



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

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

(11)



1-0050562

(51)^{2020.01} C07B 53/00; C07C 209/10; C12P 7/02; (13) B
C07C 29/143; C07C 35/52; C07D
311/58; C07B 61/00; C07C 215/70

(21) 1-2022-00922

(22) 10/06/2020

(86) PCT/JP2020/022827 10/06/2020

(87) WO2021/039023 04/03/2021

(30) 201910783254.8 23/08/2019 CN; PCT/JP2019/036451 18/09/2019 JP;
202010355546.4 29/04/2020 CN

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/05/2022 410A

(73) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 1608515, Japan

(72) UCHIDA Hideharu (JP); SATOH Tsutomu (JP); SUN Baoquan (CN); SHA Chunbo (CN); LIN Jinguang (CN); GE Yonghui (CN); CHEN Yanliang (CN); ZHAO Bin (CN); GU Xiaomin (CN); LUO Jian (CN); CHEN Chuan (CN); CAI Xiaofei (CN); YE Jiajie (CN); LI Jie (CN); SUN Fenglai (CN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DẪN XUẤT HETEROXYCLIDEN AXETAMIT,
HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG PHƯƠNG PHÁP NÀY VÀ
PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HỢP CHẤT TRUNG GIAN NÀY

(21) 1-2022-00922

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) và phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó, mà là các hợp chất trung gian trong sản xuất hợp chất có công thức (I).

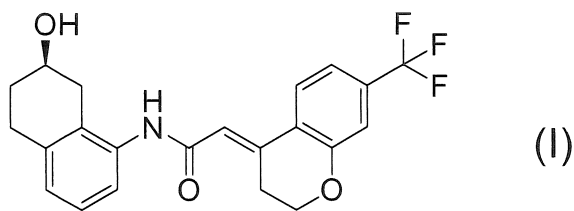
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp mới để sản xuất (E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit có công thức (I) là dẫn xuất heteroxycliden axetamit. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp mới để sản xuất (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol có công thức (B) hoặc muối của nó, là hợp chất trung gian có thể sử dụng để sản xuất hợp chất có công thức (I).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

(E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit có công thức (I) là chất đối kháng vanilloid 1 tiềm năng thụ thể tạm thời (transient receptor potential vanilloid 1 - TRPV1), và được dự đoán là tác nhân phòng ngừa và/hoặc trị liệu cho các bệnh liên quan đến thụ thể TRPV1 (ví dụ, đau thần kinh, đau dây thần kinh do tiểu đường, đau sau phẫu thuật, viêm xương khớp, đau do viêm khớp dạng thấp, đau do viêm, đau do ung thư, chứng đau nửa đầu và các bệnh tương tự), rối loạn thần kinh, tổn thương thần kinh, thoái hóa thần kinh, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh hen, bệnh viêm mũi, bệnh viêm niêm mạc như ở mắt, bệnh da do thần kinh, bệnh viêm da, bệnh dị ứng, tiểu tiện không tự chủ, tiểu không tự chủ gấp, bàng quang tăng hoạt, viêm bàng quang, bệnh ngứa, và các bệnh tương tự) (Tài liệu sáng chế 1).

[C1]



WO 2007/010383 (Tài liệu sáng chế 1) bộc lộ phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I). Trong tài liệu này, hợp chất có công thức (I) được sản xuất theo các

bước từ <Bước 1> đến <Bước 3> được chỉ ra trong phần dưới đây (sơ đồ A).

<Bước 1> Hợp chất có công thức (IM-k) thu được bằng cách thực hiện phản ứng ngưng tụ bằng cách sử dụng 8-amino-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (công thức (IM-3)) được sản xuất theo phương pháp đã biết từ tài liệu (ví dụ, WO 2005/040100 (Tài liệu sáng chế 2) và tài liệu tương tự) và axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (công thức (CA-1) trong CAS No. 920334-15-2, Tài liệu phi sáng chế 1) và tác nhân ngưng tụ (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimite hydroclorua (EDCI HCl)).

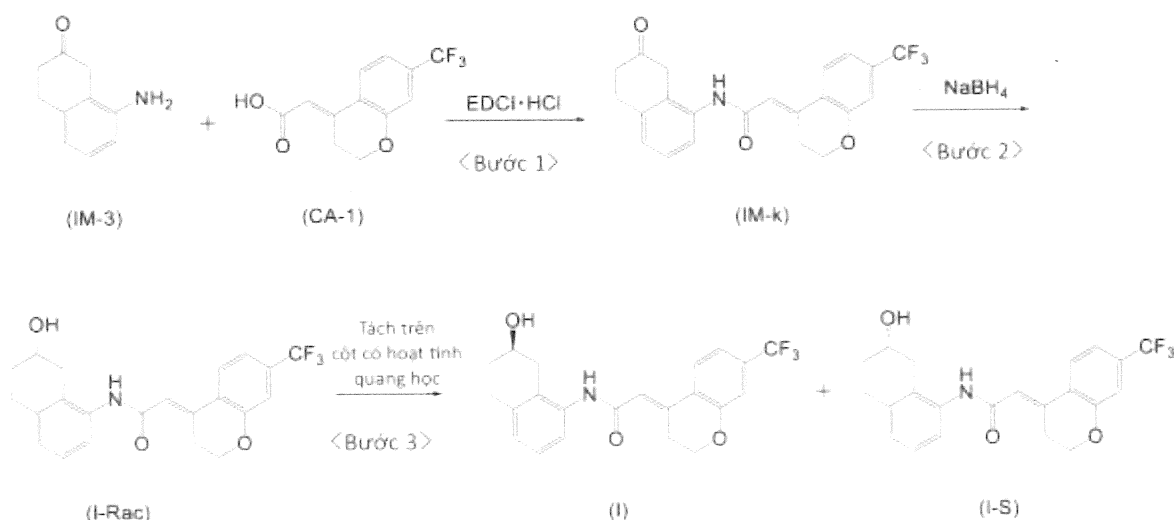
<Bước 2> Hợp chất có công thức (IM-k) được khử bằng natri bohydrua để thu được hợp chất có công thức (I-Rac).

<Bước 3> Hợp chất có công thức (I-Rac) được phân tách quang học trên cột có hoạt tính quang học để thu được hợp chất có công thức (I), và hợp chất có công thức (I-S) là chất đồng phân của nó.

Tuy nhiên, trong phương pháp sản xuất này, hợp chất có công thức (I) thu được bằng cách thực hiện tách trên cột trong bước cuối cùng, và khó sử dụng lại hợp chất có công thức (I-S) thu được sau khi phân tách trên cột.

[C2]

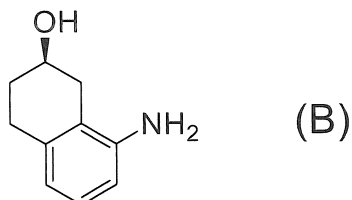
(Sơ đồ A)



Trong khi đó, WO 2005/040100 (Tài liệu sáng chế 2), WO 2003/095420 (Tài

liệu sáng chế 3), WO 2005/040119 (Tài liệu sáng chế 4), và WO 2010/127855 (Tài liệu sáng chế 5) bộc lộ phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B), tương ứng với công thức cấu tạo riêng phần của công thức (I).

[C3]

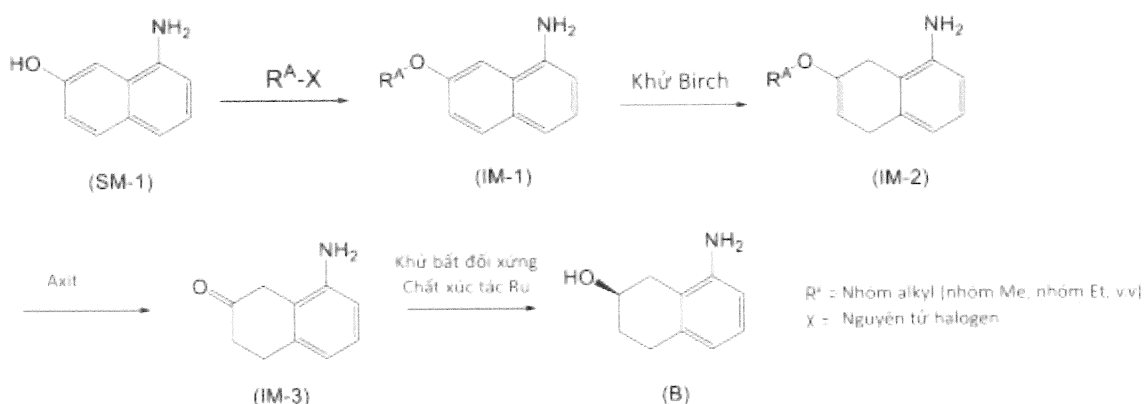


Trong các tài liệu này, 8-amino-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-on (công thức (IM-3)) thu được nhờ phản ứng alkyl hóa của nhóm phenol, khử Birch, và loại bảo vệ nhóm alkyl bằng cách sử dụng 8-aminonaphthalen-2-ol (công thức (SM-1)) làm nguyên liệu ban đầu, và nhờ đó hợp chất có công thức (B) được sản xuất bằng cách khử bất đối xứng nó với sự có mặt của chất xúc tác Ru (sơ đồ 1).

