S)-I  
22

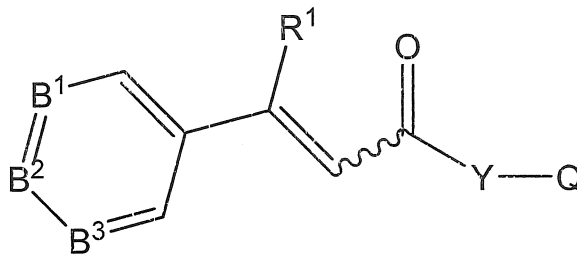


(R)-I

trong đó, hỗn hợp được làm giàu ở (S)-I; và

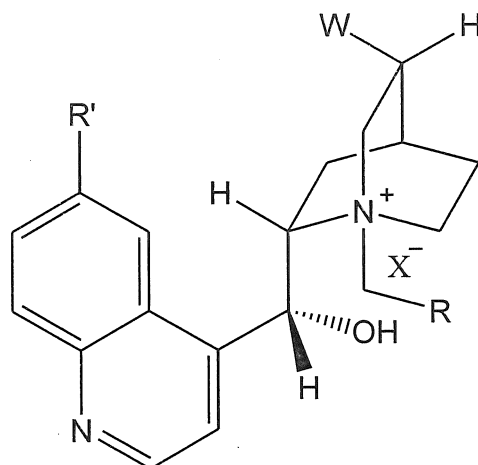
$B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q có nghĩa giống như đối với công thức (I) ở trên;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

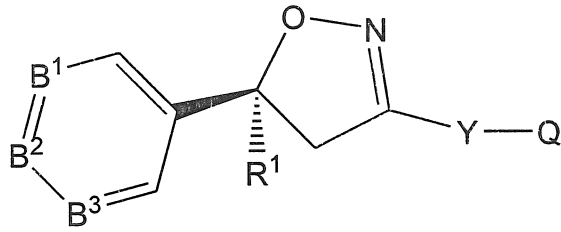
trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



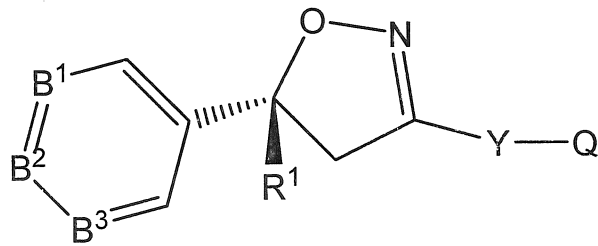
(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều aralkoxy, amino, alkylamino hoặc nhóm dialkylamin, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách hợp chất. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hỗn hợp chứa hợp chất isoxazolin có công thức (S)-I và (R)-I dưới đây:



(S)-I

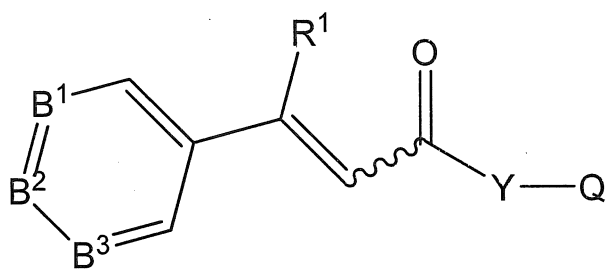


(R)-I

trong đó, hỗn hợp được làm giàu ở (R)-I; và

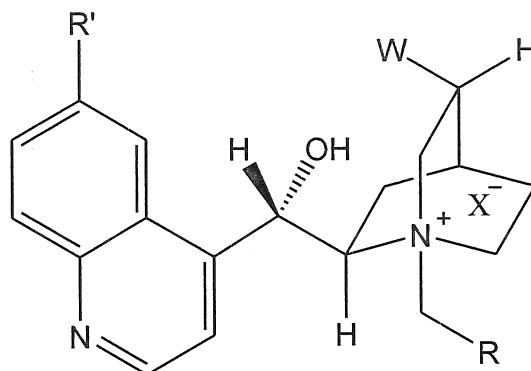
$B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q có nghĩa giống như đối với công thức (I) ở trên;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

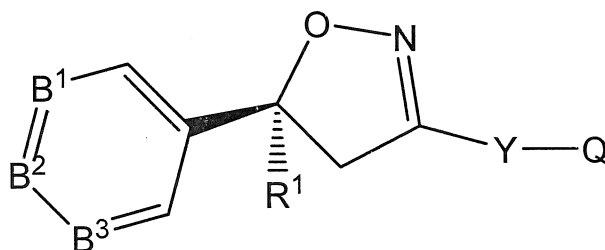
trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIb):



(IIIb)

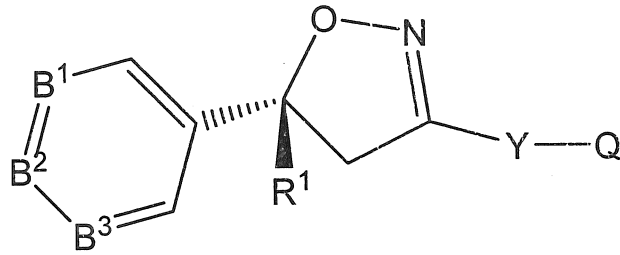
trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều aralkoxy, amino, alkylamino hoặc nhóm dialkylamin, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hỗn hợp chứa hợp chất isoxazolin có công thức (S)-I và (R)-I dưới đây:



(S)-I



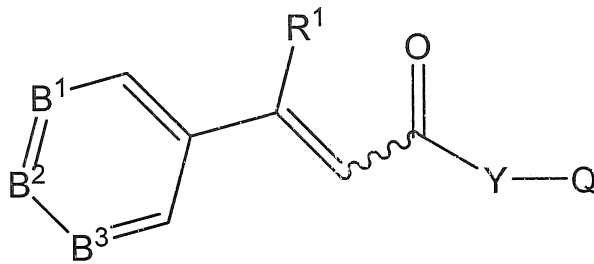


(R)-I

trong đó hỗn hợp được làm giàu ở (S)-I; và

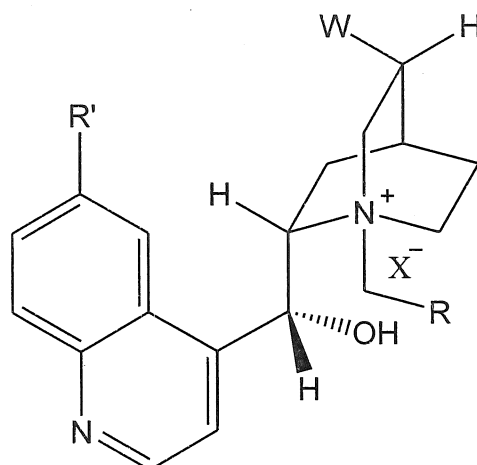
$B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q có nghĩa giống như đối với công thức (I) ở trên;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

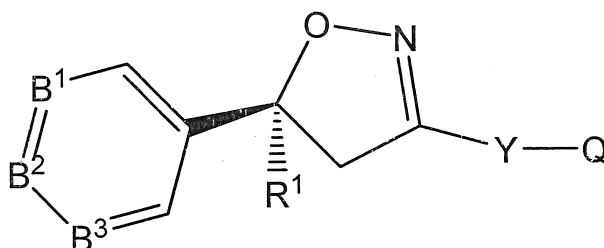
trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy ( $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), amino,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylamino hoặc di- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkylamin; R' là hydro hoặc  $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, W là ethyl hoặc vinyl và  $\text{X}^-$  là anion; và phân tách hợp chất. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, ethylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh có công thức (S)-I và (R)-I, trong đó hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh với tỷ lệ khối lượng:khối lượng (S)-I đến (R)-I nằm trong khoảng từ 55:45 đến 99,9:0,1. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh (S)-I và (R)-I được làm giàu ở (S)-I với tỷ lệ khối lượng:khối lượng (S)-I đến (R)-I nằm trong khoảng từ 65:35 đến 99:1. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh (S)-I và (R)-I, trong đó hỗn hợp được làm giàu ở (S)-I với tỷ lệ khối lượng:khối lượng (S)-

I đến (R)-I nằm trong khoảng từ 70:30 đến 99:1, từ 80:20 đến 99:1 hoặc từ 90:10 đến 99:1.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh của (S)-I và (R)-I, trong đó hỗn hợp được làm giàu ở (S)-I với tỷ lệ khối lượng:khối lượng (S)-I đến (R)-I nằm trong khoảng từ 85:15 đến 95:5. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh của (S)-I và (R)-I, trong đó hỗn hợp được làm giàu ở (S)-I với tỷ lệ khối lượng:khối lượng (S)-I đến (R)-I nằm trong khoảng từ 87:13 đến 93:7. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh (S)-I và (R)-I, trong đó hỗn hợp được làm giàu ở (S)-I với tỷ lệ khối lượng:khối lượng (S)-I đến (R)-I nằm trong khoảng từ 95:5 đến 99:1.

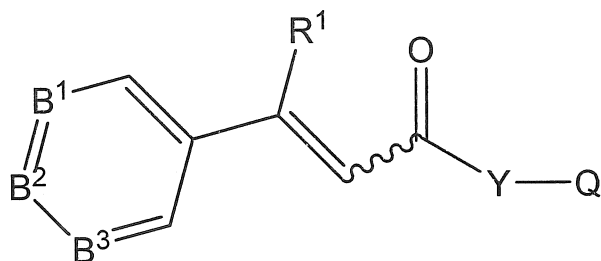
Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (S)-I ở dạng đồng phân đối ảnh hầu như tinh khiết ( $\geq 99:1$ , (S)-I đến (R)-I):



(S)-I

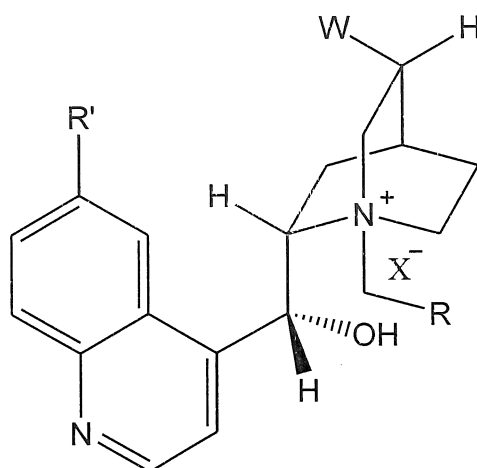
trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q có nghĩa giống như đối với công thức (I) ở trên;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều benzyloxy ( $-OCH_2Ph$ ) nhóm, W là etyl hoặc vinyl,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1-C_3$ alkoxy, và  $X^-$  là anion; và phân tách sản phẩm bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, hợp chất có công thức (S)-I được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (S)-I được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

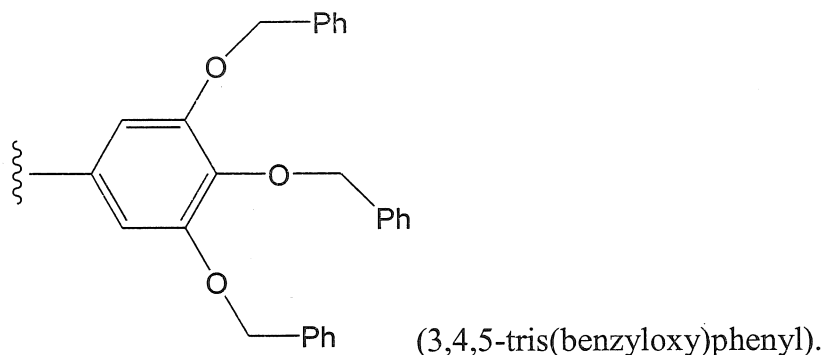
Theo một phương án, việc phân tách sản phẩm bằng cách kết tinh từ dung môi thom dẫn đến việc phân tách dạng tinh thể solvat rắn của chất đồng phân đối ảnh mong muốn bằng dung môi thom, điều này sẽ dẫn đến kết quả tinh chế bất ngờ chất đồng phân đối ảnh mong muốn từ hỗn hợp phản ứng do hợp chất raxemic không tạo ra dạng solvat.

Theo một phương án của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là phenyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là phenyl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là phenyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là:



Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là phenyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là phenyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là phenyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là naphtyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là naphtyl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là naphtyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là naphtyl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là naphtyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là naphtyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là naphtyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là naphtyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là naphtyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là naphtyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là antraxenyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là antraxenyl

được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là antraxenyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là antraxenyl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là antraxenyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là antraxenyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là antraxenyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là antraxenyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là antraxenyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là antraxenyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là pyridyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là pyridyl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyridyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyridyl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là pyridyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là pyridyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là pyridyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyridyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyridyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là pyridyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là pyrimidinyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là pyrimidinyl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyrimidinyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyrimidinyl được thế bằng bốn

nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là pyrimidinyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là pyrimidinyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là pyrimidinyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyrimidinyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là pyrimidinyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là pyrimidinyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là quinolinyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là quinolinyl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolinyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolinyl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là quinolinyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là quinolinyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là quinolinyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolinyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolinyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là quinolinyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là quinolin-4-yl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là quinolin-4-yl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolin-4-yl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolin-4-yl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là quinolin-4-yl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.



Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là quinolin-4-yl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là quinolin-4-yl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolin-4-yl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là quinolin-4-yl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là quinolin-4-yl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là isoquinolinyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là isoquinolinyl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là isoquinolinyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là isoquinolinyl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là isoquinolinyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là isoquinolinyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là isoquinolinyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là isoquinolinyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là isoquinolinyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là isoquinolinyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là acridinyl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là acridinyl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridinyl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridinyl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là acridinyl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là acridinyl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là acridinyl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridinyl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridinyl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là acridinyl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác nữa của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là acridin-9-yl được thế bằng một nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là acridin-9-yl được thế bằng hai nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridin-9-yl được thế bằng ba nhóm aralkoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridin-9-yl được thế bằng bốn nhóm aralkoxy. Theo phương án khác, R là acridin-9-yl được thế bằng năm nhóm aralkoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là acridin-9-yl được thế bằng một nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph) và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là acridin-9-yl được thế bằng hai nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridin-9-yl được thế bằng ba nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là acridin-9-yl được thế bằng bốn nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là acridin-9-yl được thế bằng năm nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là phenyl, naphtyl, antraxenyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, quinolin-4-yl, isoquinolinyl, acridinyl hoặc acridin-9-yl được thế bằng một amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc nhóm di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là phenyl, naphtyl, antraxenyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, quinolin-4-yl, isoquinolinyl, acridinyl hoặc acridin-9-yl được thế bằng hai nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl, naphtyl, antraxenyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, quinolin-4-yl, isoquinolinyl, acridinyl hoặc acridin-9-yl

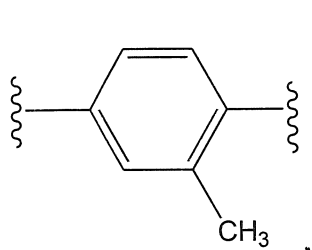
được thế bằng ba nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl, naphtyl, antraxenyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, quinolin-4-yl, isoquinolinyl, acridinyl hoặc acridin-9-yl được thế bằng bốn nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là phenyl, naphtyl, antraxenyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, quinolin-4-yl, isoquinolinyl, acridinyl hoặc acridin-9-yl được thế bằng năm nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy.

Theo phương án khác của quy trình, R trong công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là phenyl được thế bằng một nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là phenyl được thế bằng hai nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng ba nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng bốn nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy. Theo phương án khác, R là phenyl được thế bằng năm nhóm amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino hoặc di-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkylamin và R' là hydro hoặc metoxy.

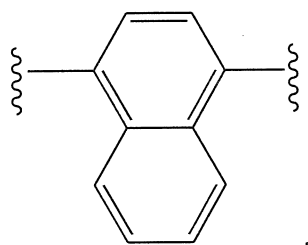
Theo một phương án của sáng chế, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> trong các hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (II) là C-R và mỗi R độc lập là H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkyl. Theo phương án khác, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> trong Công thức (I) hoặc Công thức (II) là C-R và mỗi R độc lập là H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkyl. Theo một phương án, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> trong Công thức (I) hoặc Công thức (II) là C-R và mỗi R độc lập là H, Cl, F, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>floalkyl. Theo phương án khác, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup> trong Công thức (I) hoặc Công thức (II) là C-R và mỗi R độc lập là H, Cl, F hoặc CF<sub>3</sub>.

Theo một phương án của sáng chế, Y trong Công thức (I) và công thức (II) là phenylen tùy ý được thế. Theo phương án khác, Y là naphtylen tùy ý được thế. Theo phương án khác, Y là heteroarylen có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử được chọn từ S, N và O. Theo phương án khác nữa, Y là heteroarylen hai vòng tùy ý được thế chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử được chọn từ S, N và O.

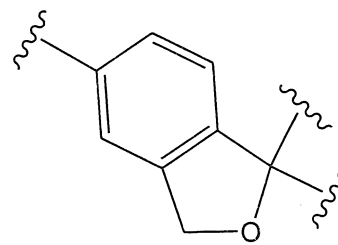
Theo phương án khác củquy trình theo sáng chế, Y được chọn từ Y-1, Y-2, Y-3, Y-4 trong đó Z là nitơ hoặc CH, Y-5 hoặc Y-6:



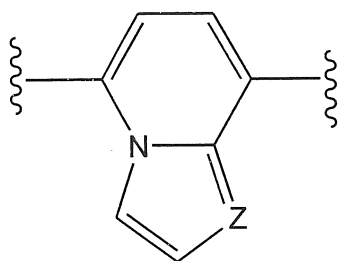
Y-1



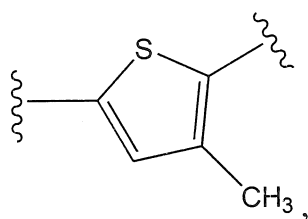
Y-2



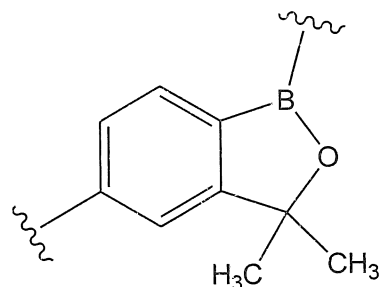
Y-3



Y-4



Y-5



Y-6

Theo một phương án của sáng chế, nhóm Q trong Công thức (I) hoặc Công thức (II) là  $T-NR^2R^3$ . Theo phương án khác, Q là  $T-NR^2R^3$  trong đó  $R^2$  là H hoặc  $C_1-C_3$ alkyl và  $R^3$  là  $C_1-C_3$ alkyl tùy ý được thế bằng  $R^4$ . Theo phương án khác nữa, Q là  $T-NR^2R^3$  trong đó  $R^2$  là H và  $R^3$  là  $C_1-C_3$ alkyl tùy ý được thế bằng alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, haloalkylcarbonyl, haloalkoxy carbonyl, haloalkylaminocarbonyl hoặc dihaloalkylaminocarbonyl. Theo phương án khác, Q là  $T-NR^2R^3$  trong đó  $R^2$  là H và  $R^3$  là  $C_1-C_3$ alkyl tùy ý được thế bằng alkylthio, haloalkylthio, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, haloalkylaminocarbonyl hoặc dihaloalkylaminocarbonyl. Theo phương án khác nữa, Q là  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ . Theo phương án khác nữa, Q là  $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ . Theo phương án khác, Q là  $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ . Theo phương án khác, Q là nhóm  $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$ .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

$B^1$  và  $B^3$  độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>;

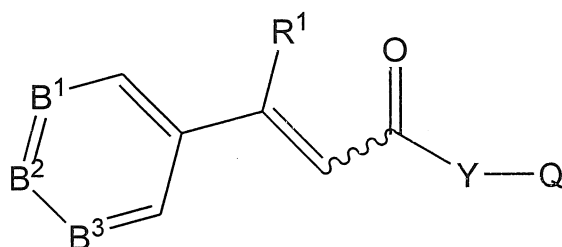
$B^2$  là C-H, C-Cl hoặc C-F;

$R^1$  là CF<sub>3</sub>;

Y là Y-1, Y-2, Y-4 hoặc Y-5; và

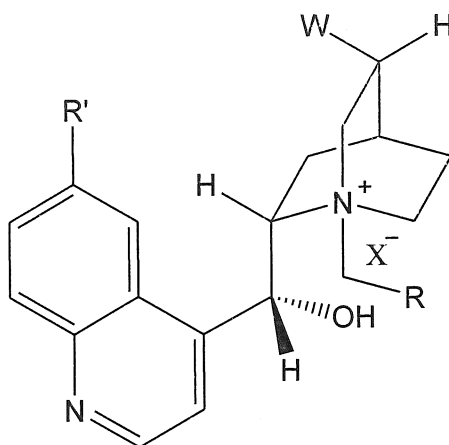
Q là  $-C(O)-NR^2R^3$  trong đó  $R^2$  là H và  $R^3$  là C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl tùy ý được thế bằng alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, haloalkylaminocarbonyl hoặc dihaloalkylaminocarbonyl;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy (-OCH<sub>2</sub>Ph), W là etyl hoặc vinyl, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, o-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

B<sup>1</sup> và B<sup>3</sup> độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>;

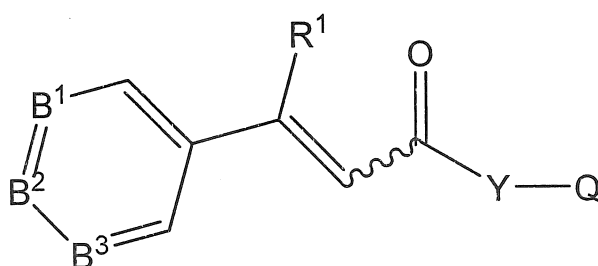
B<sup>2</sup> là C-H, C-Cl hoặc C-F;

R<sup>1</sup> là CF<sub>3</sub>;

Y là Y-1, Y-2, Y-4 hoặc Y-5; và

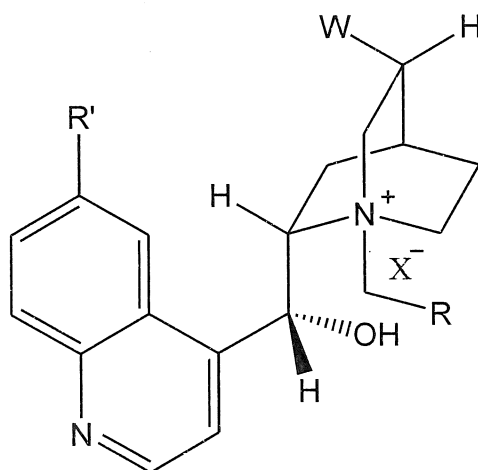
Q là  $-C(O)-NR^2R^3$  trong đó  $R^2$  là H và  $R^3$  là  $C_1-C_3$ alkyl tùy ý được thế bằng  $C_1-C_3$ alkylthio,  $C_1-C_3$ haloalkylthio,  $C_1-C_3$ alkylsulfinyl,  $C_1-C_3$ haloalkylsulfinyl,  $C_1-C_3$ alkylsulfonyl,  $C_1-C_3$ haloalkylsulfonyl,  $C_1-C_3$ alkylaminocarbonyl,  $C_1-C_3$ dialkylaminocarbonyl,  $C_1-C_3$ haloalkylaminocarbonyl hoặc  $C_1-C_3$ dihaloalkylaminocarbonyl;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl;

W là etyl hoặc vinyl, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

B<sup>1</sup> và B<sup>3</sup> độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>;

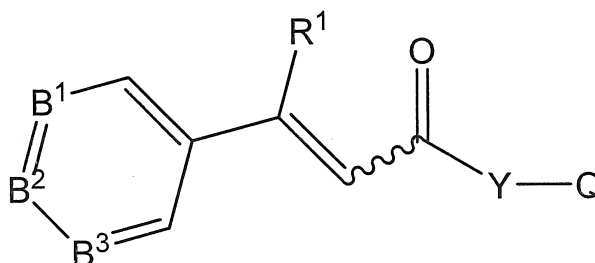
B<sup>2</sup> là C-H, C-Cl hoặc C-F;

R<sup>1</sup> là CF<sub>3</sub>;

Y là Y-1, Y-2, Y-4 hoặc Y-5; và

Q là -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>  
hoặc -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

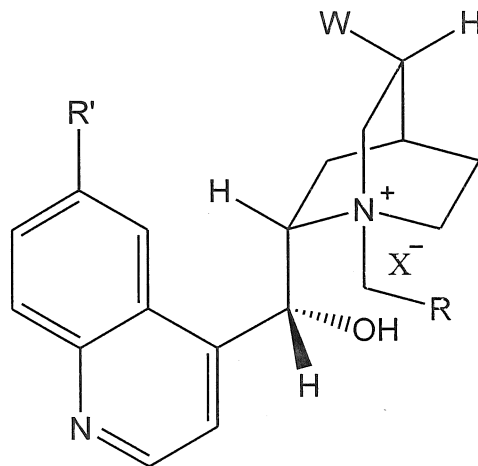
bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)



trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ ,  $Y$  và  $Q$  là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó,  $R$  là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy ( $-OCH_2Ph$ ),  $W$  là etyl hoặc vinyl,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, và  $X^-$  là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

$B^1$  và  $B^3$  độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>;

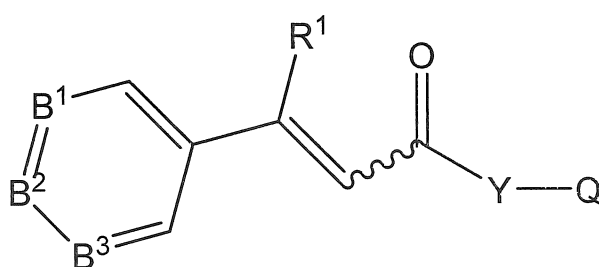
$B^2$  là C-H, C-Cl hoặc C-F;

$R^1$  là  $CF_3$ ;

Y là Y-1, Y-2, Y-4 hoặc Y-5; và

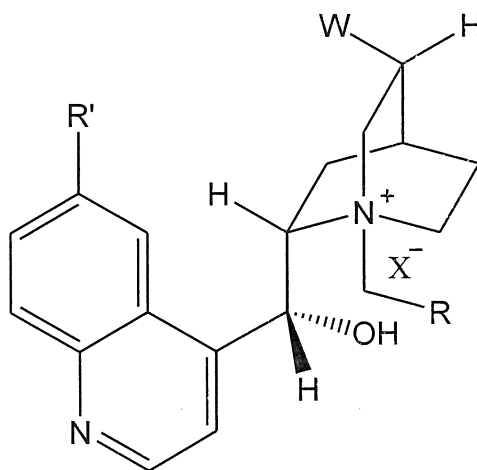
Q là  $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$   
 hoặc  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl;

W là etyl hoặc vinyl, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

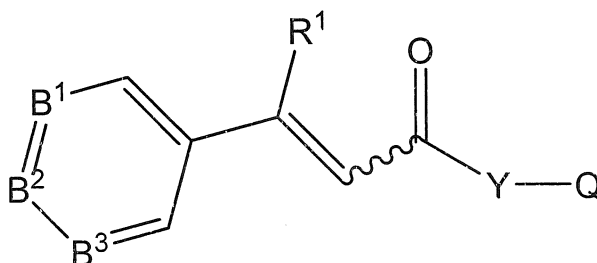
B<sup>1</sup> và B<sup>3</sup> độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>; B<sup>2</sup> là C-H hoặc C-F;

R<sup>1</sup> là CF<sub>3</sub>;

Y là Y-2; và

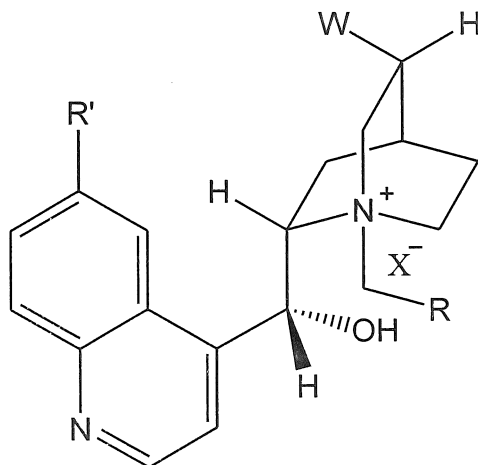
Q là -C(O)-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> trong đó R<sup>2</sup> là H và R<sup>3</sup> là C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl tùy ý được thế bằng alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, haloalkylaminocarbonyl hoặc dihaloalkylaminocarbonyl;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ ,  $Y$  và  $Q$  là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó,  $R$  là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều benzyloxy ( $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) nhóm,  $W$  là etyl hoặc vinyl,  $R'$  là hydro hoặc  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ alkoxy, và  $\text{X}^-$  là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

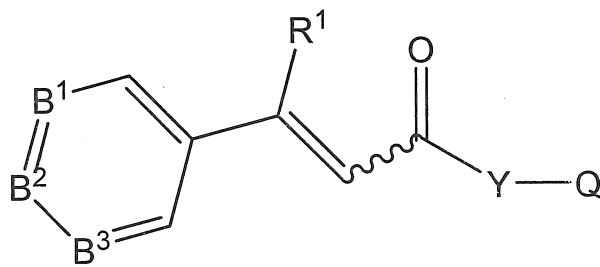
$B^1$  và  $B^3$  độc lập là C-Cl hoặc C- $\text{CF}_3$ ;  $B^2$  là C-H hoặc C-F;

$R^1$  là  $\text{CF}_3$ ;

Y là Y-2; và

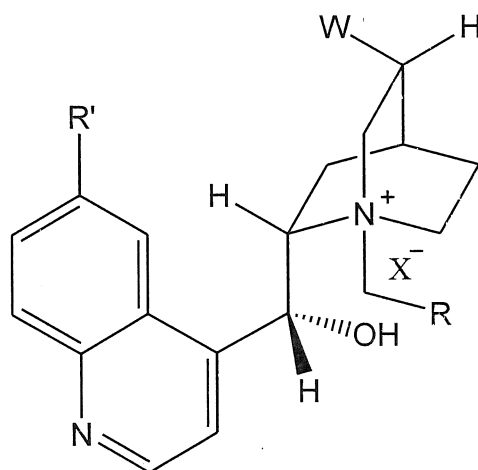
Q là  $-C(O)-NR^2R^3$  trong đó  $R^2$  là H và  $R^3$  là C1-C3alkyl tùy ý được thế bằng alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, haloalkylaminocarbonyl hoặc dihaloalkylaminocarbonyl;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>nhóm alkoxy, W là etyl hoặc vinyl, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

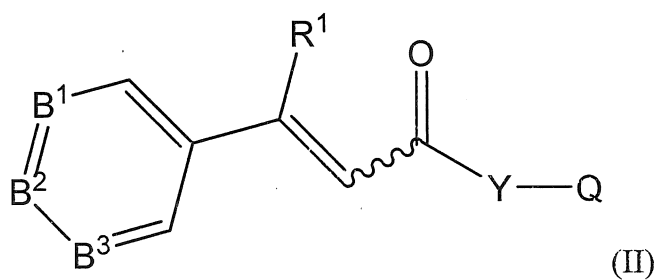
B<sup>1</sup> và B<sup>3</sup> độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>; B<sup>2</sup> là C-H hoặc C-F;

R<sup>1</sup> là CF<sub>3</sub>;

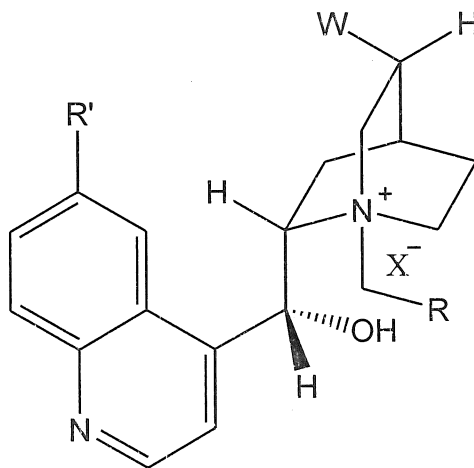
Y là Y-2; và

Q là -C(O)-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> trong đó R<sup>2</sup> là H và R<sup>3</sup> là C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl tùy ý được thế bằng C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>dialkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylaminocarbonyl hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>dihaloalkylaminocarbonyl;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ ,  $Y$  và  $Q$  là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl;

W là etyl hoặc vinyl,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, và  $X^-$  là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

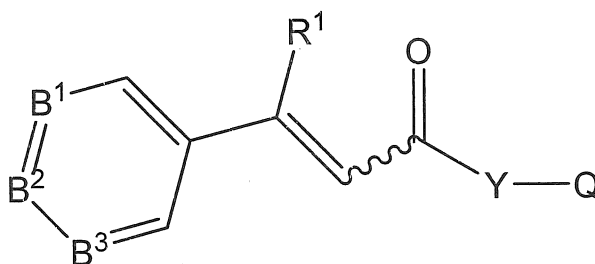
$B^1$  và  $B^3$  độc lập là C-Cl hoặc C- $CF_3$ ;  $B^2$  là C-H hoặc C-F;

$R^1$  là  $CF_3$ ;

Y là Y-2; và

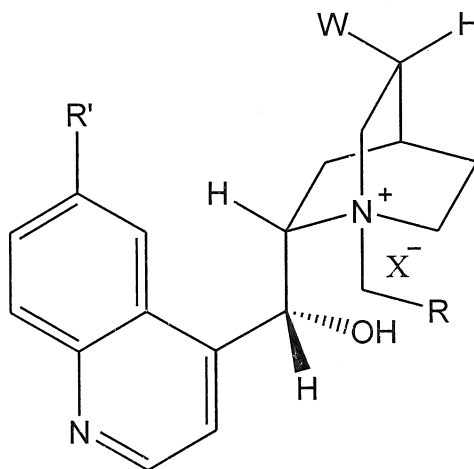
Q là  $-C(O)-NR^2R^3$  trong đó  $R^2$  là H và  $R^3$  là C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl tùy ý được thế bằng C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>dialkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkylaminocarbonyl hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>dihaloalkylaminocarbonyl;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)



trong đó, R là vòng phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy;

W là etyl hoặc vinyl, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

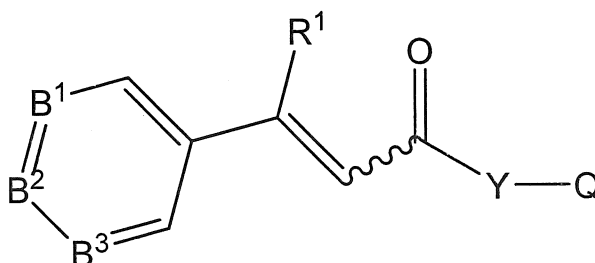
B<sup>1</sup> và B<sup>3</sup> độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>; B<sup>2</sup> là C-H hoặc C-F;

R<sup>1</sup> là CF<sub>3</sub>;

Y là Y-2; và

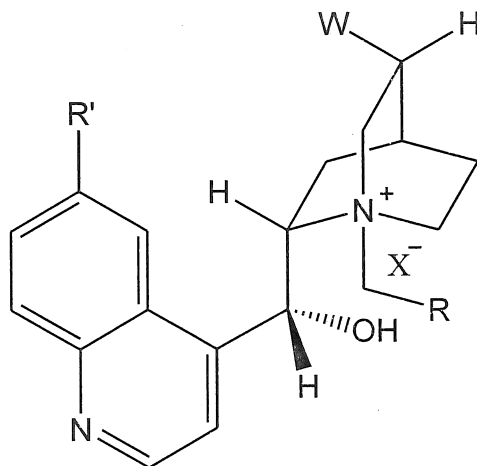
Q là -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> hoặc -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ ,  $Y$  và  $Q$  là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó,  $R$  là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm  $C_1$ - $C_3$ alkoxy,  $W$  là etyl hoặc vinyl,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, và  $X^-$  là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

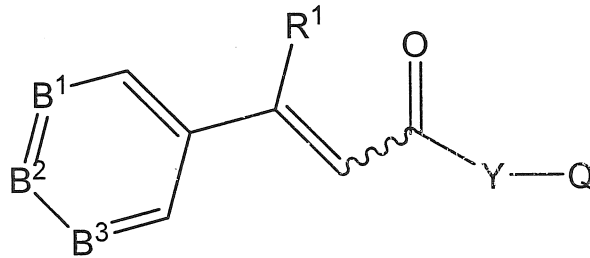
$B^1$  và  $B^3$  độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>;  $B^2$  là C-H hoặc C-F;

$R^1$  là CF<sub>3</sub>;

Y là Y-2; và

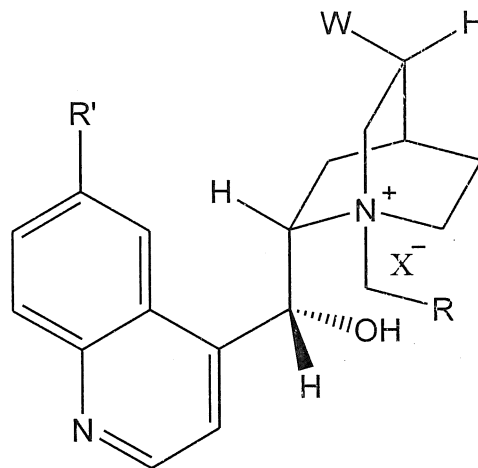
Q là  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$  hoặc  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy;

W là etyl hoặc vinyl, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

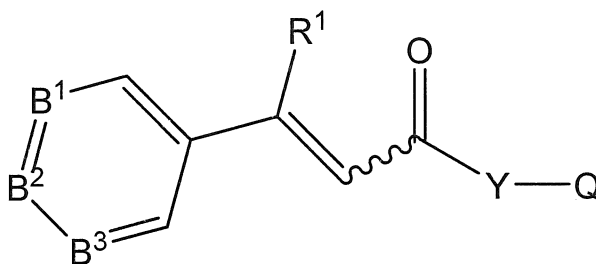
B<sup>1</sup> và B<sup>3</sup> độc lập là C-Cl hoặc C-CF<sub>3</sub>; B<sup>2</sup> là C-H hoặc C-F;

R<sup>1</sup> là CF<sub>3</sub>;

Y là Y-2; và

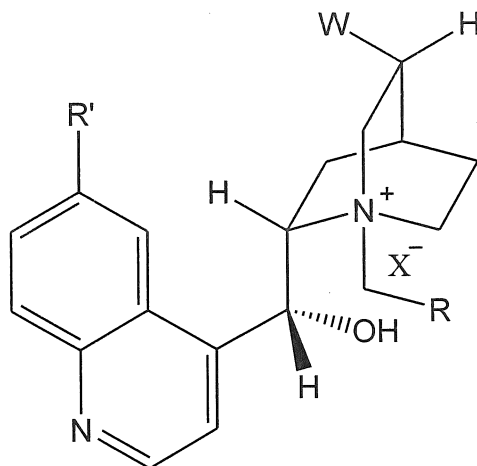
Q là -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> hoặc -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm benzyloxy ( $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), W là etyl hoặc vinyl, R' là hydro hoặc  $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, và  $\text{X}^-$  là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong đó:

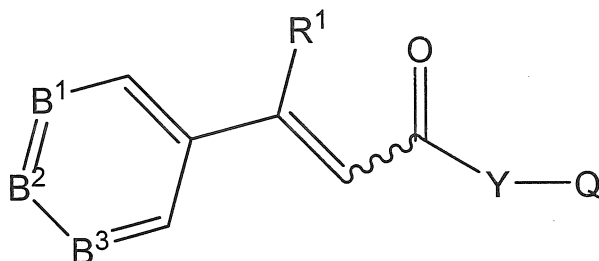
$\text{B}^1$  và  $\text{B}^3$  độc lập là C-Cl hoặc C- $\text{CF}_3$ ;  $\text{B}^2$  là C-H hoặc C-F;

$\text{R}^1$  là  $\text{CF}_3$ ;

Y là Y-2; và

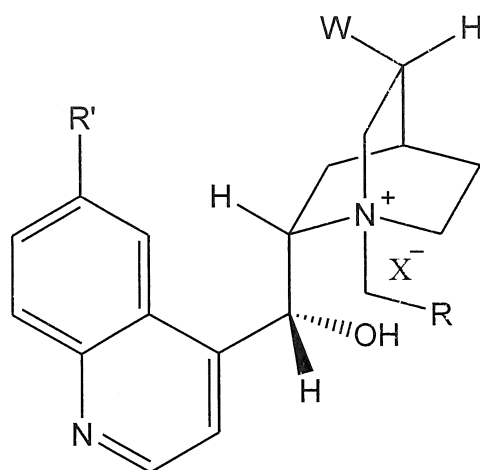
Q là  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$  hoặc  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

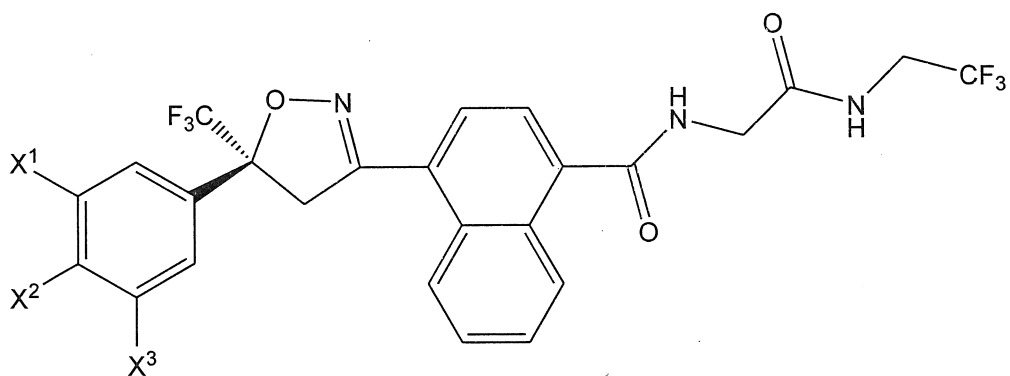
trong đó, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl;

W là etyl hoặc vinyl,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, và  $X^-$  là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen,

flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

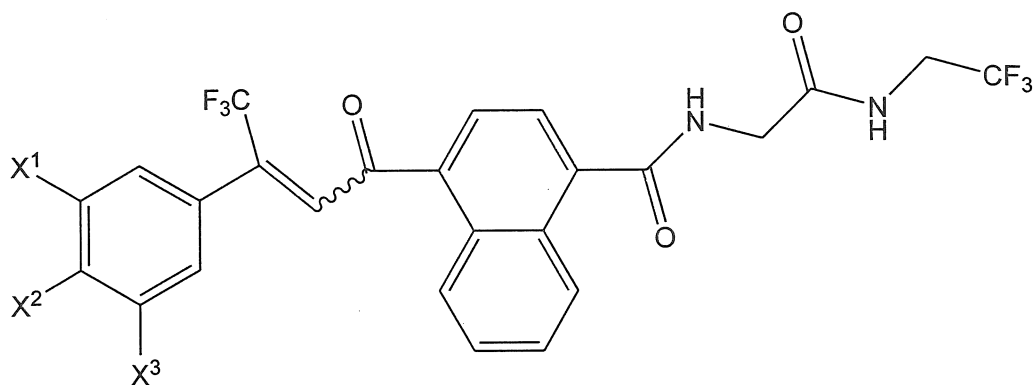
Như được mô tả trên đây, hợp chất chống vật ký sinh afoxolan, fluralan, sarolan và lotilan đều có nguyên tử cacbon bậc bốn không đối xứng trên vòng isoxazolin. Một trong số các chất đồng phân đối ảnh của mỗi hợp chất này về cơ bản là hữu hiệu hơn chống lại vật ngoại ký sinh như bọ chét và ve (rệp) so với chất đồng phân đối ảnh khác. Đối với afoxolan, chất đồng phân đối ảnh (S) là chất đồng phân đối ảnh hoạt tính hơn. Saronal là chất đồng phân đối ảnh (S) tinh khiết, lotilan là chất đồng phân đối ảnh (S) tinh khiết, và tin rằng chất đồng phân đối ảnh (S) của fluralan cũng là chất đồng phân đối ảnh hoạt tính hơn.