Tuy nhiên, trong các phương pháp sản xuất này, phản ứng khử Birch được sử dụng trong một bước, và chất xúc tác kim loại (Ru) được sử dụng trong phản ứng khử bất đối xứng trong bước cuối cùng, vì vậy cần có bước khử lượng dư kim loại (Ru) trong hợp chất thu được.

[C4]

(Sơ đồ 1)



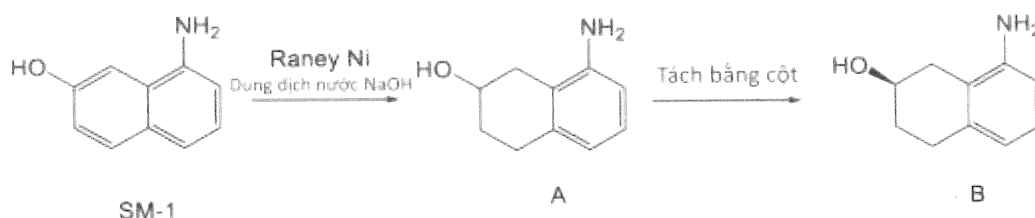
Hơn nữa, WO 2009/050289 (Tài liệu sáng chế 6), WO 2010/045401 (Tài liệu

sáng chế 7), và WO 2010/045402 (Tài liệu sáng chế 8) cũng bộc lộ phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B). Trong các tài liệu này, hợp chất có công thức (B) được sản xuất bằng cách phân tách sử dụng cột có hoạt tính quang học sau khi được cảm ứng thành racemic 8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức A) bằng cách khử chọn lọc vòng naphtalen sử dụng 8-aminonaphtalen-2-ol (công thức (SM-1)) làm nguyên liệu ban đầu (sơ đồ 2).

Tuy nhiên, trong phương pháp sản xuất này, khó sử dụng lại các chất đồng phân khác (các đồng phân dạng S) thu được sau khi phân tách bởi cột.

[C5]

(Sơ đồ 2)

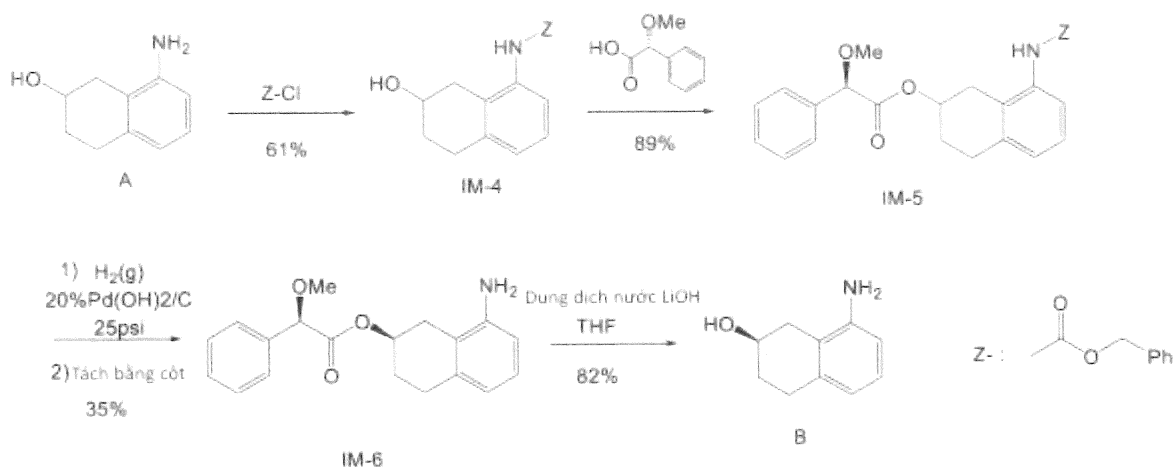


Hơn nữa, WO 2009/055749 (Tài liệu sáng chế 9) cũng bộc lộ phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B). Trong tài liệu này, hợp chất có công thức (B) được sản xuất bằng cách phân giải bởi cột chất đồng phân không đối quang thu được sau khi phân giải đồng phân không đối quang của racemat hỗ trợ không đối xứng được đưa vào có công thức (A) (sơ đồ 3).

Tuy nhiên, cũng trong phương pháp sản xuất này, khó sử dụng lại các chất đồng phân khác (các đồng phân dạng S) thu được sau khi phân tách bởi cột.

[C6]

(Sơ đồ 3)



Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) được bộc lộ trong các tài liệu tương ứng có các vấn đề như các loại phản ứng trong quá trình sản xuất, các chất phản ứng được sử dụng, và mức độ khó khăn trong việc sử dụng lại các chất đồng phân khác thu được sau khi phân tách raxemat hoặc chất đồng phân không đối quang trên cột. Vì vậy, cần có phương pháp sản xuất cải tiến để tổng hợp ở quy mô lớn hoặc sản xuất ở quy mô công nghiệp hợp chất có công thức (B). Có nghĩa là, khi xem xét quá trình tổng hợp ở quy mô lớn hoặc sản xuất ở quy mô công nghiệp hợp chất có công thức (B), cần tìm ra phương pháp sản xuất mới khác với các phương pháp sản xuất được mô tả trong tài liệu tương ứng. Do phương pháp sản xuất để tổng hợp ở quy mô lớn hợp chất có công thức (B) với hiệu suất cao và độ tinh khiết quang học cao vẫn chưa được tìm ra, người ta nghĩ rằng các vấn đề nêu trên trong quá trình sản xuất hợp chất có công thức (B) có thể được giải quyết nếu tìm ra được phương pháp tổng hợp ở quy mô lớn hợp chất có công thức (B) với số bước ít hơn, hiệu suất hóa học cao, và độ tinh khiết quang học cao.

Đơn sáng chế Mỹ số 5136103 (Tài liệu sáng chế 10) và các tài liệu tương tự bộc lộ phương pháp oxy hóa rượu bậc hai thành keton bằng cách sử dụng gốc 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) làm chất oxy hóa. Tuy nhiên, phản ứng oxy hóa TEMPO trong đó 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (ví dụ, tert-butyl-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate và các chất tương tự) có nhóm amino được thế và

nhóm hydroxyl trong phân tử được sử dụng làm nguyên liệu thô chưa được biết rõ. Hơn nữa, phản ứng oxy hóa TEMPO bằng hóa học dòng chảy (phản ứng dòng chảy) trong đó hợp chất được sử dụng làm nguyên liệu thô cũng chưa được biết rõ.

Đơn sáng chế Mỹ số 5225339 (Tài liệu sáng chế 11) và Đơn sáng chế Mỹ số 5342767 (Tài liệu sáng chế 12) bộc lộ việc khử keton bằng reductaza có nguồn gốc từ *Lactobacillus kefir*, nhưng việc khử bằng enzym được làm thích hợp với các hợp chất keto như amino-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on được thế nhóm bảo vệ hoặc β -tetralon không được bộc lộ.

Advanced Synthesis & Catalysis, 350 (14 + 15), p2322-2328, 2008 (Tài liệu phi sáng chế 2) bộc lộ việc khử các keton của α - hoặc β -tetralon bằng enzym (reductaza: có nguồn gốc từ *Lactobacillus kefir*). Tuy nhiên, đã chỉ rõ rằng phản ứng khử của các keton của β -tetralon không được tiến hành khi reductaza có nguồn gốc từ *Lactobacillus kefir* được sử dụng.

WO 2018/205948 (Tài liệu sáng chế 13) bộc lộ 8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (CAS No. 444619-84-5, Tài liệu phi sáng chế 3) và phương pháp sản xuất nó, nhưng (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol, là dạng không đối xứng của nó, và phương pháp sản xuất nó không được biết rõ.

CAS Registry bộc lộ 8-flo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (CAS No. 1823867-35-1, Tài liệu phi sáng chế 4), nhưng (R)-8-flo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol, là dạng không đối xứng của nó, và phương pháp sản xuất nó không được biết rõ. Hơn nữa, CAS Registry bộc lộ 8-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (CAS No. 1823929-47-0, Tài liệu phi sáng chế 5), nhưng (R)-8-clo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol, là dạng không đối xứng của nó, và phương pháp sản xuất nó không được biết rõ.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (6), p1830-1834, 2008 (Tài liệu phi sáng chế 6) bộc lộ phương pháp sản xuất 8-amino-6-flo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (hiệu suất 18%) bằng phản ứng amin hóa của 8-bromo-6-flo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol với chất xúc tác Pd ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) và tert-butyl carbamat, và sau đó loại bỏ bảo vệ nhóm Boc.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2007/010383

Tài liệu sáng chế 2: WO 2005/040100

Tài liệu sáng chế 3: WO 2003/095420

Tài liệu sáng chế 4: WO 2005/040119

Tài liệu sáng chế 5: WO 2010/127855

Tài liệu sáng chế 6: WO 2009/050289

Tài liệu sáng chế 7: WO 2010/045401

Tài liệu sáng chế 8: WO 2010/045402

Tài liệu sáng chế 9: WO 2009/055749

Tài liệu sáng chế 10: Đơn sáng chế Mỹ số 5136103

Tài liệu sáng chế 11: Đơn sáng chế Mỹ số 5225339

Tài liệu sáng chế 12: Đơn sáng chế Mỹ số 5342767

Tài liệu sáng chế 13: WO 2018/205948

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: CAS No. 920334-15-2

Tài liệu phi sáng chế 2: Advanced Synthesis & Catalysis, 350 (14 + 15), p2322-2328, 2008

Tài liệu phi sáng chế 3: CAS No. 444619-84-5

Tài liệu phi sáng chế 4: CAS No. 1823867-35-1

Tài liệu phi sáng chế 5: CAS No. 1823929-47-0

Tài liệu phi sáng chế 6 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(6), p1830-1834, 2008

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

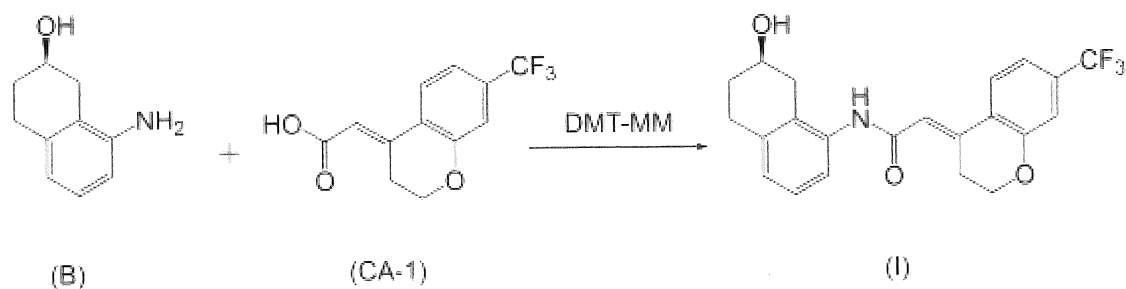
Trong các trường hợp như vậy, cần có phương pháp mới để sản xuất hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Biện pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả của sáng chế đã thực hiện lặp lại nghiên cứu kỹ lưỡng để giải quyết các vấn đề đã mô tả trên đây. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra phương pháp mới để sản xuất dễ dàng hợp chất có công thức (I) với hiệu suất cao, và hoàn thiện sáng chế dựa trên phát hiện này. Đó là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra phương pháp mới để sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng phản ứng ngưng tụ của axit carboxylic có công thức (CA-1) và rượu amino có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng DMT-MM (4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholini clorua) (CAS No: 3945-69-5) làm tác nhân ngưng tụ (Sơ đồ B).

[C7]

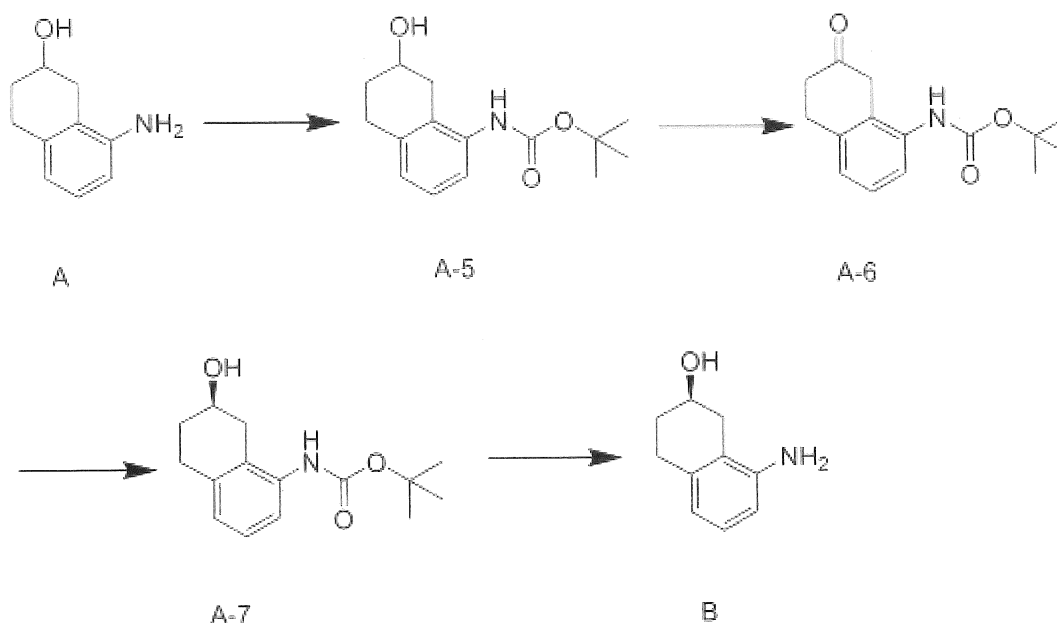
(Sơ đồ B)



Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra phương pháp mới để sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó, là hợp chất trung gian có thể sử dụng để sản xuất hợp chất có công thức (I), và hoàn thiện sáng chế dựa trên phát hiện này (Sơ đồ C-1).

[C8]

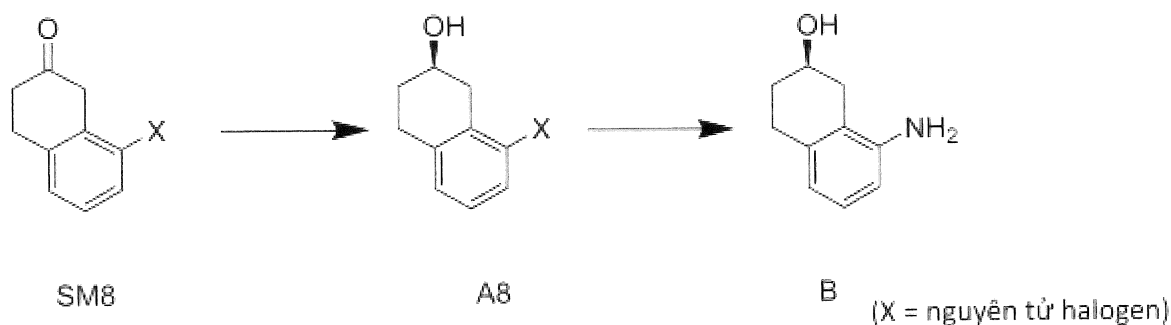
(Sơ đồ C-1)



Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra phương pháp mới để sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó, là hợp chất trung gian có thể sử dụng để sản xuất hợp chất có công thức (I), và hoàn thiện sáng chế dựa trên phát hiện này (Sơ đồ C-2).

[C9]

(Sơ đồ C-2)



Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp mới để sản xuất hợp chất có công thức (I), hoặc hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó. Sáng chế tốt hơn là đề xuất phương pháp sản xuất hiệu quả thích hợp để tổng hợp ở quy mô lớn hoặc sản xuất ở quy mô công nghiệp hợp chất có công thức (I), hoặc hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó. Phương pháp sản xuất theo một số khía cạnh của sáng chế là phương pháp cho phép

sản xuất hợp chất có công thức (I), hoặc hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó với hiệu suất cao và thuận lợi ở quy mô công nghiệp, và vì vậy các phương pháp này cực kỳ hữu hiệu trong công nghiệp. Hơn nữa, một số khía cạnh khác đề xuất các hợp chất mới có công thức (A-7) và (A8) là các nguyên liệu thô để thu được hợp chất có công thức (B) và muối của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: FIG. 1 là ví dụ về thiết bị phản ứng được sử dụng trong hóa học dòng;

Fig. 2: FIG. 2 là hình vẽ thể hiện cấu trúc tinh thể của muối HBr của hợp chất có công thức (B); và

Fig. 3: FIG. 3 là hình vẽ thể hiện cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các khía cạnh của sáng chế

Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) được đề xuất. Một số khía cạnh là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm nguyên liệu ban đầu. Một số khía cạnh khác là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-5) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-6) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-7) làm nguyên liệu ban đầu.

Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8-BR) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A8) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A8-BR) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (B) làm nguyên liệu ban đầu.