Do vậy, theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IA, trong đó mỗi  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  độc lập là H, halogen,  $C_1$ - $C_3$ alkyl hoặc  $C_1$ - $C_3$ haloalkyl, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S):



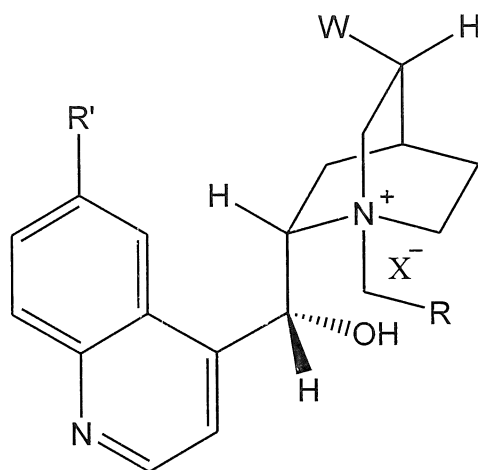
(S)-IA

bao gồm cho hợp chất có công thức (IIA):



(IIA)

trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  có nghĩa như được mô tả trên đây đối với Công thức IA, phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



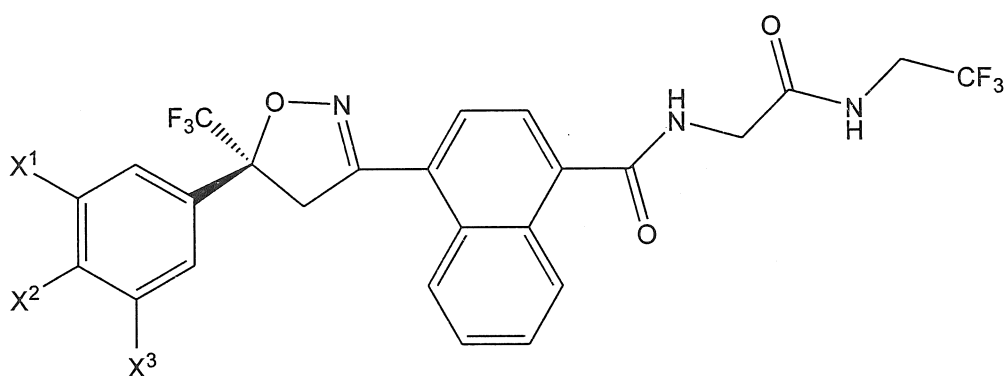
(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $C_1$ - $C_3$ alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và  $X^-$  là anion; và phân tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được phân tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, các xylen,



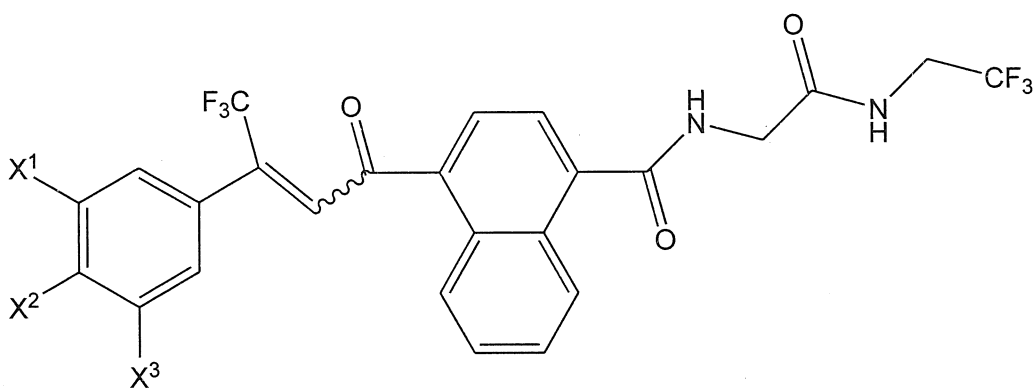
clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IA, trong đó mỗi  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  độc lập là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S):



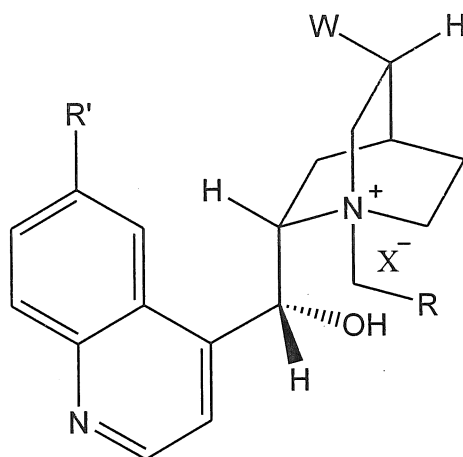
(S)-IA

bao gồm cho hợp chất có công thức (IIA):



(IIA)

trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

Theo một phương án của quy trình điều chế (*S*)-IA, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác của quy trình điều chế hợp chất có công thức IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một

phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy hoặc etoxy, R' là hydro và W là etyl.

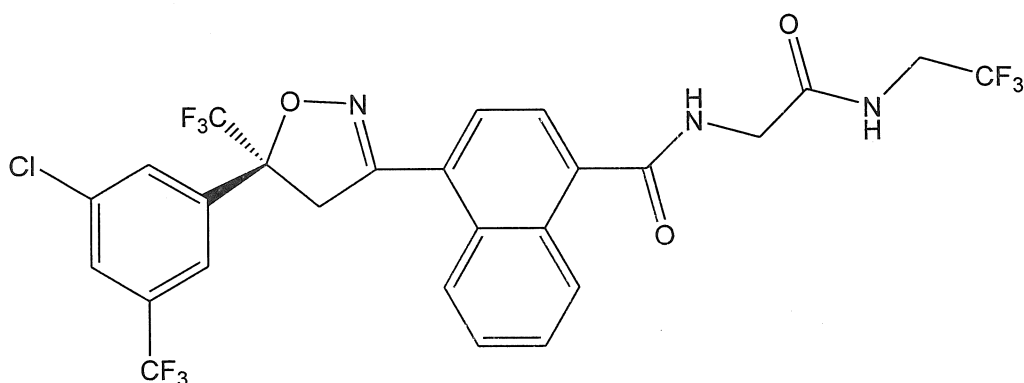
Theo một phương án khác của quy trình điều chế hợp chất có công thức IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác, R là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác nữa của quy trình điều chế hợp chất có công thức IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác của quy trình điều chế hợp chất có công thức IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-

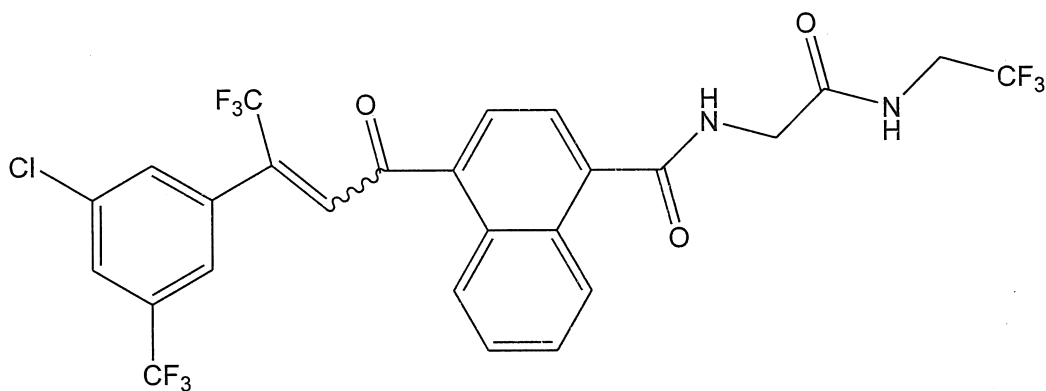
tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*):



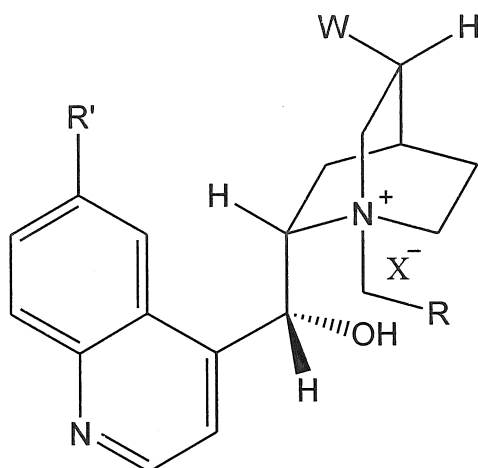
(*S*)-afoxolan

bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IIA-1):



(IIA-1)

phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

Theo một phương án tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl

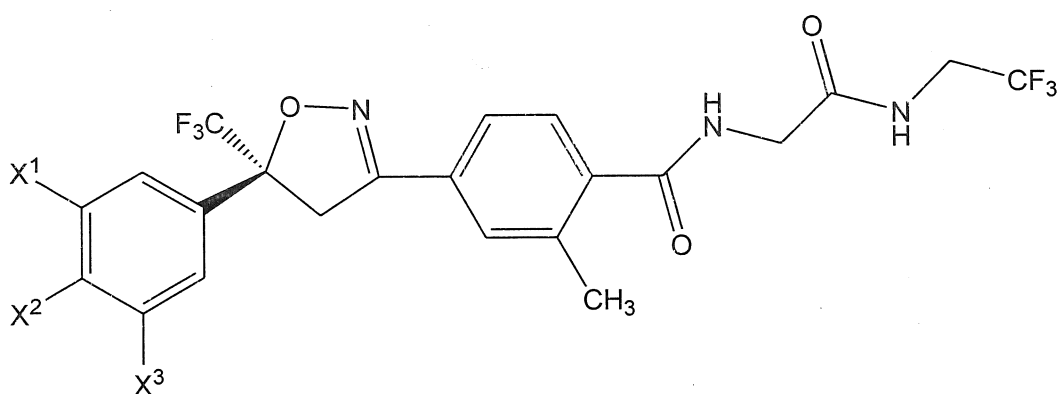
được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy hoặc etoxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác nữa tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro và W là etyl.

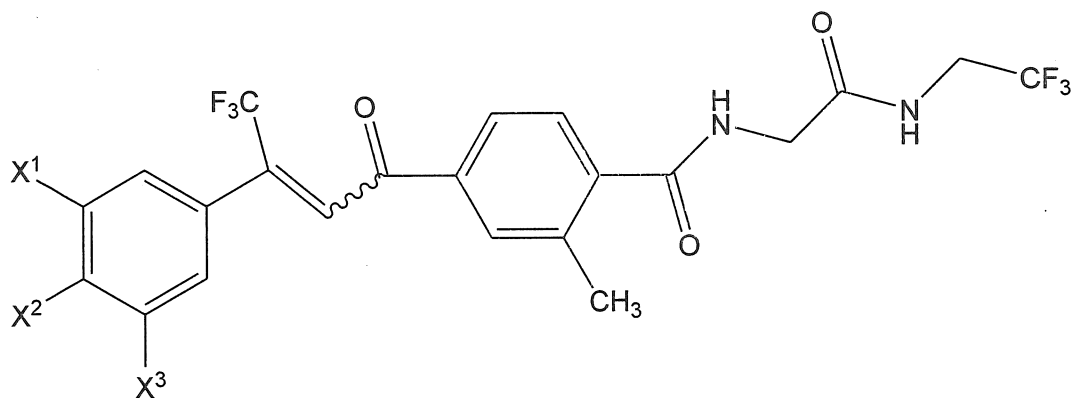
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IB được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*):



(*S*)-IB

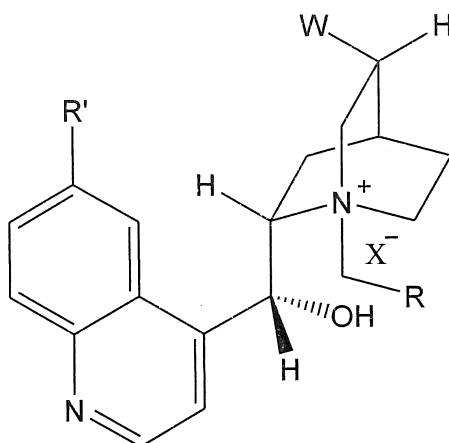
trong đó mỗi  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  độc lập là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ ;

bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IIB):



(IIB)

trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó,  $R$  là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, amino,  $C_1$ - $C_3$ -alkylamino,  $C_1$ - $C_3$  dialkylamino hoặc aralkoxy,  $R'$  là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy,  $W$  là etyl hoặc vinyl và  $X^-$  là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của



chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

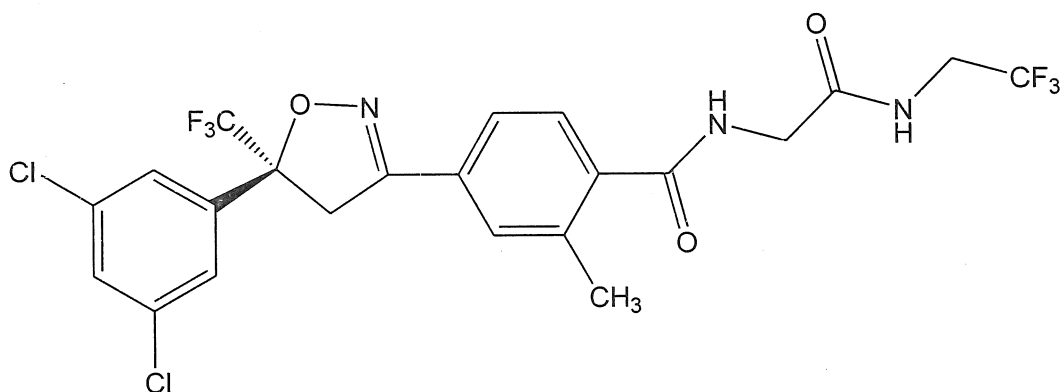
Theo một phương án của quy trình điều chế hợp chất có công thức (S)-IB, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác của quy trình điều chế hợp chất có công thức (S)-IB, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (S)-IB, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác nữa của quy trình điều chế hợp chất có công thức (S)-IB, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là

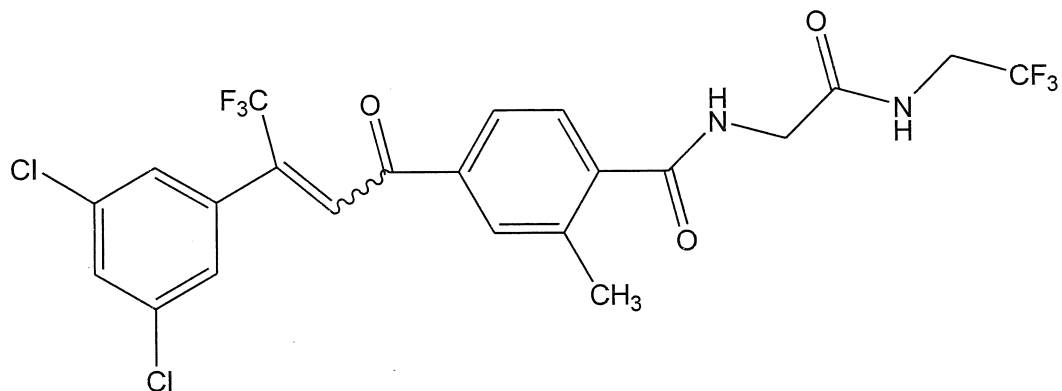
metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (S)-IB, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S):



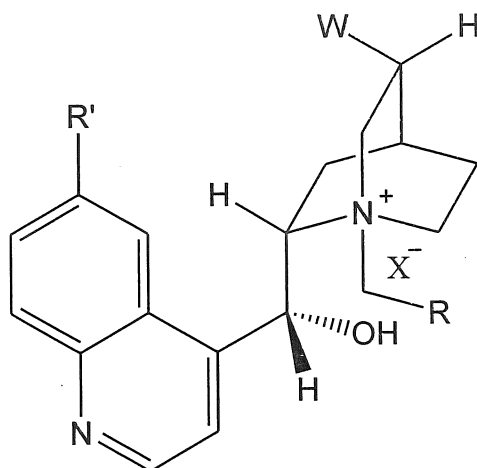
(S)-fluralan

bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IIB):



(IIB-1)

phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

Theo một phương án tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác của quy trình điều chế fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2

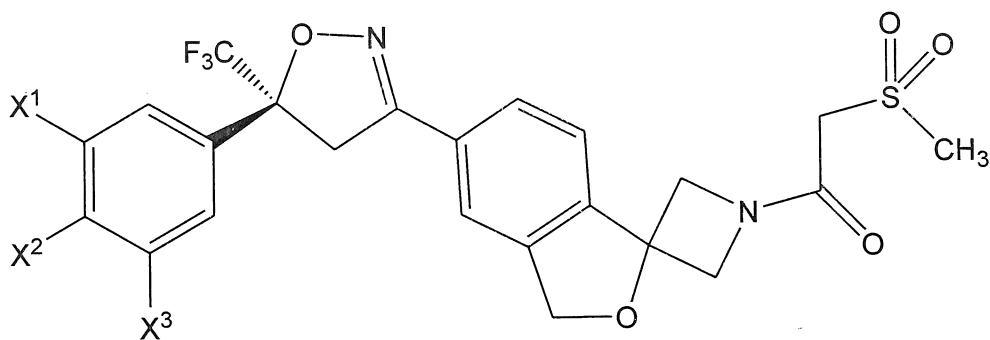
hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác nữa tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl.

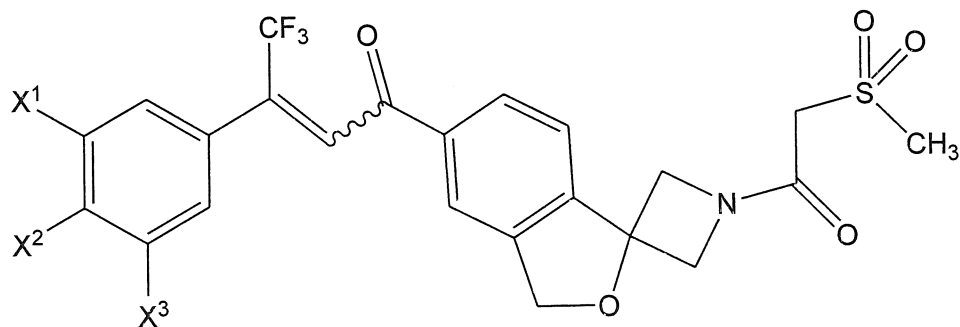
Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp fluralan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IC, trong đó mỗi X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> và X<sup>3</sup> độc lập là H, clo, flo hoặc CF<sub>3</sub>, mà được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*):



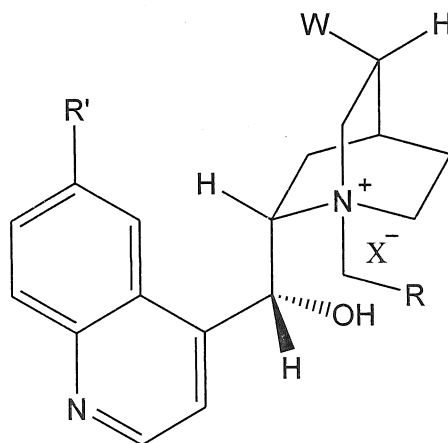
(S)-IC

bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IIC):



(IIC)

trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $C_1$ - $C_3$ alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và  $X^-$  là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

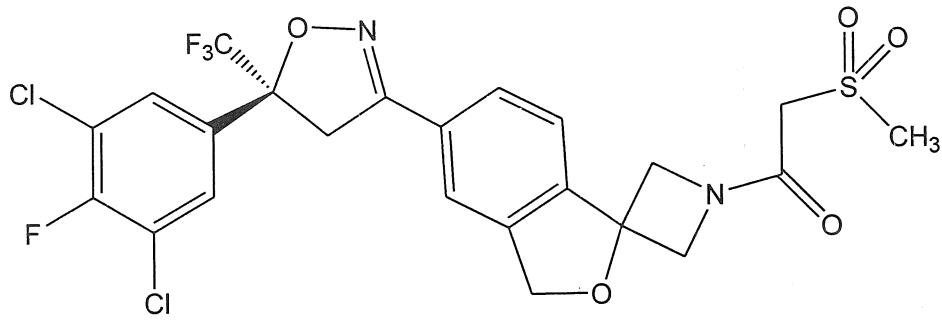
Theo một phương án của quy trình điều chế hợp chất có công thức (*S*)-IC, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $C_1$ - $C_6$ alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-

butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

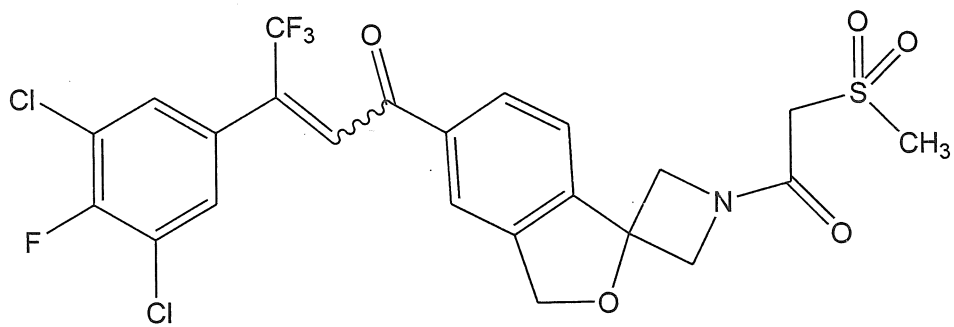
Theo một phương án khác của quy trình điều chế hợp chất có công thức (S)-IC, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl. Theo phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (S)-IC, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (S)-IC, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế sarolan:

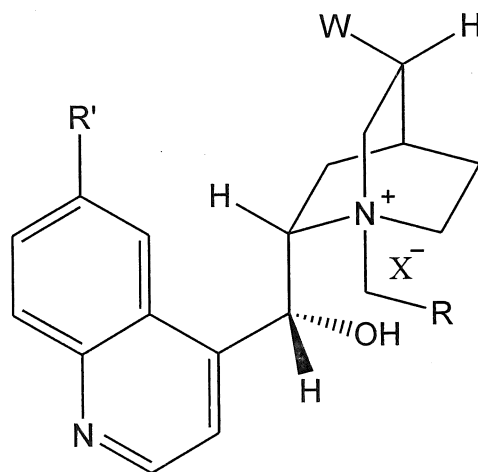


bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IIC-1):



(IIC-1)

phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)



trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

Theo một phương án tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl.

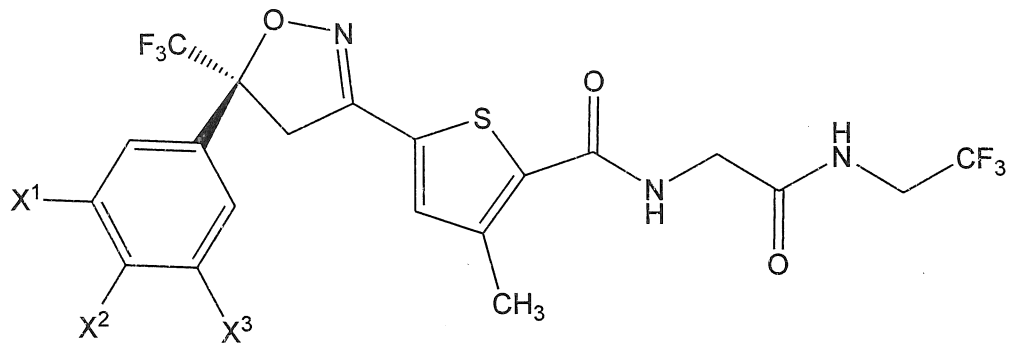
Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng

nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác nữa tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl.

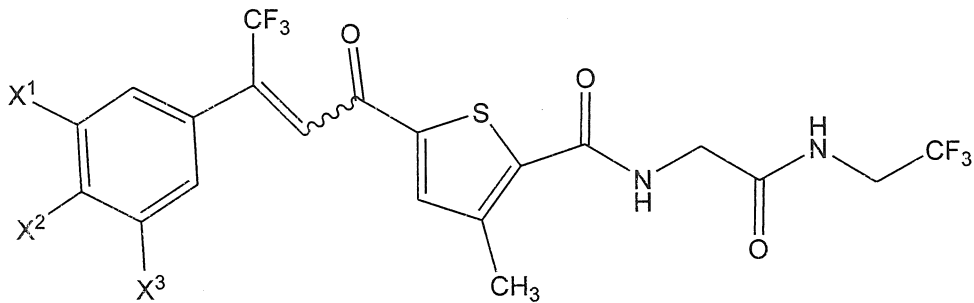
Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp sarolan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức ID, trong đó mỗi X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> và X<sup>3</sup> độc lập là H, clo, flo hoặc CF<sub>3</sub>, mà được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S):



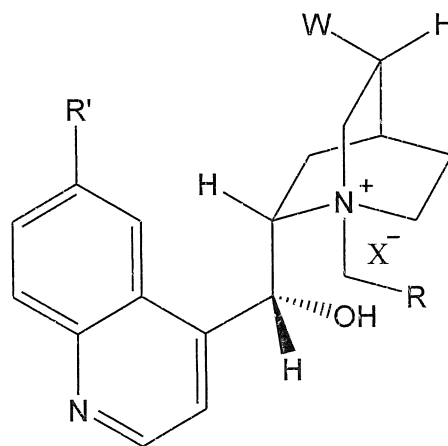
(S)-ID

bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IID):



(IID)

trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



## (IIIa)

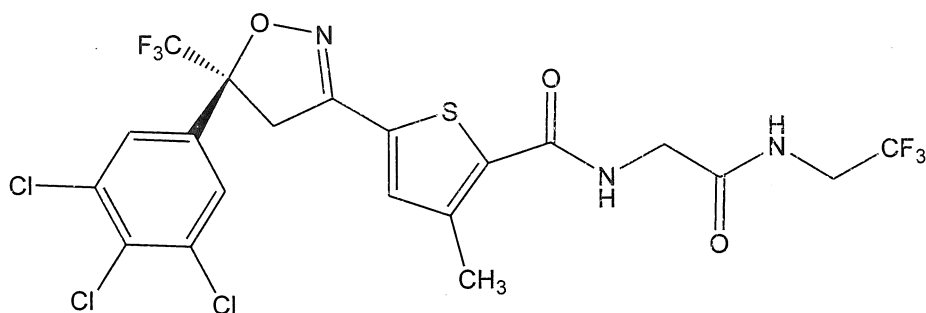
trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

Theo một phương án của quy trình điều chế hợp chất có công thức (S)-ID, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (S)-ID, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

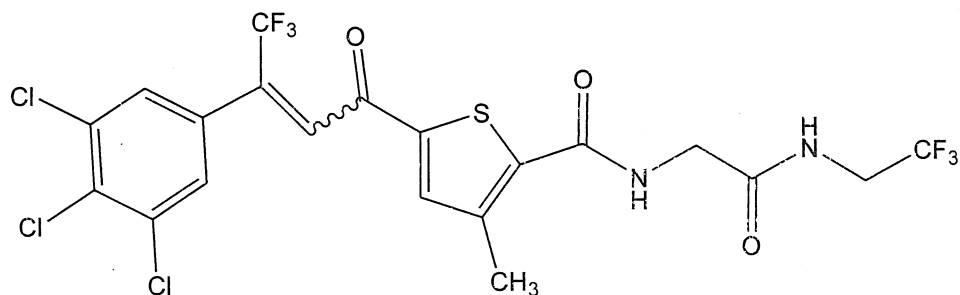
Theo một phương án khác nữa của quy trình điều chế hợp chất có công thức ID được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (*S*)-ID, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế lotilan:



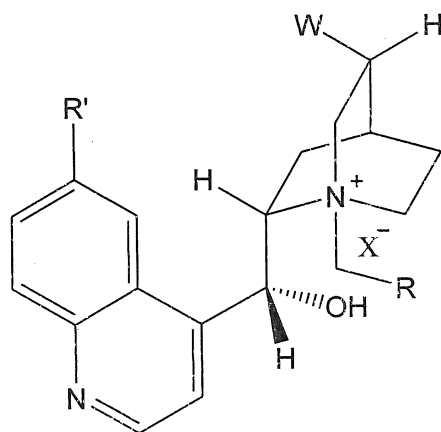
Lotilan

bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IID-1):



(IID-1)

phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

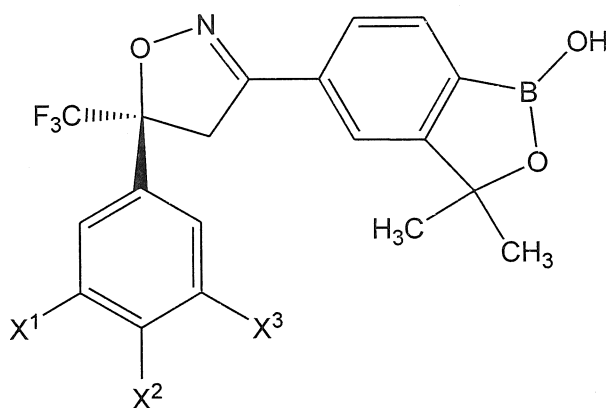
Theo một phương án của quy trình điều chế lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác của quy trình điều chế lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là etyl.

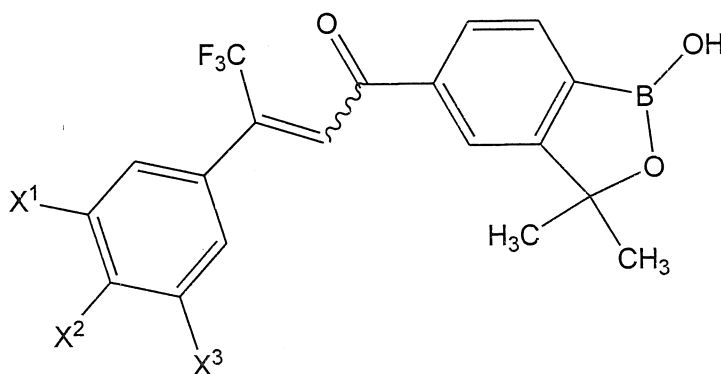
Theo một phương án khác nữa của quy trình điều chế lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp lotilan, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IE, trong đó mỗi X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> và X<sup>3</sup> độc lập là H, clo, flo hoặc CF<sub>3</sub>, mà được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S):



(S)-IE

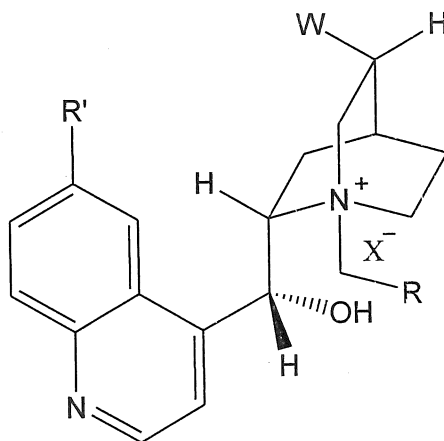
bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IIA):



(IIE)



trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyên pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

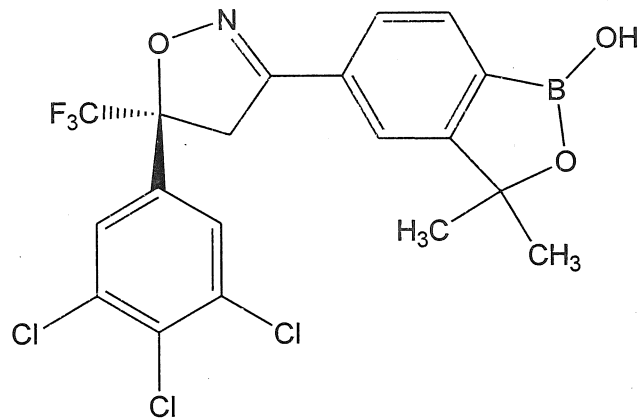
trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $C_1$ - $C_3$ alkoxy hoặc aralkoxy, R' là hydro hoặc  $C_1$ - $C_3$ alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và  $X^-$  là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

Theo một phương án của quy trình điều chế hợp chất có công thức (S)-IE, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $C_1$ - $C_6$ alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác của quy trình điều chế hợp chất có công thức IE được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (*S*)-IE, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

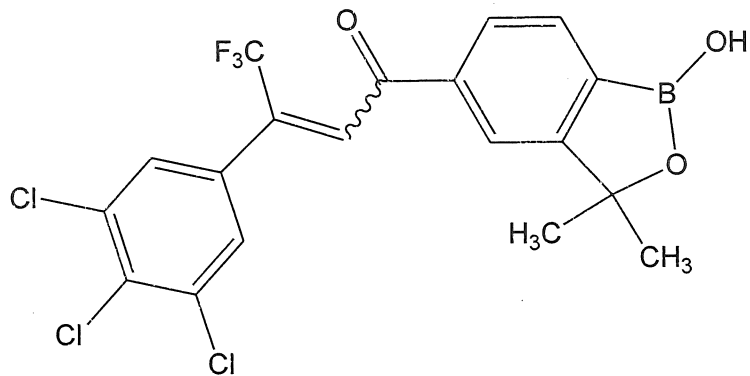
Theo một phương án khác nữa của quy trình điều chế hợp chất có công thức IE được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl. Theo một phương án khác để điều chế hợp chất có công thức (*S*)-IE, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy hoặc hydro; và W là vinyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IE-1, mà được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*):



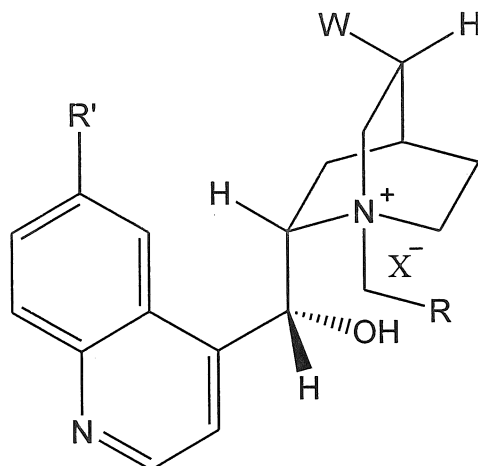
(S)-IE-1

bao gồm việc cho hợp chất có công thức (IIA):



(IIA-1)

phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy hoặc aralkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và tách sản phẩm. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, sản phẩm được tách bằng cách kết tinh từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp dung môi chứa dung môi thơm. Theo một phương án, sản phẩm được kết tinh từ toluen, etylbenzen, xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol hoặc mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi chứa một trong số các dung môi này. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm được kết tinh từ toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen.

Theo một phương án của quy trình điều chế hợp chất có công thức (S)-IE-1, R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy hoặc *tert*-butoxy. Theo một phương án khác, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.

Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo

một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metoxy, etoxy hoặc isopropoxy, R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là phenyl độc lập được thế ở các vị trí 3, 4 và 5 bằng metoxy, etoxy hoặc isopropoxy; R' là hydro và W là etyl.

Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 benzyloxy, R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác nữa, R là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, R' là hydro và W là etyl.

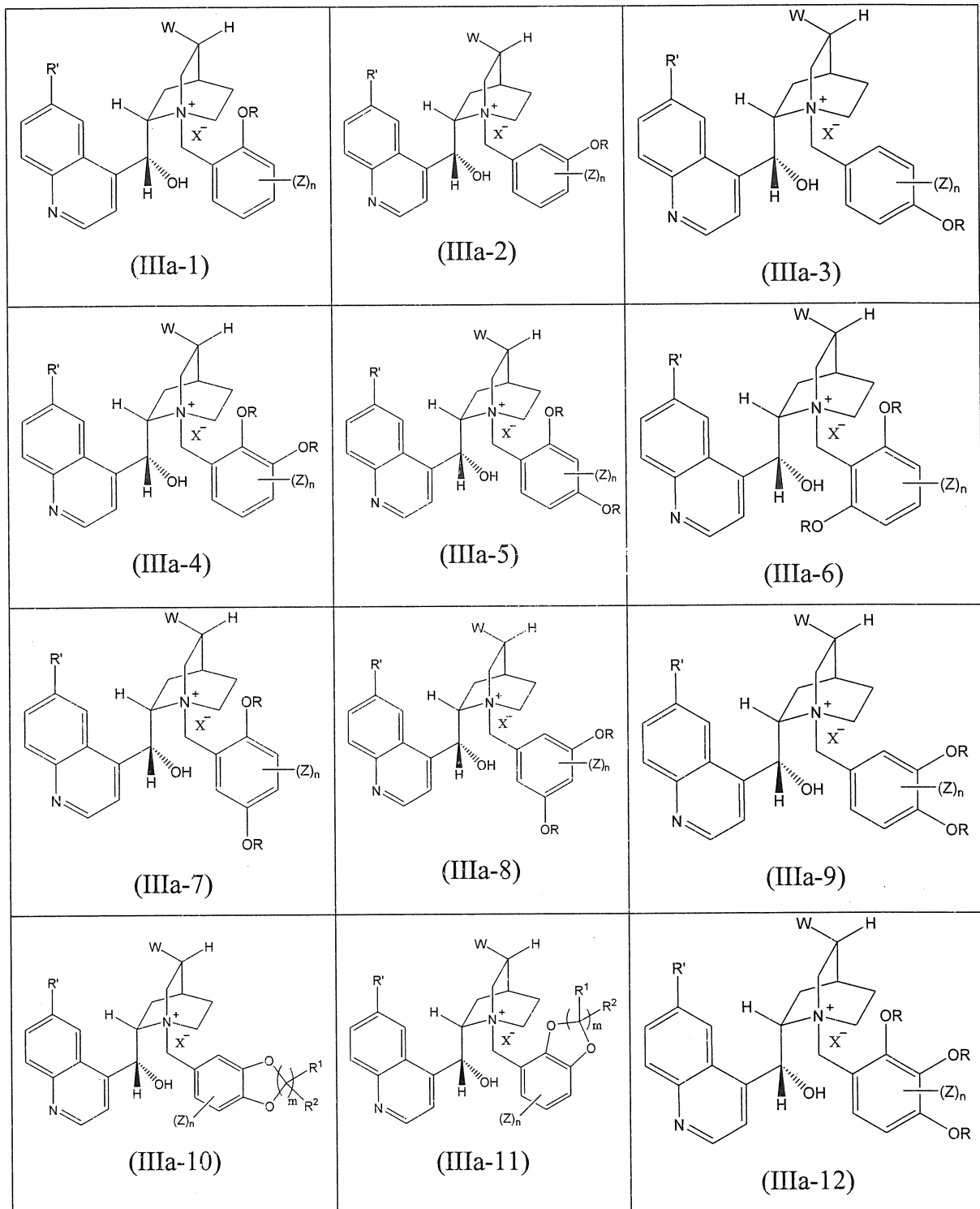
Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-

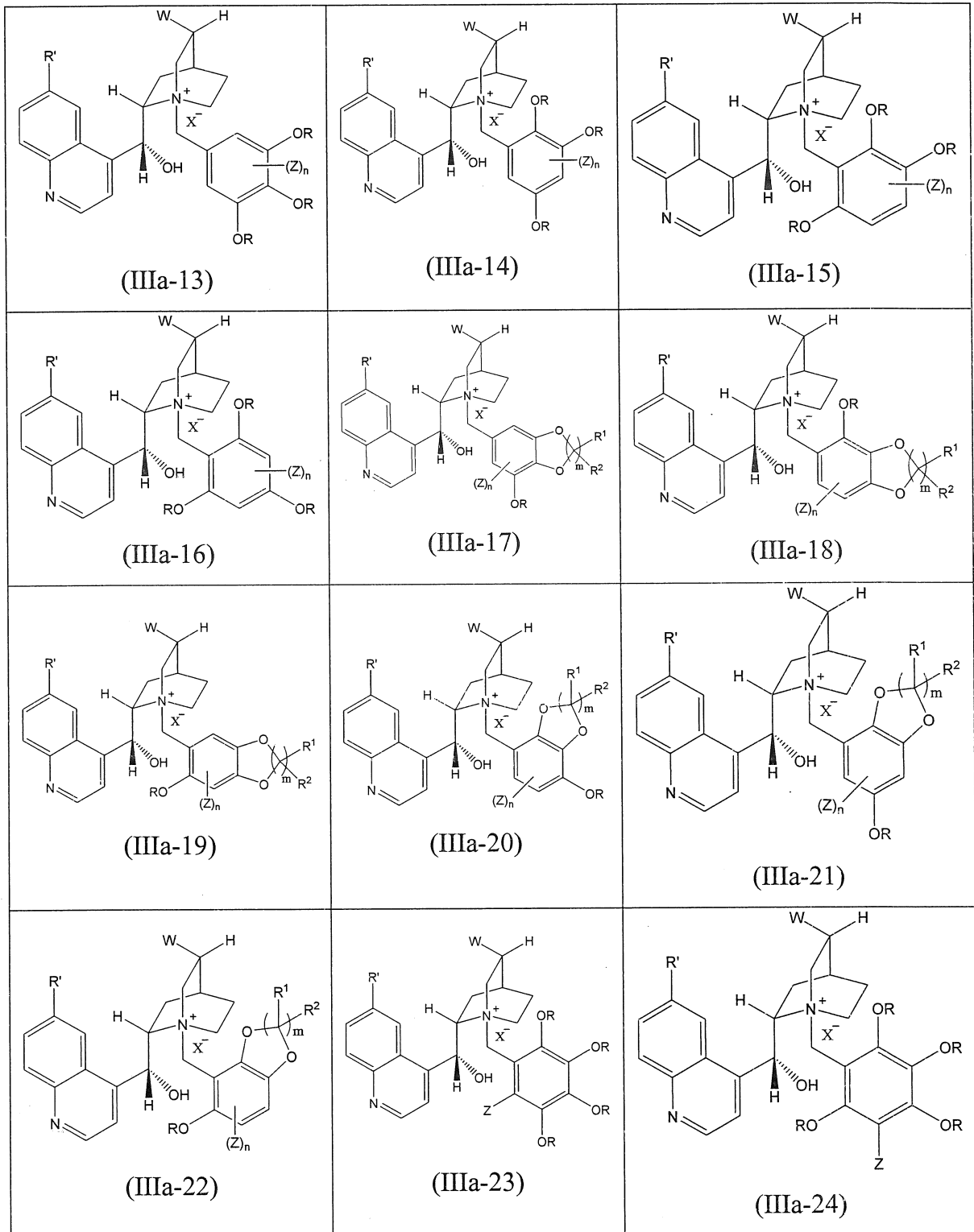
tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl;

R' là hydro, và W là vinyl. Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là metoxy và W là etyl. Theo một phương án khác tổng hợp hợp chất có công thức IE-1 được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (*S*), R trong chất xúc tác có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl; R' là hydro và W là etyl.