Hơn nữa, phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó cũng được đề xuất. Một số khía cạnh là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm nguyên liệu ban đầu. Một số khía cạnh khác là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-5) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-6) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-7) làm nguyên liệu ban đầu.

Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8-BR) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A8) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A8-BR) làm nguyên liệu ban đầu.

Các khía cạnh khác hơn nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A-6) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-5) hoặc công thức (A-7) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác hơn nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A-7) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A-6) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác hơn nữa là hợp chất có công thức (A-7).

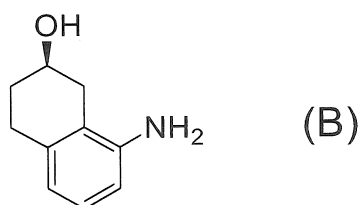
Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A8) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A8-BR) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8-BR) làm nguyên liệu ban đầu. Các khía cạnh khác nữa là hợp chất có công thức (A8) và hợp chất có công thức (A8-BR).

Dưới đây, mỗi khía cạnh sẽ được mô tả cụ thể.

[1] Khía cạnh thứ nhất là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm: tert-butoxycarbonyl hóa nhóm amino của hợp chất có công thức (A) để thu được hợp chất có công thức (A-5); tạo ra phản ứng oxy hóa của hợp chất có công thức (A-5) để thu được hợp chất có công thức (A-6); khử bất đối xứng hợp chất có công thức (A-6) để thu được hợp chất có công thức (A-7); và loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó.

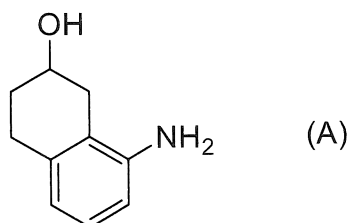
Công thức (B):

[C10]



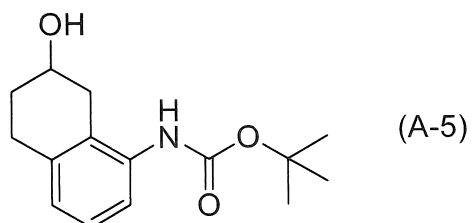
Công thức (A):

[C11]



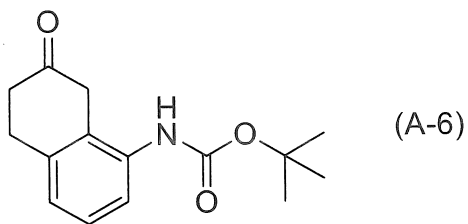
Công thức (A-5):

[C12]



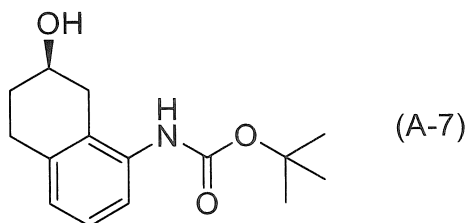
Công thức (A-6):

[C13]



Công thức (A-7):

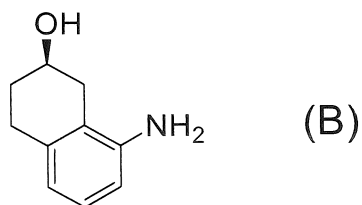
[C14]



[2] Khía cạnh thứ hai là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm: tạo ra phản ứng oxy hóa của hợp chất có công thức (A-5) để thu được hợp chất có công thức (A-6); khử bất đối xứng hợp chất có công thức (A-6) để thu được hợp chất có công thức (A-7); và loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó.

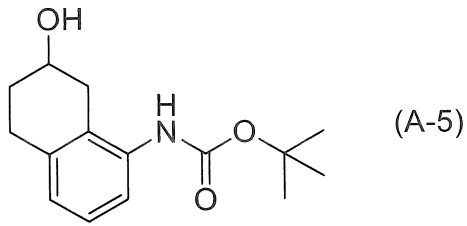
Công thức (B):

[C15]



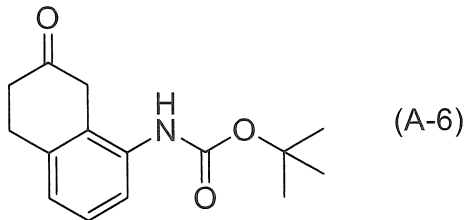
Công thức (A-5):

[C16]



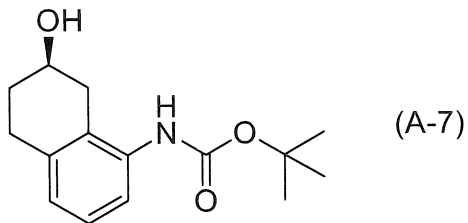
Công thức (A-6):

[C17]



Công thức (A-7):

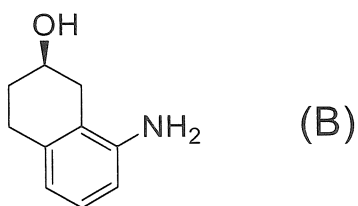
[C18]



[3] Khía cạnh thứ ba là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm: khử bất đối xứng hợp chất có công thức (A-6) để thu được hợp chất có công thức (A-7); và loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó.

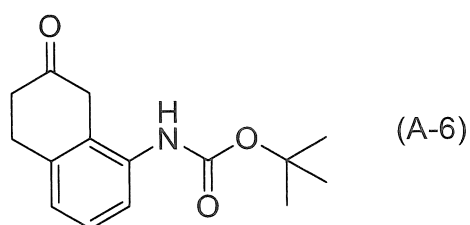
Công thức (B):

[C19]



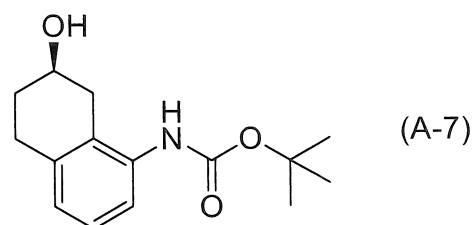
Công thức (A-6):

[C20]



Công thức (A-7):

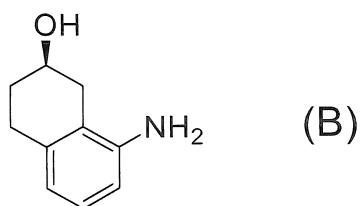
[C21]



[4] Khía cạnh thứ tư là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm: loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó.

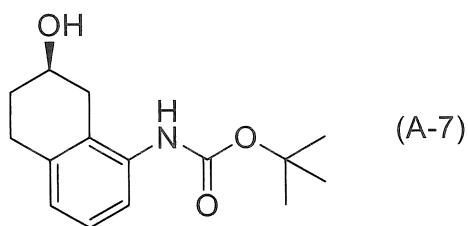
Công thức (B):

[C22]



Công thức (A-7):

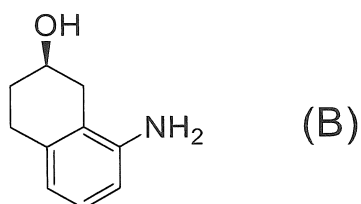
[C23]



[4B] Khía cạnh thứ 4B là phương pháp sản xuất muối của hợp chất có công thức (B), phương pháp này bao gồm: bổ sung axit vào hợp chất có công thức (B) để thu được muối của hợp chất có công thức (B).

Công thức (B):

[C24]

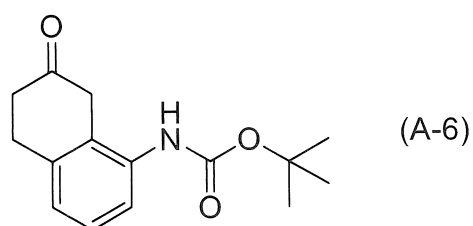


[4B-1] Trong khía cạnh [4B] nêu trên, axit được sử dụng để thu được muối của hợp chất có công thức (B) tốt hơn là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, tốt hơn nữa là axit vô cơ, và thậm chí tốt hơn nữa là axit bromhydric.

[5] Khía cạnh thứ năm là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A-6), phương pháp này bao gồm: gây ra phản ứng oxy hóa của hợp chất có công thức (A-5) để thu được hợp chất có công thức (A-6).

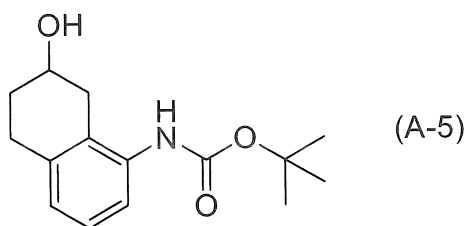
Công thức (A-6):

[C25]



Công thức (A-5):

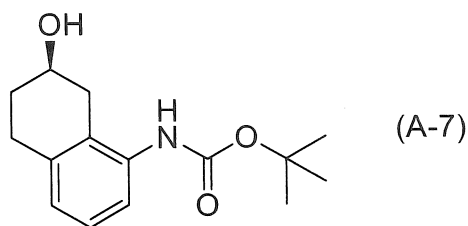
[C26]



[6] Khía cạnh thứ sáu là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A-7), phương pháp này bao gồm: khử bất đối xứng hợp chất có công thức (A-6) để thu được hợp chất có công thức (A-7).

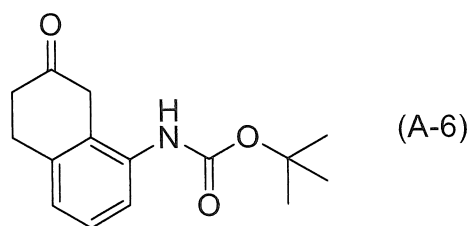
Công thức (A-7):

[C27]



Công thức (A-6):

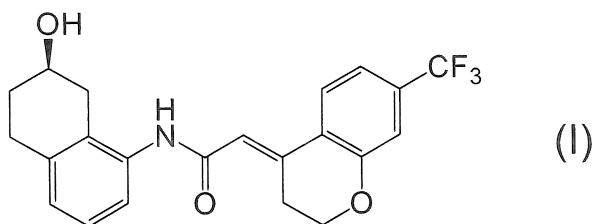
[C28]



[7] Khía cạnh thứ bảy là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

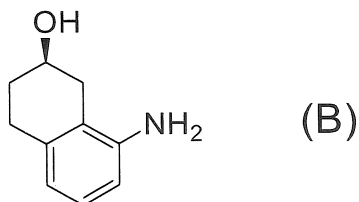
Công thức (I):

[C29]



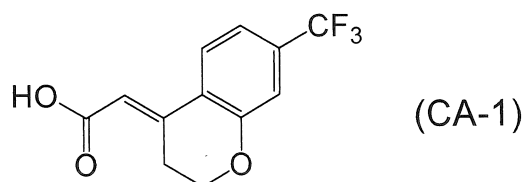
Công thức (B):

[C30]



Công thức (CA-1):

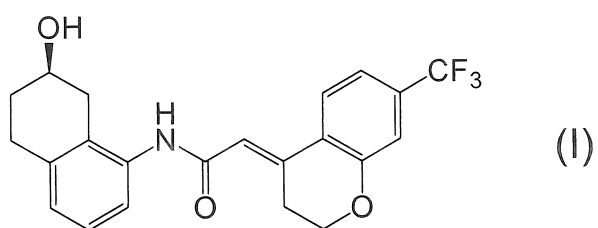
[C31]



[8] Khía cạnh thứ tám là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: tert-butoxycarbonyl hóa nhóm amino của hợp chất có công thức (A) để thu được hợp chất có công thức (A-5); gây ra phản ứng oxy hóa của hợp chất có công thức (A-5) để thu được hợp chất có công thức (A-6); khử bất đối xứng hợp chất có công thức (A-6) để thu được hợp chất có công thức (A-7); loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó; và gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

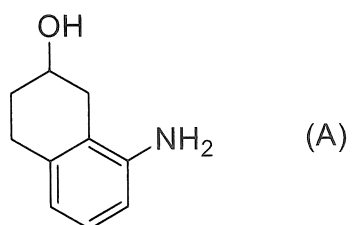
Công thức (I):

[C32]



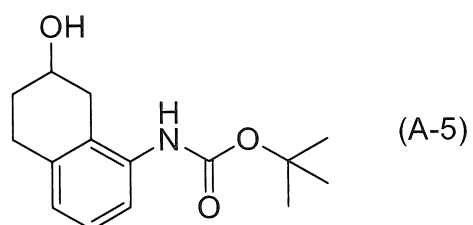
Công thức (A):

[C33]



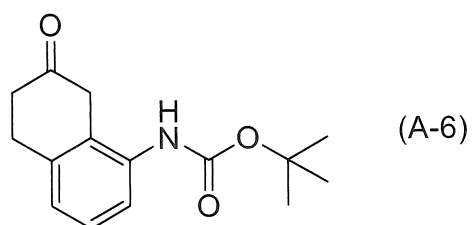
Công thức (A-5):

[C34]



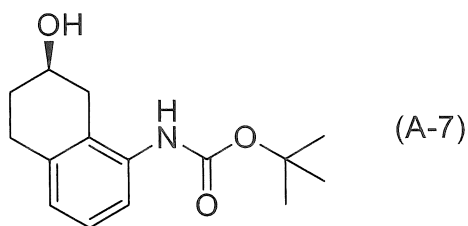
Công thức (A-6):

[C35]



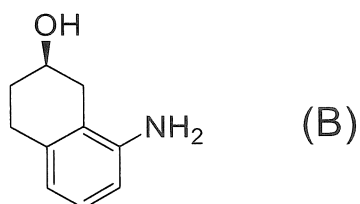
Công thức (A-7):

[C36]



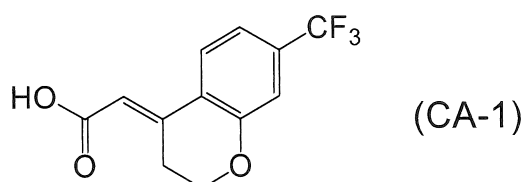
Công thức (B):

[C37]



Công thức (CA-1):

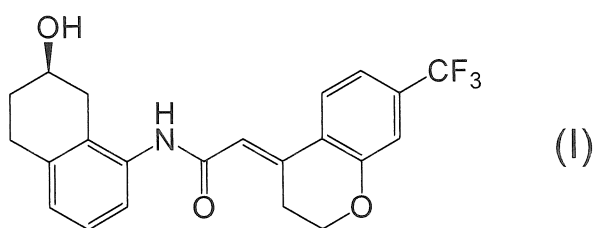
[C38]



[9] Khía cạnh thứ chín là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: gây ra phản ứng oxy hóa của hợp chất có công thức (A-5) để thu được hợp chất có công thức (A-6); khử bất đối xứng hợp chất có công thức (A-6) để thu được hợp chất có công thức (A-7); loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó; và gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

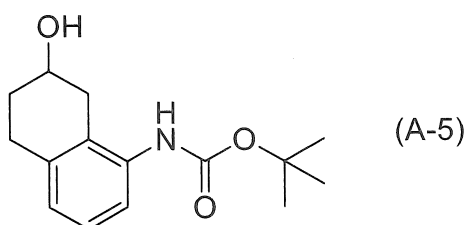
Công thức (I):

[C39]



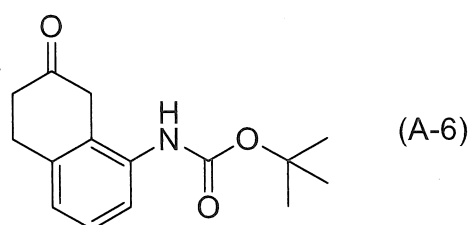
Công thức (A-5):

[C40]



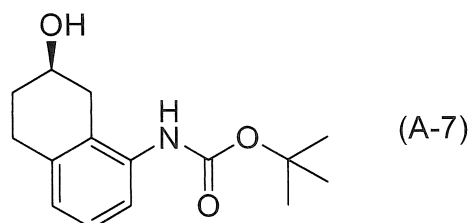
Công thức (A-6):

[C41]



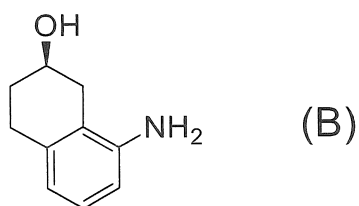
Công thức (A-7):

[C42]



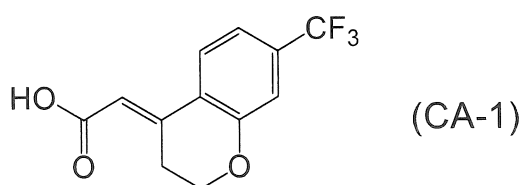
Công thức (B):

[C43]



Công thức (CA-1):

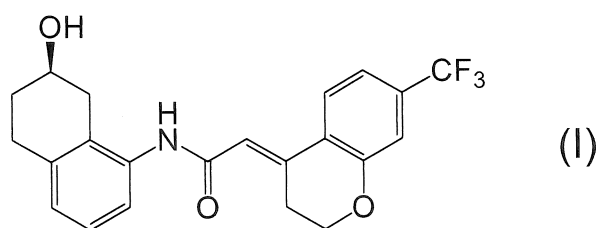
[C44]



[10] Khía cạnh thứ mười là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: khử bất đối xứng hợp chất có công thức (A-6) để thu được hợp chất có công thức (A-7); loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó; gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