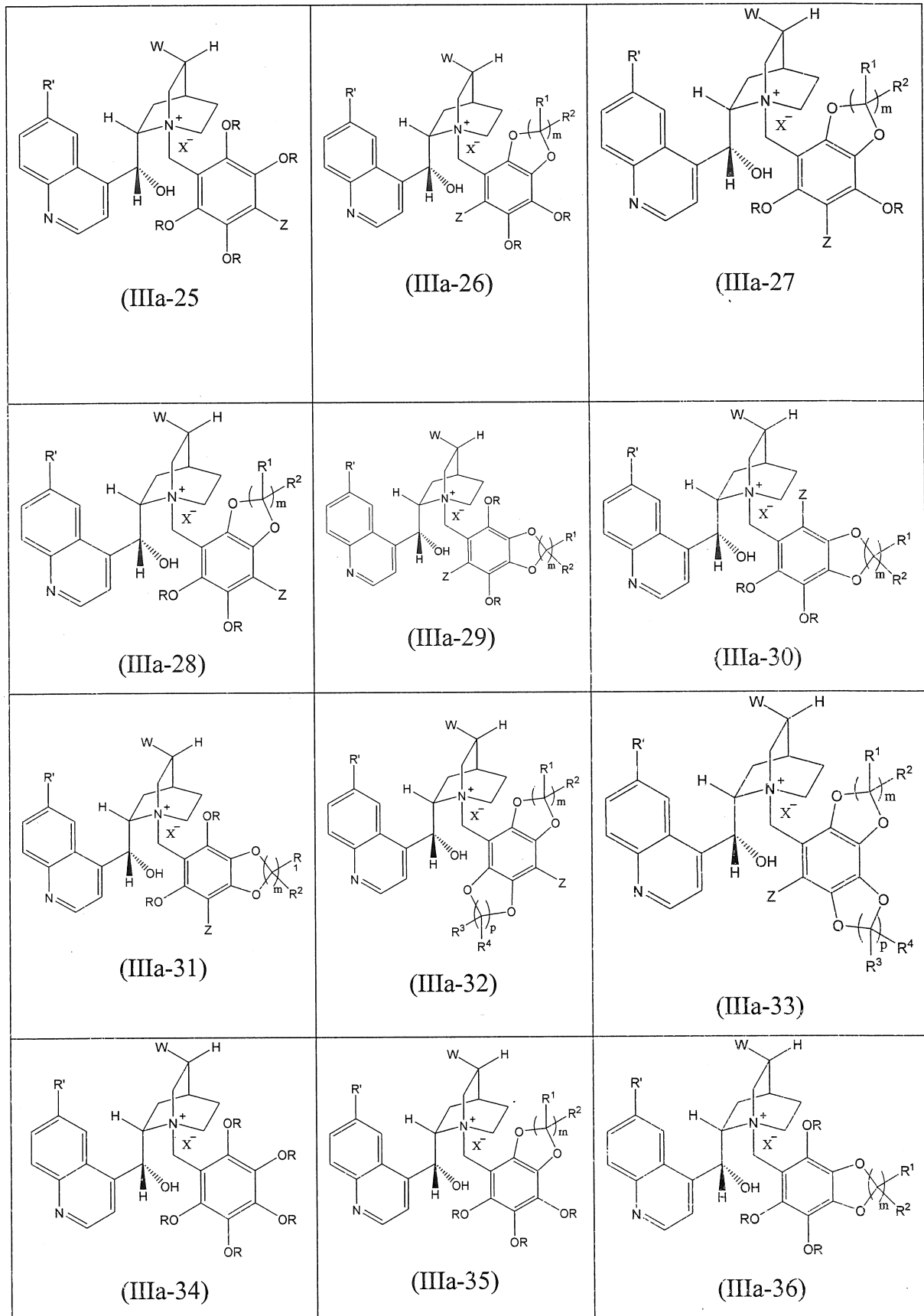
Theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế được mô tả trên đây, chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) có thể có cấu trúc là các công thức (IIIa-1) đến (IIIa-38) trong bảng 1 dưới đây, trong đó W là etyl hoặc vinyl, X<sup>-</sup> là ion đối halogen, mesylat, tosylat, triflat, brosylat, nosylat hoặc tresylat; mỗi R độc lập là metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl hoặc CH<sub>2</sub>Ph; R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkoxy; Z là halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkyl; n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4; m bằng 1 hoặc 2; p bằng 1 hoặc 2; và R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> và R<sup>4</sup> độc lập là H hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl.

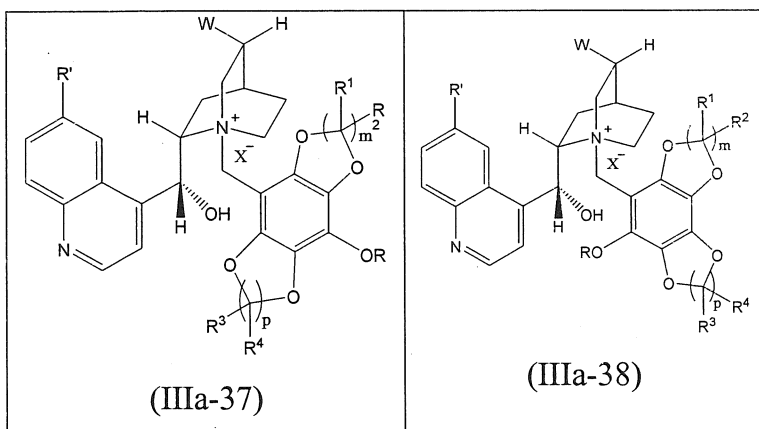
Bảng 1: Các chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-1) đến (IIIa-38)









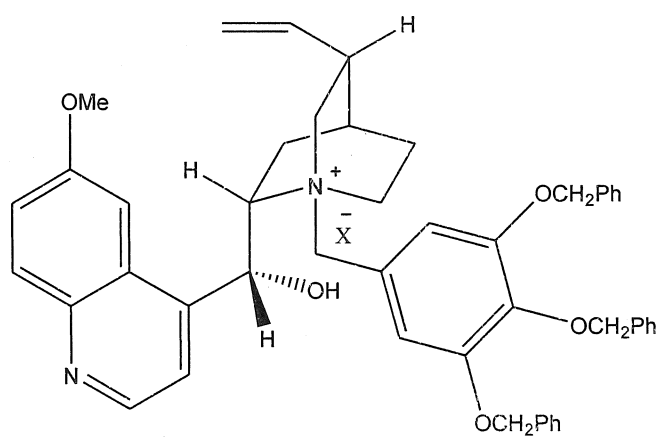


Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIb-1) đến (IIIb-38) trong đó các hợp chất có cấu trúc được thể hiện trong bảng 1 trên đây, chỉ khác là các hợp chất có hóa học lập thể ngược nhau được thể hiện ở nguyên tử cacbon mang nhóm hydroxy và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử nitơ của nhân quinuclidin.

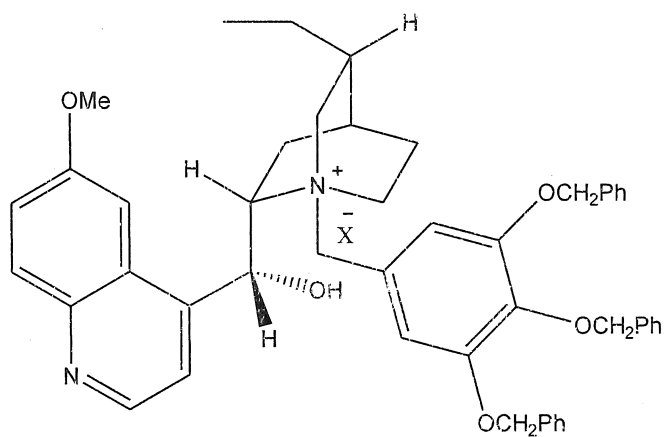
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-39) đến (IIIa-76), trong đó chất xúc tác chuyển pha bất đối này có công thức của các hợp chất có công thức (IIIa-1) đến (IIIa-38), chỉ khác là các nhóm OR được thay thế bằng các nhóm  $-NHR$  trong đó, R có nghĩa giống nhau.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-77) đến (IIIa-114), trong đó chất xúc tác chuyển pha bất đối này có công thức của các hợp chất có công thức (IIIa-1) đến (IIIa-38), chỉ khác là các nhóm OR được thay thế bằng các nhóm  $-NR^aR^b$  trong đó  $R^a$  và  $R^b$  có nghĩa giống như R trong bảng 1.

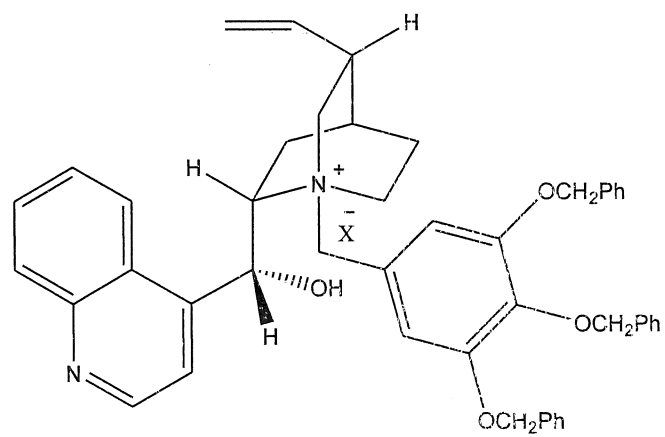
Theo một phương án, sáng chế đề xuất chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) hoặc (IIIa-13-4), hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó  $X^-$  là ion đối, hoặc hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất xúc tác này:



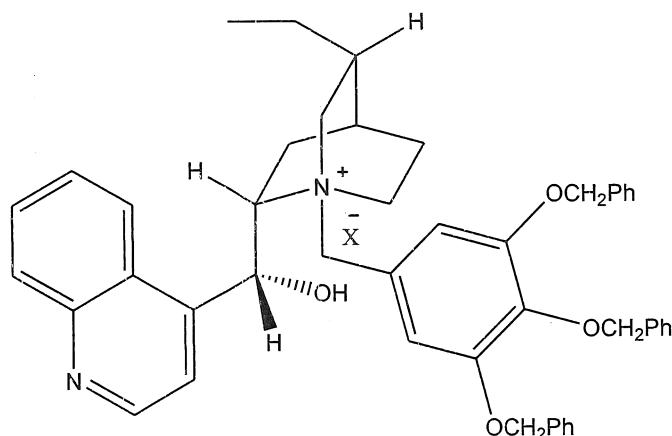
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)



(IIIa-13-4)

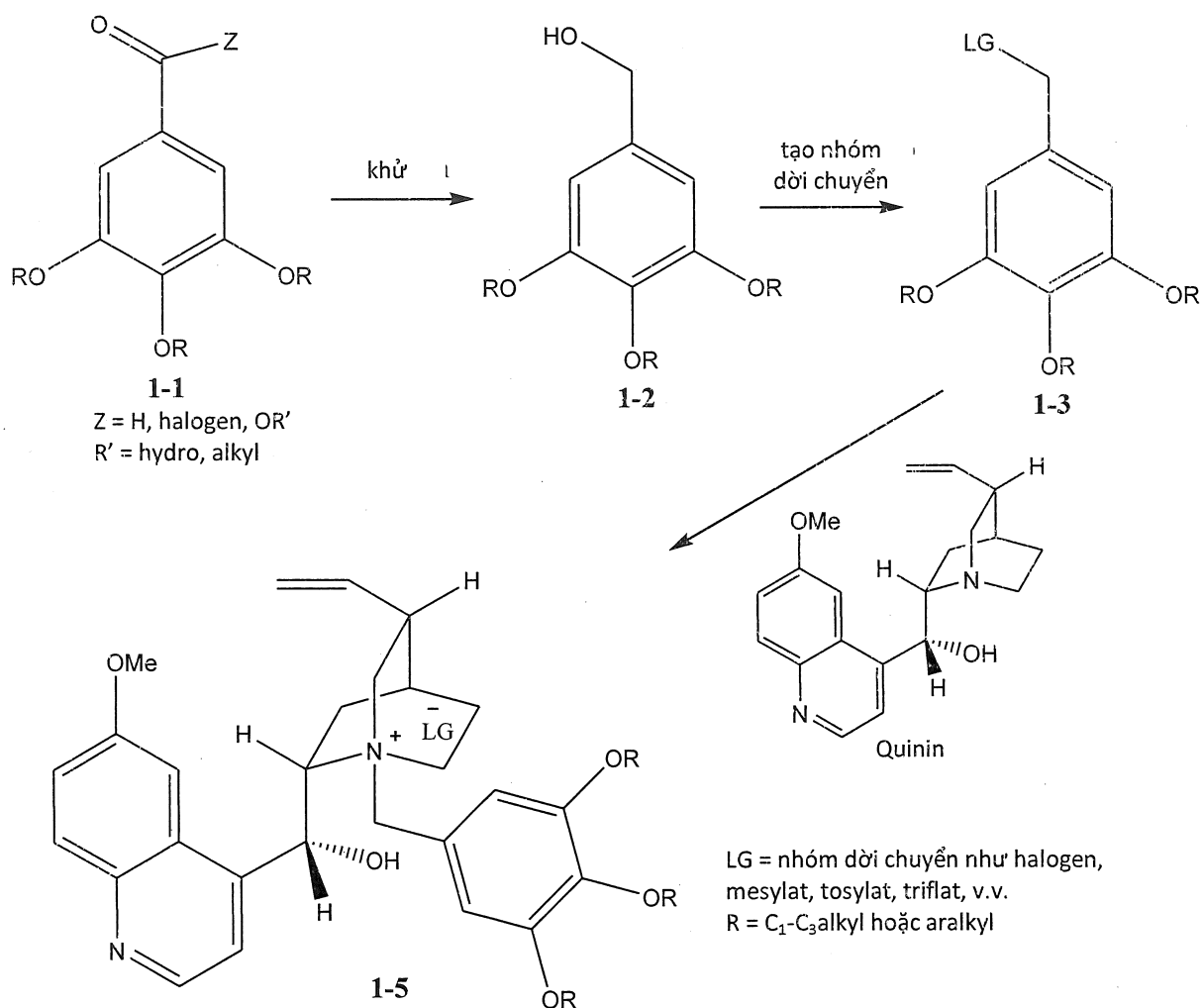
Theo mộ phương án khác, sáng chế đề xuất chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) hoặc (IIIa-13-4) trong đó  $X^-$  là ion đối halogen. Theo một phương án khác,  $X^-$  là ion đối clorua. Theo một phương án khác nữa,  $X^-$  là ion đối mesylat, tosylat, triflat, brosylat, nosylat hoặc tresylat. Chất xúc tác chuyển pha mới này có thể được sử dụng để điều chế isoxazolin chống ký sinh trùng được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh như được mô tả trong bản mô tả này; tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng chất xúc tác này có thể được sử dụng để xúc tác các phản ứng chuyển pha khác để điều chế các hợp chất được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh.

#### Tổng hợp chất xúc tác chuyển pha bất đối

Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất trung gian arylmetyl hoặc heteroarylmetyl được thể thích hợp có nhóm dôi chuyển thích hợp trên gốc metyl phản ứng với quinin hoặc dihydroquinin trong dung môi. Các ví dụ đại diện về phản ứng điều chế các chất xúc tác chuyển pha bất đối khác trên cơ sở quinin có thể được tìm thấy trong, ví dụ, US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1, cả hai tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các ví dụ khác về việc điều chế và sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối trên cơ sở quinin được tìm thấy trong Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4222-4266; Tetrahedron

Letters 1998, 8775; và Chem. Commun. 2009, 7090. Ví dụ, các hợp chất trung gian aryl hoặc heteroaryl được thế clometyl có thể được cho phản ứng với quinin để tạo ra chất xúc tác mong muốn. Sơ đồ 1 dưới đây đưa ra ví dụ về việc điều chế chất xúc tác chuyển pha bất đối trên cơ sở quinin mà có thể được sử dụng trong quy trình theo sáng chế, trong đó, R là C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl hoặc aralkyl và LG là nhóm rời chuyển thích hợp như halogen (ví dụ, clorua, iodua, v.v.), mesylat, tosylat, triflat và các nhóm tương tự.

Sơ đồ 1



Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các chất xúc tác chuyển pha khác có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho các alkaloit xinchona khác phản ứng với hợp chất trung gian 1-3. Các alkaloit xinchona khác mà có thể được sử dụng

bao gồm xinchonidin, xinchonin và quinidin. Tương tự, dihydroquinin, dihydroxinchonidin, dihydroxinchonin và dihydroquinidin có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian 1-3 để tạo ra chất xúc tác chuyên pha bất đối 1-5 tương ứng.

Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng việc khử hợp chất trung gian 1-1 thành rượu 1-2 có thể đạt được bằng nhiều chất khử thích hợp và các điều kiện khử đã biết trong lĩnh vực này, do đây là phản ứng rất phổ biến trong hóa hữu cơ. Ví dụ, việc khử hợp chất 1-1 có thể được tiến hành bằng nhiều chất khử như natri borohydrua ( $\text{NaBH}_4$ ), natri triaxetoxi borohydrua, natri bis(2-metoxietoxy)nhôm hydrua (Red-Al), lithi nhôm hydrua ( $\text{LiAlH}_4$ ), và các chất tương tự. Ngoài ra, việc khử này có thể được tiến hành một cách có lợi bằng cách sử dụng tổ hợp chất khử với axit Lewis như  $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$ , và các chất khác (xem, ví dụ, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 3<sup>rd</sup> edition, by Jerry March, John Wiley & Sons, New York, 1985 (“March”).

Hơn nữa, cần phải hiểu rằng việc halogen hóa rượu cũng là quá trình biến đổi đã biết phổ biến trong hóa hữu cơ (ví dụ, thionyl clorua ( $\text{SOCl}_2$ ), xem March) và các chất phản ứng và các điều kiện khác nhau là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phản ứng của quinin với nhóm thiomethyl được thể halomethyl đạt được bằng cách làm nóng các chất phản ứng trong dung môi hữu cơ trơ như toluen ở các nhiệt độ tăng (xem, ví dụ, US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng quinin có thể được cho phản ứng với các nhóm aryl hoặc heteroaryl được thể thích hợp chứa các nhóm dôi chuyển khác trên nhóm arylmethyl hoặc heteroarylmethyl. Các nhóm dôi chuyển này bao gồm, ví dụ, tosylat, mesylat, triflat, và các nhóm tương tự.

Quá trình điều chế các hợp chất có công thức (II) là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, trong các patent Mỹ số 8,217,180; 8,952,175 và công bố đơn yêu cầu cấp patent số US 2014/0206633 và WO 2014/081800 (tất cả các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn), trong số các tài liệu khác, đề xuất phương pháp tổng hợp các

hợp chất này. Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa trên các phương pháp được hướng dẫn trong các tài liệu này và các công bố khác kết hợp với tình trạng kỹ thuật sẽ có thể dễ dàng tạo ra các hợp chất khác có công thức (II) với các kiểu thể khác nhau.

#### Điều chế hợp chất isoxazolin bất đối

Việc điều chế hoạt chất isoxazolin có công thức (I) bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) với hydroxylamin và bazơ với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) có thể được tiến hành trong hỗn hợp hai pha gồm nước và dung môi hữu cơ trơ thích hợp mà không trộn lẫn được với nước. Theo một số phương án trong đó hợp chất có công thức (II) tạo ra pha lỏng không thể trộn lẫn được với nước thì dung môi hữu cơ có thể không cần thiết. Theo các phương án khác trong đó phản ứng có thể diễn ra trong một pha, thì phản ứng này có thể được thực hiện mà không cần nước hoặc với một lượng nước nhỏ. Tốt hơn là, quy trình này được tiến hành trong hỗn hợp hai pha gồm nước và dung môi hữu cơ mà không trộn lẫn được với nước.

Các dung môi hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dung môi thơm, các dung môi béo và các dung môi béo được halogen hóa, các dung môi ete, và các dung môi tương tự. Các dung môi được ưu tiên sẽ không trộn lẫn được với nước và sẽ có độ hòa tan trong nước thấp. Theo một phương án, dung môi thơm sẽ được sử dụng trong quy trình theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen, xylen, flobenzen, clobenzen, *o*-diclobenzen, anisol và mesitylen. Theo một phương án được ưu tiên, các dung môi béo tùy ý được thế bằng halogen có thể được sử dụng cho phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) với hydroxylamin với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb). Các dung môi béo, tùy ý được thế bằng halogen, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *n*-pentan, *n*-hexan, *n*-heptan, *n*-octan, xyclopentan, xyclohexan, diclometan, clorofom, và 1,2-dicloetan và metylxyclohexan. Theo một phương án được ưu tiên, phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) với hydroxylamin với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha bất đối được tiến hành trong dung môi béo được halogen hóa như diclometan hoặc dung môi thơm như toluen.

Theo một số phương án, các dung môi ete có thể được sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất isoxazolin được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diethyl ete, diisopropyl ete, di-*n*-butyl ete, xyclopentyl metyl ete, *t*-butyl metyl ete và *t*-butyl etyl ete. Theo một số phương án, tetrahydrofuran, dimetoxyetan, dioxan, tetrahydropyran, metyltetrahydrofuran kể cả 2-metyltetrahydrofuran, dietoxymetan, axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng. Theo các phương án khác nhau, hỗn hợp các dung môi được mô tả trên đây có thể được sử dụng.

Lượng dung môi hữu cơ được sử dụng trong phản ứng là không giới hạn và tùy thuộc vào trang thiết bị có sẵn được dùng cho quy trình miễn là lượng dung môi là đủ để tạo ra phản ứng mong muốn ở tốc độ hợp lý. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng việc sử dụng một thể tích dung môi hữu cơ nhỏ hơn sẽ có lợi xét về mặt kinh tế và môi trường. Theo một số phương án của sáng chế, phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) với chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) có thể sử dụng một thể tích dung môi hữu cơ nằm trong khoảng từ 1 đến 100 thể tích, tính theo lượng ban đầu của hợp chất có công thức (II), giả định tỷ trọng là 1g/ml (không kể nước trong môi trường phản ứng). Ví dụ, nếu 100 g hợp chất có công thức (II) được sử dụng trong phản ứng, thì 10 thể tích dung môi sẽ tương ứng với 1000ml. Theo các phương án khác, phản ứng này có thể được thực hiện với lượng dung môi nằm trong khoảng từ 1 đến 80 thể tích. Theo một phương án khác, phản ứng này có thể được thực hiện với lượng dung môi nằm trong khoảng từ 1 đến 50 thể tích. Theo một phương án khác nữa, phản ứng này có thể được thực hiện với lượng dung môi nằm trong khoảng từ 1 đến 30 thể tích hoặc với lượng dung môi nằm trong khoảng từ 1 đến 20 thể tích. Theo một phương án khác, phản ứng này có thể được thực hiện với lượng dung môi nằm trong khoảng từ 1 đến 15 thể tích hoặc nằm trong khoảng từ 5 đến 15 thể tích. Theo một phương án khác, phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) với hydroxylamin với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) để tạo ra hợp chất có công thức (I) sẽ sử dụng khoảng 10 thể tích dung môi.



Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-78^{\circ}\text{C}$  đến  $60^{\circ}\text{C}$  tùy thuộc vào các dung môi được sử dụng và các yếu tố khác. Thông thường hơn, phản ứng để tạo ra hợp chất isoxazolin có công thức (I) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-30^{\circ}\text{C}$  đến  $40^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-20^{\circ}\text{C}$  đến  $25^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-15^{\circ}\text{C}$  đến  $20^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác nữa, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-15^{\circ}\text{C}$  đến  $10^{\circ}\text{C}$  hoặc nằm trong khoảng từ  $-15^{\circ}\text{C}$  đến  $5^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-15^{\circ}\text{C}$  đến  $-5^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-15^{\circ}\text{C}$  đến  $0^{\circ}\text{C}$  hoặc nằm trong khoảng từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến  $0^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác nữa, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-13^{\circ}\text{C}$  đến  $3^{\circ}\text{C}$ .

Tất nhiên, phản ứng này có thể diễn ra trong thời gian ngắn hơn hoặc dài hơn tùy thuộc vào nhiệt độ và nồng độ của hỗn hợp phản ứng. Mức độ phản ứng có thể được kiểm tra bằng cách đo lượng nguyên liệu ban đầu còn lại (ví dụ, hợp chất có công thức (II)) bằng cách sử dụng các phương pháp sắc ký như sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography - tlc) hoặc HPLC, và phản ứng này có thể được ngừng lại khi đạt đến mức độ chuyển hóa thích hợp. Theo một số phương án, phản ứng này sẽ được tiến hành trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 48 giờ. Theo một phương án, phản ứng này sẽ được già hóa trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 48 giờ hoặc từ 1 giờ đến 24 giờ. Theo các phương án khác, phản ứng này sẽ được già hóa trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 10 giờ. Theo một số phương án, phản ứng này được già hóa trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 5 giờ. Theo một phương án khác, phản ứng này được già hóa trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 giờ. Theo một phương án khác, phản ứng này được già hóa trong khoảng thời gian từ 15 giờ đến 25 giờ để thu được mức độ chuyển hóa phản ứng mong muốn.

Theo một số phương án của sáng chế, hydroxylamin có thể được sử dụng với lượng dư so với hợp chất có công thức (II) bao gồm lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng mol (dưới dạng bazơ tự do). Theo một phương án, lượng hydroxylamin có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng. Theo một phương án khác, lượng

hydroxylamin nằm trong khoảng từ 1 đến 15 đương lượng có thể được sử dụng. Theo một phương án khác, lượng hydroxylamin nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng có thể được sử dụng. Theo một phương án khác, lượng hydroxylamin nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 6 đương lượng có thể được sử dụng. Theo các phương án khác, lượng hydroxylamin nằm trong khoảng từ 4 đến 8 đương lượng có thể được sử dụng. Theo một phương án khác nữa, lượng hydroxylamin nằm trong khoảng từ 5 đến 7 đương lượng có thể được sử dụng. Theo một phương án khác, lượng hydroxylamin khoảng 5 hoặc khoảng 6 đương lượng có thể được sử dụng. Theo một phương án khác, lượng hydroxylamin nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng mol có thể được sử dụng. Theo một phương án khác nữa, lượng hydroxylamin nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3 hoặc nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 đương lượng mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (II) có thể được sử dụng. Theo một phương án cụ thể, khoảng 2,2 đương lượng mol hydroxylamin (dưới dạng bazơ tự do) trên mỗi mol hợp chất có công thức (II) sẽ được sử dụng.

Hydroxylamin có thể ở dạng bazơ tự do hoặc có thể được sử dụng dưới dạng muối axit như muối hydroxylamin sulfat, muối hydroclorua, phosphat, oxalat, nitrat hoặc axetat. Tuy nhiên, do hydroxylamin dưới dạng bazơ tự do có tính nguy hiểm, nên có thể có lợi nếu bảo quản và sử dụng nó dưới dạng muối và tạo ra bazơ tự do tại chỗ bằng cách thêm bazơ. Tuy nhiên, đương lượng mol của hydroxylamin so với hợp chất có công thức (II) sẽ được tính dưới dạng bazơ tự do.

Theo một số phương án, chất phản ứng hydroxylamin sẽ được sử dụng dưới dạng dung dịch nước. Nồng độ dung dịch nước hydroxylamin (dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối) là không bị giới hạn. Tuy nhiên, để an toàn, các nồng độ thấp hơn có thể mong muốn kể cả nồng độ khoảng 50% (khối lượng/khối lượng) hoặc thấp hơn. Theo một số phương án, quy trình theo sáng chế sẽ sử dụng dung dịch nước hydroxylamin có nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 50% (khối lượng/khối lượng). Theo một phương án khác, nồng độ hydroxylamin được sử dụng sẽ nằm trong khoảng từ 10 đến 30% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 15 đến 25% (khối lượng/khối lượng). Theo một phương án khác, nồng độ hydroxylamin sẽ nằm trong khoảng từ 15 đến 20% (khối

lượng/khối lượng). Theo một phương án, nồng độ hydroxylamin (dưới dạng bazơ tự do hoặc dạng muối) được sử dụng sẽ là khoảng 18% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 20% (khối lượng/khối lượng).

Bazơ thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxit hoặc alkoxit kim loại kiềm, hoặc hydroxit hoặc alkoxit kim loại kiềm thổ. Theo một số phương án, cacbonat hoặc bicacbonat kim loại kiềm có thể được sử dụng. Theo một phương án, phản ứng này được thực hiện với hydroxit kim loại kiềm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit hoặc xesi hydroxit. Theo một phương án, bazơ này ở dạng dung dịch nước.

Theo các phương án khác, bazơ hữu cơ có thể được sử dụng trong phản ứng này. Các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bazơ amin như trietylamin, tributylamin, diisopropyletylamin, 1,5,7-Triazabicyclo(4.4.0)dex-5-en (TBD), 7-Metyl-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dex-5-en (MTBD), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,1,3,3-Tetrametylguanidin (TMG), Quinuclidin, 2,2,6,6-Tetrametylpiiperidin (TMP), Pempidin (PMP), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (TED), Colidin, 2,6-Lutidin (2,6-Dimetylpyridin), N, N, N', N'-tetrametyl-1,8-naphthalendiamin (Proton Sponge<sup>®</sup>), và các bazơ tương tự. Theo một phương án khác, các bazơ phosphazen có thể được sử dụng trong quy trình theo sáng chế.

Bazơ này có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 đương lượng mol, tính theo hợp chất có công thức (II). Thông thường, một lượng dư bazơ được sử dụng so với chất phản ứng hydroxylamin, đặc biệt nếu muối axit của hydroxylamin được sử dụng. Theo các phương án khác, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng được sử dụng so với hợp chất có công thức (II). Theo các phương án khác nữa, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 1 đến 30 hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng được sử dụng. Thông thường hơn, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng được sử dụng. Theo một phương án khác nữa, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 2 đến 8 đương lượng được sử dụng trong phản ứng này. Theo một phương án khác, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 3 đến 6 đương lượng được sử dụng. Theo một phương án khác,

lượng bazơ khoảng 5 đương lượng hoặc 6 đương lượng được sử dụng. Theo một phương án khác nữa, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 3 đến 5 đương lượng được sử dụng. Theo một phương án khác, lượng bazơ nằm trong khoảng từ 4 đến 5 đương lượng được sử dụng trong quy trình này. Theo một phương án khác nữa, lượng bazơ khoảng 4,4 đương lượng được sử dụng.

Theo một phương án, chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (III) có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% mol đến 20% mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (II) (ví dụ, từ 0,001 mol đến 0,2 mol trên mỗi mol). Theo một phương án khác, chất xúc tác chuyển pha bất đối được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% mol đến 10% mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (II). Theo một phương án khác nữa, lượng chất xúc tác được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% mol hoặc nằm trong khoảng từ 0,5% mol đến 5% mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (II). Theo một phương án khác nữa, lượng chất xúc tác chuyển pha bất đối nằm trong khoảng từ 1% mol đến 5% mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (II). Theo một phương án khác, lượng chất xúc tác chuyển pha bất đối nằm trong khoảng từ 3% mol đến 7% mol. Theo một phương án khác, lượng chất xúc tác chuyển pha bất đối được sử dụng nằm trong khoảng từ 1% mol đến 3% mol hoặc nằm trong khoảng từ 2% mol đến 4% mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (II). Theo một phương án khác, lượng chất xúc tác chuyển pha bất đối được sử dụng là khoảng 1% mol, khoảng 1,5% mol, khoảng 3% mol, khoảng 5% mol hoặc khoảng 10% mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (II).

Ngay khi phản ứng tiến triển đến mức độ thích hợp, phản ứng này có thể được xử lý bằng các quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, nước và dung dịch nước axit có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp thu được có thể được làm ấm nhẹ kết hợp khuấy. Việc bổ sung dung dịch axit loãng làm trung hòa bazơ để thu được hỗn hợp trung tính một chút (độ pH đích = 7-8). Axit thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để trung hòa hỗn hợp phản ứng bazơ bao gồm các hydrohalogenua loãng (ví dụ, HCl), axit carboxylic/carboxylat (ví dụ, axit axetic, axit xitric, axit formic, v.v.), các muối amoni (ví dụ, amoni clorua), các phosphat monobazơ (ví dụ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), các muối hydro bisulfat (ví dụ,  $\text{KHSO}_4$ ), và các chất tương tự. Hỗn hợp

hai pha này có thể được để lắng và pha hữu cơ được tách ra và rửa bằng dung dịch axit loãng (ví dụ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  hoặc chất tương tự) để trung hòa thêm hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này có thể được rửa tiếp bằng nước muối và hai lớp được để lắng và tách riêng. Lần rửa cuối bằng nước có thể được thực hiện. Lớp hữu cơ có thể được gom lại dưới dạng hỗn hợp sản phẩm thô, mà có thể được tinh chế thêm trước khi tách.

Sản phẩm này có thể được tinh chế từ hỗn hợp thô bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một phương án, dung dịch chứa hỗn hợp phản ứng có thể được kết tinh từ dung môi thích hợp để tạo ra sản phẩm đã được tinh chế. Sản phẩm tinh khiết có thể được kết tinh hoặc được tái kết tinh bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm lạnh dung dịch chứa sản phẩm thô trong dung môi thích hợp (hoặc hỗn hợp dung môi) cho đến khi sản phẩm bắt đầu kết tinh, bổ sung đối dung môi (hoặc hỗn hợp dung môi) trong đó sản phẩm này có mức độ hòa tan thấp, và các phương pháp tương tự. Theo một phương án, sản phẩm này có thể được kết tinh bằng cách bổ sung dung môi kết tinh mong muốn vào hỗn hợp sản phẩm thô trong khi chưng cất hỗn hợp này, tùy ý trong chân không, để trao đổi dung môi phản ứng bằng dung môi kết tinh cho đến khi một lượng đủ dung môi/giờ hỗn hợp dung môi phản ứng đã được loại bỏ và thay bằng dung môi (hoặc hỗn hợp dung môi) kết tinh mong muốn. Sau đó, hỗn hợp này có thể được cô tiếp cho đến khi đạt được nồng độ thích hợp. Như đã biết trong lĩnh vực này, mong muốn điều chỉnh nồng độ sản phẩm trong dung môi/giờ hỗn hợp dung môi kết tinh sao cho nồng độ này cao hơn nồng độ bão hòa ở nhiệt độ mà tại đó sản phẩm sẽ được kết tinh (ví dụ, sau khi làm lạnh) nhưng thấp hơn nồng độ bão hòa ở nhiệt độ tăng (ví dụ, trong dung dịch). Ngay khi một lượng đủ dung môi kết tinh có mặt và nồng độ của sản phẩm là thích hợp, thì mầm tinh thể của sản phẩm có thể được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ thích hợp để gây ra quá trình kết tinh khi hỗn hợp được làm lạnh. Các quy trình này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ dung môi thơm. Các dung môi thơm khác nhau có thể được sử dụng để kết tinh hoặc tái kết tinh sản phẩm này. Các dung môi này bao gồm các dung môi thơm đã biết trong lĩnh vực này được chấp nhận để dùng trong quá trình sản xuất dược chất bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, toluen, etyl benzen, clobenzen, xylen (hỗn hợp các chất đồng phân hoặc chất đồng phân tinh khiết), anisol, và các dung môi tương tự. Theo một phương án được ưu tiên, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ toluen. Theo một phương án, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ etyl benzen. Theo một phương án khác nữa, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ clobenzen. Theo một phương án khác, sản phẩm này được kết tinh hoặc tái kết tinh từ anisol. Theo một phương án khác, sản phẩm này được kết tinh hoặc tái kết tinh từ xylen. Cũng có khả năng kết tinh sản phẩm này từ benzen, mặc dù điều này không được ưu tiên do vấn đề độc tính liên quan đến dung môi này.

Theo một phương án, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp dung môi chứa dung môi phân cực trong đó sản phẩm này hòa tan được và dung môi không phân cực trong đó sản phẩm này không tan tốt. Theo một phương án khác, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hexan, heptan, xyclohexan và các dung môi tương tự. Theo một phương án, quá trình tái kết tinh của sản phẩm đã được tách dưới dạng solvat bằng dung môi thơm (ví dụ, toluen solvat) có thể được tái kết tinh bằng hỗn hợp dung môi phân cực/không phân cực để tinh chế thêm sản phẩm và/giờ hoặc để loại bỏ thành phần dung môi thơm của solvat. Theo một phương án khác nữa, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp dung môi bao gồm hỗn hợp chứa dung môi thơm, dung môi béo, dung môi rượu, dung môi ete, dung môi este, và các dung môi tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng. Các rượu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu béo có 1-6 nguyên tử cacbon như etanol, isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, sec-butanol, và các rượu tương tự.

Theo một phương án, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp gồm dung môi thơm và dung môi béo. Theo một phương án khác, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp gồm dung môi béo và dung môi rượu. Theo một phương án khác nữa, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp gồm dung môi thơm và dung môi rượu. Theo một phương án, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp gồm dung môi xycloalkyl và dung môi rượu. Theo một phương án khác, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp gồm

dung môi xycloalkyl và dung môi rượu có 1-6 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, sản phẩm này có thể được kết tinh hoặc tái kết tinh từ hỗn hợp hexan/etanol, toluen/xyclohexan, toluen/hexan, toluen/heptan, xyclohexan/etanol hoặc toluen/etanol, và các dung môi tương tự. Sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng tỷ lệ của mỗi dung môi trong hỗn hợp dung môi sẽ được điều chỉnh để thu được hỗn hợp dung môi trong đó sản phẩm có thể hòa tan được một cách chấp nhận được ở các nhiệt độ cao hơn nhưng không tan tốt khi hỗn hợp được làm lạnh. Tỷ lệ dung môi có thể được điều chỉnh để làm giảm mức độ hòa tan của sản phẩm ở thời điểm thích hợp. Ví dụ, một lượng bổ sung dung môi hòa tan kém hơn trong hỗn hợp có thể được thêm vào ngay khi chất rắn đã được hòa tan để làm cho dung dịch gần hơn với điểm bão hòa. Tất nhiên, sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng sản phẩm có thể được tái kết tinh một hoặc nhiều lần từ dung môi/giờn hợp dung môi thích hợp để cải thiện độ tinh khiết của sản phẩm, nếu cần.

Theo một phương án của sáng chế, chất đồng phân đối ảnh (*S*) của afoxolan điều chế được bằng quy trình theo sáng chế được kết tinh từ toluen để tạo ra tinh thể có độ tinh khiết rất cao. Đã bất ngờ phát hiện ra rằng chất đồng phân đối ảnh (*S*) của afoxolan tạo ra tinh thể solvat với toluen (xem ví dụ 12) trong khi afoxolan dạng raxemic thì không. Do đặc điểm này, sự kết tinh của chất đồng phân đối ảnh (*S*) mong muốn từ toluen dẫn đến sự cải thiện đáng kể độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của sản phẩm so với tỷ lệ của các chất đồng phân đối ảnh trong hỗn hợp phản ứng đã hoàn thành. Sự kết tinh chọn lọc của (*S*)-afoxolan với các dung môi thơm khác cũng đạt được (ví dụ, anisol, clobenzen, etc). Điều này là bất ngờ do thông thường một chất đồng phân đối ảnh sẽ không được làm giàu so với chất đồng phân đối ảnh kia trừ khi sự kết tinh được tiến hành bằng cách sử dụng hệ bất đối trong đó có sự ưu tiên đối với một chất đồng phân đối ảnh so với chất đồng phân đối ảnh kia. Sự kết tinh thuộc loại này là đã biết bằng cách sử dụng, ví dụ, bazơ bất đối khi sản phẩm bất đối là axit. Tuy nhiên, rất bất ngờ là sự kết tinh của một chất đồng phân đối ảnh từ dung môi không bất đối như toluen dẫn đến không chỉ cần tinh chế sản phẩm (ví dụ, loại bỏ các tạp chất phản ứng không bất đối và nguyên liệu ban đầu) mà còn dẫn đến cần làm giàu chất đồng phân đối ảnh mong muốn.