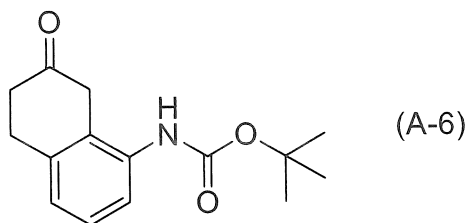
Công thức (I):

[C45]



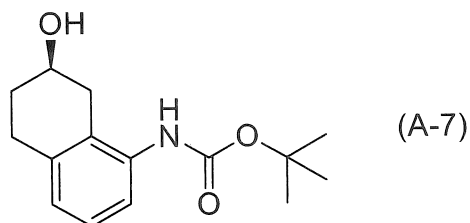
Công thức (A-6):

[C46]



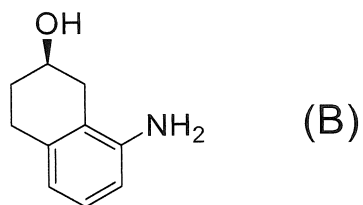
Công thức (A-7):

[C47]



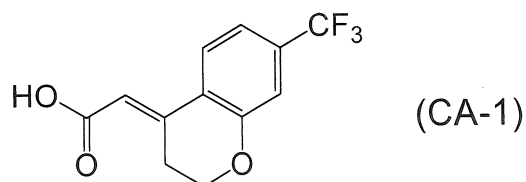
Công thức (B):

[C48]



Công thức (CA-1):

[C49]

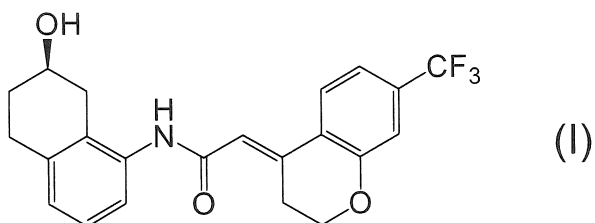


[11] Khía cạnh thứ mười một là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó; và gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có

công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

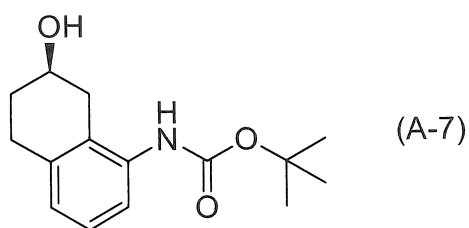
Công thức (I):

[C50]



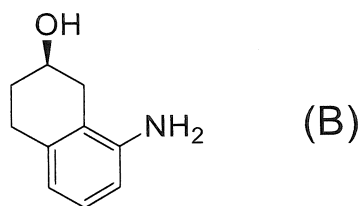
Công thức (A-7):

[C51]



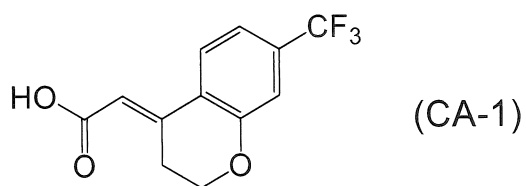
Công thức (B):

[C52]



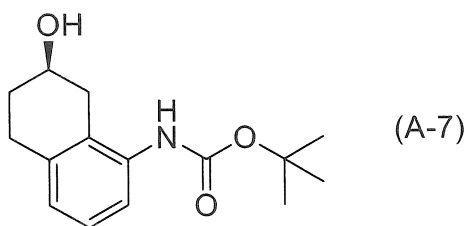
Công thức (CA-1):

[C53]



[12] Khía cạnh thứ mười hai là hợp chất có công thức (A-7).

[C54]



Trong mỗi khía cạnh trên đây, “loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7) để thu được hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó” có thể còn bao gồm:

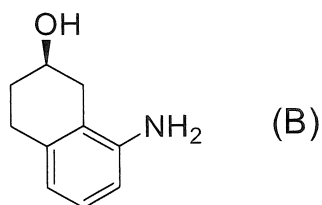
khử muối đối với muối của hợp chất có công thức (B), mà thu được bằng cách loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7), để thu được hợp chất có công thức (B); hoặc

chuyển hóa hợp chất có công thức (B), mà thu được bằng cách loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (A-7), thành muối của nó để thu được muối của hợp chất có công thức (B).

[13] Khía cạnh thứ mười ba là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B), phương pháp này bao gồm: khử bất đối xứng nhóm keto của hợp chất có công thức (SM8) để thu được hợp chất có công thức (A8); và cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B).

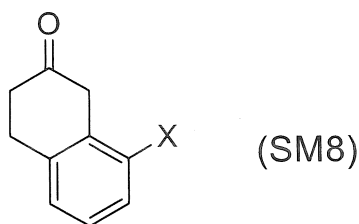
Công thức (B):

[C55]



Công thức (SM8):

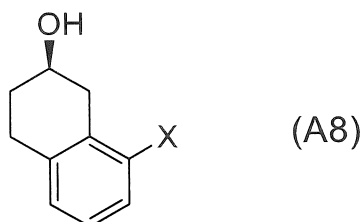
[C56]



[trong công thức (SM8), X là nguyên tử halogen.]

Công thức (A8):

[C57]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

[13-1] Trong khía cạnh [13] trên đây, mỗi X trong hợp chất có công thức (SM8) và hợp chất có công thức (A8) tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

[13-2] Trong khía cạnh [13] trên đây, chất xúc tác tốt hơn là chất xúc tác Pd hoặc chất xúc tác Cu, tốt hơn nữa là chất xúc tác Cu, và thậm chí tốt hơn nữa là Cu₂O.

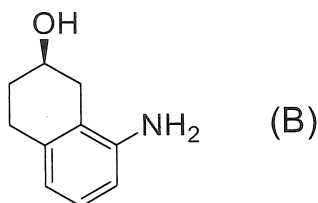
[13-3] Khía cạnh 13-3 là phương pháp sản xuất muối của hợp chất có công thức (B) trong khía cạnh [13] trên đây, phương pháp này bao gồm: bổ sung axit vô cơ hoặc axit hữu cơ vào hợp chất có công thức (B) để thu được muối của hợp chất có công thức (B). Axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được sử dụng để thu được muối của hợp chất có công thức (B) tốt hơn là axit vô cơ, tốt hơn nữa là axit clohydric hoặc axit bromhydric, và thậm chí tốt hơn nữa là axit bromhydric.

Trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, “nguyên tử halogen” dùng để chỉ, ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, và nguyên tử tương tự.

[14] Khía cạnh thứ mười bốn là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B), phương pháp này bao gồm: cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B).

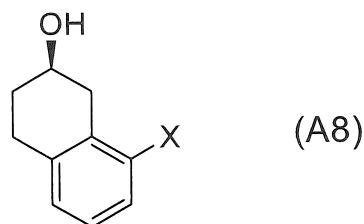
Công thức (B):

[C58]



Công thức (A8):

[C59]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

[14-1] Trong khía cạnh [14] trên đây, X trong hợp chất có công thức (A8) tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

[14-2] Trong khía cạnh [14] trên đây, chất xúc tác tốt hơn là chất xúc tác Pd hoặc chất xúc tác Cu, tốt hơn nữa là chất xúc tác Cu, và thậm chí tốt hơn nữa là Cu₂O.

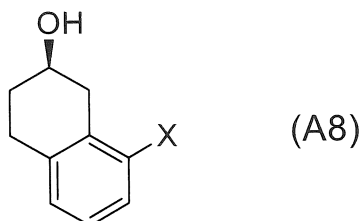
[14-3] Khía cạnh 14-3 là phương pháp sản xuất muối của hợp chất có công thức (B) trong khía cạnh [14] trên đây, phương pháp này bao gồm: bổ sung axit vô cơ hoặc axit hữu cơ vào hợp chất có công thức (B) để thu được muối của hợp chất có công thức (B). Axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được sử dụng để thu được muối của hợp chất có công thức (B) tốt hơn là axit vô cơ, tốt hơn nữa là axit clohydric hoặc axit bromhydric, và thậm chí tốt hơn nữa là axit bromhydric.

[15] Khía cạnh mười lăm là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A8),

phương pháp này bao gồm: khử bất đối xứng nhóm keto của hợp chất có công thức (SM8) để thu được hợp chất có công thức (A8).

Công thức (A8):

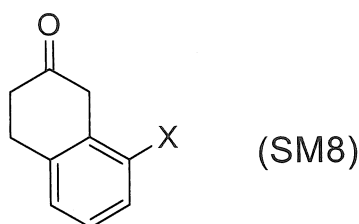
[C60]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

Công thức (SM8):

[C61]

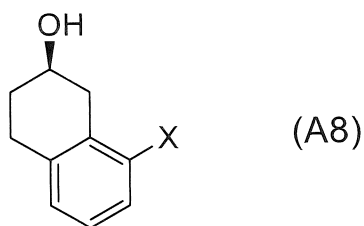


[trong công thức (SM8), X là nguyên tử halogen.]