Sự kết tinh của hợp chất isoxazolin tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hưởng muốn theo sáng chế từ dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dung môi được mô tả trên đây có thể đạt được bằng cách chuyển dung môi từ dung môi phản ứng sang dung môi được dùng để kết tinh ở thể tích thích hợp bằng cách chưng cất, tùy ý trong chân không, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một phương án, hỗn hợp phản ứng đã được xử lý có thể được cô đến thể tích như nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30 thể tích, tính theo hợp chất có công thức (II). Thông thường hơn, hỗn hợp phản ứng đã được xử lý có thể được cô đến thể tích nằm trong khoảng từ 1 đến 20 hoặc nằm trong khoảng từ 2 đến 10 thể tích. Theo các phương án khác, hỗn hợp phản ứng được cô đến thể tích nằm trong khoảng từ 1 đến 5 thể tích, nằm trong khoảng từ 1 đến 3 thể tích hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 2 thể tích.

Ngay khi một lượng thích hợp dung môi phản ứng được loại bỏ, một lượng thích hợp dung môi kết tinh được bổ sung vào và thể tích của hỗn hợp được điều chỉnh bằng cách chưng cất (tùy ý trong chân không) đến thể tích thích hợp (tùy ý có bổ sung thêm dung môi kết tinh) sao cho sản phẩm này sẽ kết tinh ra khỏi dung dịch khi làm lạnh. Về nguyên tắc, thể tích mà từ đó sản phẩm kết tinh là không bị giới hạn; tuy nhiên, có quá nhiều dung môi trong quá trình kết tinh có thể dẫn đến hao hụt sản phẩm nhiều hơn trong nước cái. Mặt khác, việc kết tinh sản phẩm từ hỗn hợp mà quá đặc có thể dẫn đến sản phẩm có chất lượng kém hơn. Thể tích của hỗn hợp tiền kết tinh phụ thuộc vào mức độ hoà tan của sản phẩm trong dung môi kết tinh. Theo một phương án, thể tích tiền kết tinh có thể nằm trong khoảng từ 1 thể tích đến 30 thể tích. Theo một số phương án, thể tích của hỗn hợp tiền kết tinh có thể nằm trong khoảng từ 1 thể tích đến 20 thể tích hoặc nằm trong khoảng từ 1 thể tích đến 10 thể tích. Thông thường hơn, thể tích của hỗn hợp tiền kết tinh có thể nằm trong khoảng từ 2 thể tích đến 10 thể tích, từ 3 thể tích đến 8 thể tích hoặc từ 4 thể tích đến 7 thể tích. Theo một phương án, thể tích tiền kết tinh có thể là khoảng 5-6 thể tích trước khi làm lạnh hỗn hợp.

Khi hỗn hợp tiền kết tinh được làm lạnh từ từ, sản phẩm mong muốn sẽ kết tinh ra khỏi dung dịch và có thể được tách bằng cách lọc. Do luôn có một ít lượng chất đồng phân đối ảnh không mong muốn, nên với các hợp chất isoxazolin nhất định có thể là chất



đồng phân đối ảnh không mong muốn hoặc hợp chất raxemic có thể kết tinh ra khỏi dung dịch nhanh hơn so với chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Ví dụ, đã phát hiện ra rằng theo một phương án của sáng chế để tổng hợp (*S*)-afoxolan, afoxolan raxemic được kết tinh (không được solvat hóa) ra khỏi dung dịch từ toluen nhanh hơn so với chất đồng phân đối ảnh (*S*) tinh khiết. Các tinh thể của afoxolan raxemic có điểm nóng chảy cao hơn so với các tinh thể của solvat chất đồng phân đối ảnh (*S*). Do vậy, các tinh thể của hợp chất raxemic có thể được loại bỏ bằng cách điều chỉnh nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ mà hợp chất raxemic kết tinh ra khỏi dung dịch và sau đó lọc chất rắn để thu được chất đồng phân đối ảnh mong muốn trong dung dịch. Mầm tinh thể của chất đồng phân đối ảnh không mong muốn hoặc hợp chất raxemic để gây ra sự kết tinh các hợp chất này có thể được bổ sung vào. Ngay khi hầu hết hợp chất raxemic đã được loại bỏ, thể tích của phần dịch lọc có thể được điều chỉnh tiếp (ví dụ, bằng cách chưng cất hoặc bổ sung thêm dung môi kết tinh) và dung dịch được làm lạnh để gây ra sự kết tinh hợp chất mong muốn.

Theo một phương án, sự kết tinh của hợp chất raxemic có thể được tiến hành bằng cách tạo mầm bằng tinh thể của hợp chất raxemic ở nhiệt độ thấp để gây ra sự kết tinh hợp chất, già hóa hỗn hợp trong thời gian thích hợp, làm nóng để hòa tan hầu hết chất đồng phân đối ảnh mong muốn, già hóa ở nhiệt độ cao hơn và lọc hỗn hợp để loại bỏ chất rắn. Theo một phương án, việc tạo mầm và kết tinh hợp chất raxemic được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến  $30^{\circ}\text{C}$ . Theo các phương án khác, bước tạo mầm được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $20^{\circ}\text{C}$ , từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $15^{\circ}\text{C}$  hoặc từ  $5^{\circ}\text{C}$  đến  $15^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác, việc tạo mầm và kết tinh được tiến hành bằng cách tạo mầm bằng hợp chất raxemic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $7^{\circ}\text{C}$  đến  $13^{\circ}\text{C}$  và già hóa trong thời gian thích hợp để đảm bảo rằng hầu hết hợp chất raxemic được kết tinh.

Sau đó, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ cao hơn để hòa tan chất đồng phân đối ảnh mong muốn đồng thời giữ lại các tinh thể của hợp chất raxemic. Theo một phương án, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $30^{\circ}\text{C}$  đến  $100^{\circ}\text{C}$ . Thông thường hơn, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $30^{\circ}\text{C}$  đến  $80^{\circ}\text{C}$  và được già hóa trong thời gian thích hợp để hòa tan chất đồng phân đối ảnh mong muốn đồng thời giữ lại hợp chất raxemic ở dạng rắn. Thông thường hơn nữa,

hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C, nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C hoặc nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C. Theo một phương án khác nữa, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 57°C đến 63°C và được giã hóa trong một khoảng thời gian thích hợp. Sau đó, hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất rắn bao gồm hợp chất raxemic không mong muốn.

Phần dịch lọc thu được được kết tinh bằng cách điều chỉnh lần nữa thể tích đến thể tích mong muốn bằng cách chưng cất và/giờoặc bổ sung thêm dung môi kết tinh và sau đó, làm lạnh từ từ đến nhiệt độ thích hợp để gây ra sự kết tinh chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Theo một phương án, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C. Theo các phương án khác, bước tạo mầm được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C, nằm trong khoảng từ 0°C đến 15°C hoặc nằm trong khoảng từ 5°C đến 15°C. Theo một phương án khác, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 7°C đến 13°C. Ngay khi ở nhiệt độ mong muốn, hỗn hợp này có thể được tạo mầm bằng tinh thể chất đồng phân đối ảnh mong muốn và được giã hóa trong thời gian thích hợp. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc hoặc ly tâm và bánh lọc được rửa bằng dung môi kết tinh. Sau đó, chất rắn thu được được làm khô, tùy ý trong chân không.

Theo một số phương án, sản phẩm này có thể được tái kết tinh bằng cách sử dụng dung môi kết tinh giống nhau hoặc dung môi thay thế để tinh chế thêm nguyên liệu. Quy trình tương tự như được mô tả trên đây có thể được sử dụng chỉ khác là quá trình kết tinh trước chất đồng phân đối ảnh không mong muốn hoặc hợp chất raxemic có thể sẽ không cần thiết. Theo một phương án, chất đồng phân đối ảnh mong muốn của hợp chất isoxazolin có thể được tái kết tinh từ hỗn hợp gồm dung môi béo và dung môi rượu. Theo một phương án khác, hợp chất isoxazolin có thể được tái kết tinh từ hỗn hợp gồm dung môi béo và dung môi rượu có 1-6 nguyên tử cacbon. Theo một phương án khác, hợp chất isoxazolin có thể được tái kết tinh từ hỗn hợp gồm dung môi xycloalkyl và dung môi rượu có 1-6 nguyên tử cacbon. Theo một phương án khác nữa, hợp chất isoxazolin có thể được tái kết tinh từ hỗn hợp gồm xyclohexan/etanol.

Theo một phương án có sử dụng hỗn hợp dung môi gồm dung môi béo và dung môi rượu, hỗn hợp chứa sản phẩm rắn và dung môi kết tinh được làm nóng để hòa tan chất rắn và sau đó, được làm lạnh đến nhiệt độ thích hợp để tạo mầm dung dịch bằng tinh thể mầm của sản phẩm, nếu muốn. Việc tạo mầm hỗn hợp kết tinh là tùy ý, nhưng có thể là mong muốn để tạo ra tinh thể lớn hơn của dạng mong muốn. Theo một phương án khác, trước tiên sản phẩm này được hòa tan trong dung môi trong đó hợp chất hòa tan tốt hơn (ví dụ, dung môi rượu) và dung môi kia được bổ sung vào ở nhiệt độ tăng.

Theo một phương án, trong đó hỗn hợp dung môi gồm dung môi rượu và dung môi béo được sử dụng để kết tinh sản phẩm, tỷ lệ thể tích giữa thể tích của rượu và thể tích của dung môi béo nằm trong khoảng từ 1:10 đến 1:99 có thể được sử dụng. Thông thường hơn, tỷ lệ thể tích giữa thể tích của rượu và thể tích của dung môi béo nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:40 hoặc nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:30 có thể được sử dụng. Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của dung môi rượu và dung môi béo trong hỗn hợp tính theo thể tích của rượu và thể tích của dung môi béo có thể nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:15, nằm trong khoảng từ 1:8 đến 1:13 hoặc nằm trong khoảng từ 1:10 đến 1:13. Theo một phương án khác, tỷ lệ thể tích của dung môi rượu và dung môi béo trong hỗn hợp dung môi có thể nằm trong khoảng từ 1:10 đến 1:30 hoặc nằm trong khoảng từ 1:15 đến 1:25. Theo một phương án khác nữa, tỷ lệ thể tích của dung môi rượu và dung môi béo trong hỗn hợp dung môi có thể là khoảng 1:20.

Lượng dung môi béo được sử dụng trong quá trình kết tinh hợp chất isoxazolin theo sáng chế khi là một phần của hệ dung môi với dung môi rượu cũng sẽ phụ thuộc vào dung môi béo cụ thể được sử dụng và hợp chất isoxazolin cụ thể. Theo một phương án, lượng dung môi béo được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 30 thể tích, tính theo thể tích của sản phẩm được tái kết tinh hoặc theo thể tích của nguyên liệu ban đầu nếu được kết tinh từ quá trình tổng hợp. Theo các phương án khác, lượng dung môi béo nằm trong khoảng từ 5 đến 20 thể tích có thể được sử dụng. Thông thường hơn, lượng dung môi béo nằm trong khoảng từ 10 đến 20 thể tích có thể thích hợp. Theo một phương án, lượng dung môi béo nằm trong khoảng từ 13 đến 16 thể tích có thể được sử dụng.

Theo một phương án, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C để hòa tan chất rắn. Thông thường hơn, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 70°C hoặc nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C. Theo một phương án, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 57°C đến 63°C để hòa tan chất rắn.

Ngay khi chất rắn được hoà tan, dung môi bổ sung có thể được thêm vào để đưa hỗn hợp này đến điểm ở hoặc chỉ vừa trên điểm bão hòa. Thông thường, dung môi mà được thêm vào là dung môi trong đó sản phẩm có khả năng hòa tan ít hơn. Hỗn hợp thu được có thể được làm lạnh một chút để đưa hỗn hợp này đến điểm bão hòa và sau đó, tùy ý tạo mầm bằng tinh thể của chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh từ từ tiếp đến nhiệt độ thích hợp và rồi được già hóa. Sản phẩm được tách bằng cách lọc hoặc ly tâm và sản phẩm được làm khô tùy ý trong chân không.

Nhiệt độ mà ở đó hỗn hợp kết tinh được tạo mầm (nếu được thực hiện) phụ thuộc vào hợp chất isoxazolin và các dung môi được sử dụng để kết tinh. Theo một phương án, việc tạo mầm của hỗn hợp tiền kết tinh được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 80°C hoặc nằm trong khoảng từ 20°C đến 70°C. Theo một phương án, việc tạo mầm của hỗn hợp tiền kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 65°C. Theo các phương án khác, hỗn hợp tiền kết tinh được tạo mầm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 65°C hoặc nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C. Theo một phương án, hỗn hợp này được tạo mầm bằng tinh thể của sản phẩm mong muốn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 52°C đến 58°C và khuấy trong thời gian thích hợp. Theo một phương án, hỗn hợp đã được tạo mầm được làm nóng trong ít nhất 30 phút hoặc ít nhất một giờ.

Sau khi tạo mầm bằng tinh thể mầm của sản phẩm mong muốn, theo một số phương án, hỗn hợp này có thể được làm lạnh đến nhiệt độ trung gian (ví dụ, nằm giữa nhiệt độ kết tinh cuối và nhiệt độ tạo mầm) và được già hóa. Hỗn hợp này cũng có thể được làm nóng một lần nữa đến nhiệt độ gần với hoặc trên một chút nhiệt độ mà ở đó hỗn hợp này được tạo mầm và sau đó, được làm lạnh từ từ một lần nữa. Quá trình này được

tiến hành để làm cho các tinh thể tạo ra được lớn lên trước khi làm lạnh xuống cuối cùng và kết tinh.

Sau đó, hỗn hợp đã được tạo mầm được làm lạnh từ từ lần cuối đến nhiệt độ thấp hơn để hoàn thành quá trình kết tinh. Theo một phương án, hỗn hợp đã được tạo mầm được làm lạnh đến nhiệt độ thấp hơn  $30^{\circ}\text{C}$  để kết tinh sản phẩm mong muốn. Theo một phương án, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến  $30^{\circ}\text{C}$ . Theo các phương án khác, bước tạo mầm được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $20^{\circ}\text{C}$ , nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $15^{\circ}\text{C}$  hoặc nằm trong khoảng từ  $5^{\circ}\text{C}$  đến  $15^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $7^{\circ}\text{C}$  đến  $13^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án khác, hỗn hợp đã được tạo mầm được làm lạnh đến nhiệt độ thấp hơn  $20^{\circ}\text{C}$  hoặc thấp hơn  $15^{\circ}\text{C}$  và già hóa để hoàn thành quá trình kết tinh sản phẩm. Hỗn hợp được già hóa và sau đó, chất rắn được tách bằng cách lọc hoặc ly tâm. Sản phẩm được làm khô, tùy ý trong chân không, để thu được sản phẩm mong muốn.

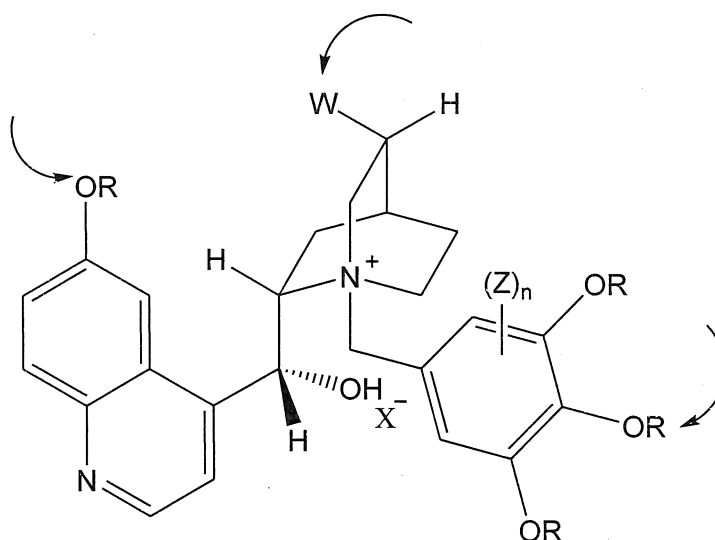
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng tốc độ làm lạnh là rất quan trọng trong quá trình kết tinh. Nếu tốc độ làm lạnh quá nhanh, thì mức độ hòa tan của hợp chất trong dung môi sẽ giảm quá nhanh chóng và các tinh thể sẽ không thể lớn lên để tạo ra sản phẩm ở dạng tinh thể và chất lượng mong muốn. Theo một số phương án, hỗn hợp kết tinh được làm lạnh ở tốc độ nằm trong khoảng từ  $20^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  đến  $1^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  để bảo đảm rằng các tinh thể của sản phẩm mong muốn có thể lớn lên ở tốc độ thích hợp để bảo đảm độ tinh khiết của sản phẩm. Thông thường hơn, hỗn hợp kết tinh được làm lạnh ở tốc độ nằm trong khoảng từ  $15^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  đến  $1^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  hoặc nằm trong khoảng từ  $10^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  đến  $5^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$ . Theo một phương án, hỗn hợp kết tinh được làm lạnh ở tốc độ nằm trong khoảng từ  $8^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  đến  $3^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  đến nhiệt độ đích.

Sản phẩm được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến  $80^{\circ}\text{C}$ , tùy ý trong chân không. Theo các phương án khác, sản phẩm này được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $30^{\circ}\text{C}$  đến  $70^{\circ}\text{C}$ , tùy ý trong chân không. Theo các phương án khác nữa, sản phẩm này được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $40^{\circ}\text{C}$

đến 60°C, tùy ý trong chân không. Theo một phương án, sản phẩm này được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C, tùy ý trong chân không.

Theo một phương án khác, hỗn hợp sản phẩm thô có thể được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra sản phẩm. Các phương pháp tinh chế sử dụng pha tĩnh bất đối là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh mong muốn của hợp chất có công thức (I) có thể được tách bằng cách sử dụng HPLC điều chế với pha tĩnh bất đối như cột Chiralpak<sup>®</sup> AD. Các cột bất đối và các phương pháp sắc ký khác là đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một phương án của sáng chế, chất xúc tác chuyên pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) có thể được gắn vào giá đỡ polyme sao cho chất xúc tác này có thể được thu hồi một cách dễ dàng từ hỗn hợp phản ứng và được tái sử dụng. Chất xúc tác có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) có thể được gắn vào polyme thích hợp ở một vài vị trí bao gồm trên nhóm aryl hoặc heteroaryl R, trên nhóm W hoặc trên nhóm quinolin như được thể hiện dưới đây đối với công thức (IIIa-13):



(IIIa-13)

Chất xúc tác có thể được gắn vào giá đỡ polyme thích hợp ở nhóm phenyl được thể, ví dụ, bằng cách cho nhóm hydroxyl trong nguyên liệu chất xúc tác ban đầu phản ứng

với nhóm ái điện tử trên chất xúc tác. Các phương pháp khác để gắn chất xúc tác bao gồm, ví dụ, cho chất xúc tác trên cơ sở quinin trong đó W là nhóm vinyl phản ứng sử dụng phản ứng chuyển vị olefin hoặc các phương pháp khác mà có thể phản ứng với nhóm vinyl.

Theo một phương án khác, chất xúc tác có thể được giữ vào polyme thích hợp ở nhóm quinolin bằng cách bảo vệ nhóm hydroxyl tự do, loại metyl và alkyl hóa với polyme.

Trong phần mô tả và trong yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ như “gồm có,” “bao gồm,” “chứa” và “có” và các thuật ngữ tương tự có thể có nghĩa như được quy định trong luật patent Mỹ và có thể có nghĩa “gồm cả,” “kể cả,” và các nghĩa tương tự; “về cơ bản được cấu thành từ” hoặc “về cơ bản bao gồm” tương tự như vậy có nghĩa như được quy định trong luật patent Mỹ và thuật ngữ này có kết thúc mở, cho phép có mặt nhiều phần tử hơn so với các phần tử được trích dẫn, với điều kiện là các đặc tính cơ bản hoặc mới của phần tử được trích dẫn không bị thay đổi bởi sự có mặt của nhiều phần tử hơn so với được trích dẫn, nhưng loại trừ các phương án trong giải pháp kỹ thuật đã biết.

Cũng lưu ý rằng trong phần mô tả và trong yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn mô tả, các hợp chất theo sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể và các dạng kết tinh (gồm cả dạng hydrat hóa, dạng đa hình và dạng vô định hình).

### **Định nghĩa**

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này sẽ có nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực kỹ thuật này trừ khi có quy định khác. Các gốc hữu cơ được đề cập trong định nghĩa về các biến có công thức (I) là – giống như thuật ngữ halogen – các thuật ngữ chung dùng cho các nhóm liệt kê riêng rẽ của các thành viên nhóm riêng rẽ. Tiền tố  $C_n-C_m$  chỉ ra trong mỗi trường hợp là số nguyên tử cacbon có thể có trong nhóm.

Thuật ngữ “động vật” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tất cả động vật có vú, chim và cá và cũng bao gồm tất cả các động vật có xương sống. Động vật này bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mèo, chó, gia súc, gà, bò, nai, dê, ngựa, lạc đà, lợn, cừu và bò Tây Tạng. Động vật cũng bao gồm cá thể động vật trong tất cả giai đoạn phát triển, bao gồm giai đoạn phôi thai và bào thai. Theo một số phương án, động vật là động vật không phải là người.

Thuật ngữ “dung môi béo” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các dung môi bao gồm các hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng, bậc một, bậc hai hoặc bậc ba. Dung môi béo thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pentan, hexan, heptan, octan, xyclopentan, xyclohexan, và các dung môi tương tự, và hỗn hợp của chúng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “dung môi béo” không bao gồm các dung môi thơm như toluen.

Thuật ngữ “dung môi thơm” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các dung môi bao gồm phân tử hydrocacbon có đặc điểm thơm, tùy ý được thế bằng halogen. Các dung môi thơm thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzen, toluen, *o*-xylen, *p*-xylen hoặc hỗn hợp của chúng (xylen), flobenzen, clobenzen, *o*-diclobenzen, anisol và mesitylen, và hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ hydrocacbon bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng, bão hòa, bao gồm các hydrocacbon có 1 đến 20 nguyên tử. Theo một số phương án, nhóm alkyl sẽ bao gồm nhóm alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Ví dụ về C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, heptyl, octyl, 2-etylhexyl, nonyl và dexyl và các chất đồng phân của chúng. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl nghĩa là, ví dụ, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl hoặc 1,1-dimetyletyl.



Nhóm alkyl vòng hoặc “xycloalkyl”, cũng bao hàm trong thuật ngữ alkyl bao gồm các nhóm có 3 đến 10 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl bao gồm nhóm alkyl vòng C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> hoặc C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm xycloalkyl bao gồm adamantyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và các nhóm tương tự.

Nhóm alkyl được đề cập trong bản mô tả này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, haloalkyl, hydroxyl, carboxyl, axyl, axyloxy, amino, alkyl- hoặc dialkylamino, amido, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, xyano, azido, thiol, imino, axit sulfonic, sulfat, sulfonyl, sulfanyl, sulfinyl, sulfamoyl, este, phosphonyl, phosphinyl, phosphoryl, phosphin, thioeste, thioete, axit halogenua, anhydrit, oxim, hydrozin, carbamat, axit phosphonic, phosphat, phosphonat, hoặc các nhóm chức khả thi khác bất kỳ không ức chế hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế, không được bảo vệ hoặc được bảo vệ, nếu cần, đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, ví dụ, như được đề cập trong Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, nội dung của tài liệu được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các thuật ngữ bao gồm “alkyl” như “alkylxycloalkyl,” “xycloalkylalkyl,” “alkylamino,” hoặc “dialkylamino” sẽ được hiểu là bao gồm nhóm alkyl như được xác định trên đây được liên kết với nhóm chức khác, trong đó nhóm được liên kết với hợp chất qua nhóm cuối đã nêu, như được hiểu bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ cả cacbon mạch thẳng lẫn mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một số phương án, các nhóm alkenyl có thể bao gồm nhóm C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkenyl. Theo các phương án khác, alkenyl bao gồm nhóm C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hoặc C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl. Theo một phương án về alkenyl, số liên kết đôi là 1-3, theo phương án khác về alkenyl, số liên kết đôi là một hoặc hai. Các khoảng liên kết đôi cacbon-cacbon khác và số nguyên tử cacbon cũng được dự định tùy thuộc vào vị trí

của gốc alkenyl trên phân tử. Các nhóm “C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenyl” có thể bao gồm nhiều hơn một liên kết đôi trong mạch. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-etenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl; 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 1,2-dimetyl-1-propenyl, 1,2-dimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-dimetyl-2-butenyl, 1,1-dimetyl-3-butenyl, 1,2-dimetyl-1-butenyl, 1,2-dimetyl-2-butenyl, 1,2-dimetyl-3-butenyl, 1,3-dimetyl-1-butenyl, 1,3-dimetyl-2-butenyl, 1,3-dimetyl-3-butenyl, 2,2-dimetyl-3-butenyl, 2,3-dimetyl-1-butenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 2,3-dimetyl-3-butenyl, 3,3-dimetyl-1-butenyl, 3,3-dimetyl-2-butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl.

“Alkynyl” dùng để chỉ cả cacbon mạch thẳng lẫn mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một phương án về alkynyl, số liên kết ba là 1-3; Theo phương án khác về alkynyl, số liên kết ba là một hoặc hai. Theo một số phương án, các nhóm alkynyl bao gồm từ nhóm C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkynyl. Theo các phương án khác, các nhóm alkynyl có thể bao gồm nhóm C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hoặc C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl. Các khoảng liên kết ba cacbon-cacbon khác và số nguyên tử cacbon cũng được dự định tùy thuộc vào vị trí của gốc alkenyl trên phân tử. Ví dụ, thuật ngữ “C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkynyl” khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm hydrocacbon chưa bão hoà mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba, như etynyl, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, n-but-1-yn-1-yl, n-but-1-yn-3-yl, n-but-1-yn-4-yl,

n-but-2-yn-1-yl, n-pent-1-yn-1-yl, n-pent-1-yn-3-yl, n-pent-1-yn-4-yl, n-pent-1-yn-5-yl, n-pent-2-yn-1-yl, n-pent-2-yn-4-yl, n-pent-2-yn-5-yl, 3-methylbut-1-yn-3-yl, 3-methylbut-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-1-yl, n-hex-1-yn-3-yl, n-hex-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-5-yl, n-hex-1-yn-6-yl, n-hex-2-yn-1-yl, n-hex-2-yn-4-yl, n-hex-2-yn-5-yl, n-hex-2-yn-6-yl, n-hex-3-yn-1-yl, n-hex-3-yn-2-yl, 3-methylpent-1-yn-1-yl, 3-methylpent-1-yn-3-yl, 3-methylpent-1-yn-4-yl, 3-methylpent-1-yn-5-yl, 4-methylpent-1-yn-1-yl, 4-methylpent-2-yn-4-yl hoặc 4-methylpent-2-yn-5-yl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở đây, được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Ví dụ về C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clometyl, bromometyl, diclometyl, tricloetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, cloflometyl, dicloflometyl, clodiflometyl, 1-cloetyl, 1-bromoetyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-clo-2-floetyl, 2-clo-2,2-difloetyl, 2,2-diclo-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, pentaflloetyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “haloalkenyl” dùng để chỉ nhóm alkenyl, như được xác định ở đây, được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “haloalkynyl” dùng để chỉ nhóm alkynyl, như được xác định ở đây, được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

“Alkoxy” dùng để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ “alkenyloxy,” “alkynyloxy,” “haloalkoxy,” “haloalkenyloxy,” “haloalkynyloxy,” “xycloalkoxy,” “xycloalkenyloxy,” “haloxycloalkoxy,” và “haloxycloalkenyloxy” lần lượt để chỉ các nhóm alkenyl-O-, alkynyl-O-, haloalkyl-O-, haloalkenyl-O-, haloalkynyl-O-, xycloalkyl-O-, xycloalkenyl-O-, haloxycloalkyl-O-, và haloxycloalkenyl-O-, trong đó alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, haloxycloalkyl, và haloxycloalkenyl là như được xác định trên đây. Ví dụ về C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-, n-butoxy, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-, n-pentoxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 3-methylbutoxy, 1,1-dimethylpropoxy,

1,2-dimetylpropoxy, 2,2-dimetyl-propoxy, 1-etylpropoxy, n-hexoxy, 1-metylpenoxy, 2-metylpenoxy, 3-metylpenoxy, 4-metylpenoxy, 1,1-dimetylbutoxy, 1,2-dimetylbutoxy, 1,3-dimetylbutoxy, 2,2-dimetylbutoxy, 2,3-dimetylbutoxy, 3,3-dimetylbutoxy, 1-etylbutoxy, 2-etylbutoxy, 1,1,2-trimetylpropoxy, 1,2,2-trimetylpropoxy, 1-etyl-1-metylpropoxy, 1-etyl-2-metylpropoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkylthio” dùng để chỉ alkyl-S-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ “haloalkylthio,” “xycloalkylthio,” và các nhóm tương tự, dùng để chỉ haloalkyl-S- và xycloalkyl-S-, trong đó haloalkyl và xycloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “alkylsulfinyl” dùng để chỉ alkyl-S(O)-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, thuật ngữ “haloalkylsulfinyl” dùng để chỉ haloalkyl-S(O)- trong đó haloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl” dùng để chỉ alkyl-S(O)<sub>2</sub>-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, thuật ngữ “haloalkylsulfonyl” dùng để chỉ haloalkyl-S(O)<sub>2</sub>- trong đó haloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ alkylamino và dialkylamino dùng để chỉ alkyl-NH- và (alkyl)<sub>2</sub>N- trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, thuật ngữ “haloalkylamino” dùng để chỉ haloalkyl-NH- trong đó haloalkyl là như được xác định trên đây.

Các thuật ngữ “alkylcarbonyl,” “alkoxycarbonyl,” “alkylaminocarbonyl,” và “dialkylaminocarbonyl” dùng để chỉ alkyl-C(O)-, alkoxy-C(O)-, alkylamino-C(O)- và dialkylamino-C(O)- trong đó alkyl, alkoxy, alkylamino và dialkylamino là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ “haloalkylcarbonyl,” “haloalkoxycarbonyl,” “haloalkylaminocarbonyl,” và “difloloalkylaminocarbonyl” dùng để chỉ các nhóm haloalkyl-C(O)-, haloalkoxy-C(O)-, haloalkylamino-C(O)- và difloloalkylamino-C(O)- trong đó haloalkyl, haloalkoxy, haloalkylamino và difloloalkylamino là như được xác định trên đây.

“Aryl” dùng để chỉ nhóm cacbon vòng thơm hoá trị một có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Theo một số phương án, các nhóm aryl bao gồm nhóm C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, biphenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, phenylxyclopropyl và indanyl. Các nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halogen, xyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloxycloalkyl, haloxycloalkenyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, xycloalkoxy, xycloalkenyloxy, haloxycloalkoxy, haloxycloalkenyloxy, alkylthio, haloalkylthio, xycloalkylthio, haloxycloalkylthio, alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkynyl-sulfinyl, haloalkylsulfinyl, haloalkenylsulfinyl, haloalkynylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, haloalkyl-sulfonyl, haloalkenylsulfonyl, haloalkynylsulfonyl, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, di(alkyl)amino, di(alkenyl)-amino, di(alkynyl)amino, hoặc trialkylsilyl.

Thuật ngữ “aralkyl” dùng để chỉ nhóm aryl được liên kết với hợp chất gốc qua cầu nối alkylen gốc kép, (-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>, trong đó n bằng 1-12 và trong đó “aryl” là như được xác định trên đây.

“Heteroaryl” dùng để chỉ nhóm thơm hoá trị một có từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại oxy, nitơ, và lưu huỳnh trong vòng, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa. Các nhóm heteroaryl như vậy có thể có một vòng (ví dụ, pyridyl hoặc furyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ với điều kiện điểm gắn kết là qua nguyên tử vòng heteroaryl. Heteroaryl được ưu tiên bao gồm pyridyl, piridaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyrolyl, indolyl, quinoliny, isoquinoliny, xinoliny, quinazoliny, quinoxaliny, phtalazinyl, 1,2,3-benzotriazinyl, 1,2,4-benzotriazinyl, furanyl, thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,3,4-thiadazolyl, pyrazolyl benzofuranyl, và benzothienyl. Vòng heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc như được mô tả với aryl nêu trên.

“Heterocylyl,” “đị vòng” hoặc “đị vòng” dùng để chỉ nhóm vòng chưa bão hoà hoặc bão hoà hoàn toàn, ví dụ, một vòng có 3 đến 7 cạnh hoặc một vòng có 4 đến 7 cạnh; hai vòng có 7 đến 11 cạnh, hoặc hệ vòng ba nhân có 10 đến 15 cạnh, có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ trong vòng, tốt hơn là từ 1 đến 4 hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thế bậc bốn. Nhóm đị vòng có thể được gắn ở nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon của vòng hoặc hệ vòng và có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc như được mô tả với nhóm aryl nêu trên.

Các nhóm đị vòng một nhân được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrolidinyl, pyreryl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon, 1,3-dioxolan và tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl, triazinyl, và các nhóm tương tự.

Các nhóm đị vòng hai nhân được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, quinuclidinyl, quinolinyl, tetra-hydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, xinolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrolopyridyl, furopyridinyl (như furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl]hoặc furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (như 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl và các nhóm tương tự.

Các nhóm đị vòng ba nhân được lấy làm ví dụ bao gồm carbazolyl, benzydolyl, phenanthrolinyl, acridinyl, phenanthridinyl, xantenyl, và các nhóm tương tự.

Halogen nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom và iot. Tên gọi của “halo” (ví dụ, như được minh họa trong thuật ngữ haloalkyl) dùng để chỉ tất cả mức thay thế từ thay thế đơn đến thay thế perhalo (ví dụ, như được minh họa bằng metyl dưới dạng clometyl ( $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ), diclometyl ( $-\text{CHCl}_2$ ), triclometyl ( $-\text{CCl}_3$ )).

Thuật ngữ "vô định hình" khi được áp dụng với afoxolan trong bản mô tả này dùng để chỉ trạng thái rắn trong đó phân tử afoxolan có mặt ở dạng sắp xếp hỗn loạn và không tạo ra mạng tinh thể hoặc ô đơn vị khác biệt. Khi đưa vào nhiễu xạ tia X trên mẫu bột, afoxolan vô định hình không tạo ra đỉnh tinh thể đặc trưng bất kỳ.

Thuật ngữ "độ tinh khiết hóa học" dùng để chỉ tổng mức của sản phẩm mong muốn. Nếu hợp chất có mặt ở dạng đồng phân đối ảnh, "độ tinh khiết hóa học" khi được sử dụng trong bản mô tả này sẽ bao gồm cả dạng đồng phân đối ảnh để tính toán tổng mức của sản phẩm mong muốn. Nếu hợp chất có mặt ở dạng solvat, "độ tinh khiết hóa học" khi được sử dụng trong bản mô tả này sẽ bao gồm solvat để tính toán tổng mức của sản phẩm mong muốn. Các tạp chất có thể ở dạng, ví dụ, chất phản ứng xử lý, sản phẩm trung gian xử lý không mong muốn, sản phẩm thoái biến hoặc sản phẩm oxy hoá. Theo các phương án cụ thể, độ tinh khiết hóa học cao, tức là độ tinh khiết hóa học lớn hơn 90%, đặc biệt là trên 92,5%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% và bao gồm 100%. Độ tinh khiết có thể được đo bằng nhiều kỹ thuật, bao gồm phân tích HPLC.

Các thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” và “đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ phân tử không thể chồng lên ảnh phản xạ của nó và do đó là dạng quang hoạt trong đó chất đồng phân đối ảnh quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực theo một hướng và hợp chất ảnh phản xạ của nó quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực theo hướng đối diện.

Thuật ngữ “lượng dư chất đồng phân đối ảnh” hoặc “e.e.” khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ sự khác biệt giữa lượng của một chất đồng phân đối ảnh và lượng của một chất đồng phân đối ảnh khác có mặt trong hỗn hợp sản phẩm. Giá trị lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong mỗi ví dụ được đưa ra dưới đây chỉ ra một chỉ số về lượng tương đối của mỗi chất đồng phân đối ảnh. Giá trị này được định nghĩa là sự khác

biệt giữa tỷ lệ phần trăm tương đối với hai chất đồng phân đối ảnh. Do vậy, ví dụ, khi tỷ lệ phần trăm của chất đồng phân đối ảnh (S) của hợp chất theo sáng chế là 97,5% và tỷ lệ phần trăm đối với chất đồng phân đối ảnh (R) là 2,5%, thì lượng dư chất đồng phân đối ảnh đối với chất đồng phân đối ảnh (S) là 95%.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ tinh khiết bất đối” hoặc “độ tinh khiết đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ tỷ lệ phần trăm của vùng HPLC của chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo sáng chế so với vùng HPLC của hỗn hợp của cả hai chất đồng phân đối ảnh trong hỗn hợp đo được bằng HPLC bất đối, loại trừ các hợp chất hoặc các tạp chất khác. Ví dụ, độ tinh khiết bất đối của chất đồng phân đối ảnh (S) của afoxolan được tính toán bằng phương trình  $S/(S + R) \times 100\%$ , với S và R lần lượt là các vùng đỉnh của (S)-afoxolan và (R)-afoxolan, đo được bằng HPLC bất đối.

Thuật ngữ "tách" khi được sử dụng trong bản mô tả này, viện dẫn đến dạng trạng thái rắn của afoxolan theo sáng chế tương ứng với dạng trạng thái rắn của afoxolan được tách vật lý ra khỏi hỗn hợp phản ứng mà nó được tạo ra.

Thuật ngữ "chất đa hình không solvat" hoặc "dạng kết tinh không solvat" dùng để chỉ dạng kết tinh không có dung môi phân tử được liên kết trong mạng tinh thể. Tuy nhiên, các tinh thể có thể chứa lượng nhỏ solvat không được liên kết trong mạng tinh thể này.

Thuật ngữ "dạng đa hình", khi được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các cấu trúc tinh thể khác nhau (của dạng solvat hoặc không solvat) trong đó hợp chất có thể kết tinh.

Thuật ngữ “raxemic” hoặc “raxemat”, và các thuật ngữ tương tự khác dùng để chỉ chung các tỷ lệ phần trăm đẳng phân tử gam của hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất. Ví dụ, afoxolan là raxemat chứa lượng phân tử gam bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh (S)- và (R) của hợp chất.

Thuật ngữ "mềm" khi được sử dụng trong bản mô tả này có thể được sử dụng



dưới dạng danh từ để mô tả một hoặc nhiều tinh thể của tinh thể hợp chất (ví dụ, afoxolan raxemic) được sử dụng để tạo ra sự kết tinh của hợp chất. Ví dụ, nếu muốn tạo ra tinh thể afoxolan (raxemic), tinh thể mầm được sử dụng để tăng cường quy trình kết tinh có thể là tinh thể của afoxolan raxemic. Thuật ngữ "mầm" hoặc "tạo mầm" cũng có thể được sử dụng dưới dạng động từ để mô tả hoạt động đưa một hoặc nhiều tinh thể của hợp chất vào môi trường (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, dung dịch, hỗn hợp, huyền phù, hoặc thể phân tán) nhờ đó tạo thành nhiều hơn tinh thể giống nhau của hợp chất (ví dụ, tạo thành hợp chất afoxolan raxemic).

Thuật ngữ hoặc "hydrat", "chất đa hình hydrat" hoặc "dạng kết tinh hydrat" dùng để chỉ dạng kết tinh của hợp chất có một hoặc nhiều phân tử nước được liên kết trong mạng tinh thể.

Thuật ngữ hoặc "solvat", "chất đa hình solvat" hoặc "dạng kết tinh solvat" dùng để chỉ dạng kết tinh của hợp chất có một hoặc nhiều phân tử dung môi được liên kết trong mạng tinh thể.

#### Chất đồng phân lập thể và dạng đa hình

Như nêu trên, người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hợp chất nhất định có thể tồn tại và được tách dưới dạng quang hoạt và raxemic. Hợp chất có một hoặc nhiều tâm bất đối, như hoạt chất isoxazolin theo sáng chế, có thể có mặt dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang duy nhất hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang. Tâm bất đối trong phân tử có thể bao gồm nguyên tử lưu huỳnh. Ví dụ, đã biết trong lĩnh vực này hợp chất sulfoxit có thể là dạng quang hoạt và có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất hoặc hỗn hợp raxemic. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm các tâm bất đối khác ngoài nguyên tử cacbon bất đối trong vòng isoxazolin, dẫn đến việc thu được lượng chất đồng phân quang hoạt theo lý thuyết. Trong đó hợp chất trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm n tâm bất đối, các hợp chất có thể chứa lên đến 2<sup>n</sup> chất đồng phân dị cấu quang học. Sáng chế này bao hàm các chất đồng

phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang cụ thể của mỗi hợp chất cũng như hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo sáng chế mà có các đặc tính hữu ích được đề cập trong bản mô tả này.

Các hợp chất trong chế phẩm theo sáng chế cũng có thể có mặt ở dạng chất rắn khác nhau như dạng kết tinh khác nhau hoặc dạng chất rắn vô định hình. Sáng chế này bao hàm dạng kết tinh khác nhau cũng như dạng vô định hình của hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất trong chế phẩm theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng hydrat hoặc solvat, trong đó lượng theo hệ số tỷ lệ nhất định của nước hoặc dung môi được đi liền với phân tử ở dạng kết tinh. Chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm hydrat và solvat của hoạt chất.