[15-1] Trong khía cạnh [15] trên đây, mỗi X trong hợp chất có công thức (SM8) và hợp chất có công thức (A8) tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

[16] Khía cạnh thứ mười sáu là hợp chất có công thức (A8).

[C62]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

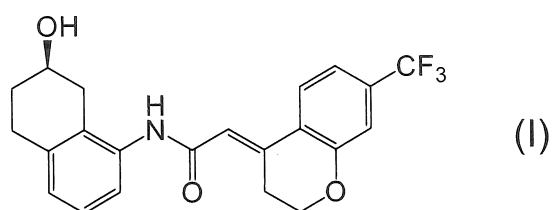
[16-1] Trong khía cạnh [16] trên đây, X trong hợp chất có công thức (A8) tốt

hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

[17] Khía cạnh thứ mười bảy là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: khử bất đối xứng nhóm keto của hợp chất có công thức (SM8) để thu được hợp chất có công thức (A8); cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B); và gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

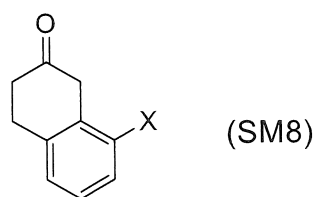
Công thức (I):

[C63]



Công thức (SM8):

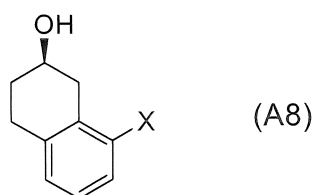
[C64]



[trong công thức (SM8), X là nguyên tử halogen.]

Công thức (A8):

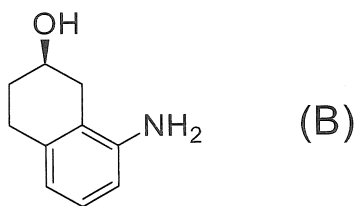
[C65]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

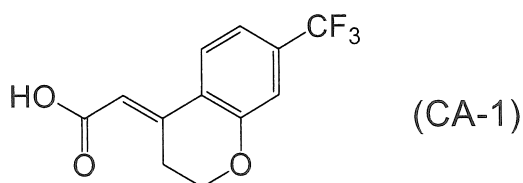
Công thức (B):

[C66]



Công thức (CA-1):

[C67]



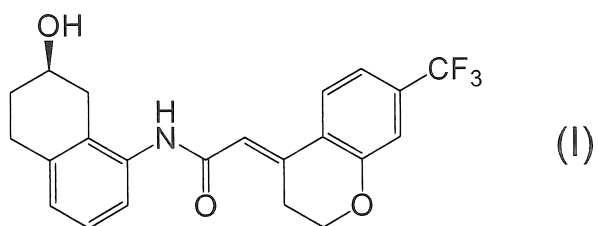
[17-1] Trong khía cạnh [17] trên đây, mỗi X trong hợp chất có công thức (SM8) và hợp chất có công thức (A8) tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

[17-2] Trong khía cạnh [17] trên đây, chất xúc tác tốt hơn là chất xúc tác Pd hoặc chất xúc tác Cu, tốt hơn nữa là chất xúc tác Cu, và thậm chí tốt hơn nữa là Cu₂O.

[18] Khía cạnh thứ mười tám là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: khử bất đối xứng nhóm keto của hợp chất có công thức (SM8) để thu được hợp chất có công thức (A8); cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B); bổ sung axit vào hợp chất có công thức (B) để thu được muối của hợp chất có công thức (B); và gây ra phản ứng ngưng tụ của muối của hợp chất có công thức (B) và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

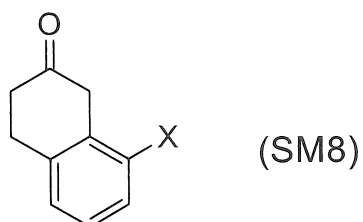
Công thức (I):

[C68]



Công thức (SM8):

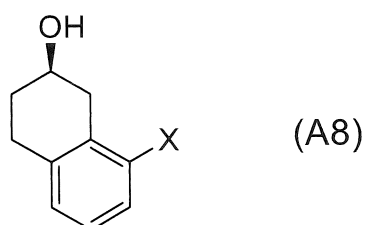
[C69]



[trong công thức (SM8), X là nguyên tử halogen.]

Công thức (A8):

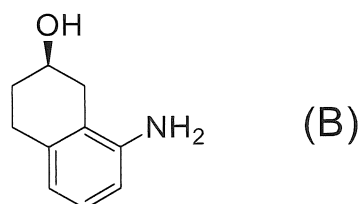
[C70]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

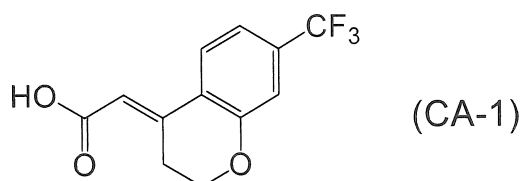
Công thức (B):

[C71]



Công thức (CA-1):

[C72]



[18-1] Trong khía cạnh [18] trên đây, mỗi X trong hợp chất có công thức (SM8) và hợp chất có công thức (A8) tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

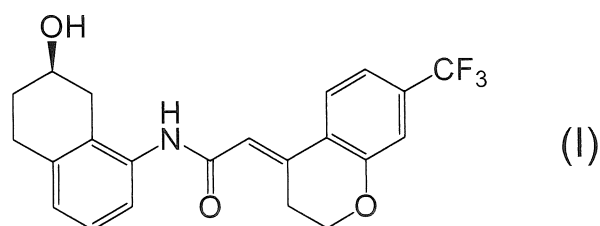
[18-2] Trong khía cạnh [18] trên đây, chất xúc tác tốt hơn là chất xúc tác Pd hoặc chất xúc tác Cu, tốt hơn nữa là chất xúc tác Cu, và thậm chí tốt hơn nữa là Cu₂O.

[18-3] Trong khía cạnh [18] trên đây, axit được sử dụng để thu được muối của hợp chất có công thức (B) tốt hơn là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, tốt hơn nữa là axit vô cơ, thậm chí tốt hơn nữa là axit clohydric hoặc axit bromhydric, và đặc biệt tốt là axit bromhydric.

[19] Khía cạnh thứ mười chín là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B); và gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

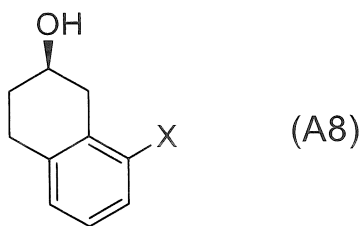
Công thức (I):

[C73]



Công thức (A8):

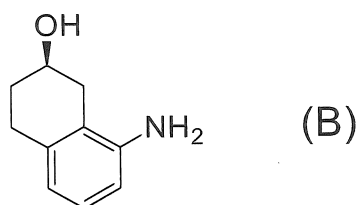
[C74]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

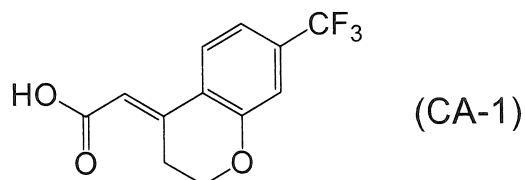
Công thức (B):

[C75]



Công thức (CA-1):

[C76]



[19-1] Trong khía cạnh [19] trên đây, mỗi X trong hợp chất có công thức (SM8) và hợp chất có công thức (A8) tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

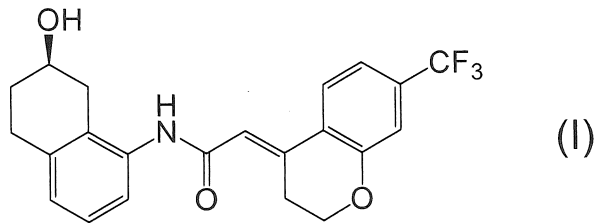
[19-2] Trong khía cạnh [19] trên đây, chất xúc tác tốt hơn là chất xúc tác Pd hoặc chất xúc tác Cu, tốt hơn nữa là chất xúc tác Cu, và thậm chí tốt hơn nữa là Cu₂O.

[20] Khía cạnh thứ hai mươi là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm: cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B); bổ sung axit vào hợp chất có công thức (B) để thu được muối của hợp chất có công thức

(B); và gây ra phản ứng ngưng tụ của muối của hợp chất có công thức (B) và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I).