Theo một phương án, sáng chế này bao hàm dạng tinh thể rắn đã được solvat hóa của hợp chất isoxazolin có công thức (I) với dung môi thơm. Theo phương án cụ thể, sáng chế này bao hàm dạng tinh thể rắn đã được solvat hóa của (S)-afoxolan với dung môi thơm. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan. Như nêu trên, sự kết tinh của chất đồng phân đối ảnh (S) của afoxolan từ hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh (S)- và (R) của afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) thu được từ phản ứng giữa hợp chất (IIA-1) và hydroxylamin với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-13-1) đã bất ngờ tạo ra tinh thể của sản phẩm và làm giàu chất đồng phân đối ảnh (S) mong muốn. Tùy thuộc vào mục đích dự định của dạng trạng thái rắn của afoxolan, việc cân nhắc xử lý có thể ưu ái lựa chọn dạng trạng thái rắn cụ thể hoặc dạng kết hợp cụ thể của các dạng trạng thái rắn như vậy. Việc sử dụng dạng kết tinh đã được solvat hóa, như dạng toluen solvat tinh thể, thay vì dạng không được solvat hóa trong chế phẩm có thể bỏ qua được bước xử lý, tức là bước khử solvat hóa, cho các quy trình này mà sẽ được xử lý bằng cách khử solvat hóa dạng kết tinh đã được solvat hóa. E. Shefter và T. Higuchi đã đo tốc độ hòa tan tương đối của một vài dạng tinh thể đã được solvat hóa và dạng không được solvat hóa của được phẩm quan trọng, *J. Pharm. Sci.*, 52 (8), (1963), 781-91.

Đã phát hiện ra toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan chứa hai phân tử của hợp

chất và hai phân tử của toluen như được thể hiện trong Fig. 9 và mô tả trong Ví dụ 12. Toluene solvat của (S)-afoxolan có thể được điều chế bằng cách kết tinh (S)-afoxolan từ toluen tinh khiết hoặc từ hỗn hợp dung môi chứa toluen (ví dụ, xyclohexan/toluene) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bao gồm các quy trình được mô tả trong các Ví dụ 7, 8 và 12. Sự kết tinh cũng có thể được thực hiện bằng cách hoà tan (S)-afoxolan hoặc mẫu chứa afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) trong toluen hoặc hỗn hợp dung môi chứa toluen ở nồng độ mà là huyền phù ở nhiệt độ mà tại đó hợp chất sẽ được kết tinh (ví dụ, nhiệt độ xung quanh hoặc thấp hơn) và dung dịch ở nhiệt độ tăng và sau đó làm nguội từ từ đến nhiệt độ đích để tạo ra sự kết tinh (S)-afoxolan toluen solvat mong muốn.

Theo một phương án, (S)-afoxolan được hoà tan trong toluen (tuỳ ý với sự có mặt của dung môi thứ hai) ở nhiệt độ tăng và sau đó được làm nguội để tạo ra sự kết tinh. Theo phương án khác, (S)-afoxolan được hoà tan trong toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen, bằng cách làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến điểm sôi của dung môi. Theo phương án khác, (S)-afoxolan được hoà tan trong toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen, bằng cách làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến khoảng 100°C. Tốt hơn là, (S)-afoxolan được hoà tan trong toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen, bằng cách làm nóng hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến khoảng 80°C, từ 50°C đến khoảng 80°C, từ 40°C đến khoảng 70°C hoặc từ 50°C đến khoảng 70°C. Theo phương án khác, hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến khoảng 65°C hoặc nằm trong khoảng từ 50°C đến khoảng 60°C. Theo phương án khác, hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến khoảng 50°C.

Khi hỗn hợp chứa (S)-afoxolan trong toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen ở trong dung dịch, toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan thu được bằng cách làm nguội từ từ hỗn hợp. Theo một phương án, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 30°C hoặc nhỏ hơn khoảng 20°C. Theo các phương án khác, hỗn hợp được làm nguội từ từ đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 15°C hoặc nhỏ hơn khoảng 10°C. Theo phương án khác nữa, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 5°C.

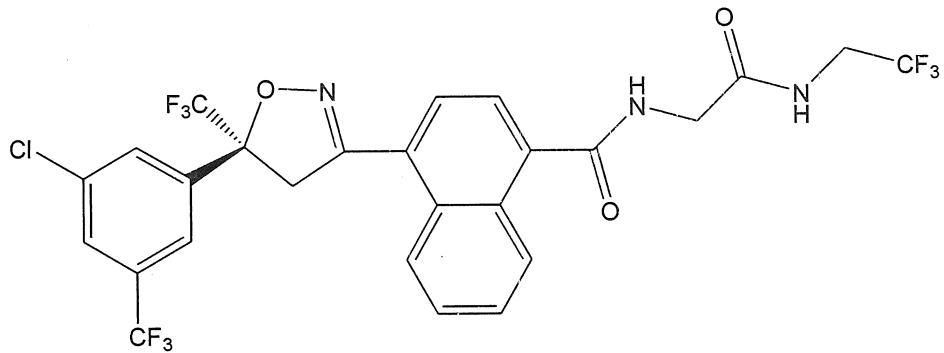
Khi sự kết tinh được thực hiện với sự có mặt của dung môi thứ hai, tỷ lệ giữa toluen và dung môi thứ hai có thể nằm trong khoảng từ 20:80 đến khoảng 99:1 giữa toluen và dung môi thứ hai theo thể tích. Theo các phương án khác, tỷ lệ theo thể tích giữa toluen và dung môi thứ hai có thể nằm trong khoảng từ 30:70 đến khoảng 99:1, từ 40:60 đến khoảng 99:1 hoặc từ 50:50 đến khoảng 99:1. Theo các phương án khác, tỷ lệ giữa toluen và dung môi thứ hai có thể nằm trong khoảng từ 40:60 đến khoảng 90:10, nằm trong khoảng từ 50:50 đến khoảng 90:10 hoặc nằm trong khoảng từ 50:50 đến khoảng 80:20. Theo các phương án khác, tỷ lệ này có thể nằm trong khoảng từ 40:60 đến khoảng 80:20, từ khoảng 50:50 đến khoảng 75:25, toluen và dung môi thứ hai, theo thể tích. Theo một phương án, dung môi thứ hai sẽ là dung môi béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pentan, hexan, heptan, octan, xyclopentan, xyclohexan, và các dung môi tương tự.

Theo một số phương án, toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có thể được điều chế bằng cách hoà tan hợp chất trong toluen hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm toluen, và bổ sung dung môi này vào hỗn hợp trong đó (S)-afoxolan có khả năng hoà tan thấp (ví dụ, kháng dung môi). Theo một phương án, sự kết tinh của toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có thể được tạo ra bằng cách bổ sung dung môi béo như các dung môi được mô tả trên đây.

Khi toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan được tạo ra, nó có thể được tách bằng phương pháp lọc hoặc các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này (ví dụ, ly tâm) và được làm khô, tùy ý trong chân không, để loại bỏ dung môi dư.

Nguồn (S)-afoxolan để kết tinh có thể là dạng rắn khác của (S)-afoxolan (ví dụ, dạng vô định hình hoặc dạng kết tinh khác) hoặc dung dịch chứa (S)-afoxolan trong dung môi khác như trong Ví dụ 7 và 8. Các phương pháp kết tinh khác đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan (cấu trúc được thể hiện dưới đây),



khác biệt ở chỗ, phép đo nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (XRPD) và/hoặc phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được mô tả trong Ví dụ 12.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được biểu diễn theo độ 2-teta ( $2\theta$ )  $\pm$  0,2 được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây và Fig. 8 như được xác định bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 12.

Bảng 2

	<b>Góc</b>
	<b>2-Teta °</b>
1	4,859
2	8,516
3	8,823
4	9,735
5	10,778
6	11,644
7	12,161
8	12,746
9	14,591
10	15,136
11	16,694
12	16,999
13	17,616
14	18,411
15	18,838
16	19,540
17	19,894
18	20,937
19	21,484
20	21,859
21	22,236
22	22,985
23	23,431
24	24,540
25	25,291

26	25,643
27	26,359
28	27,143
29	28,472
30	29,223
31	29,776
32	30,638
33	32,865
34	33,120
35	33,782
36	34,529
37	37,046
38	38,405
39	39,648

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được biểu diễn theo độ 2-teta ( $2\theta$ )  $\pm$  0,2 được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây và Fig. 8 như được xác định bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 12.

Bảng 3

	<b>Góc</b>
	<b>2-Teta °</b>
1	4,859
2	22,236
3	18,838
4	8,516
5	25,643
6	25,291
7	21,859
8	18,411
9	19,894
10	12,746
11	23,431
12	16,999
13	10,778
14	14,591
15	27,143
16	12,161
17	17,616
18	15,136
19	9,735
20	11,644

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được biểu diễn theo độ 2-teta ( $2\theta$ )  $\pm$  0,2 được thể hiện



trong Bảng 4 dưới đây và Fig. 8 như được xác định bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 12.

Bảng 4

	Góc
	2-Teta °
1	4,859
2	22,236
3	18,838
4	8,516
5	25,643
6	25,291
7	21,859
8	18,411
9	19,894
10	12,746

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có ít nhất bảy đỉnh đặc trưng được biểu diễn theo độ 2-teta ( $2\theta$ )  $\pm 0,2$  ở một hoặc nhiều vị trí được thể hiện trong Bảng 2, Bảng 3 hoặc Bảng 4 nêu trên và Fig. 8 như được xác định bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 12.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có ít nhất năm đỉnh đặc trưng được biểu diễn theo độ 2-teta ( $2\theta$ )  $\pm 0,2$  ở một hoặc nhiều vị trí được thể hiện trong Bảng 2, Bảng 3 hoặc Bảng 4 nêu trên và Fig. 8 như được xác định bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 12.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có ít nhất ba đỉnh đặc trưng được biểu diễn theo độ 2-teta ( $2\theta$ )  $\pm 0,2$  ở một hoặc nhiều vị trí

được thể hiện trong Bảng 2, Bảng 3 hoặc Bảng 4 nêu trên và Fig. 8 như được xác định bằng phương pháp mô tả trong Ví dụ 12.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có nhiệt độ thu nhiệt nằm trong khoảng từ 70°C và khoảng 90°C như được mô tả trong Ví dụ 12 và được thể hiện trong Fig. 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có nhiệt độ thu nhiệt nằm trong khoảng từ 75°C đến khoảng 90°C như được mô tả trong Ví dụ 12 và được thể hiện trong Fig. 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có nhiệt độ thu nhiệt nằm trong khoảng từ 80°C đến khoảng 90°C như được mô tả trong Ví dụ 12 và được thể hiện trong Fig. 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có nhiệt độ thu nhiệt nằm trong khoảng từ 83°C đến khoảng 87°C như được mô tả trong Ví dụ 12 và được thể hiện trong Fig. 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có nhiệt độ thu nhiệt khoảng 85°C như được mô tả trong Ví dụ 12 và được thể hiện trong Fig. 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan có nhiệt độ thu nhiệt khoảng 84,7°C như được mô tả trong Ví dụ 12 và được thể hiện trong Fig. 7.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan, trong đó ít nhất 90% dạng rắn là dạng toluen solvat tinh thể.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan, trong đó ít nhất 80% dạng rắn là dạng toluen solvat tinh thể.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan, trong đó ít nhất 70% dạng rắn là dạng toluen solvat tinh thể.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan, trong đó ít nhất 60% dạng rắn là dạng toluen solvat tinh thể.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm trừ dịch hại và diệt ký sinh trùng chứa dạng toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan riêng rẽ, hoặc kết hợp với các hoạt chất khác, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng nông dụng hoặc dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm trừ dịch hại và diệt ký sinh trùng chứa toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan riêng rẽ, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, và chất mang hoặc chất pha loãng nông dụng hoặc dược dụng, trong đó ít nhất 80% dạng rắn chứa (S)-afoxolan là dạng toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm trừ dịch hại và diệt ký sinh trùng chứa toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan riêng rẽ, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, và chất mang hoặc chất pha loãng nông dụng hoặc dược dụng, trong đó ít nhất 70% dạng rắn chứa (S)-afoxolan là dạng toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm trừ dịch hại và diệt ký sinh trùng chứa toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan riêng rẽ, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, và chất mang hoặc chất pha loãng nông dụng hoặc dược dụng, trong đó ít nhất 60% dạng rắn chứa (S)-afoxolan là dạng toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan.

### Muối

Sáng chế cũng dự định bao hàm các muối axit hoặc bazơ, khi thích hợp, của hợp chất theo sáng chế được đề xuất trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "axit" dự tính tất cả các axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng. Axit vô cơ bao gồm các axit khoáng như axit hydrohalic như axit bromhydric và axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit nitric. Axit hữu cơ bao gồm tất cả các axit carboxylic, axit dicarboxylic, axit tricarboxylic và axit béo được dụng béo, vòng béo và thơm. Theo một phương án về các axit, axit là axit  $C_1$ - $C_{20}$  carboxylic béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hoà hoặc chưa bão hoà, tuỳ ý được thế bằng halogen hoặc bằng nhóm hydroxyl, hoặc axit  $C_6$ - $C_{12}$  carboxylic thơm. Ví dụ về các axit như vậy là axit cacbonic, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit isopropionic, axit valeric, axit  $\alpha$ -hydroxy như axit glycolic và axit lactic, axit cloaxetic, axit benzoic, axit metan sulfonic, và axit salixylic. Ví dụ về axit dicarboxylic bao gồm axit oxalic, axit malic, axit succinic, axit tartaric, axit fumaric, và axit maleic. Ví dụ về axit tricarboxylic là axit citric. Axit béo bao gồm tất cả các axit carboxylic được dụng bão hoà hoặc chưa bão hoà béo hoặc thơm có 4 đến 24 nguyên tử cacbon. Ví dụ về axit béo bao gồm axit butyric, axit isobutyric, axit sec-butyric, axit lauric, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, và axit phenylsteric. Các axit khác bao gồm axit gluconic, axit glycoheptonic và axit lactobionic.

Thuật ngữ "bazơ" dự tính bao hàm tất cả các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ được dụng, bao gồm hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. Các muối được tạo thành từ các bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối lithi, natri, kali, magie hoặc canxi. Các muối được tạo thành từ bazơ hữu cơ bao gồm muối hydrocacbon và amin dị vòng thông thường, bao gồm, ví dụ, các muối amoni ( $NH_4^+$ ), các muối alkyl- và dialkylamoni, và các muối của amin vòng như các muối morpholin và piperidin.

#### Chế phẩm dùng trong thú y

Hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) và chế phẩm chứa hợp chất này là hữu ích để ngăn ngừa và điều trị nhiễm ký sinh trùng/nhiễm khuẩn ở động vật. Chế phẩm theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất isoxazolin có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và các tá được

không có hoạt tính tùy ý khác và tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung. Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm diệt ký sinh trùng dùng trong thú y theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu của isoxazolin có công thức IA như được mô tả trên đây được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ . Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất chế phẩm diệt ký sinh trùng dùng trong thú y bao gồm afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) như được mô tả trên đây.

Chế phẩm có thể là nhiều dạng rắn và lỏng khác nhau thích hợp cho nhiều ứng dụng khác nhau hoặc dùng cho động vật. Ví dụ, chế phẩm dùng trong thú y chứa hợp chất theo sáng chế có thể là dạng chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, dùng bằng cách tiêm, bao gồm dùng dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và dùng khu trú (ví dụ, chấm lên hoặc rót lên). Chế phẩm được dự định để được dùng cho động vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật có vú, chim và cá. Ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người, gia súc, cừu, dê, lạc đà, an-pa-ca, lợn, ngựa, lừa, chó, mèo và các vật nuôi khác hoặc động vật có vú nuôi trong nhà. Ví dụ về chim bao gồm gà tây, gà giò, đà điểu và các vật nuôi khác hoặc chim nuôi trong nhà. Việc sử dụng hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) để bảo vệ động vật bầu bạn, như chó và mèo, và vật nuôi, như gia súc và cừu, tránh khỏi loài ngoại ký sinh là đặc biệt hữu ích.

#### Chế phẩm dùng trong nông nghiệp

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng trong nông nghiệp chứa hợp chất có công thức (I), công thức IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), bao gồm (S)-afoxolan. Chế phẩm có thể được dùng để chống lại các vật gây hại gây tổn hại thực vật, vật liệu nhân giống cây trồng và cây trồng, hoặc vật liệu có nguồn gốc từ gỗ. Theo sáng chế này, hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) có thể được chuyển hoá thành chế phẩm thông thường, ví dụ, dung dịch, nhũ tương, huyền phù, bột mịn để rắc khô, bột, bột nhão, hạt và dung dịch phun trực tiếp. Dạng sử dụng tùy thuộc vào mục đích và phương pháp dùng cụ thể. Chế phẩm và phương pháp

dùng được chọn để đảm bảo trong mỗi trường hợp hợp chất có công thức (I) theo sáng chế này được phân bố tốt và đồng đều.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng trong nông nghiệp để chống lại các loài gây hại động vật như vậy, chứa lượng như vậy của ít nhất một hợp chất có công thức (I), công thức IA trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$  được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), bao gồm (S)-afoxolan, hoặc các muối nông dụng của chúng, và ít nhất một chất mang lỏng và/hoặc rắn nông dụng có tác động trừ dịch hại và, nếu muốn, ít nhất một chất hoạt động bề mặt. Chế phẩm như vậy có thể chứa một hoạt chất duy nhất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hoặc muối của nó, hoặc hỗn hợp chứa một vài hoạt chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hoặc các muối của chúng, theo sáng chế này.

Chế phẩm được điều chế theo cách đã biết (xem, ví dụ, để xem xét US 3,060,084, EP-A 707 445 (đối với dạng cô đặc lỏng), Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 and et seq. WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 and Mollet, H., Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Germany), 2001, 2. D. A. Knowles, Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8, tất cả nội dung của chúng được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn), ví dụ, bằng cách độn hoạt chất bằng chất bổ trợ thích hợp cho chế phẩm chứa các hóa chất nông dụng như dung môi và/hoặc chất mang, nếu muốn, chất nhũ hóa, chất hoạt động bề mặt và chất phân tán, chất bảo quản, chất chống tạo bọt, chất chống đông, cho chế phẩm xử lý hạt, cũng tùy ý cả chất tạo màu và/hoặc chất kết dính và/hoặc chất tạo gel.

Sử dụng và phương pháp dùng trong thú y

Như nêu trên, hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) chống lại hữu hiệu loài ngoại ký sinh và có thể được dùng để xử lý và ngăn ngừa nhiễm ký sinh trùng trong hoặc trên động vật. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp xử lý hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm ngoại ký sinh trong hoặc trên động vật (ví dụ, động vật có vú hoặc chim) bao gồm bước cho động vật dùng lượng hữu hiệu có tác dụng diệt ngoại ký sinh của hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hoặc các muối dược dụng của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất này. Theo phương án khác, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho động vật dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức IA trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$  được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho động vật dùng lượng hữu hiệu của afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án khác, khi hợp chất có công thức (I) hoặc IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), bao gồm (S)-afoxolan, được dùng kết hợp với hợp chất khác có hoạt tính chống lại loài nội ký sinh, sáng chế đề xuất phương pháp xử lý hoặc ngăn ngừa nhiễm nội ký sinh và lây nhiễm ngoại ký sinh trong và trên động vật. Phương pháp này bao gồm bước cho động vật dùng chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), IA hoặc afoxolan được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) kết hợp với lượng hữu hiệu của ít nhất hoạt chất thứ hai, hoặc các muối dược dụng của chúng.

Động vật có vú có thể được xử lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người, mèo, chó, gia súc, gà, bò, bò rừng, nai, dê, ngựa, lạc đà, lạc đà, lợn, cừu và bò Tây Tạng. Theo một phương án theo sáng chế, động vật có vú được xử lý là người, mèo hoặc chó.

Theo một phương án theo sáng chế, chế phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I) hoặc IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) kết hợp với hợp chất bổ sung có hoạt tính chống lại loài nội ký sinh chống lại hữu hiệu loài nội ký sinh kháng hoạt chất chứa nhóm lacton vòng lớn. Theo một phương án, các hợp chất và chế phẩm

theo sáng chế hữu hiệu để phòng trừ *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* và *Trichostrongylus colubriformis* ở động vật có vú hoặc chim.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm ký sinh trùng và/giờoặc nhiễm khuẩn ở động vật, bao gồm bước cho động vật cần điều trị bệnh này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), bao gồm (S)-afoxolan, kết hợp với lượng hữu hiệu của chất kích hoạt thụ thể GABA của động vật không xương sống, bao gồm avermectin hoặc milbemyxin. Avermectin có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abamectin, dimadectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, và selamectin. Hợp chất milbemyxin có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin oxime, moxitctin và nemadectin. Sáng chế cũng bao gồm dẫn xuất 5-oxo và 5-oxim của avermectin và milbemyxin này.

Theo một phương án để xử lý chống lại loài ngoại ký sinh, loài ngoại ký sinh thuộc giống *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Demacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes*, và *Felicola*. Loài ngoại ký sinh được xử lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bọ chét, bọ ve, veбет, muỗi, ruồi, chấy, đom đóm và các dạng kết hợp của chúng. Ví dụ cụ thể về loài ngoại ký sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bọ chét mèo và chó (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp.* và các loài tương tự), bọ ve (*Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Demacentor spp.*, *Amblyomma spp.* và các loài tương tự), và veбет (*Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.* và các loài tương tự), chấy (*Trichodectes spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Linognathus spp.*, và các loài tương tự), muỗi (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.*, và các loài tương tự) và ruồi (*Haematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, và các loài tương tự). Theo phương án khác nữa để xử lý chống lại loài ngoại ký sinh, loài ngoại ký sinh là bọ chét và/giờoặc bọ ve.

Ví dụ khác nữa về loài ngoại ký sinh có thể được phòng trừ bằng hợp chất có



công thức (I) và IA được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bọ ve *Rhipicephalus microplus* (bọ ve gia súc), *Rhipicephalus decoloratus* và *Rhipicephalus annulatus*; bệnh giòi như *Dermatobia hominis* và *Cochliomyia hominivorax* (nhặng xanh lá cây); bệnh giòi ở cừu như *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (được gọi là bệnh giòi ở Úc, New Zealand và Nam Phi). Ruồi thực sự, tức là các con trưởng thành từ ký sinh trùng, như *Haematobia irritans* (ruồi sừng); chấy như *Linognathus vitulorum*, v. v...; và ve bét như *Sarcoptes scabiei* và *Psoroptes ovis*. Danh sách nêu trên là không đầy đủ và các loài ngoại ký sinh khác là đã biết trong lĩnh vực này có hại cho động vật và người. Các loài này bao gồm, ví dụ, ấu trùng hai cánh di cư.

Theo một phương án, khi được dùng với hợp chất khác có hoạt tính chống lại loài nội ký sinh, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng để xử lý hoặc ngăn ngừa nhiễm nội ký sinh của các loài ký sinh sau: *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, và các dạng kết hợp của chúng. Theo phương án khác theo sáng chế, loài ký sinh trùng là *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus*, *Dirofilaria immitis*, và các dạng kết hợp của chúng.

#### Sử dụng và phương pháp dùng không phải trong lĩnh vực thú y

Do hoạt tính rất tốt, hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S), và cụ thể là hợp chất có công thức IA trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , bao gồm (S)-afoxolan, có thể được dùng để phòng trừ các vật gây hại gây hại cho cây trồng, thực vật và vật liệu được làm từ gỗ. Do đó, sáng chế này cũng đề xuất

phương pháp phòng trừ các vật gây hại động vật, phương pháp này bao gồm bước xử lý các vật gây hại, nguồn thức ăn của chúng, ở nơi cư trú của chúng hoặc đất nhân giống chúng hoặc cây trồng, vật liệu nhân giống cây trồng (như hạt), đất, khu vực, vật liệu hoặc môi trường có vật gây hại đang sinh trưởng hoặc có thể sinh trưởng, hoặc vật liệu, cây trồng, vật liệu nhân giống cây trồng (như hạt), đất trồng, các bề mặt hoặc không gian được bảo vệ tránh khỏi sự tấn công hoặc lây nhiễm từ loài gây hại bằng lượng hữu hiệu có tác dụng trừ dịch hại của hợp chất có công thức (I), công thức IA trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , bao gồm (S)-afoxolan, hoặc các muối của chúng, hoặc chế phẩm chứa hợp chất này.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế dùng để bảo vệ vật liệu nhân giống cây trồng (như hạt) và cây trồng phát triển từ đó tránh khỏi sự tấn công hoặc lây nhiễm từ loài gây hại và bao gồm bước xử lý vật liệu nhân giống cây trồng (như hạt) với lượng hữu hiệu có tác dụng trừ dịch hại của hợp chất có công thức (I), công thức IA trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , bao gồm (S)-afoxolan, hoặc các muối nông dụng của chúng như được xác định trên đây, hoặc với lượng hữu hiệu có tác dụng trừ dịch hại của chế phẩm dùng trong nông nghiệp như được xác định trên đây và dưới đây. Phương pháp theo sáng chế không chỉ giới hạn ở việc bảo vệ "nền" (cây trồng, vật liệu nhân giống cây trồng, vật liệu đất v.v.) đã được xử lý theo sáng chế, mà còn có tác dụng ngăn ngừa, do đó, ví dụ, bảo vệ cây trồng phát triển từ vật liệu nhân giống cây trồng (như hạt) đã được xử lý, chính cây trồng không được xử lý.

Theo một phương án theo sáng chế mô tả các ứng dụng trong nông nghiệp, "các vật gây hại động vật" dùng để chỉ động vật chân đốt và giun tròn, tốt hơn nữa là các côn trùng có hại, động vật họ nhện và giun tròn, và còn tốt hơn nữa là côn trùng, ve bét và giun tròn.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả tiếp bằng các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế sau đây để minh họa thêm sáng chế, và không được dự định, cũng như không được hiểu là, giới hạn phạm vi của sáng chế.

Tất cả các nhiệt độ được đưa ra là độ C; nhiệt độ trong phòng nghĩa là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C. Chất phản ứng được mua từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo các phương pháp trong tài liệu. Độ tinh khiết bất đối được xác định bằng phân tích HPLC bằng cách sử dụng cột bất đối. Liên quan đến thể tích của dung môi hoặc chất phản ứng là dựa trên cơ sở thể tích của nguyên liệu ban đầu bằng cách sử dụng tỷ trọng bằng 1g/ml.

Bn = benzyl

DCM = diclometan

DMF = dimetylformamit

ACN = axetonitril

eq = đương lượng phân tử gam

HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao

PE = ete dầu mỏ

Red-Al = natri bis(2-metoxietoxy)nhôm hydrua

rt = nhiệt độ trong phòng

TEA = trietylamin

THF = tetrahydrofuran

min. = phút

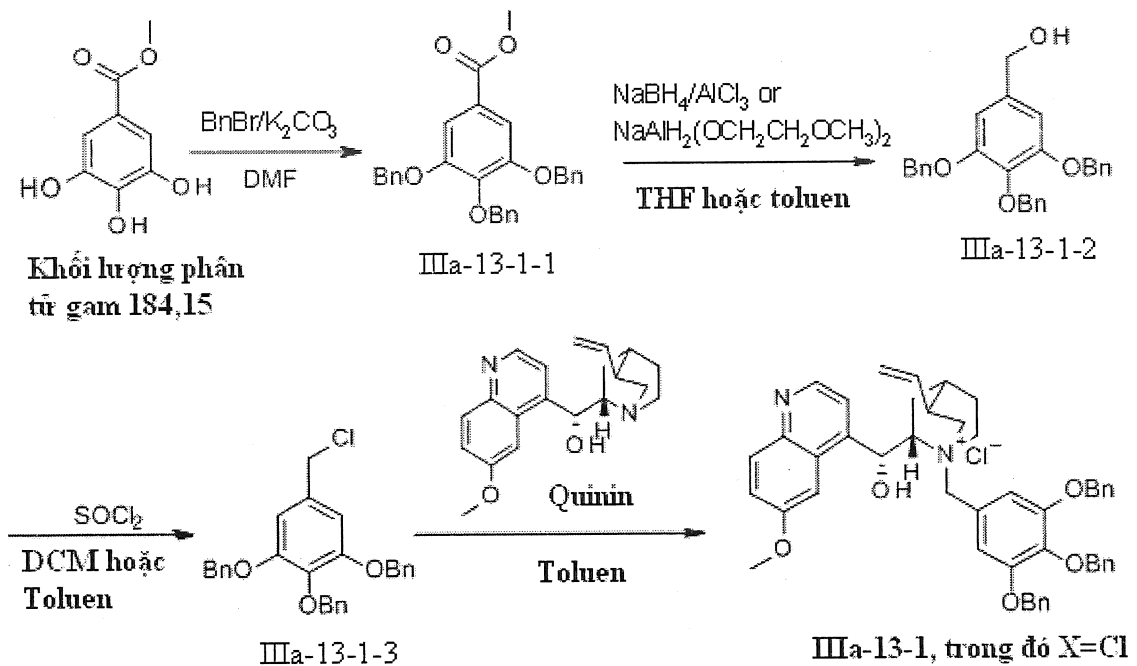
h = giờ

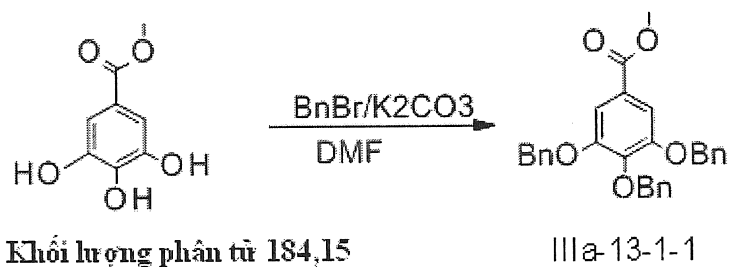
vol = thể tích của dung môi tính theo thể tích của nguyên liệu ban đầu, được tính toán với tỷ trọng bằng 1 gam/mililit.

Ví dụ 1: Điều chế chất xúc tác

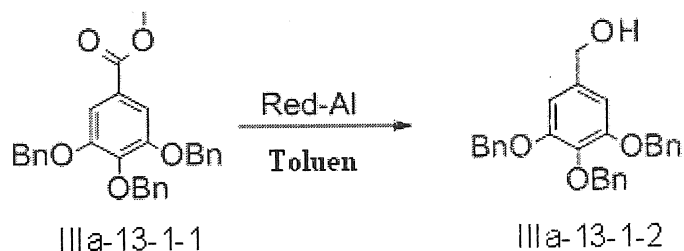
Chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-13-1a) được điều chế theo một phương án được thể hiện trong Sơ đồ 2 dưới đây:

Sơ đồ 2



**Bước 1: Tổng hợp IIIa-13-1-1**

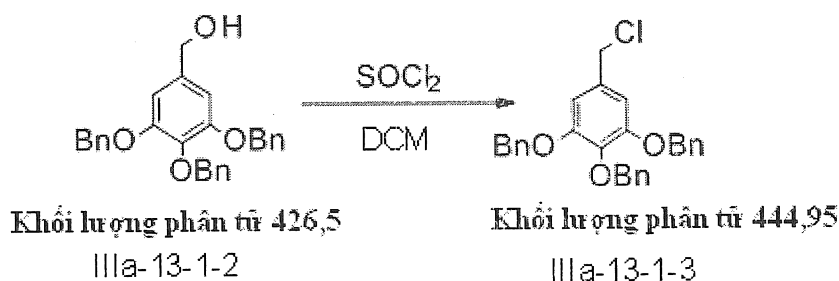
1. Nạp dimetylformamit (DMF, 7,0 L, 10 thể tích) vào bình cầu 4 cổ dung tích 20 lít.
2. Nạp nguyên liệu ban đầu (700,0g, 1,0 đương lượng) vào bình cầu.
3. Nạp  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2622,9 g, 5,0 đương lượng) vào bình cầu.
4. BnBr (2250,3 g, 3,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở 0~20°C.
5. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 60±5°C.
6. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở 60±5°C.
7. Phản ứng được kiểm tra cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu ≤ 0,5%.
8. Rót hỗn hợp phản ứng vào 25,0 L nước đá.
9. Khuấy trong 2 giờ ở 20±5°C.
10. Lọc sản phẩm (rắn) và rửa bánh lọc bằng 5,0 L nước.
11. Làm khô sản phẩm trong chân không ở 60°C.
12. Sau khi làm khô, thu được 1500 g sản phẩm. Độ tinh khiết của sản phẩm theo HPLC là 99,0% và hiệu suất là 88,0%.

**Bước 2: Tổng hợp IIIa-13-1-2**

- 1) Nạp vào toluen (21,0 L, 10 thể tích) vào bình phản ứng dung tích 50 L.
- 2) Nạp IIIa-13-1-1 (2045 g, 1,0 đương lượng) vào bình phản ứng.
- 3) Làm lạnh hỗn hợp đến 0~10°C.
- 4) Natri bis(2-metoxietoxy)nhôm hydrua (Red-Al, 3000g, 2,3 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở 0~10°C kết hợp khuấy.
- 5) Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 h ở 15-20°C.
- 6) Phản ứng được kiểm tra bằng HPLC cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu  $\leq 0,5\%$ .
- 7) Khi quá trình chuyển hoá hoàn thành ( $\leq 0,5\%$  nguyên liệu ban đầu) hỗn hợp phản ứng được rót vào 20,0 L NaOH 10% ở 10~20°C.
- 8) Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 h ở 10~15°C và sau đó được lọc qua tầng đất tảo silic (ví dụ, Xelit).
- 9) Bánh lọc được rửa bằng 10,0 L etyl axetat và phần rửa được gom lại với phần lọc.
- 10) Phần dịch lọc pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (10 L) và nước muối (5,0 L) một lần mỗi loại.

- 11) Pha hữu cơ được cô đặc đến khoảng 2 thể tích.
- 12) Pha hữu cơ cô đặc sau đó được pha loãng bằng ete dầu mỏ (PE, 20L).
- 13) Pha hữu cơ pha loãng được cô lại đến khoảng 2 thể tích và sau đó được lọc.
- 14) Bánh lọc được rửa bằng 5,0 L PE và sau đó được làm khô trong chân không ở 30-40°C để tạo ra 1660 g IIIa-13-1-2 (hiệu suất 86,0%) với độ tinh khiết là 98,7%.

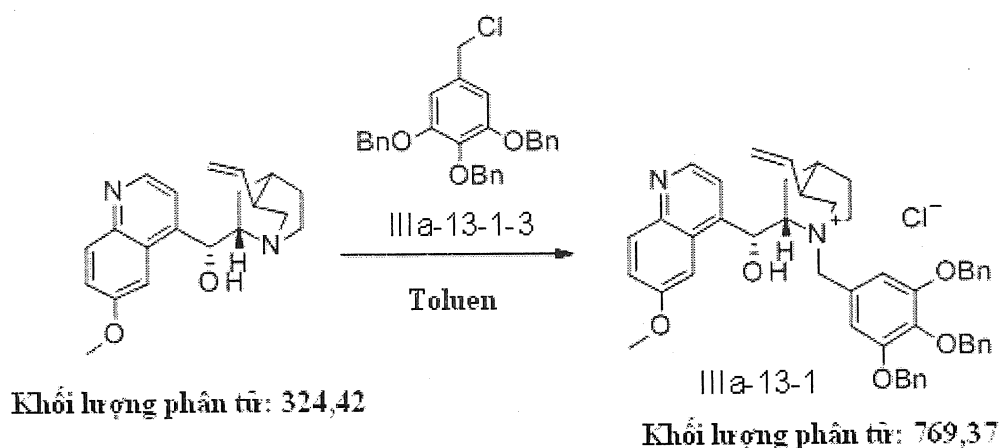
**Bước 3: Tổng hợp IIIa-13-1-3**



- 1) Nạp diclometan (DCM, 29,0 L, 10 thể tích) vào bình phản ứng dung tích 50 L.
- 2) Nạp IIIa-13-1-2 (2,9 kg, 1,0 đương lượng) vào bình phản ứng dung tích 50 L và làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0°C.
- 3) Nạp SOCl<sub>2</sub> (900 g, 1,1 đương lượng) vào bình phản ứng ở -5~0°C.
- 4) Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 h ở -5~5°C.
- 5) Mức độ phản ứng được kiểm tra bằng TLC cho đến khi hoàn thành.
- 6) Cô hỗn hợp đến 2 thể tích.
- 7) Pha loãng phân cặn bằng PE (20 L).
- 8) Cô lại hỗn hợp đến 2 thể tích.

- 9) Pha loãng phần cặn đã cô bằng PE (20 L).
- 10) Cô lại hỗn hợp đến 2 thể tích.
- 11) Lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng PE (5,0 L).
- 12) Làm khô bánh lọc trong chân không ở 30-40°C để thu được 2,9 kg sản phẩm (hiệu suất 93,0%).

**Bước 4: Tổng hợp IIIa-13-1**



- 1) Nạp vào toluen (15 L, 10 thể tích) vào bình cầu 4 cổ dung tích 50 L.
- 2) Nạp quinin (1500 g, 1,0 đương lượng) vào bình phản ứng.
- 3) Nạp IIIa-13-1-3 (2472 g, 1,2 đương lượng) vào bình phản ứng.
- 4) Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 h ở 60-65°C.
- 5) Phản ứng được kiểm tra bằng HPLC cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu  $\leq 2,0\%$ .
- 6) Khi phản ứng hoàn thành bằng HPLC, làm lạnh hỗn hợp đến 25~35°C.
- 7) Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bánh lọc bằng 10,0 L toluen.



8) Làm khô sản phẩm trong chân không ở 40~45°C để thu được sản phẩm mong muốn (2,4 kg, độ tinh khiết 94,9%, hiệu suất 67,5%).

Phổ NMR của proton và LCMS của sản phẩm phù hợp với cấu trúc của IIIa-13-1. Fig. 1 cho thấy phổ  $^1\text{H}$  NMR của sản phẩm trong DMSO- $d_6$  và Fig. 2 cho thấy LCMS của sản phẩm. Độ tinh khiết của sản phẩm bằng phân tích HPLC là 94,9% theo khu vực và độ tinh khiết bất đối bằng HPLC bất đối là 100% theo khu vực.

#### Ví dụ 2: Quy trình điều chế chất xúc tác chuyên pha bất đối IIIa-13-1 thay thế

Quy trình thay thế theo Sơ đồ 2 được sử dụng để điều chế chất xúc tác có công thức IIIa-13-

##### Bước 1: Tổng hợp IIIa-13-1-1

1. 3,4,5-trihydroxybenzoat (9,6 kg, 1,0 đương lượng) và DMF (76,8 lít) được nạp vào bình phản ứng ở 10-25°C.
2. Bình phản ứng được nạp  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25,1 kg, 3,5 đương lượng) ở cùng nhiệt độ.
3. Benzyl bromua (28,4 kg, 3,2 đương lượng) sau đó được bổ sung từ từ vào hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng 20-45°C và hỗn hợp được hóa già ở khoảng 60°C trong khoảng 4 giờ.
4. Phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy rằng  $\leq 1,0\%$  nguyên liệu ban đầu đã phản ứng.
5. Các chất rắn được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng DMF hai lần (1 thể tích).
6. Dung dịch đã lọc và rửa được bổ sung vào nước (115 lít) ở 5°C và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 5-15°C.

7. Hỗn hợp thu được được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước.
8. Chất rắn đã tách được làm khô trong 12 giờ trong chân không ở 45°C để thu được sản phẩm (22,6 kg dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ).
9. Trong quy trình thay thế này, IIIa-13-1-1 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ với độ tinh khiết là 99,4% ở hiệu suất 95,4%.

#### Bước 2: Tổng hợp IIIa-13-1-2

1. Tetrahydrofuran (177,6 lít) được nạp vào bình phản ứng và  $\text{AlCl}_3$  (6,5 kg, 1,0 đương lượng) được nạp ở 10-15°C.
2. Hỗn hợp thu được được nạp hợp chất IIIa-13-1 (22,2 kg, 1,0 đương lượng) và sau đó là  $\text{NaBH}_4$  (1,78 kg, 1,0 đương lượng) ở 10-25°C.
3. Hỗn hợp phản ứng thu được được hóa già trong 10 giờ ở 20-30°C và sau đó một lượng  $\text{NaBH}_4$  khác nữa được nạp (1,78 kg, 1,0 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy thêm trong 12 giờ.
4. 2 đương lượng khác nữa của  $\text{NaBH}_4$  được nạp kết hợp hóa già sau đó hỗn hợp phản ứng (12-14 giờ) ở thời gian mà tại đó phân tích HPLC cho thấy rằng vẫn còn  $\leq 2,5\%$  nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng.
5. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến khoảng 15°C và nước được bổ sung từ từ (55,5 lít).
6. Sau khi bổ sung nước, HCl 2 M được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp thu được được khuấy trong khoảng thời gian thích hợp ở 20°C.
7. Các lớp được để ổn định, lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết trở lại bằng etyl axetat.

8. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng 6%  $\text{NaHCO}_3$  và sau đó là nước muối 20%.
9. Lớp hữu cơ gom lại và phần rửa sau đó được cô đến khoảng 2,5 thể tích trong chân không ở 40-50°C và heptan được nạp (khoảng 67 lít).
10. Hỗn hợp được cô tiếp đến khoảng 3 thể tích trong chân không.
11. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng heptan.
12. Bánh lọc được làm khô trong chân không ở 35-45°C để thu được 20,1 kg IIIa-13-1-2 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ với hiệu suất là 97,5% và độ tinh khiết 96,5%.

Bước 3: Tổng hợp IIIa-13-1 mà không cần tách IIIa-13-1-3

1. Toluene (148 lít, 10 thể tích) và IIIa-13-1-2 (18,5 kg, 1,0 đương lượng) được nạp vào bình phản ứng và được làm nguội đến khoảng 15°C.
2.  $\text{SOCl}_2$  (5,27 kg, 1,03 đương lượng) được nạp và hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ.
3. Sau khi xác nhận phản ứng hoàn thành, nước (111 lít, 6 thể tích) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng.
4. Các lớp được để ổn định và lớp hữu cơ được tách.
5. Lớp hữu cơ sau đó được rửa bằng  $\text{NaHCO}_3$  (8%) và tiếp theo là  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (5%).
6. Lớp hữu cơ đã rửa sau đó được rửa hai lần bằng nước và sau đó bằng nước muối 20% hai lần.

7. Lốp hữu cơ đã rửa được bổ sung quinin (11,3 kg, 0,8 đương lượng) ở 15-25°C và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở 60°C, sau đó phân tích HPLC cho thấy vẫn còn  $\leq 5\%$  quinin chưa phản ứng.

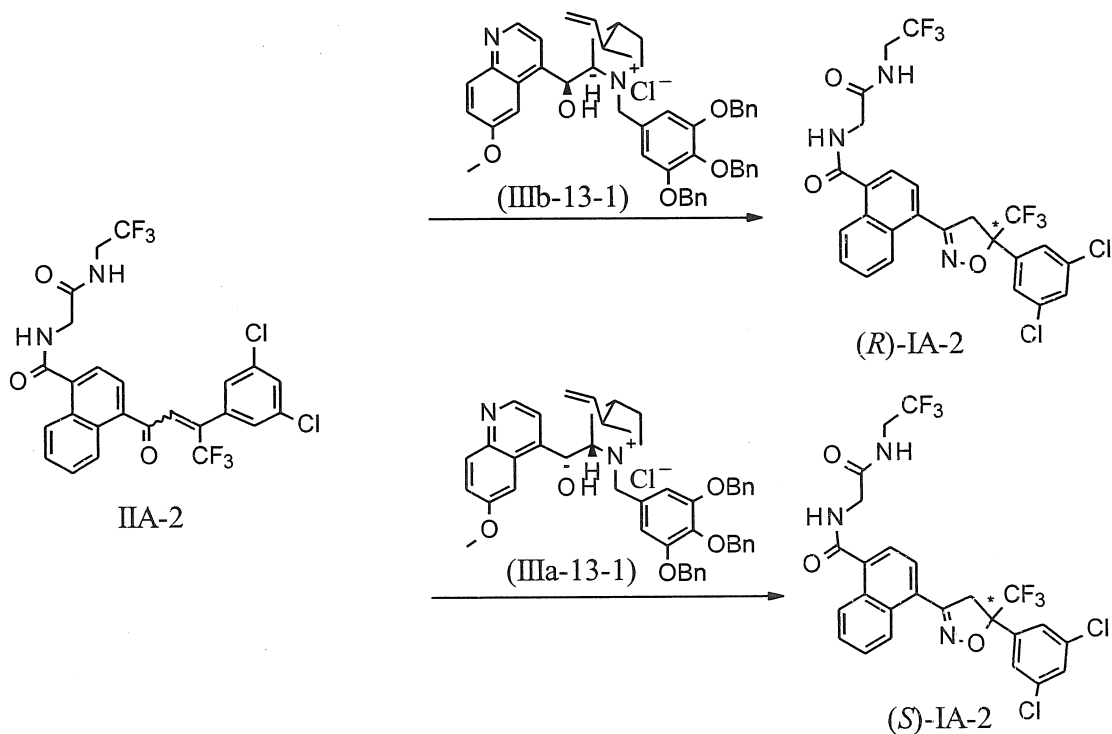
8. Hỗn hợp được làm nguội từ từ đến 10°C và sau đó được khuấy tiếp ở nhiệt độ này trong khoảng 2 giờ.

9. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng toluen hai lần và sau đó được làm khô trong chân không ở 40°C trong 12 giờ để thu được 20,1 kg IIIa-13-1 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ với hiệu suất là 79,4% và độ tinh khiết 96,6% bằng HPLC.

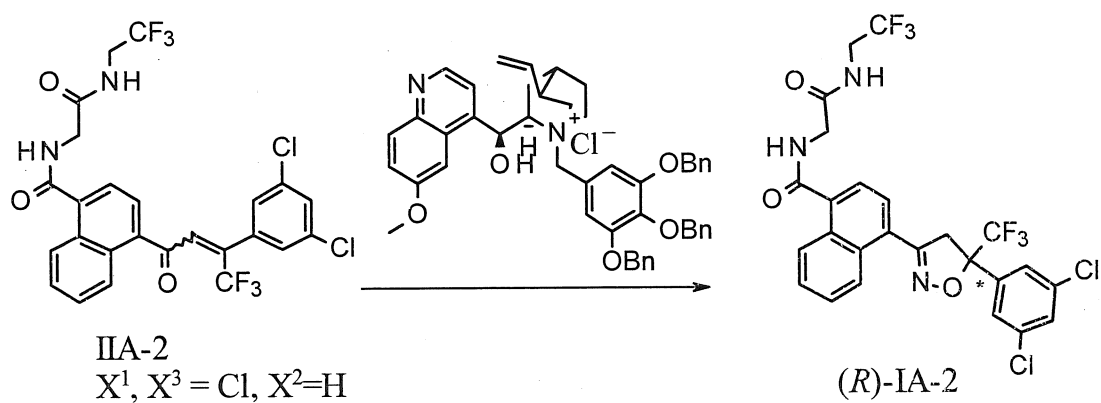
Phổ  $^1\text{H}$  NMR và LCMS của sản phẩm được phát hiện phù hợp với cấu trúc của sản phẩm mong muốn.

Hợp chất isoxazolin được làm giàu đồng phân đối ảnh có công thức (*R*)-IA và (*S*)-IA được điều chế lần lượt theo Ví dụ 3 và 4, như được thể hiện trong Sơ đồ 3 dưới đây. Hóa học lập thể ghi chú trong đề mục của hợp chất đề cập đến hướng của cacbon bậc bốn trong vòng isoxazolin, được thể hiện trong cấu trúc hóa học bởi các liên kết nêm hoặc không

## Sơ đồ 3



Ví dụ 3: Tổng hợp (R)-IA-2 trong đó cacbon bất đối trong vòng isoxazolin là dạng cấu hình (R)



1) Hợp chất có công thức (IIA-2) (45,0g, 1,0 đương lượng) và diclometan (DCM, 1,35 L, 30 thể tích) được đặt vào bình phản ứng dung tích 2 L và được khuấy cho đến khi chất rắn được hoà tan hoàn toàn.

- 2) Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C.
- 3) Chất xúc tác (IIIb-13-1) được bổ sung (1,8g, 3% mol) vào hỗn hợp.
- 4) Hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C.
- 5) Hydroxylamin (25,7g, 5,0 đương lượng, 50% trong nước) được bổ sung vào dung dịch chứa NaOH (18,7g, 6,0 đương lượng, trong 5 thể tích nước) trong bình phản ứng khác.
- 6) Dung dịch được khuấy trong 30 phút.
- 7) Dung dịch hydroxylamin và NaOH được bổ sung từng giọt vào bình phản ứng dung tích 2 L trong khoảng 4 giờ.
- 8) Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 h ở -10°C.
- 9) Quy trình phản ứng được kiểm tra bằng HPLC cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu  $\leq 1,0\%$ .
- 10) Khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được làm ấm đến 10°C.
- 11) 200mL nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút.
- 12) Pha nước và hữu cơ được tách và lớp hữu cơ được gom lại.
- 13) Lớp hữu cơ được rửa bằng 200mL  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  15%.
- 14) Pha nước và hữu cơ được tách và lớp hữu cơ được gom lại.
- 15) Lớp hữu cơ được rửa tiếp bằng 200mL nước muối và lớp hữu cơ được gom lại.
- 16) Lớp hữu cơ thu được được cô trong chân không ở 25~30°C đến khoảng 2

thể tích.

17) Toluen (450mL, 10 thể tích) được nạp vào bình và hỗn hợp được cô tiếp trong chân không ở 45~50°C đến khoảng 3 thể tích. Việc trao đổi dung môi thành toluen được lặp lại hai lần bằng cách sử dụng công đoạn này.

18) Sau khi trao đổi dung môi thành toluen, dung dịch được làm nóng đến 55-60°C.

19) Hỗn hợp được làm nguội đến 40°C hơn 1,5 giờ và được khuấy ở 40°C trong 3 giờ.

20) Hỗn hợp được làm nguội tiếp đến 25°C hơn 2 giờ và được khuấy ở 25°C trong 3 giờ.

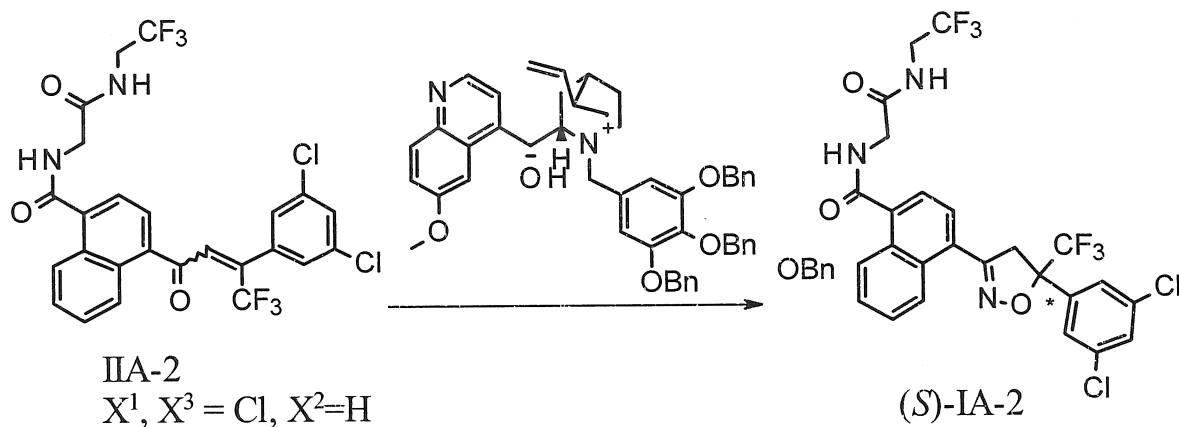
21) Hỗn hợp được làm nguội đến 5~10°C hơn 1 giờ và được khuấy ở 8°C trong 12 giờ.

22) Sau khi hóa già trong 12 giờ ở 8°C, chất rắn được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng toluen lạnh (90mL, 2 thể tích).

23) Chất rắn thu được được làm khô trong chân không ở 85~90°C trong 24 h để tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (24,0 g, độ tinh khiết bất đối 98,4%, độ tinh khiết hóa học 99,3%, hiệu suất 52,1%).

<sup>1</sup>H NMR và LCMS của sản phẩm phù hợp với cấu trúc của (*R*)-IA-2. Hơn nữa, độ tinh khiết bất đối của sản phẩm được kiểm tra bằng phương pháp HPLC bất đối sử dụng Chiralpak IA 4,6 x 150 mm, cột 5 mm với pha động *n*-hexan và isopropanol (90:10) ở nhiệt độ 30°C với mức phát hiện ở 240 nm. Tốc độ dòng là 1,0mL/phút và mẫu được điều chế ở nồng độ 2,0 mg/mL trong etanol.

Ví dụ 4: Tổng hợp (*S*)-IA trong đó cacbon bất đối trong vòng isoxazolin là dạng cấu hình (*S*)



- 1) Hợp chất có công thức (IIA-2) (23,0 g, 1,0 đương lượng) và DCM (690mL, 30 thể tích) được đặt vào bình phản ứng dung tích 1L. Chất rắn được hoà tan hoàn toàn.
- 2) Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, ở thời gian mà tại đó một số nguyên liệu ban đầu được kết tủa.
- 3) Chất xúc tác có công thức (IIIa-13-1) (0,92g, 3% mol) được bổ sung vào bình phản ứng và hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C.
- 4) Hydroxylamin (13,15 g, 5,0 đương lượng, 50% trong nước) được bổ sung vào dung dịch chứa NaOH (9,56 g, 6,0 đương lượng, trong 5 thể tích nước) trong bình phản ứng khác.
- 5) Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút.
- 6) Dung dịch hydroxylamin và NaOH được bổ sung từng giọt vào bình phản ứng dung tích 1L chứa Công thức (IIA-2) hơn khoảng 3 giờ.
- 7) Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 h ở -10°C.
- 8) Mức độ phản ứng được kiểm tra bằng HPLC cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu  $\leq 1,0\%$ .

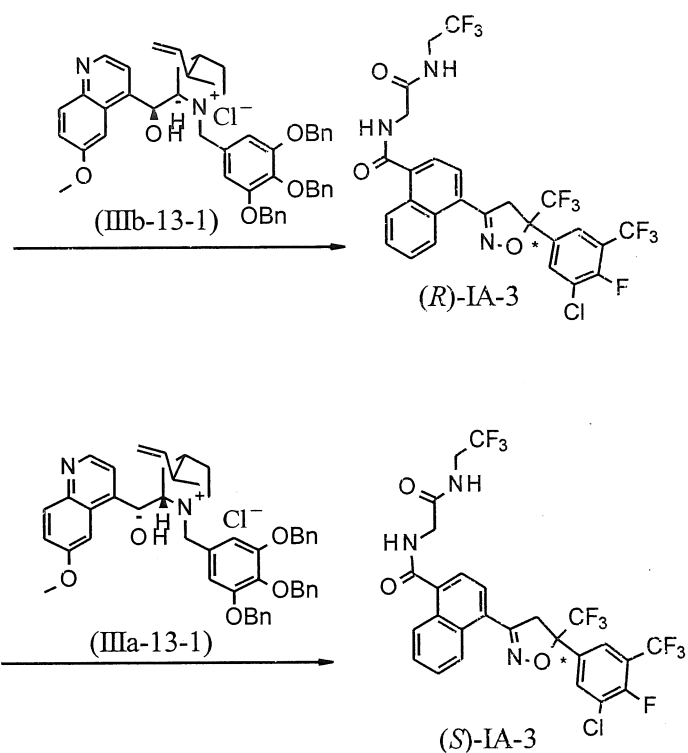
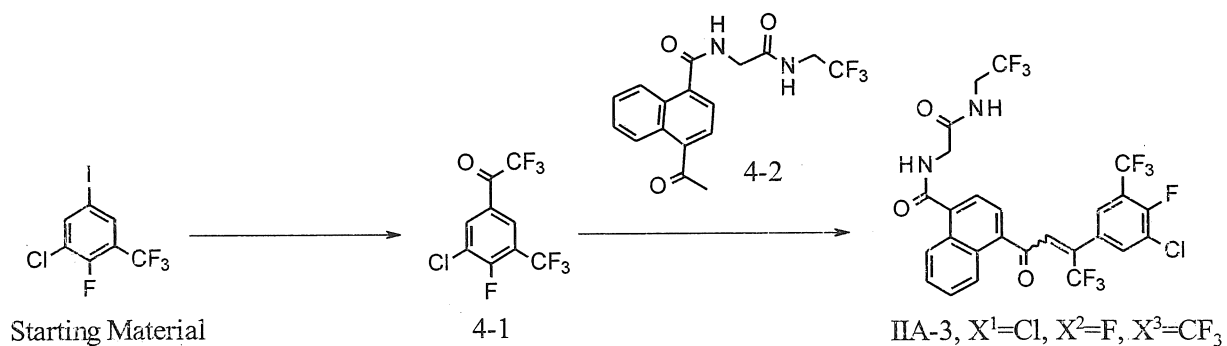


- 9) Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được làm ấm đến  $10^{\circ}\text{C}$  và 100mL nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút.
- 10) Các lớp nước và hữu cơ được tách và lớp hữu cơ được gom lại.
- 11) Lớp hữu cơ được rửa bằng 100mL  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  5%, các lớp được tách và lớp hữu cơ được gom lại.
- 12) Lớp hữu cơ được rửa bằng 100mL nước muối, các lớp được tách và lớp hữu cơ được gom lại.
- 13) Lớp hữu cơ được cô trong chân không ở  $25\sim 30^{\circ}\text{C}$  đến khoảng 2 thể tích.
- 14) Toluene (230mL, 10 thể tích) được nạp vào bình và cô trong chân không ở  $45\sim 50^{\circ}\text{C}$  được tiếp tục đến khoảng 3 thể tích. Quy trình trao đổi dung môi được lặp lại hơn hai lần.
- 15) Khi quy trình trao đổi dung môi kết thúc, dung dịch được làm nóng đến  $55\sim 60^{\circ}\text{C}$ .
- 16) Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến  $40^{\circ}\text{C}$  hơn 1,5 giờ và được khuấy ở  $40^{\circ}\text{C}$  trong 3 giờ.
- 17) Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến  $25^{\circ}\text{C}$  hơn 2 giờ và được khuấy ở  $25^{\circ}\text{C}$  trong 3 giờ.
- 18) Hỗn hợp sau đó được làm nguội tiếp đến  $5\sim 10^{\circ}\text{C}$  hơn 1 giờ và được khuấy ở  $8^{\circ}\text{C}$  trong 12 giờ, ở thời gian mà tại đó chất rắn được lọc.
- 19) Bánh lọc được rửa bằng toluene lạnh (460mL, 2 thể tích) và sau đó được làm khô trong chân không ở  $85\sim 90^{\circ}\text{C}$  trong 24 giờ để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (13,0 g, độ tinh khiết bất đối: 99,0% bằng cách sử dụng phương pháp HPLC bất đối mô tả trong Ví dụ 3, độ tinh khiết hóa học: 98,7% theo khu vực (HPLC), hiệu

suất: 52,1%). Phổ  $^1\text{H}$  NMR và LCMS phù hợp với cấu trúc của sản phẩm.

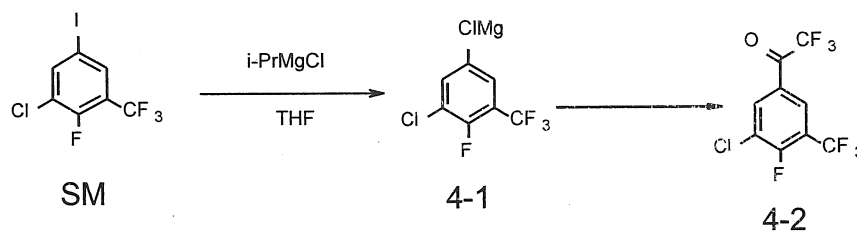
Ví dụ 5 và 6 mô tả lần lượt quy trình điều chế (*R*)-IA-3 và (*S*)-IA-3, như được thể hiện trong Sơ đồ 4 dưới đây.

Sơ đồ 4



Ví dụ 5: Tổng hợp (*R*)-IA-3 bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối (IIIb-13-1)

Bước 1: Tổng hợp hợp chất trung gian 4-2.

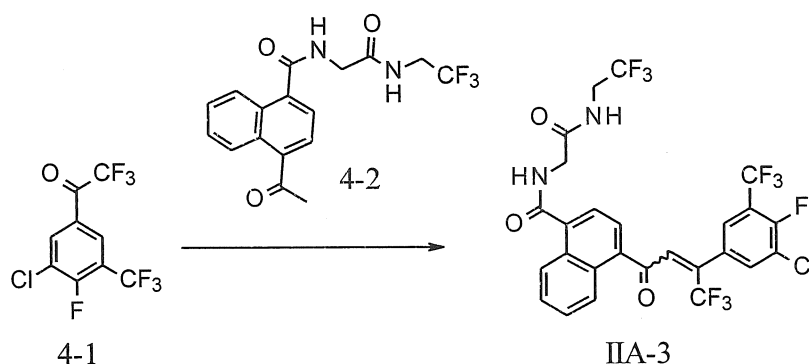


- 1) Nguyên liệu ban đầu iodobenzen được thế (SM) (200,0 g, 1,0 đương lượng) và THF (400mL, 10 thể tích) được đặt vào bình phản ứng dung tích 1 L và hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến -5°C.
- 2) *i*-PrMgCl (340mL, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt hơn 1,5 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến -5°C vào hỗn hợp.
- 3) Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến -5°C.
- 4) Phân tích sắc ký lớp mỏng cho thấy SM đã phản ứng hoàn toàn (dùng mẫu bằng HCl 1 M).
- 5) CF<sub>3</sub>COOMe (94,7 g, 1,2 đương lượng) được bổ sung hơn một giờ ở -10~-5°C vào hỗn hợp phản ứng.
- 6) Hỗn hợp được khuấy thêm trong 12 giờ ở -10~-5°C.
- 7) Phân tích sắc ký lớp mỏng cho thấy hợp chất trung gian 4-1 đã phản ứng gần như hoàn toàn của (dùng bằng HCl 1M).
- 8) HCl 1 M 1000mL được bổ sung từ từ từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở 0~5°C hơn 2 giờ.
- 9) Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng hexan hai lần (1000mL, 500mL).
- 10) Bổ sung axit p-toluenulfonic 1,0 g vào lớp hữu cơ và sau đó hỗn hợp được đun hồi lưu trong 30 phút.

11) Hỗn hợp thu được sau đó được cô trong chân không ở 20~25°C để loại bỏ hexan.

12) Natri bicacbonat ( $\text{NaHCO}_3$ , 300mg) được bổ sung và hỗn hợp được chưng cất trong chân không để thu được hợp chất 4-2 ở 80~82°C, dưới dạng chất lỏng màu đỏ (85,0 gam, độ tinh khiết là 92,5% bằng HPLC, và hiệu suất là 47,0%).

Bước 2: Điều chế hợp chất có công thức (IIA-3):



1) Hợp chất 4-2 (70,0 g, 1,0 đương lượng) và axetonitril (ACN, 350ml, 5 thể tích) được đặt vào bình phản ứng dung tích 1 L. Chất rắn được hoà tan hoàn toàn.

2) Hợp chất 4-1 (70,2 g, 1,2 đương lượng) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được làm nóng đến 90-95°C.

3) Hỗn hợp đồng sôi ACN/nước được loại bỏ bằng cách chưng cất (điểm sôi 79°C.).

4)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 g, 0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp.

5) Tiếp tục chưng cất để loại bỏ ACN/nước ở 90~95°C trong khoảng 6 giờ.

6) Sau thời gian này, vẫn còn khoảng 28% hợp chất 4-2 chưa phản ứng bằng HPLC.

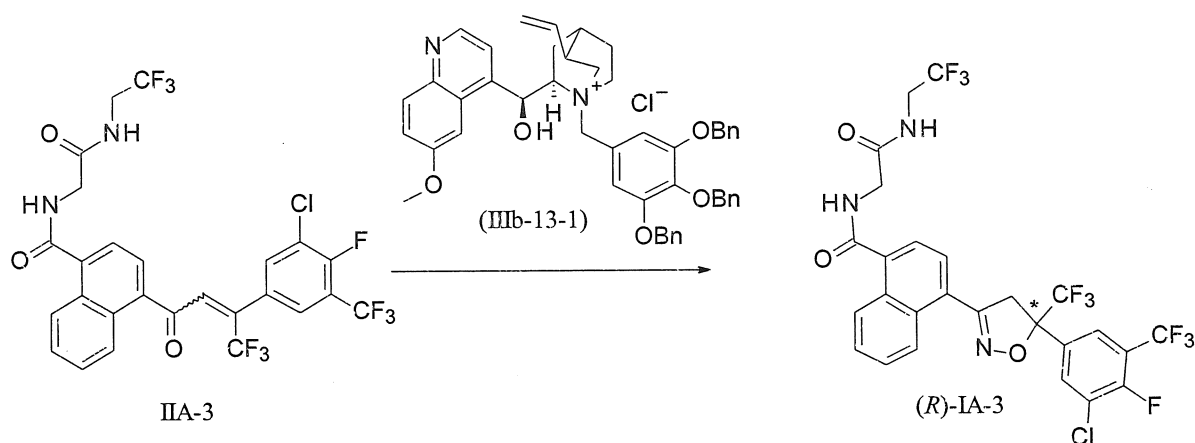
7) Hỗn hợp được làm nguội đến 15~20°C hơn 1,5 giờ và chất rắn được kết tủa.

8) Nước (50mL) được bổ sung và sau đó hỗn hợp được làm lạnh tiếp đến 0° C hơn 40 phút.

9) Hỗn hợp sau đó được giữ ở 0° C trong 40 phút.

10) Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng 100mL ACN/nước lạnh (ACN/nước, 25:6 thể tích/thể tích) để tạo ra 75,0 g chất rắn màu vàng sau khi làm khô (độ tinh khiết: 95,1%, hiệu suất: 50,0%).

Bước 3: Điều chế (R)-IA-3 bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối IIIb-13-1



1) Hợp chất có công thức IIA-3 (40,0 g, 1,0 đương lượng) và DCM (1,2 L, 30 thể tích) được đặt vào bình phản ứng dung tích 2 L; chất rắn được hoà tan hoàn toàn.

2) Hỗn hợp được làm lạnh đến 0° C và một số nguyên liệu ban đầu được kết tủa.

3) Chất xúc tác có công thức IIIb-13-1 (1,47g, 3% mol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được làm lạnh đến -10° C.

4) Hydroxylamin (21,0g, 5,0 đương lượng, 50% trong nước) được bổ sung vào dung dịch chứa NaOH (15,3 g, 6,0 đương lượng, trong 5 thể tích nước) trong bình phản

ứng khác và được khuấy trong 30 phút.

5) Dung dịch hydroxylamin/NaOH sau đó được bổ sung từng giọt vào bình phản ứng dung tích 2 L hơn khoảng 4 giờ.

6) Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 16 h ở  $-10^{\circ}\text{C}$ .

7) Các mẫu đang xử lý được lấy ra và được phân tích bằng HPLC cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu  $\leq 1,0\%$ .

8) Khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được làm ấm đến  $10^{\circ}\text{C}$  và 200mL nước được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút.

9) Sau khi trộn, hỗn hợp được để yên để tách các lớp nước và hữu cơ và lớp hữu cơ được gom lại.

10) Lớp hữu cơ được rửa bằng 200mL  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  5%.

11) Hai lớp được tách và lớp hữu cơ được gom lại.

12) Lớp hữu cơ sau đó được rửa bằng 200mL nước muối, hai lớp được tách và lớp hữu cơ được gom lại lần nữa.

13) Lớp hữu cơ thu được được cô trong chân không ở  $25\sim 30^{\circ}\text{C}$  đến khoảng 2 thể tích.

14) Toluene (400mL, 10 thể tích) được nạp vào bình và cô trong chân không được tiếp tục ở  $40\sim 45^{\circ}\text{C}$  đến khoảng 3 thể tích. Việc trao đổi dung môi được lặp lại hơn hai lần bằng cách sử dụng cùng quy trình.

15) Khi việc trao đổi dung môi đã hoàn thành, dung dịch được làm nóng đến  $55\sim 60^{\circ}\text{C}$ .

16) Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến  $40^{\circ}\text{C}$  hơn 1,5 giờ và được khuấy ở

40°C trong 3 giờ.

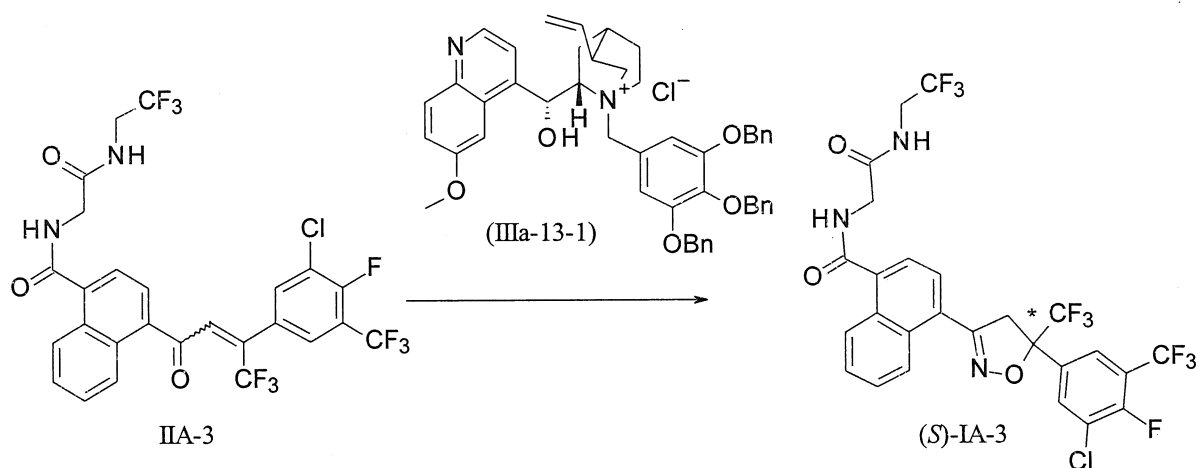
17) Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến 25°C hơn 2 giờ và được khuấy ở 25°C trong 3 giờ.

18) Hỗn hợp được làm nguội cuối cùng đến 5~10°C hơn 1 giờ và được khuấy ở 8°C trong 12 giờ.

19) Sau thời gian này, hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng toluen lạnh (80mL, 2 thể tích).

20) Sản phẩm được làm khô trong chân không ở 70~75°C trong 12h để tạo ra chất rắn màu trắng (22,0 g, độ tinh khiết bất đối: 98,0% theo khu vực bằng cách sử dụng phương pháp HPLC bất đối mô tả trong Ví dụ 3, độ tinh khiết hóa học: 97,1% theo khu vực (HPLC), hiệu suất: 48,8%). Phổ <sup>1</sup>H NMR và LCMS phù hợp với cấu trúc của sản phẩm.

Ví dụ 6: Điều chế (S)-IA-3 bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối IIIa-13-1



1) Hợp chất có công thức IIA-3 (11,6 g, 1,0 đương lượng) và DCM 360mL, 30 thể tích) được đặt vào bình phản ứng dung tích 1 L; chất rắn được hoà tan hoàn toàn.

2) Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và một số nguyên liệu ban đầu được kết

tủa.

- 3) Chất xúc tác (0,43 g, 3% mol) được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp được làm lạnh đến  $-10^{\circ}\text{C}$ .
- 4) Hydroxylamin (6,1 g, 5,0 đương lượng, 50% trong nước) được bổ sung vào dung dịch chứa NaOH (4,4 g, 6,0 đương lượng, trong 5 thể tích nước) trong bình phản ứng khác, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút.
- 5) Dung dịch hydroxylamin và NaOH được bổ sung từng giọt vào bình phản ứng dung tích 1 L hơn khoảng 2 giờ, sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 16 h ở  $-10^{\circ}\text{C}$ .
- 6) Mẫu được lấy ra và được phân tích bằng HPLC để theo dõi mức độ phản ứng cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu  $\leq 1,0\%$ .
- 7) Khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp được làm ấm đến  $10^{\circ}\text{C}$  và 50mL nước được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút.
- 8) Hỗn hợp được để ổn định để tách các lớp nước và hữu cơ và lớp hữu cơ được gom lại.
- 9) Lớp hữu cơ được rửa bằng 50mL  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  5%.
- 10) Hỗn hợp được tách và lớp hữu cơ được gom lại.
- 11) Lớp hữu cơ được rửa bằng 50mL nước muối và lớp hữu cơ được gom lại lần nữa.
- 12) Lớp hữu cơ được cô trong chân không ở  $25\sim 30^{\circ}\text{C}$  đến khoảng 2 thể tích.
- 13) Toluene (230mL, 10 thể tích) được nạp và cô trong chân không được tiếp tục ở  $40\sim 45^{\circ}\text{C}$  đến khoảng 3 thể tích. Việc trao đổi dung môi được lặp lại hơn hai lần bằng cách sử dụng cùng quy trình.



14) Sau khi việc trao đổi dung môi đã hoàn thành, dung dịch được làm nóng đến 55-60°C.

15) Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến 40°C hơn 1,5 giờ và được khuấy ở 40°C trong 3 giờ.

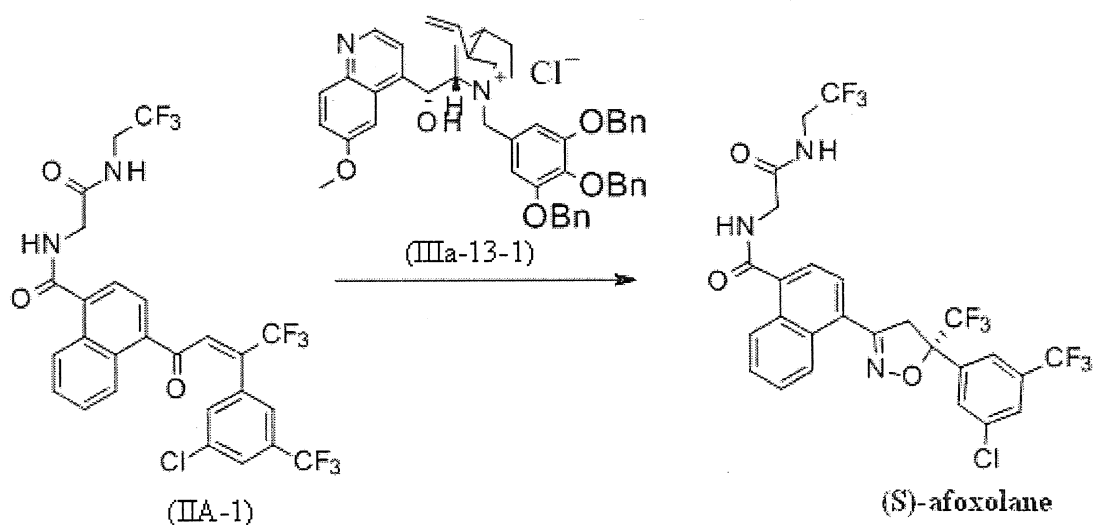
16) Hỗn hợp được làm nguội đến 25°C hơn 2 giờ và được khuấy ở 25°C trong 3 giờ.

17) Cuối cùng, hỗn hợp được làm nguội đến 5~10°C hơn 1 giờ và được khuấy ở 8°C trong 12 giờ, sau đó hỗn hợp được lọc.

18) Bánh lọc được rửa bằng toluen lạnh (25mL, 2 thể tích).

19) Sản phẩm được làm khô trong chân không ở 85~90°C trong 24h, dẫn đến thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (6,8 g, độ tinh khiết bất đối: 98,7% theo khu vực bằng cách sử dụng phương pháp HPLC bất đối mô tả trong Ví dụ 3, độ tinh khiết hóa học: 99,3% theo khu vực (HPLC), hiệu suất: 52,1%).

Ví dụ 7: Điều chế (S)-afoxolan bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha bất đối (IIIa-13-1)



- 1) Nguyên liệu ban đầu (IIA-1) (200g, 1,0eq, 94,0%) và DCM (6 L, 30 thể tích) được đặt vào bình phản ứng dung tích 10L, chất rắn được hoà tan hoàn toàn.
- 2) Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, và một số nguyên liệu ban đầu được kết tủa.
- 3) Chất xúc tác (IIIa-13-1) (7,56g, 3% mol, 95,0%) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp thu được được làm lạnh tiếp đến -10°C.
- 4) Hydroxylamin (64,9 g, 3,0 đương lượng, 50% dung dịch trong nước) được bổ sung vào dung dịch chứa NaOH (52,5g, 4,0 đương lượng, trong 5 thể tích nước) trong bình tách và được khuấy trong 30 phút.
- 5) Dung dịch hydroxylamin/NaOH thu được sau đó được bổ sung từng giọt vào bình phản ứng dung tích 10L chứa (IIA-1) hơn khoảng 4 giờ.
- 6) Hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 giờ ở -10°C và được kiểm tra về mức độ phản ứng cho đến khi lượng nguyên liệu ban đầu  $\leq 1,0\%$  bằng HPLC.
- 7) Hỗn hợp sau đó được làm ấm đến 10°C, 1 lít nước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút.
- 8) Hỗn hợp được để ổn định để tách hai pha, và lớp hữu cơ được gom lại.
- 9) Lớp hữu cơ sau đó được rửa bằng 2 lít nước, các lớp được tách lại và lớp hữu cơ được gom lại.
- 10) Lớp hữu cơ được rửa bằng 1 lít nước muối, các lớp được tách và lớp hữu cơ được gom lại và được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (200 g).
- 11) Lớp hữu cơ đã được làm khô được cô trong chân không đến khoảng 2 thể tích.
- 12) Toluene (2 L, 10 thể tích) được nạp vào hỗn hợp đã cô và cô trong chân

không được tiếp tục đến khoảng 5 thể tích. Việc trao đổi dung môi được lặp lại hai lần nữa.

13) Dung dịch thu được được đặt vào bình phản ứng dung tích 2,0 L và làm nóng đến 55-60°C.

14) Xyclohexan (300mL, 1,5 thể tích) được bổ sung ở 55-60°C.

15) Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến 40°C hơn 1,5 giờ và sau đó được khuấy ở 40°C trong 3 giờ.

16) Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến 25°C hơn 2 giờ và được khuấy ở 25°C thêm trong 3 giờ.

17) Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0~5°C hơn 1 giờ và được khuấy ở 5°C trong 12 giờ, ở thời gian mà tại đó hỗn hợp được lọc để tách sản phẩm.

18) Bánh lọc được rửa bằng toluen/xyclohexan lạnh (3:1, 1000mL, 5 thể tích).

19) Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng. (171,5g, độ tinh khiết bất đối > 99,0% theo khu vực bằng cách sử dụng phương pháp HPLC bất đối mô tả trong Ví dụ 3, độ tinh khiết hóa học > 99,0% theo khu vực (HPLC), hiệu suất: 83,6%, thử nghiệm độ tinh khiết: 92%). Phổ <sup>1</sup>H NMR và LCMS phù hợp với cấu trúc của (S)-afoxolan dưới dạng toluen solvat. Fig. 3 thể hiện phổ <sup>1</sup>H NMR chứa (S)-afoxolan trong DMSO-d<sub>6</sub> và Fig. 4 thể hiện phổ <sup>1</sup>H NMR của afoxolan (raxemic) để so sánh. Độ tinh khiết bất đối của sản phẩm được xác định bằng cách sử dụng phương pháp HPLC bất đối mô tả trong Ví dụ 3. Fig. 5 thể hiện sắc phổ HPLC bất đối của afoxolan (raxemic) và Fig. 6 thể hiện sắc phổ HPLC bất đối của sản phẩm (S)-afoxolan thể hiện một chất đồng phân đối ảnh.

#### Ví dụ 8: Quy trình điều chế (S)-afoxolan thay thế

Quy trình điều chế (S)-afoxolan thay thế được thực hiện. Một số thay đổi quan trọng trong quy trình thay thế được chú thích dưới đây.

1. 1 kg hợp chất (IIA-1) (1 đương lượng) và 9 lít DCM được nạp vào bình phản ứng và được khuấy để hòa tan hợp chất.
2. Hỗn hợp được làm nguội đến khoảng  $0^{\circ}\text{C}$  và 50 gam (5% mol) chất xúc tác chuyển pha bất đối (IIIa-13-1) và 1 lít DCM được nạp và hỗn hợp thu được được làm nguội đến khoảng  $-13^{\circ}\text{C}$ .
3. Dung dịch chứa hydroxylamin sulfat 19% (khối lượng/khối lượng) (294 g, 1,1 đương lượng) (được tạo ra bằng 294 gam  $(\text{NH}_2\text{OH})\text{H}_2\text{SO}_4$  và 141 gam NaCl trong 1112mL nước) và 4,4 đương lượng NaOH dưới dạng dung dịch 17,6% (khối lượng/khối lượng) (286 gam NaOH và 158 gam NaCl trong 1180mL nước) được nạp đồng thời vào hỗn hợp phản ứng.
4. Hỗn hợp phản ứng thu được được hóa già khoảng 20 giờ ở khoảng  $-13^{\circ}\text{C}$  và sau đó được kiểm tra về mức chuyển hoá phản ứng bằng HPLC (đích  $\leq 0,5\%$  theo khu vực);
5. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước (3 thể tích) được bổ sung ở khoảng  $0^{\circ}\text{C}$ . Sau đó, dung dịch chứa 709 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  trong 4,2 lít nước được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH (đích 7-8) và hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng  $20^{\circ}\text{C}$  trong 30 phút.
6. Các lớp được để ổn định, lớp nước được loại bỏ và lớp hữu cơ được rửa bằng 3 lít nước hai lần.

#### Sự kết tinh của toluen solvat

1. Sau bước chiết/rửa, diclometan được loại bỏ bằng cách chung cất trong chân không đến khoảng 1-2 thể tích và toluen (khoảng 5-10 thể tích) được bổ sung.
2. Thể tích được điều chỉnh bằng cách chung cất tiếp trong chân không và/giòạc bổ sung thêm toluen đến khoảng 5-6 thể tích. Hỗn hợp được chung cất tiếp trong khi duy trì thể tích để loại bỏ hoàn toàn dung môi phản ứng diclometan.

3. Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến khoảng 10°C và được gieo mầm bằng afoxolan (hợp chất raxemic) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong ít nhất 2 giờ;
4. Hỗn hợp được làm nóng đến khoảng 55-65°C, được hóa già trong ít nhất 17 giờ và sau đó chất rắn được lọc ra. Chất rắn đã lọc được rửa bằng toluen;
5. Phần dịch lọc gom lại và phần rửa được điều chỉnh đến thể tích khoảng 5-6 thể tích bằng cách chưng cất trong chân không và/giờ hoặc bổ sung toluen;
6. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến khoảng 10°C và được hóa già trong ít nhất 5 giờ sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng toluen.
7. Bánh lọc được làm khô ở 50°C trong chân không để thu được Toluene solvat của (S)-afoxolan chứa nằm trong khoảng từ 6% đến 8% toluen.

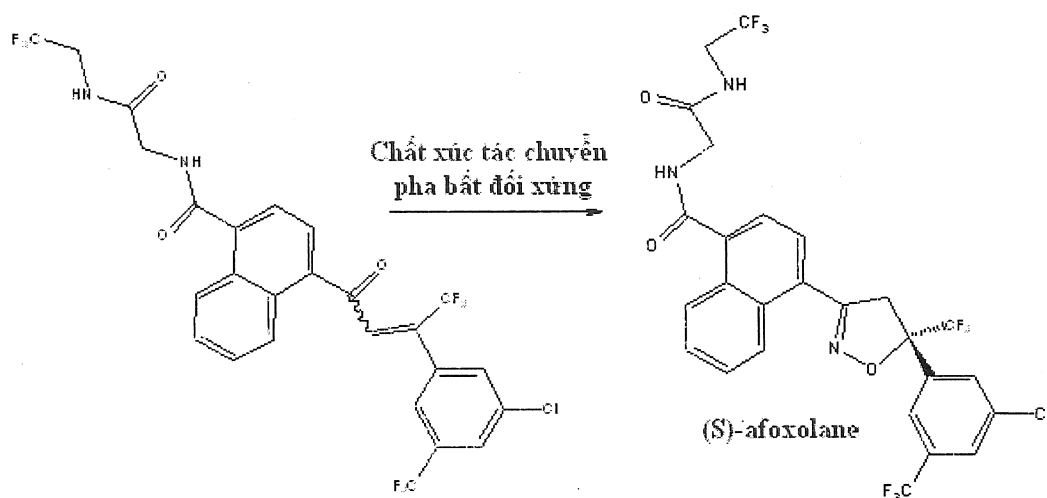
#### Tái kết tinh từ cyclohexan/etanol

Toluene solvat của (S)-afoxolan sau đó được tái kết tinh từ hỗn hợp chứa cyclohexan và etanol để loại bỏ toluen đã liên kết và tinh chế tiếp sản phẩm.

1. 591 gam chứa (S)-afoxolan toluene solvat được nạp vào lọ cùng với 709mL etanol (1,2 thể tích) và 1773mL cyclohexan (3 thể tích) và hỗn hợp làm nóng đến khoảng 60°C.
2. Hỗn hợp thu được được bổ sung 6383mL cyclohexan khác nữa kết hợp khuấy.
3. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến khoảng 30°C và sau đó làm nóng lại đến 60°C. Quy trình này được lặp lại một lần.
4. Hỗn hợp được làm nguội từ từ đến 10°C và được khuấy trong ít nhất 5 giờ.
5. Huyền phù đặc thu được được lọc và bánh lọc được rửa bằng cyclohexan.

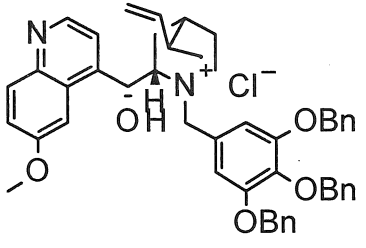
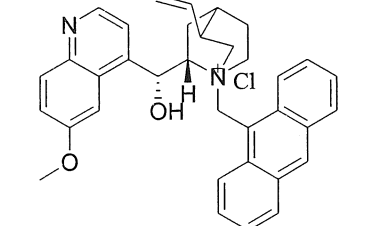
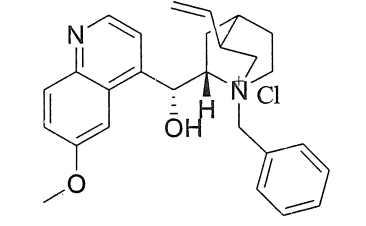
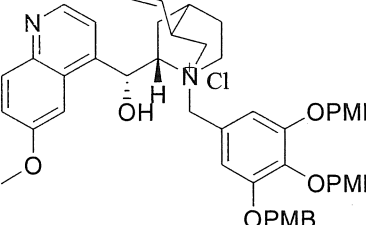
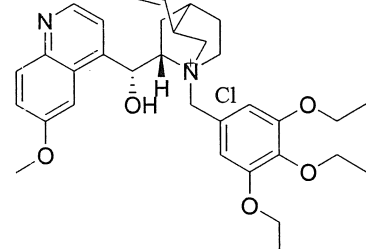
6. Bánh lọc được làm khô ở 50°C trong chân không để thu được 453,7 gam (S)-afoxolan.

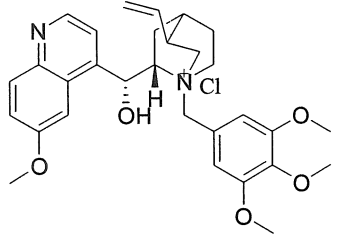
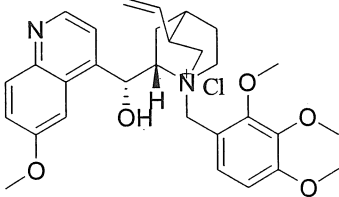
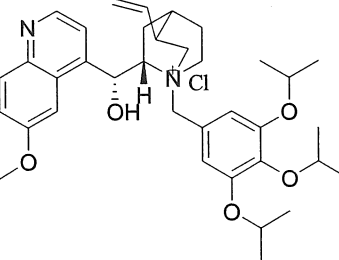
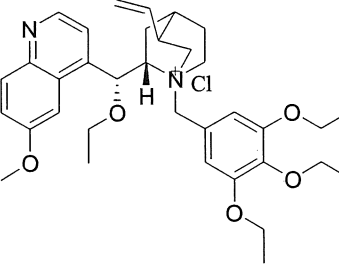
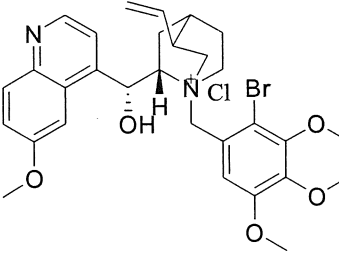
Ví dụ 9: So sánh độ chọn lọc của chất xúc tác được thế benzyloxy chuyển pha bất đối (IIIa-13) với chất xúc tác chuyển pha bất đối trên cơ sở alkaloit của cây canh-ni-ca khác



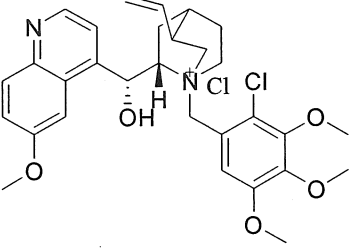
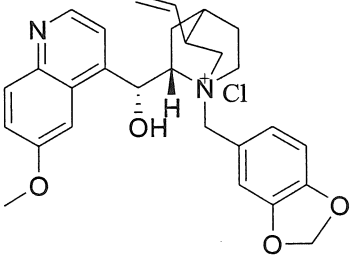
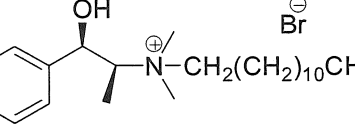
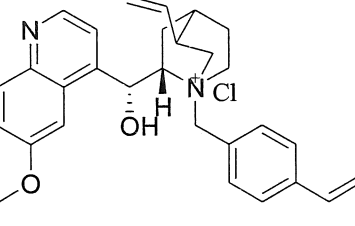
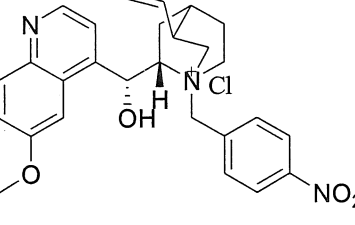
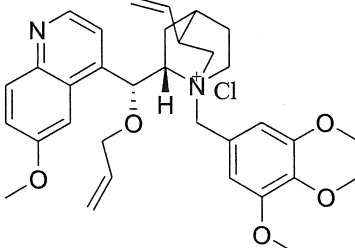
Độ chọn lọc của sự tạo thành của (S)-afoxolan từ hợp chất IIA-1 nêu trên được nghiên cứu với 16 chất xúc tác chuyển pha bất đối (PTC) có các cấu trúc khác nhau. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự với các điều kiện của Ví dụ 7. Tỷ lệ giữa (S)-afoxolan và (R)-afoxolan trong hỗn hợp phản ứng được xác định bằng HPLC bất đối bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong Ví dụ 3. Các kết quả của nghiên cứu này được nêu trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

STT	PTC bất đối	Tỷ lệ giữa (S)- và (R)-afoxolan
1		91,5% : 8,5%
2		62% : 38%
3		54% : 46%
4	 <p data-bbox="494 1523 829 1568">PMB = <i>p</i>-methoxybenzyl</p>	90% : 10%
5		90% : 10%

STT	PTC bất đối	Tỷ lệ giữa (S)- và (R)-afoxolan
6		90% : 10%
7		87% : 13%
8		80% : 20%
9		50% : 50%
10		70% : 30%



STT	PTC bất đối	Tỷ lệ giữa (S)- và (R)-afoxolan
11		69% : 31%
12		64% : 35%
13		52% : 48%
14		53% : 46%
15		55% : 44%
16		50% : 50%

Như được thể hiện trong Bảng này, chất xúc tác trong đó nhóm R trong cấu trúc có công thức (IIIa) là 3,4,5-tribenzyloxyphenyl dẫn đến việc thu được độ chọn lọc cải thiện bất ngờ đối với chất đồng phân đối ảnh (S) khi so sánh với các chất xúc tác chuyển pha trên cơ sở quinin khác trong đó nhóm tương ứng với R trong công thức (IIIa) là nhóm khác.

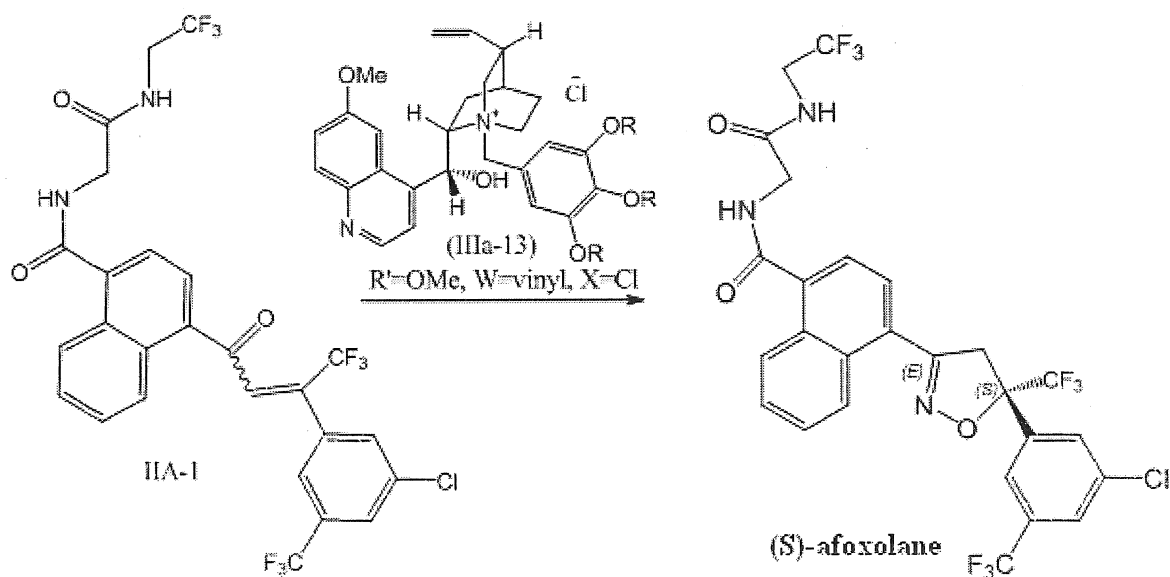
Ví dụ 10: Cải thiện độ tinh khiết bất đối của (S)-afoxolan bằng cách kết tinh từ toluen

Mẫu chứa hỗn hợp phản ứng có tỷ lệ (khu vực HPLC) là 92,1:7,9 giữa (S)-afoxolan và (R)-afoxolan, được cô đến khô và phân cặn được kết tinh từ toluen và từ ethanol/xyclohexan bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 8. Tinh thể rắn đã tách được phân tích bằng HPLC bất đối để xác định lượng tương đối của (S)-afoxolan và (R)-afoxolan (Phương pháp HPLC: cột – Chiralpak AD-3 150 mm x 4,6 mm x 3,0  $\mu$ m, thể tích bơm – 10  $\mu$ L, nhiệt độ – 35°C, tốc độ dòng – 0,8mL/phút, pha động – 89%hexan/10% isopropanol/1% metanol, dò – 312 nm). Tỷ lệ giữa (S)-afoxolan và (R)-afoxolan trong chất rắn được tách ra từ toluen sự kết tinh cho thấy là 99,0 : 1,0 trong khi tỷ lệ giữa (S)-afoxolan và (R)-afoxolan trong chất rắn kết tinh từ ethanol/xyclohexan cho thấy là 95,0 : 5,0.

Ví dụ này cho thấy rằng sự kết tinh (S)-afoxolan từ dung môi thơm như toluen dẫn đến việc cải thiện đáng kể độ tinh khiết bất đối của sản phẩm. Đây là điều rất bất ngờ và đáng ngạc nhiên.

Ví dụ 11: So sánh độ chọn lọc của benzyloxy và chất xúc tác chuyển pha bất đối được thể alkoxy có công thức (IIIa-13)

Ba chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-13), trong đó vòng phenyl được thế bằng ba nhóm alkoxy và ba nhóm benzyloxy (R = metyl, etyl và benzyl); R'=OMe, W=vinyl và X=clo được đánh giá trong quy trình điều chế (S)-IA từ hợp chất IIA-1 Như được thể hiện dưới đây.



Lượng dung môi và các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng và tách là như được mô tả trong Ví dụ 7 nêu trên. Quy trình như vậy được sử dụng cho mỗi chất xúc tác được thử nghiệm. Bất ngờ là đã thấy rằng độ chọn lọc của chất xúc tác tri-benzyloxy tốt hơn đáng kể so với hai chất xúc tác được thế alkoxy, như được thể hiện bằng độ tinh khiết bất đối của sản phẩm. Hơn nữa, đã thấy rằng bằng cách sử dụng chất xúc tác chuyển pha được thế tri-benzyloxy, độ tinh khiết hóa học thu được cũng tốt hơn rất nhiều. Độ chọn lọc vượt trội của chất xúc tác được thế benzyloxy là đáng kể, bất ngờ và không thể dự đoán được. Chất xúc tác chuyển pha bất đối chứa phenyl được thế bằng benzyloxy và các nhóm alkoxy được phát hiện là vượt trội so với chất xúc tác được thế bằng các nhóm khác như nhóm rút điện tử và nhóm alkyl. Độ tinh khiết bất đối và độ tinh khiết hóa học của sản phẩm được tạo ra từ chất xúc tác chuyển pha tương ứng được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây:

Bảng 3

Chất xúc tác	Độ tinh khiết bất đối (S)- afoxolan	Độ tinh khiết hóa học (% khu vực)
R = metyl	86,4%	97,8%
R = etyl	89,0%	98,1
R = benzyl	99,1%	99,6%

Ví dụ 12: Kết tinh (S)- afoxolan để tạo ra toluen solvat tinh thể

Lượng (S)-afoxolan được thể hiện trong Bảng 4 ở dạng bột được đặt trong ống thủy tinh và đánh số theo đó. Sau đó, dung môi kết tinh (Bảng 4) được bổ sung vào ống. Tốt hơn là, thể tích của dung môi kết tinh (xem Bảng 4) được điều chỉnh để thu được huyền phù ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch trong ở nhiệt độ cao. Sau đó, ống được bít kín để ngăn ngừa sự bay hơi của dung môi kết tinh và làm nóng 1 giờ ở nhiệt độ cao (xem Bảng 4) trong khi dung dịch được tạo xoáy ở 400 vòng/phút hoặc được khuấy bằng thanh khuấy từ để hòa tan (S)-afoxolan. Để tạo ra sự kết tinh của sản phẩm, sau đó ống được làm nguội ở một tốc độ và đến nhiệt độ được nêu trong Bảng 4. Khi tinh thể bị nghi ngờ trong ống, sau đó dung dịch được lọc trong chân không và chất rắn thu được được phân tích bằng nhiễu xạ tia X trên mẫu bột. Khi tinh thể bất kỳ không bị nghi ngờ trong ống, việc xử lý tiếp được đề cập trên bảng 4 được áp dụng với dung dịch trước khi nhiễu xạ tia X trên mẫu bột. Tất cả các mẫu 1-5 được xác nhận là toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan.

Bảng 4

Mẫu	(S)-afoxolan	Dung môi kết tinh	Nhiệt độ cao	Tốc độ làm mát	Nhiệt độ làm mát	Các xử lý tiếp theo
1	8,0mg	20 $\mu$ l toluen	80°C	3°/giờ	5°C	Lọc 0,2 $\mu$ m, sau đó làm khô 1 giờ ở 50°C
2	10 mg	200 $\mu$ l toluen	50°C	3°/giờ	5°C	Lọc 0,2 $\mu$ m, sau đó làm khô 1 giờ ở 50°C
3	10mg	200 $\mu$ l toluen/xyclohexan (50/50 thể tích/thể tích)	50°C	3°/giờ	5°C	Lọc 0,2 $\mu$ m, sau đó làm khô 1 giờ ở 50°C
4	10mg	200 $\mu$ l toluen/xyclohexan (75/25 thể tích/thể tích)	50°C	3°/giờ	5°C	Lọc 0,2 $\mu$ m, sau đó làm khô 1 giờ ở 50°C
5	30mg	600 $\mu$ l toluen/xyclohexan (75/25 thể tích/thể tích)	50°C	3°/giờ	5°C	-

Chất rắn thu được từ mẫu 2 trong Bảng 4 được phân tích bằng phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) trên thiết bị TA Instruments TGA Q500 với các thông số sau: khí quyển: nitơ với dòng 60mL/nm, đĩa chuẩn: TA 901670-901 không kín, nắp chuẩn: TA

901671-901, tốc độ: 10°C/phút. Phân tích TGA đã cho thấy mức hao hụt khối lượng là khoảng 10,5% từ nhiệt độ trong phòng đến 160°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C. Mức hao hụt khối lượng lớn nêu trên 280°C đi liền với sự phân hủy hợp chất. Lượng nhỏ TGA được thể hiện trên Fig. 7.

Phân tích chất rắn từ mẫu 2 bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện trên thiết bị TA Instruments Q200 sử dụng các thông số sau: khí quyển: nitơ với dòng 60mL/nm, đĩa chuẩn: TA 901670-901 không kín, nắp chuẩn: TA 901671-901, tốc độ: 10°C/phút. Profin nhiệt cho thấy đỉnh thu nhiệt rộng và hẹp nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C. Profin DSC được thể hiện trên Fig. 7.

Chất rắn được tách ra từ mẫu 2 được phân tích bằng Nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bằng cách sử dụng thiết bị và các điều kiện sau: Thiết bị: Nhiễu xạ kế Bruker D8-Advance, loại: Bragg-Brentano; nguồn CuK $\alpha_1$ ,  $\lambda = 1,5406\text{\AA}$  và CuK $\alpha_2$ ,  $\lambda = 1,54439\text{\AA}$ ; máy phát: 35 kV – 40 mA; bộ dò: Lynx Eye; buồng Anton Paar TTK450; thiết bị giữ mẫu Si; khoảng góc: 2° đến 40° trong góc 2-teta Bragg; khe phân kỳ biến thiên: 4 mm (V4); Kích thước bước: 0,041°; thời gian bước: 1 giây. Fig. 8 thể hiện kiểu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của dạng rắn. Bảng 6 dưới đây nêu các đỉnh 2 độ-teta xác định được từ phân tích.

Bảng 6

<b>Góc</b>	<b>Giá trị d</b>	<b>Mật độ</b>	<b>Mật độ</b>
<b>2-Teta °</b>	<b>Angstrom</b>	<b>Số lượng</b>	<b>%</b>
		<b>đếm</b>	<b>%</b>
4,859	18,17219	2531	100
8,516	10,37469	1375	54,3
8,823	10,01388	457	18,1
9,735	9,07796	298	11,8
10,778	8,20182	729	28,8
11,644	7,59373	272	10,7
12,161	7,27189	566	22,4
12,746	6,93963	1029	40,7
14,591	6,06596	654	25,8
15,136	5,84883	450	17,8
16,694	5,30627	538	21,3
16,999	5,21182	930	36,7
17,616	5,03058	493	19,5
18,411	4,81508	1113	44
18,838	4,70694	1403	55,4
19,54	4,53941	725	28,6
19,894	4,45942	1073	42,4
20,937	4,23955	383	15,1
21,484	4,13274	645	25,5
21,859	4,06265	1141	45,1
22,236	3,99476	1497	59,1
22,985	3,86627	657	26
23,431	3,79365	998	39,4

24,540	3,62465	466	18,4
25,291	3,51867	1218	48,1
25,643	3,4711	1367	54
26,359	3,37852	393	15,5
27,143	3,28268	625	24,7
28,472	3,13235	417	16,5
29,223	3,05358	425	16,8
29,776	2,99809	425	16,8
30,638	2,91563	449	17,7
32,865	2,72303	314	12,4
33,120	2,70265	300	11,9
33,782	2,65114	358	14,1
34,529	2,5955	402	15,9
37,046	2,42474	348	13,7
38,405	2,342	364	14,4
39,648	2,27137	358	14,1

### Ví dụ 13: Nhiều xạ tia X tinh thể đơn

Phân tích nhiễu xạ tia X tinh thể đơn được thực hiện trên tinh thể chứa toluen solvat được tạo ra bằng cách kết tinh (*S*)-afoxolan thu được bằng quy trình theo sáng chế theo Ví dụ 7 và 8. Cấu trúc tinh thể của (*S*)-afoxolan được rửa giải và tinh chế đến hệ số R cuối là 5,5%. Đã phát hiện ra rằng cấu trúc này là ba góc chứa hai phân tử độc lập của (*S*)-afoxolan và hai phân tử toluen. Đã phát hiện ra rằng cấu trúc tinh thể rất hỗn độn như được thể hiện trong Fig. 9. Bảng 7 dưới đây thể hiện một số thông tin mô tả cấu trúc tinh thể và cấu trúc phân tử. Theo chương trình mô phỏng Cerius2, cấu hình tuyệt đối của toluen solvat được điều chế bằng quy trình theo sáng chế là (*S*). Cấu trúc của cấu trúc phân tử thu được từ phần mềm Cerius2 được thể hiện trên Fig. 10.

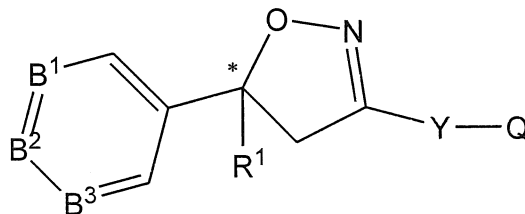


Bảng 7

Thông số cấu trúc tinh thể	
Công thức hóa học	$C_{33}H_{25}ClF_9N_3O_3$
Thể tích	1561,42 Å <sup>3</sup>
Hệ tinh thể	Triclinic
Nhóm không gian	P1
A	8,2010 Å
B	10,7031 Å
C	18,6462 Å
$\alpha$	75,6862°
$\beta$	84,2126°
$\gamma$	80,592°
Tỷ trọng (g/cm <sup>3</sup> )	1,497
Chỉ số R	5,5%
Thông số cấu trúc tuyệt đối	-0,03
Phân tử cho mỗi ô	2
Khoảng độ teta để thu gom dữ liệu	1,98° đến 26,44°

Sáng chế cũng được mô tả bằng các mục đánh số sau đây:

- Quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức (I) dưới đây, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh:



(I)

trong đó:

mỗi  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$  độc lập là C-R hoặc N;

mỗi R độc lập là H, halogen, xyano,  $-NO_2$ , alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino hoặc alkoxy-carbonyl;

$R^1$  là  $C_1$ - $C_3$ alkyl hoặc  $C_1$ - $C_3$ haloalkyl;

Y là phenylen, naphtylen, indanylen tùy ý được thế, heteroarylen có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heterobicyclicylen được ngưng tụ có từ 8 đến 10 cạnh, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino,  $-CN$  hoặc  $-NO_2$  và  $NH_2$ - $C(=S)-$ ;

Q là  $T-NR^2R^3$ , nhóm  $(-CH_2-)(-CH_2-)N-R^3$ , OH,  $NH_2$ , alkoxy, haloalkoxy, alkylamino, haloalkylamino, dialkylamino, halodialkylamino, thiol, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, hoặc vòng carboxyclyl, heterocyclyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý;

T là  $(CH_2)_n$ ,  $CH(CH_3)$ ,  $CH(CN)$ ,  $C(=O)$  hoặc  $C(=S)$ ;

$R^2$  là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl hoặc alkoxy-carbonyl;

$R^3$  là H,  $OR^7$ ,  $NR^8R^9$  hoặc  $Q^1$ ; hoặc alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl hoặc dialkylaminocarbonyl, mỗi tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^4$ ; hoặc

$R^2$  và  $R^3$  cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử nữa được chọn từ nhóm bao

gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, —CN, —NO<sub>2</sub> và alkoxy;

mỗi R<sup>4</sup> độc lập là halogen; alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, haloalkylamino, dialkylamino, dihaloalkylamino, xycloalkylamino, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, haloalkylcarbonyl, haloalkoxy carbonyl, haloalkylaminocarbonyl, dihaloalkylaminocarbonyl, hydroxy, —NH<sub>2</sub>, —CN hoặc —NO<sub>2</sub>; hoặc Q<sup>2</sup>;

mỗi R<sup>5</sup> độc lập là halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkoxy carbonyl, —CN hoặc —NO<sub>2</sub>;

mỗi R<sup>6</sup> độc lập là halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, —CN, —NO<sub>2</sub>, phenyl hoặc pyridinyl;

R<sup>7</sup> là H; hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R<sup>8</sup> là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl hoặc alkoxy carbonyl;

R<sup>9</sup> là H; Q<sup>3</sup>; hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ R<sup>4</sup>; hoặc

R<sup>8</sup> và R<sup>9</sup> cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử nữa được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, —CN, —NO<sub>2</sub> và alkoxy;

$Q^1$  là vòng phenyl, vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc hệ vòng hai vòng được ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ tối đa 1 O, tối đa 1 S và tối đa 3 N, mỗi vòng này hoặc hệ vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^5$ ;

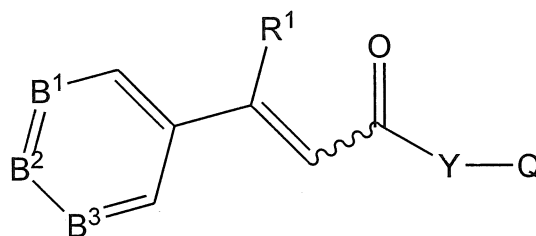
$Q^2$  độc lập là vòng phenyl hoặc vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^6$ ;

$Q^3$  là vòng phenyl hoặc vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ  $R^6$ ; và

$n$  là 0, 1 hoặc 2;

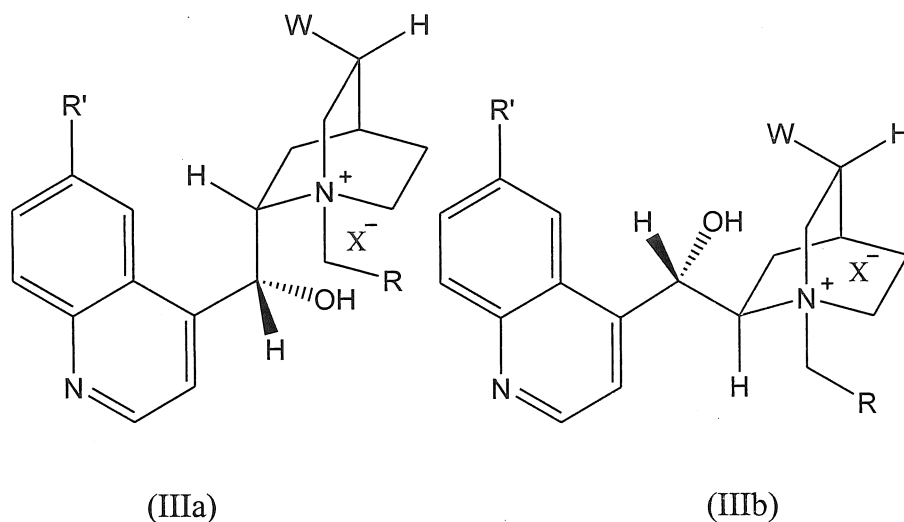
trong đó dấu hoa thị là nguyên tử cacbon mà là nguyên tử cacbon bậc bốn không đối xứng;

bao gồm cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^1$ , Y và Q là như được xác định đối với công thức (I), phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb):



trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm aralkoxy, amino, alkylamino hoặc dialkylamino; R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và

phân tách hợp chất.

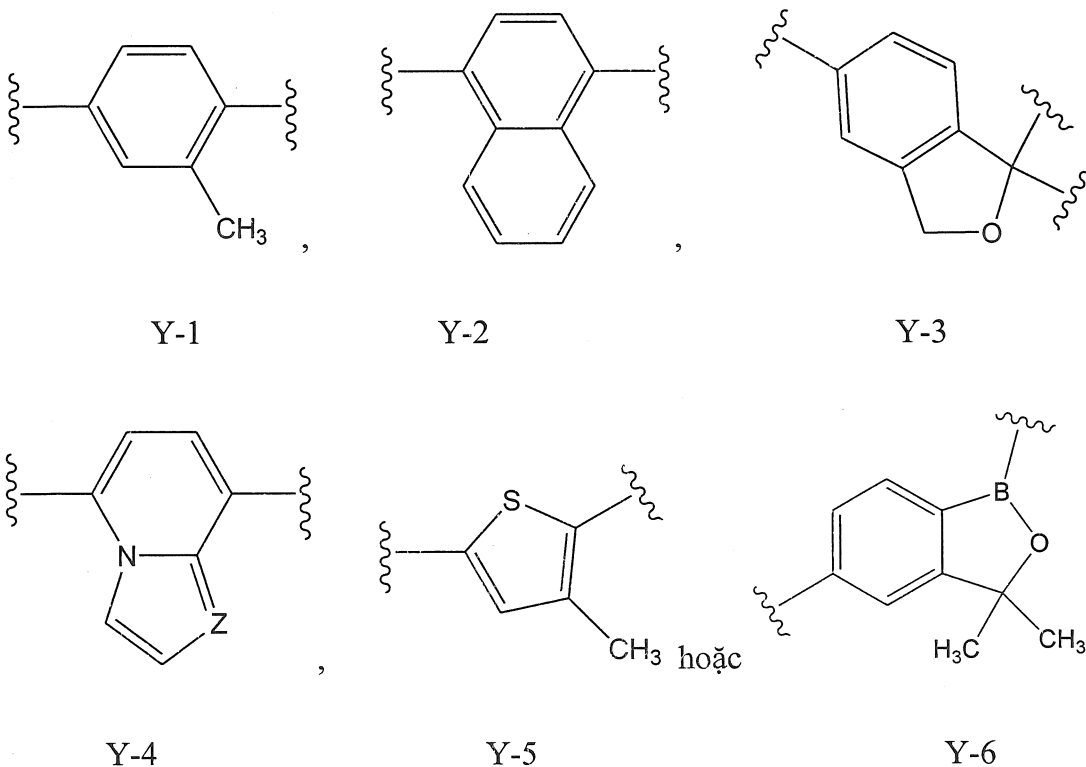
2. Quy trình theo mục 1, trong đó hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh được phân tách bằng cách kết tinh hợp chất từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp chứa các dung môi bao gồm dung môi thơm.

3. Quy trình theo mục 2, trong đó dung môi thơm được chọn từ nhóm bao gồm toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, o-diclobenzen, flobenzen, anisol và mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng.

4. Quy trình theo mục 3, trong đó dung môi thơm là toluen.

5. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó trước khi phân tách hợp chất có công thức (I) được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, quy trình còn bao gồm bước kết tinh hợp chất raxemic có công thức (I) và loại bỏ chất rắn.

6. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó Y là

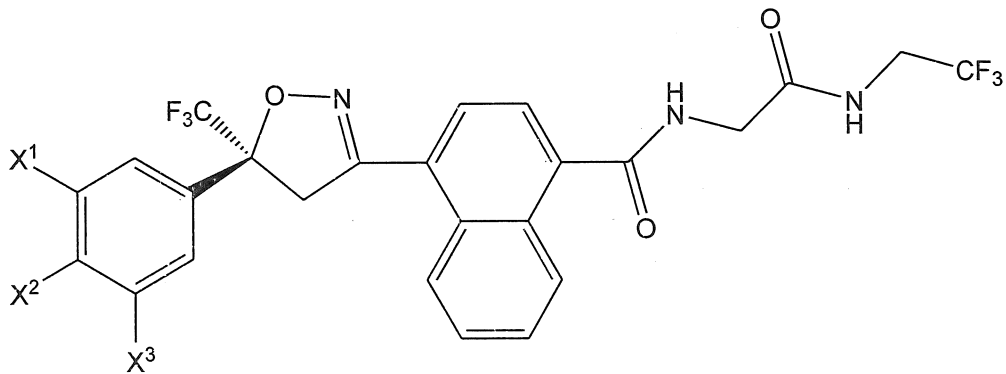


trong đó Z là N hoặc CH.

7. Quy trình theo mục 1 hoặc 6, trong đó Q là  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ,  $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$  hoặc  $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$ .
8. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó  $X^-$  trong chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là ion đối halogen.
9. Quy trình theo mục 8, trong đó  $X^-$  là ion đối clorua.
10. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, trong đó, R trong chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) hoặc (IIIb) là nhóm phenyl mà được thế bằng nhóm 1, 2, 3, 4 hoặc 5 aralkoxy.
11. Quy trình theo mục 10, trong đó nhóm aralkoxy là nhóm benzyloxy.
12. Quy trình theo mục 10, trong đó, R được thế bằng 3 nhóm aralkoxy.

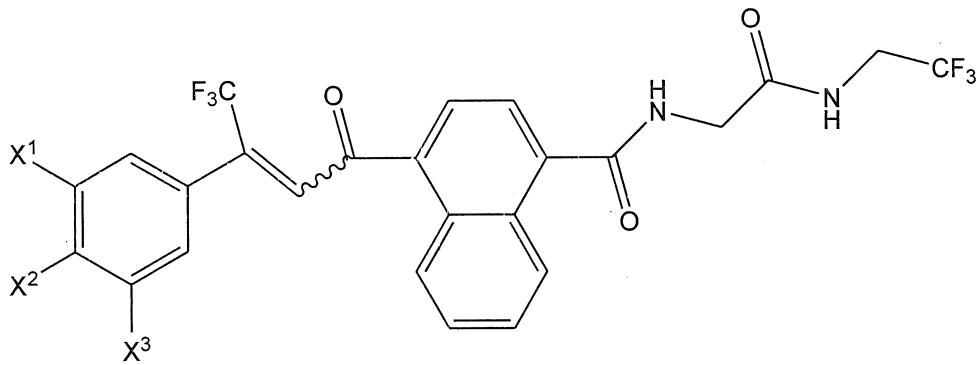
13. Quy trình theo mục 12, trong đó, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl.

14. Quy trình điều chế hợp chất isoxazolin có công thức IA, trong đó mỗi  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  độc lập là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (S):



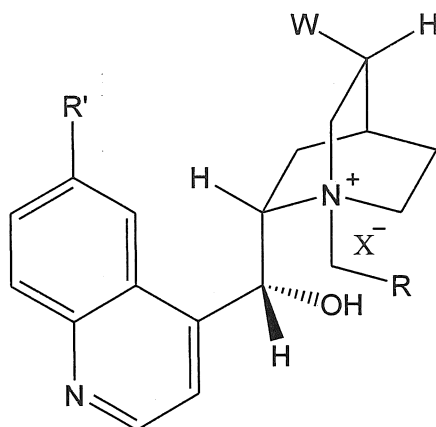
(S)-IA

bao gồm cho hợp chất có công thức (IIA):



(IIA)

trong đó  $X^1$ ,  $X^2$  và  $X^3$  là H, clo, flo hoặc  $CF_3$ , phản ứng với hydroxylamin với sự có mặt của nước, dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, bazơ và chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>dialkylamino hoặc nhóm aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là etyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion; và phân tách hợp chất có công thức (S)-IA.

15. Quy trình theo mục 14, trong đó hợp chất có công thức (S)-IA được phân tách bằng cách kết tinh hợp chất từ dung môi thơm hoặc hỗn hợp chứa các dung môi bao gồm dung môi thơm.

16. Quy trình theo mục 15, trong đó dung môi thơm được chọn từ nhóm bao gồm toluen, etylbenzen, các xylen, clobenzen, *o*-diclobenzen, flobenzen, anisol và mesitylen, hoặc hỗn hợp của chúng.

17. Quy trình theo mục 16, trong đó dung môi thơm là toluen.

18. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục 14-17, trong đó trước khi phân tách hợp chất có công thức (S)-IA, quy trình còn bao gồm bước kết tinh hợp chất raxemic có công thức IA và loại bỏ chất rắn.

19. Quy trình theo mục 14, trong đó, R trong chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 metoxy hoặc etoxy nhóm, và R' là hydro hoặc metoxy.



20. Quy trình theo mục 14, trong đó, R trong chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm benzyloxy, và R' là hydro hoặc metoxy.

21. Quy trình theo mục 14, trong đó, R trong chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa) là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl.

22. Quy trình theo mục 14, trong đó X<sup>1</sup> và X<sup>3</sup> độc lập là clo hoặc CF<sub>3</sub> và X<sup>2</sup> là H hoặc flo.

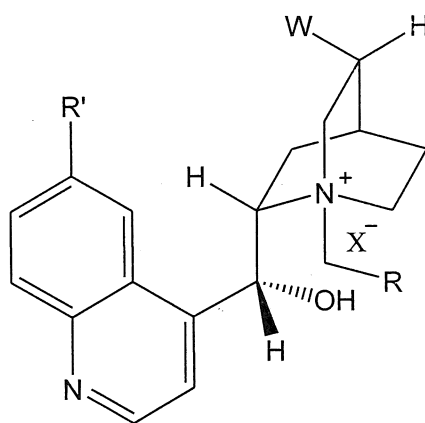
23. Quy trình theo mục 14, trong đó X<sup>1</sup> clo; X<sup>3</sup> là CF<sub>3</sub> và X<sup>2</sup> là H.

24. Quy trình theo mục 14, trong đó X<sup>1</sup> và X<sup>3</sup> là clo; và X<sup>2</sup> là H.

25. Quy trình theo mục 14, trong đó X<sup>1</sup> và X<sup>3</sup> là clo và X<sup>2</sup> là flo.

26. Quy trình theo mục 14, trong đó X<sup>1</sup> là Clo; X<sup>3</sup> là CF<sub>3</sub> và X<sup>2</sup> là flo.

27. Chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa):



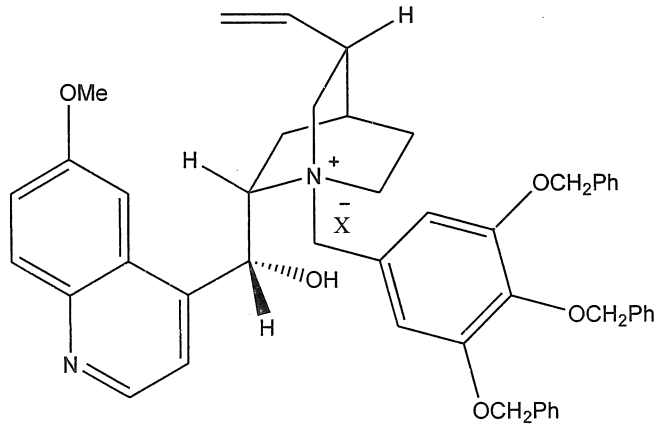
(IIIa)

trong đó, R là aryl hoặc heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm aralkoxy, R' là hydro hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy, W là ethyl hoặc vinyl và X<sup>-</sup> là anion.

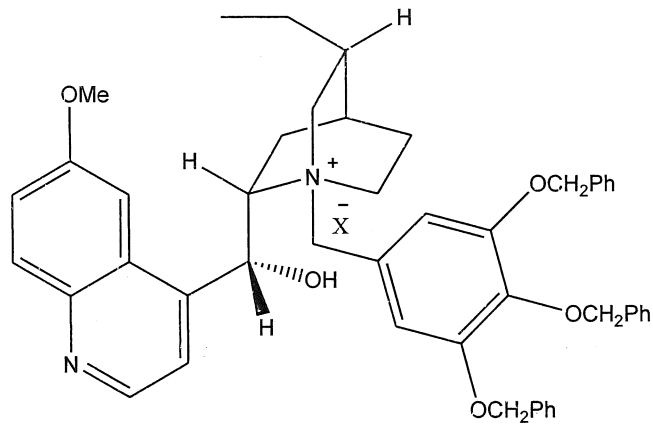
28. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 27, trong đó, R là phenyl.
29. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 27 hoặc 28, trong đó  $X^-$  là ion đối halogen.
30. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 27, trong đó, R là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy.
31. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 30, trong đó, R là 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl.
32. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 27, trong đó W là vinyl và  $X^-$  là clorua.
33. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 27, trong đó:  
R là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy;  
R' là hydro hoặc metoxy;  
W là vinyl; và  
X là Halogen.
34. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 33, trong đó R' là metoxy.
35. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 27, trong đó:  
R là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm benzyloxy;  
R' là hydro hoặc metoxy;  
W là etyl; và  
X là halogen.

36. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 35, trong đó R' là metoxy.

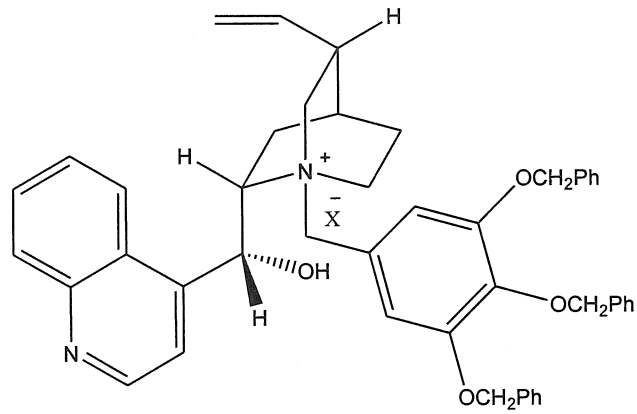
37. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 27, trong đó chất xúc tác chuyển pha bất đối có công thức (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) hoặc (IIIa-13-4):



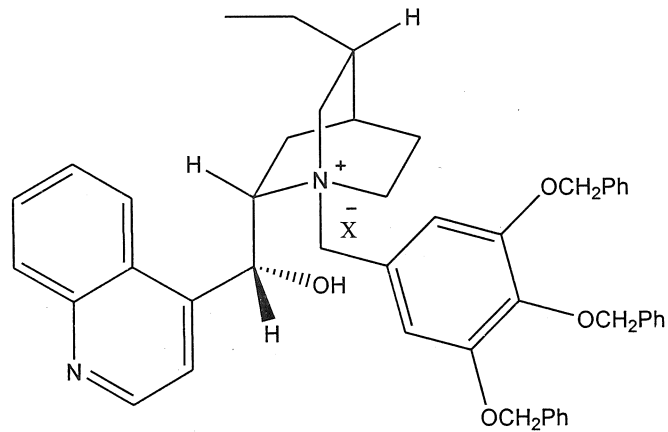
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)

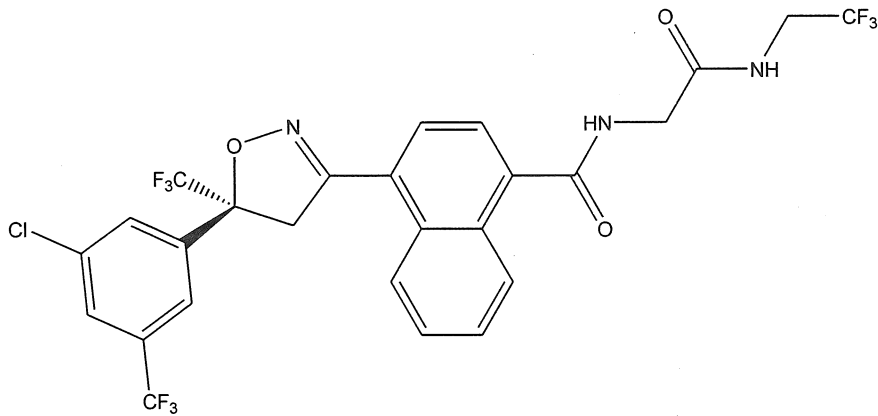


(IIIa-13-4)

trong đó  $X^-$  là ion đối halogen.

38. Chất xúc tác chuyển pha bất đối theo mục 37, trong đó  $X^-$  là clorua.

39. Toluen solvat tinh thể của (*S*)-afoxolan có công thức:



(S)-afoxolan

40. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó khác biệt ở chỗ, mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh 2-teta được chọn từ nhóm bao gồm:

Góc
2-Teta °
4.859,
22.236,
18.838,
8.516,
25.643,
25.291,
21.859,
18.411,
19.894 và
12.746

$\pm 0,2$  2-Teta, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng chiếu xạ Cu-K $\alpha$ .

41. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó khác biệt ở chỗ, mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm 3 hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm:

Góc
2-Teta °
4.859,
22.236,
18.838,
8.516,
25.643,
25.291,
21.859,
18.411,
19.894 và
12.746

$\pm 0,2$  2-Teta.

42. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, khác biệt ở chỗ, mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 8.

43. Toluen solvat tinh thể theo mục 39 trong đó khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) có khả năng ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 83°C đến khoảng 87°C, tương ứng với toluen solvat.

44. Toluen solvat tinh thể theo mục 39 trong đó khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) có khả năng ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 84,7°C, tương ứng với toluen solvat.

45. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó khác biệt ở chỗ, đo nhiệt lượng quét vi phân biểu đồ nhiệt về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 7.

46. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) khác biệt ở chỗ tổn hao khối lượng là khoảng 10,5% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 26°C đến 160°C.

47. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 7.

48. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, khác biệt ở chỗ, các thông số đơn vị tế bào về cơ bản là như sau:

Thể tích ô	1561,42 Å <sup>3</sup>
Hệ ô bất đối	Triclinic
Tên nhóm không gian bất đối	P1
Chiều dài ô a	8,201 Å
Chiều dài ô b	10,7031 Å
Chiều dài ô c	18,6462 Å
Góc ô $\alpha$	75,6862°
Góc ô $\beta$	84,2126°
Góc ô $\gamma$	80,592°
Tỷ trọng (g/cm <sup>3</sup> )	1,497

49. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, khác biệt ở chỗ, các thông số đơn vị tế bào về cơ bản là như sau:

Thể tích ô	1561,42 Å <sup>3</sup>
Hệ ô bất đối	Triclinic
Tên nhóm không gian bất đối	P1
Chiều dài ô a	8,201 Å
Chiều dài ô b	10,7031 Å
Chiều dài ô c	18,6462 Å
Góc ô $\alpha$	75,6862°
Góc ô $\beta$	84,2126°
Góc ô $\gamma$	80,592°
Tỷ trọng (g/cm <sup>3</sup> )	1,497

Chỉ số R	5,5%
Thông số cấu trúc tuyệt đối	-0,03

50. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, khác biệt ở chỗ, có hai hoặc nhiều đặc trưng sau đây:

i) mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất 3 giá trị 2-Teta được chọn từ nhóm bao gồm:

Góc
2-Teta °
4.859,
22.236,
18.838,
8.516,
25.643,
25.291,
21.859,
18.411,
19.894 và
12.746

± 0,2 2-Teta;

ii) mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là phù hợp với phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig. 8;

iii) biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) có khả năng ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 83°C đến 87°C;

iv) biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 7; và



v) biểu đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) về cơ bản là giống như được thể hiện trong Fig. 7.

51. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó tỷ lệ phân tử gam của (S)-afoxolan với toluen là khoảng 1:1.

52. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó (S)-afoxolan toluen solvat tinh thể được phân tách.

53. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó ít nhất 90% (S)-afoxolan theo khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

54. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó ít nhất 80% (S)-afoxolan theo khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

55. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó ít nhất 70% (S)-afoxolan theo khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

56. Toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó ít nhất 60% (S)-afoxolan theo khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

57. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh chứa toluen solvat tinh thể theo mục 39, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược nông dụng hoặc dược dụng.

58. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo mục 57 chứa toluen solvat tinh thể theo mục 39, trong đó toluen solvat tinh thể này kết hợp với một hoặc nhiều dạng đa hình khác biệt và/hoặc dạng hợp chất vô định hình của (S)-afoxolan.

59. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo mục 57, trong đó trong đó ít nhất 80% (S)-afoxolan là dạng toluen solvat tinh thể.

60. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo mục 57, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất 95% khối lượng toluen solvat tinh thể theo điểm 36 dựa trên cơ sở tổng khối lượng của hợp chất (S)-afoxolan trong chế phẩm.

61. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo mục 60, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất 98% khối lượng toluen solvat tinh thể theo điểm 39 dựa trên cơ sở tổng khối lượng của hợp chất (S)-afoxolan trong chế phẩm.

62. Quy trình điều chế toluen solvat tinh thể theo mục 39, quy trình này bao gồm bước kết tinh (S)-afoxolan từ toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai.

63. Quy trình theo mục 62, quy trình này bao gồm bước kết tinh (S)-afoxolan từ hỗn hợp chứa toluen và xyclohexan.

64. Quy trình theo mục 63, trong đó hỗn hợp chứa toluen và xyclohexan với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 50:50 đến 99:1 (thể tích) giữa toluen và xyclohexan.

65. Quy trình theo mục 62, quy trình này bao gồm:

a) tạo ra dung dịch chứa (S)-afoxolan trong toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai;

b) thu được tinh thể solvat của (S)-afoxolan từ dung dịch ở bước a); và

c) phân tách toluen solvat tinh thể (S)-afoxolan.

66. Quy trình theo mục 65, trong đó dung dịch chứa (S)-afoxolan trong toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai, thu được bằng cách kết hợp (S)-afoxolan rắn và toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai, và làm nóng hỗn hợp này.

67. Quy trình theo mục 66, trong đó hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C.

68. Quy trình theo mục 65, trong đó toluen solvat tinh thể (S)-afoxolan thu được bằng cách làm nguội dung dịch ở bước a).

69. Quy trình theo mục 68, trong đó dung dịch ở bước a) được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 20°C.

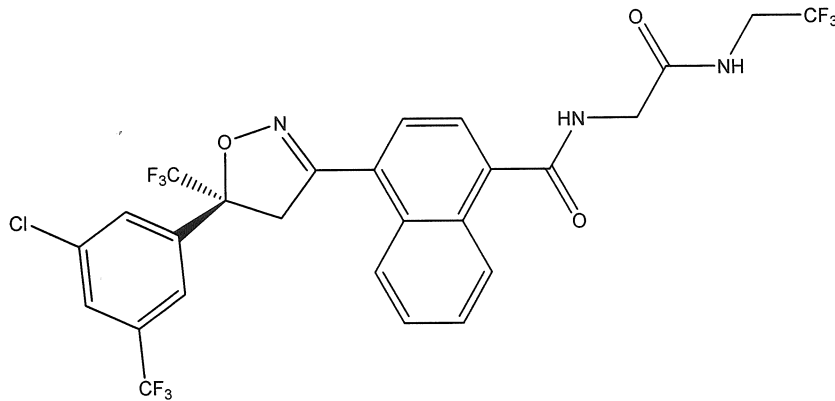
70. Quy trình theo điểm 68, trong đó dung dịch ở bước a) được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 15°C.

71. Quy trình theo mục 68, trong đó dung dịch ở bước a) được làm nguội đến nhiệt độ khoảng 10°C.

Mặc dù sáng chế theo các phương án được ưu tiên đã được mô tả một cách chi tiết trên đây, cần phải hiểu rằng sáng chế được mô tả bởi các phương án này không bị giới hạn ở các chi tiết cụ thể nêu trong phần mô tả trên do có thể có nhiều biến thể hiển nhiên của các phương án này mà không vượt quá ý tưởng hoặc phạm vi của sáng chế.

### Yêu cầu bảo hộ

1. Toluen solvat tinh thể của (*S*)-afoxolan có công thức:



(*S*)-afoxolan

2. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó khác biệt ở chỗ, mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh 2-teta được chọn từ nhóm bao gồm:

Góc
2-Teta °
4,859
22,236
18,838
8,516
25,643
25,291
21,859
18,411
19,894 và
12,746

± 0,2 2-Teta, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng chiếu xạ Cu-K $\alpha$ .

3. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó khác biệt ở chỗ, mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm 3 hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm:

Góc
2-Teta °
4,859
22,236
18,838
8,516
25,643
25,291
21,859
18,411
19,894 và
12,746

$\pm 0,2$  2-Teta.

4. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 8.

5. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1 trong đó khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt độ nhiệt lượng quét vi phân (DSC) có khả năng ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 83°C đến 87°C, tương ứng với toluen solvat.

6. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1 trong đó khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt độ nhiệt lượng quét vi phân (DSC) có khả năng ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm khoảng 84,7°C, tương ứng với toluen solvat.

7. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt độ nhiệt lượng quét vi phân về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 7.

8. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) khác biệt ở tổn hao khối lượng là khoảng 10,5% ở nhiệt độ từ 26°C đến 160°C.

9. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 7.

10. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, các thông số về ô đơn vị là tương đương với các ô sau:

Thể tích ô	1561,42 Å <sup>3</sup>
Hệ ô bất đối	Triclinic
Tên nhóm không gian bất đối	P1
Chiều dài ô a	8,201 Å
Chiều dài ô b	10,7031 Å
Chiều dài ô c	18,6424 Å
Góc ô $\alpha$	75,3024°
Góc ô $\beta$	84,2126°
Góc ô $\gamma$	80,592°
Tỷ trọng (g/cm <sup>3</sup> )	1,497

11. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, các thông số về ô đơn vị là tương đương với các ô sau:

Thể tích ô	1561,42 Å <sup>3</sup>
Hệ ô bất đối	Triclinic
Tên nhóm không gian bất đối	P1
Chiều dài ô a	8,201 Å
Chiều dài ô b	10,7031 Å
Chiều dài ô c	18,6424 Å
Góc ô $\alpha$	75,3024°
Góc ô $\beta$	84,2126°

Góc $\delta$ $\gamma$	80,592°
Tỷ trọng (g/cm <sup>3</sup> )	1,497
Chỉ số R	5,5%
Thông số cấu trúc tuyệt đối	-0,03

12. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, có hai hoặc nhiều đặc trưng sau đây:

i) mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất 3 giá trị 2-Teta được chọn từ nhóm bao gồm:

Góc
2-Teta °
4,859
22,236
18,838
8,516
25,643
25,291
21,859
18,411
19,894 và
12,746

$\pm 0,2$  2-Teta;

ii) mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là phù hợp với phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Fig. 8;

iii) biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) có khả năng ổn nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 83°C đến 87°C;

iv) biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 7; và

v) biểu đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) về cơ bản là giống như được thể hiện trong Fig. 7.

13. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó tỷ lệ phân tử gam (S)-afoxolan với toluen là khoảng 1:1.

14. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó (S)-afoxolan toluen solvat tinh thể được phân tách.

15. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó ít nhất 90% (S)-afoxolan khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

16. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó ít nhất 80% (S)-afoxolan khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

17. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó ít nhất 70% (S)-afoxolan khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

18. Toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó ít nhất 60% (S)-afoxolan khối lượng là dạng toluen solvat tinh thể.

19. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh chứa toluen solvat tinh thể theo điểm 1, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược nông dụng hoặc dược dụng.

20. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo điểm 19, chế phẩm này chứa toluen solvat tinh thể theo điểm 1, trong đó toluen solvat tinh thể này kết hợp với một hoặc nhiều dạng đa hình khác biệt và/hoặc dạng hợp chất vô định hình của (S)-afoxolan.

21. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo điểm 19, trong đó trong đó ít nhất 80% (S)-afoxolan là dạng toluen solvat tinh thể.



22. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo điểm 19, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất 95% khối lượng toluen solvat tinh thể (theo điểm 1) dựa trên cơ sở tổng khối lượng của hợp chất (S)-afoxolan trong chế phẩm.
23. Chế phẩm diệt côn trùng hoặc diệt vật ký sinh theo điểm 22, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất 98% khối lượng toluen solvat tinh thể (theo điểm 1) dựa trên cơ sở tổng khối lượng của hợp chất (S)-afoxolan trong chế phẩm.
24. Quy trình điều chế toluen solvat tinh thể theo điểm 1, quy trình này bao gồm bước kết tinh (S)-afoxolan từ toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai.
25. Quy trình theo điểm 24 bao gồm bước kết tinh (S)-afoxolan từ hỗn hợp chứa toluen và xyclohexan.
26. Quy trình theo điểm 25 trong đó hỗn hợp chứa toluen và xyclohexan với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 50:50 đến khoảng 99: 1 (thể tích/thể tích) giữa toluen và xyclohexan.
27. Quy trình theo điểm 24 bao gồm:
- a) tạo ra dung dịch chứa (S)-afoxolan trong toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai;
  - b) thu được tinh thể solvat của (S)-afoxolan từ dung dịch ở bước a); và
  - c) phân tách toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan.
28. Quy trình theo điểm 27, trong đó dung dịch chứa (S)-afoxolan trong toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai, thu được bằng cách kết hợp (S)-afoxolan rắn với toluen, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai, và làm nóng hỗn hợp thu được.
29. Quy trình theo điểm 28, trong đó hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến khoảng 80°C.

30. Quy trình theo điểm 27, trong đó toluen solvat tinh thể của (S)-afoxolan thu được bằng cách làm nguội dung dịch ở bước a).
31. Quy trình theo điểm 30, trong đó dung dịch ở bước a) được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 20°C.
32. Quy trình theo điểm 30, trong đó dung dịch ở bước a) được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 15°C.
33. Quy trình theo điểm 30, trong đó dung dịch ở bước a) được làm nguội đến nhiệt độ khoảng 10°C.

H-NMR08-PH-MEL-107-0-1(02494-006P1)2T.H2015092280  
DMSO

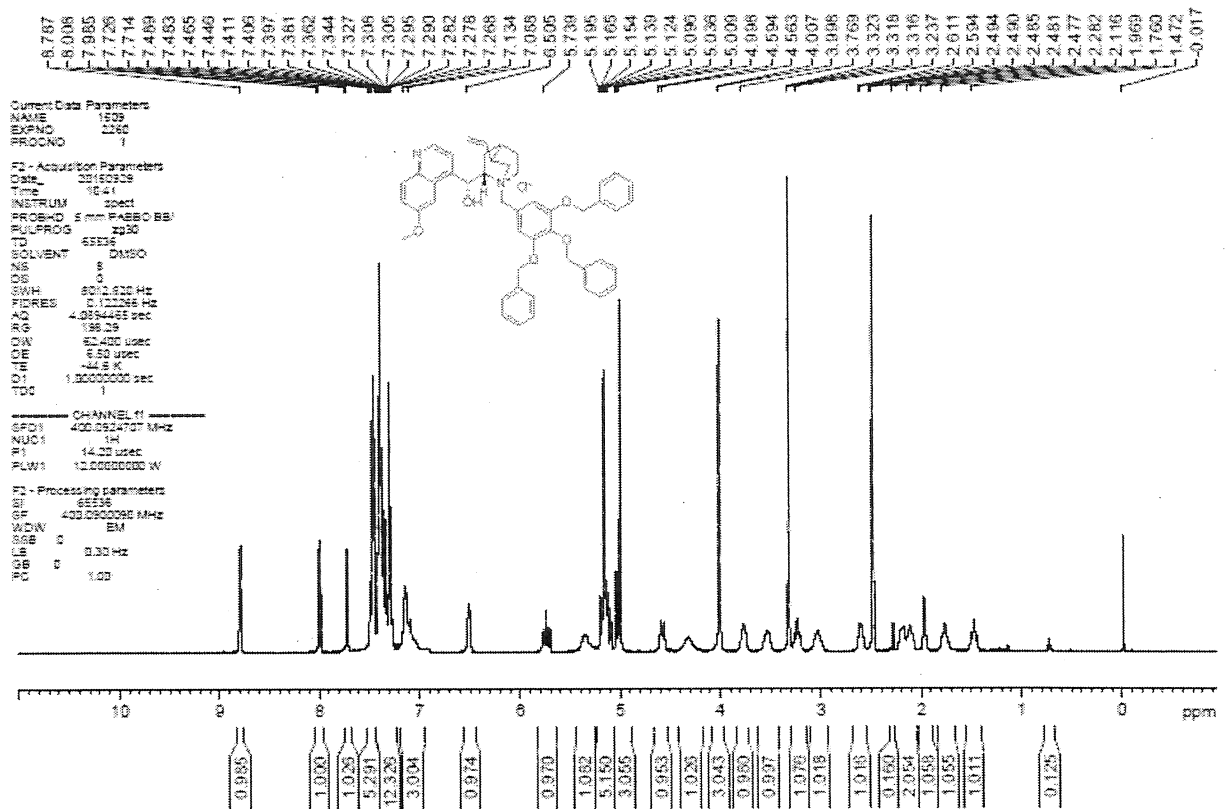
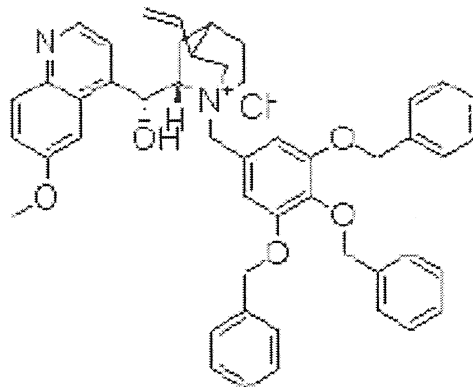
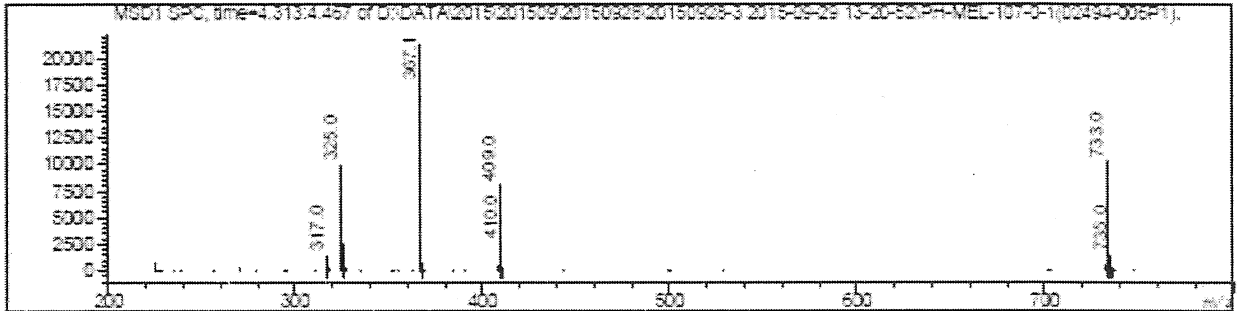


Fig. 1: Phổ  $^1\text{H}$  NMR của chất xúc tác chuyển pha bất đối (IIIa-13-1) được điều chế trong Ví dụ 1 trong  $\text{DMSO-d}_6$

## Báo cáo phân tích LCMS

Sample Name : IIIa-13-1  
 Injection Date : Tue, 29. Sep. 2015  
 Inj. Volume : 1.0 µl  
 Acq Operator : FAL  
 Acq Method : D:\DATA\2015\201509\20150928\20150928-3 2015-09-29 13-20-52\MEL-1010-1(02494-006F1).ACN-TFA)-(10

Seq. Line : 7  
 Instrument Name : LCMS-14



Chemical Formula: C<sub>48</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Công thức hóa học: C<sub>48</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Khối lượng chính xác: 768,33

Khối lượng phân tử: 769,37

Fig. 2: Phổ LCMS của chất xúc tác chuyển pha bất đối (IIIa-13-1) được điều chế trong Ví dụ 1

H-NMR08-PH-MAL-ML609-AA-0-107(02302-046P1)1T,H2015100709  
DMSO

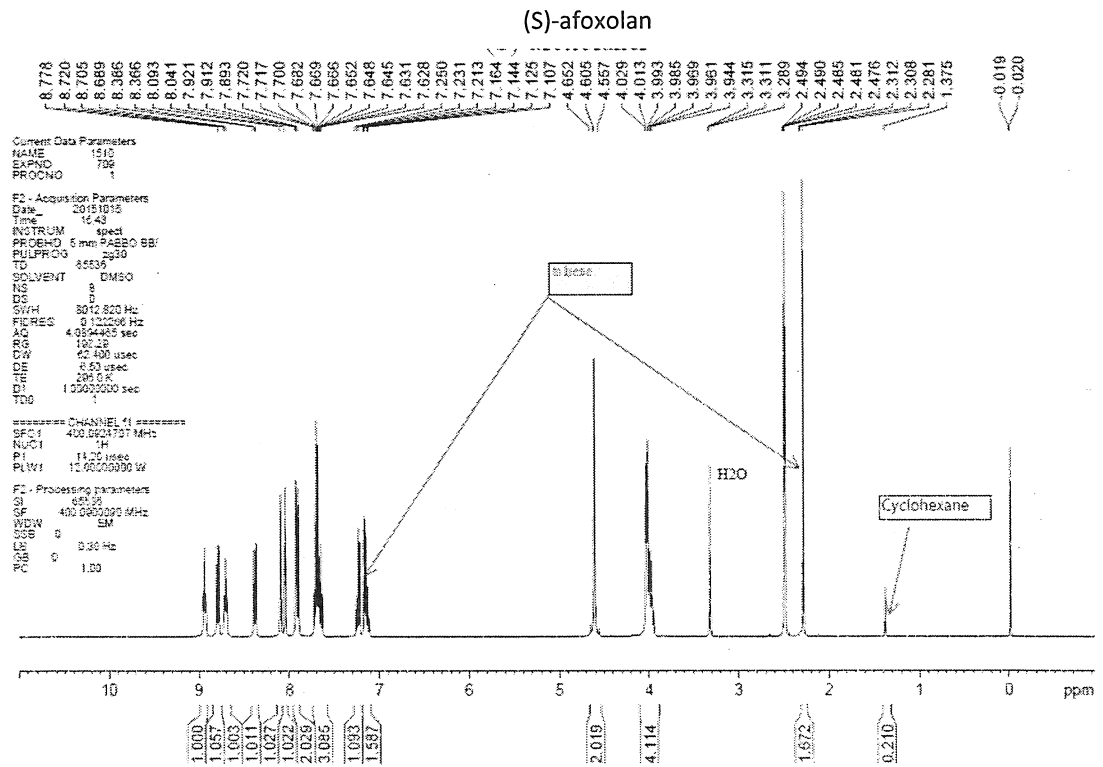


Fig. 3:  $^1\text{H}$  NMR của (S)-afoxolan trong DMSO- $d_6$  được điều chế trong Ví dụ 7

## 1H NMR của afoxolan (raxemic)

H-NMR11-PH-MAL-ML925-0-115(A02302-081P2)1T,H2017031C  
DMSO

## 1H NMR of afoxolaner (racemic)

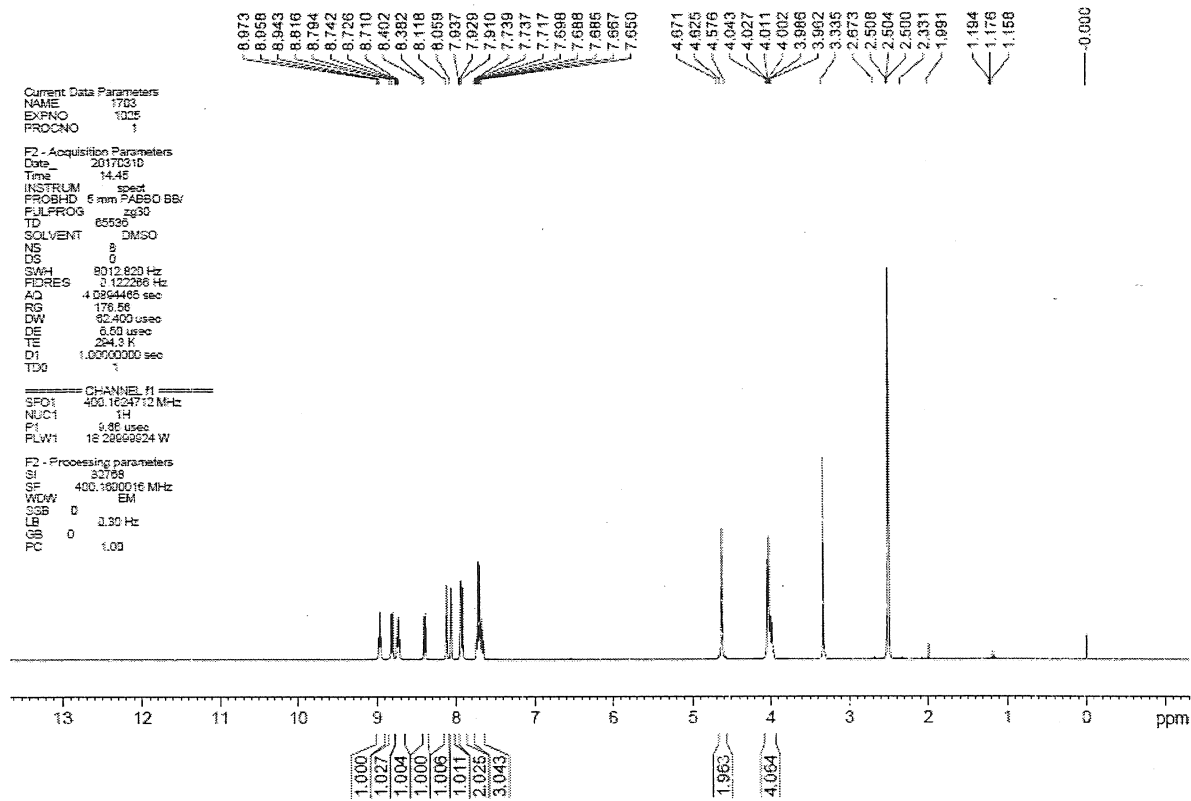
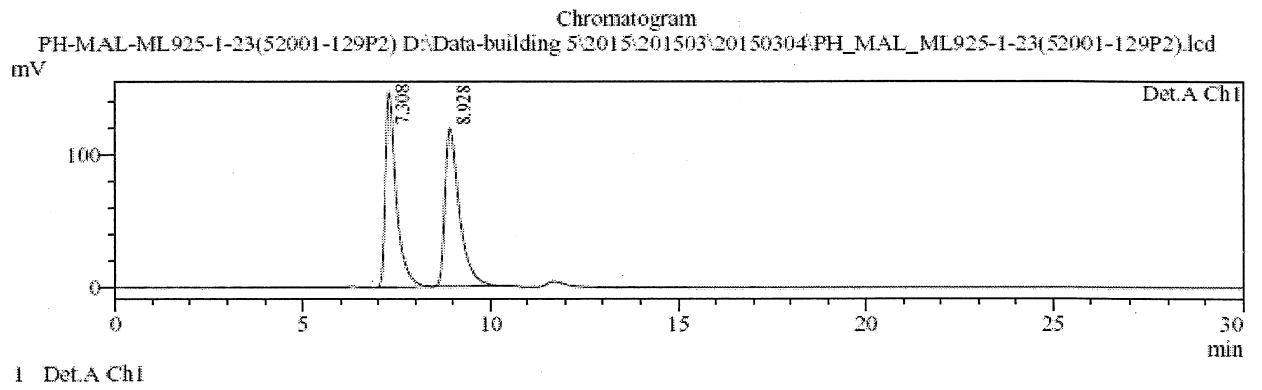


Fig. 4:  $^1\text{H}$  NMR của afoxolan (raxemic) trong DMSO- $\text{d}_6$

## Sắc ký đồ



## Bảng đỉnh

Detector A. Ch1 240nm

Đỉnh #	Thời gian lưu	Độ cao	% độ cao	Diện tích	% diện tích
1	7,308	146660	55,281	3008679	48,917
2	8,928	118640	44,719	314932	51,083
Tổng		265301	100,000	6150611	100,000

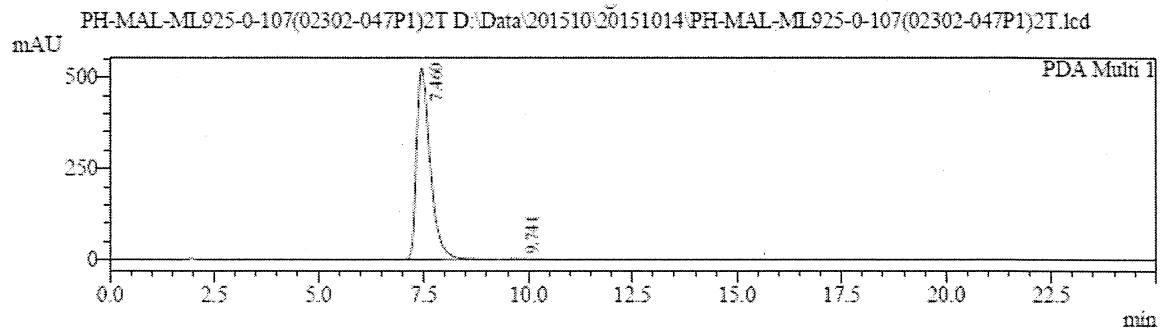
Fig. 5: HPLC bất đối của afloxolan (racemic) sử dụng phương pháp HPLC của Ví dụ 3

Phương pháp phân tích:  
 Cột: IA 4,6 x 150mm, 5,0 $\mu$ m  
 Dòng chảy chính thể: HEX:IPA = 90:10  
 Tốc độ chảy: 1,0ml/phút  
 Detector: UV/240nm  
 Nhiệt độ cột: 30°C

Điều chế mẫu: 2,0mg/ml  
 Chất pha loãng: Etanol

Sample preparation: 2.0mg/mL  
 Diluent(s): Ethanol

Sắc ký đồ



Bảng đỉnh

PDA Ch1 240nm 4nm

Đỉnh #	Thời gian lưu	Độ cao	% độ cao	Diện tích	% diện tích
1	7.460	525538	99.705	1175554	99.628
2	9.741	1556	0.295	43948	0.372
Tổng		527093	100,000	11799502	100,000

Fig. 6: HPLC bất đối của (S)-afoxolan sử dụng phương pháp HPLC của Ví dụ 3



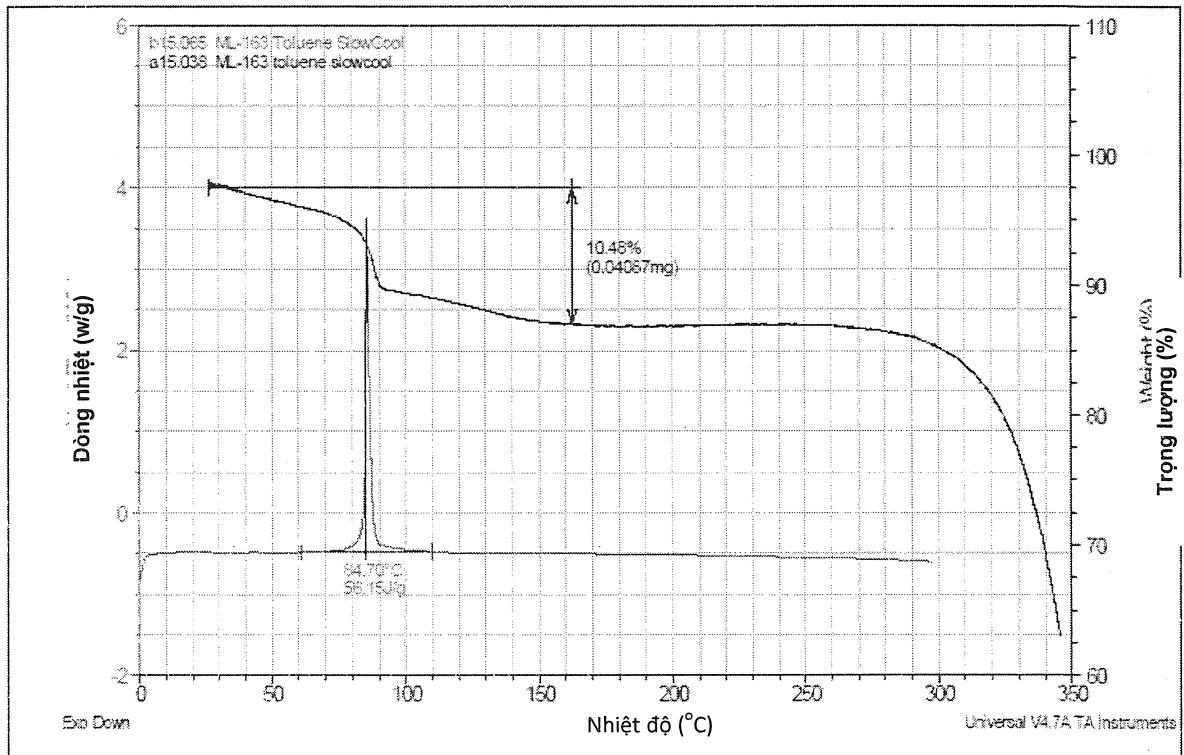


Fig. 7: TGA và DSC của toluene solvat của (S)-afoxolan từ Ví dụ 12

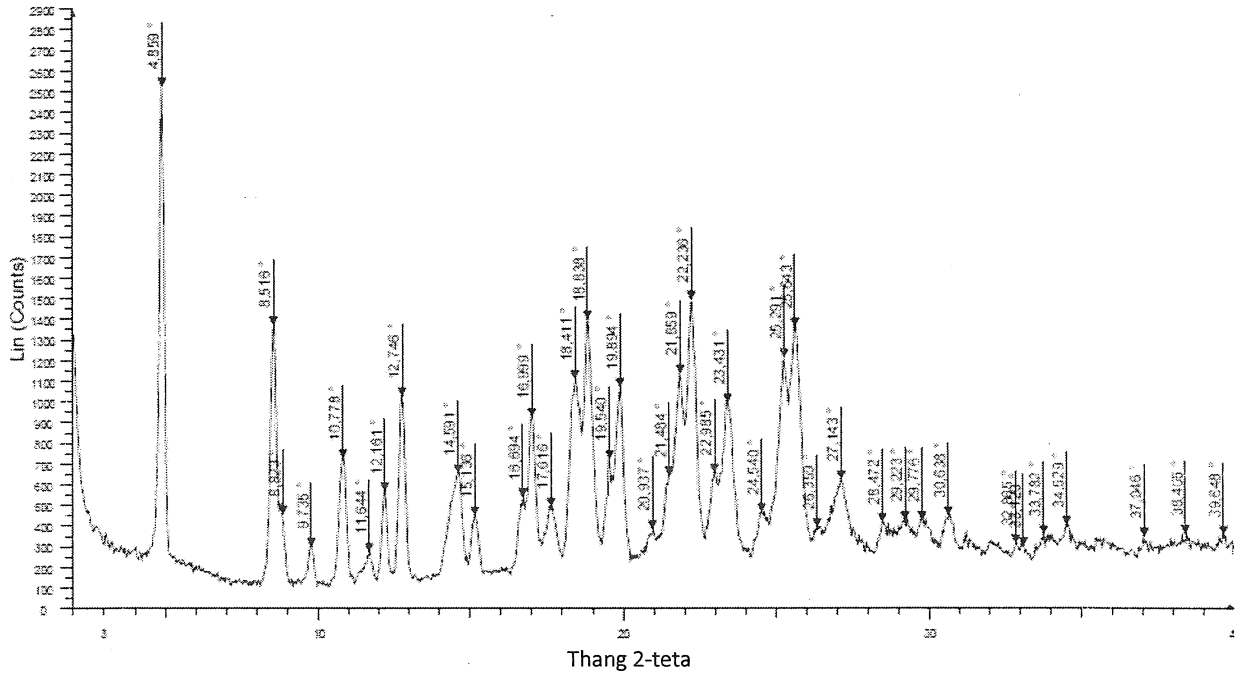


Fig. 8: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của toluen solvat của (S)-afloxolan từ Ví dụ 12

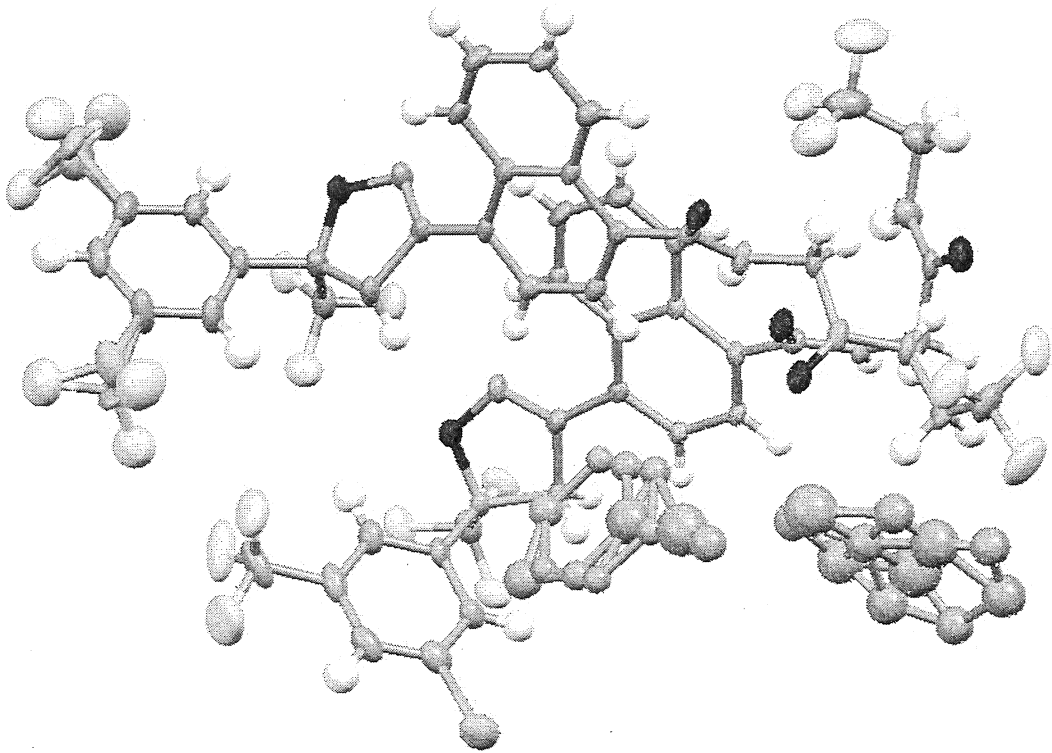


Fig. 9: Cấu trúc tinh thể đơn (*S*)-afoxolan

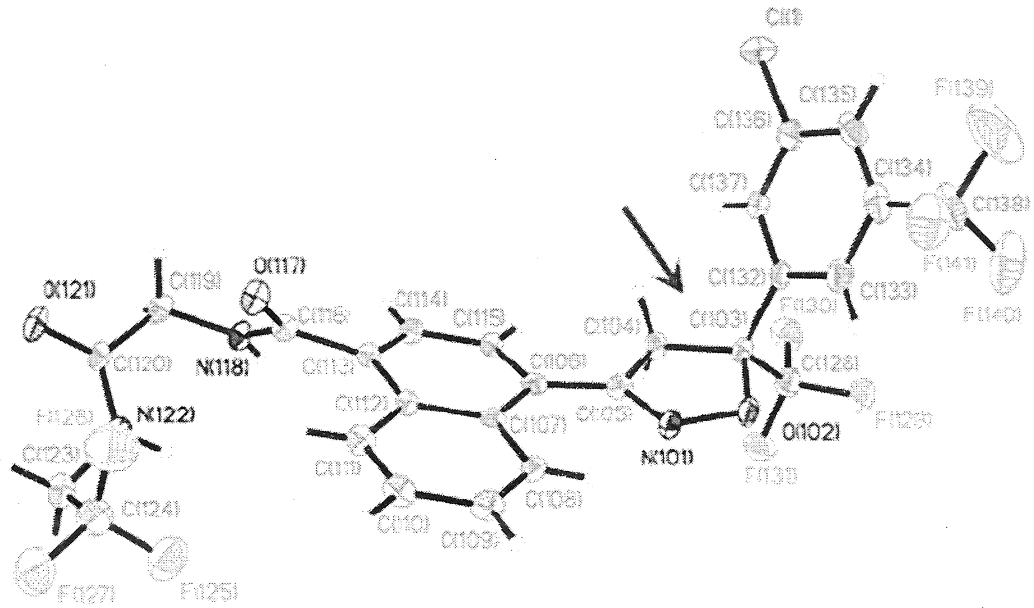


Fig. 10: Cấu trúc phân tử của (*S*)-afoxolan từ phần mềm Cerius 2