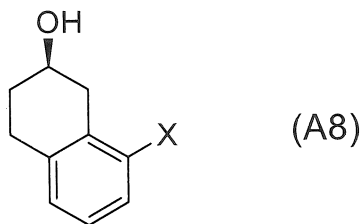
Công thức (I):

[C77]



Công thức (A8):

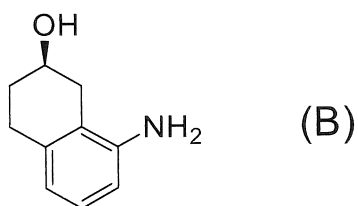
[C78]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

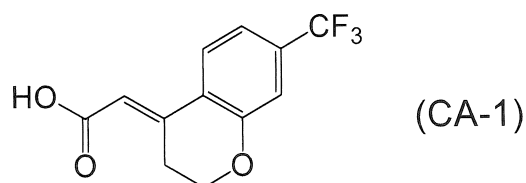
Công thức (B):

[C79]



Công thức (CA-1):

[C80]



[20-1] Trong khía cạnh [20] trên đây, mỗi X trong hợp chất có công thức (SM8) và hợp chất có công thức (A8) tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, và tốt hơn nữa là nguyên tử brom.

[20-2] Trong khía cạnh [20] trên đây, chất xúc tác tốt hơn là chất xúc tác Pd hoặc chất xúc tác Cu, tốt hơn nữa là chất xúc tác Cu, và thậm chí tốt hơn nữa là Cu_2O .

[20-3] Trong khía cạnh [20] trên đây, axit được sử dụng để thu được muối của hợp chất có công thức (B) tốt hơn là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, tốt hơn nữa là axit vô cơ, thậm chí tốt hơn nữa là axit clohydric hoặc axit bromhydric, và đặc biệt tốt là axit bromhydric.

Dưới đây, mỗi phản ứng trong các khía cạnh được mô tả trên đây sẽ được mô tả cụ thể.

<Bước sản xuất hợp chất có công thức (A-5)>

Hợp chất có công thức (A-5) thu được bằng cách tert-butoxycarbonyl hóa nhóm amino của hợp chất có công thức (A).

Ví dụ về tác nhân tert-butoxycarbonyl hóa bao gồm di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O), 2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylaxetonitril (Boc-ON), N-tert-butoxycarbonylimidazol, 2-(tert-butoxycarbonylthio)-4,6-dimethylpyrimidin, 1-tert-butoxycarbonyl-1,2,4-triazol, tert-butyl phenyl cacbonat, tert-butyl carbazat, N-(tert-butoxycarbonyloxy)phtalimit, và các chất tương tự. Di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O) và 2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylaxetonitril (Boc-ON) là được ưu tiên, và di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O) là được ưu tiên hơn. Lượng thông dụng của tác nhân tert-butoxycarbonyl hóa thường là 1,0 đến 2,0 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là 1,1 đến 1,8 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 1,3 đến 1,65 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A).

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Để làm dung môi, có thể sử dụng ví dụ, dung môi không tham gia vào phản ứng như diclometan, axetonitril, diethyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, tert-butyl ete, toluen, nước và các dung môi tương tự, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng. Dung môi có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại tác nhân tert-butoxycarbonyl

hóa được sử dụng. Tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, hỗn hợp dung môi gồm tetrahydrofuran-nước, và hỗn hợp dung môi gồm 1,4-dioxan-nước là được ưu tiên, và tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi gồm tetrahydrofuran-nước, và hỗn hợp dung môi gồm 1,4-dioxan-nước là được ưu tiên hơn.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Để làm bazơ, có thể sử dụng các bazơ như natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin và các bazơ tương tự. Bazơ có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại tác nhân tert-butoxycarbonyl hóa được sử dụng. Natri hydro cacbonat, triethylamin, và pyridin là được ưu tiên, và natri hydro cacbonat là được ưu tiên hơn.

Lượng thông dụng của bazơ là, ví dụ, 1,0 đến 4,0 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là 1,0 đến 3,5 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 3,2 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A).

Liên quan đến nhiệt độ phản ứng, phản ứng có thể được thực hiện trong, ví dụ, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, hoặc khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Nhiệt độ phản ứng có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại tác nhân tert-butoxycarbonyl hóa được sử dụng. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 20°C đến 55°C .

<Bước sản xuất hợp chất có công thức (A-6)>

Hợp chất có công thức (A-6) thu được bằng cách gây ra phản ứng oxy hóa của hợp chất có công thức (A-5) hoặc hợp chất có công thức (A-7).

Ví dụ về phản ứng oxy hóa bao gồm oxy hóa Swern, oxy hóa PCC (oxy hóa cromat), oxy hóa Dess-Martin, oxy hóa TPAP, oxy hóa TEMP, và các phản ứng tương tự oxy hóa TEMPO là được ưu tiên.

Oxy hóa TEMP thường là phản ứng trong đó TEMPO và chất oxy hóa lại được kết hợp dưới dạng tác nhân oxy hóa để oxy hóa chất nền như rượu. Ngoài ra, oxy hóa TEMP cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

Trong phản ứng oxy hóa, ví dụ, phương pháp phản ứng theo mẻ, và hóa học

dòng chảy (phản ứng theo phương thức dòng chảy bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng dạng bể khuấy liên tục (CSTR)) được sử dụng.

Lượng thông dụng của chất oxy hóa trong phản ứng oxy hóa thường là từ 1,0 đến 2,2 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là từ 1,2 đến 2,1 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là từ 1,4 đến 2,0 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A-5) hoặc hợp chất có công thức (A-7).

Lượng thông dụng của TEMPO trong phản ứng oxy hóa TEMP thường là từ 0,01 đến 1,0 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là từ 0,05 đến 0,7 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 0,5 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A-5) hoặc hợp chất có công thức (A-7).

Ví dụ về chất oxy hóa lại trong phản ứng oxy hóa TEMP bao gồm natri hypoclorit (NaClO), iodobenzen diacetat, và chất tương tự. Lượng thông dụng của natri hypoclorit trong phản ứng oxy hóa TEMP thường là từ 1,0 đến 2,5 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là từ 1,1 đến 2,2 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là từ 1,2 đến 2,0 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A-5) hoặc hợp chất có công thức (A-7).

Oxy hóa TEMP có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ, và ví dụ, lượng thông dụng của NaHCO_3 ở dạng bazơ thường là từ 1,0 đến 5,0 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là từ 2,0 đến 4,5 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 4,0 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A-5) hoặc hợp chất có công thức (A-7).

Lượng thông dụng của KBr trong phản ứng oxy hóa TEMP thường là từ 0,01 đến 0,30 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là từ 0,02 đến 0,25 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 0,05 đến 0,2 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A-5) hoặc hợp chất có công thức (A-7).

Phản ứng oxy hóa (ví dụ, oxy hóa TEMP) có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Để làm dung môi, có thể sử dụng, ví dụ, dung môi không tham gia vào phản ứng như diclometan, 1,2-dicloetan, cloroform, axetonitril, axeton, nước và các dung môi tương tự, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng. Dung môi có thể được chọn

một cách thích hợp tùy thuộc vào loại phản ứng oxy hóa được sử dụng. Trong phản ứng oxy hóa TEMP, diclometan, axetonitril, axeton, nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng là được ưu tiên; diclometan, axetonitril, axeton, nước, diclometan-nước, axetonitril-nước, hoặc axeton-nước là được ưu tiên hơn; và diclometan, nước, hoặc diclometan-nước thậm chí được ưu tiên hơn.

Liên quan đến phản ứng oxy hóa (ví dụ, nhiệt độ phản ứng trong phản ứng oxy hóa TEMP), phản ứng có thể được thực hiện trong, ví dụ, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, hoặc khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Nhiệt độ phản ứng có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại phản ứng oxy hóa được sử dụng. Trong phản ứng oxy hóa TEMP, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ -2°C đến 5°C .

Cũng có thể sử dụng chất khử như $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (dung dịch nước) để loại bỏ TEMPO sau phản ứng oxy hóa TEMPO.

<Bước sản xuất hợp chất có công thức (A-7)>

Hợp chất có công thức (A-7) thu được bằng cách khử bất đối xứng keton hợp chất có công thức (A-6).

Ví dụ về phản ứng khử bất đối xứng bao gồm phản ứng khử bất đối xứng sử dụng chất xúc tác hóa học hoặc chất xúc tác tương tự, phản ứng khử bất đối xứng sử dụng chất xúc tác sinh học (nấm men, nấm, nấm mốc, enzym, và các chất xúc tác tương tự), và các chất tương tự. Phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng enzym là được ưu tiên, phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng keton reductaza (ketoreductaza: KRED) làm enzym là được ưu tiên hơn, và phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng keton reductaza có nguồn gốc từ *Lactobacillus* sp. làm enzym được đặc biệt ưu tiên. Phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza được thực hiện bằng cách sử dụng keton reductaza, coenzym, và hệ tái tạo coenzym. Các ví dụ điển hình của coenzym dùng cho keton reductaza bao gồm NADP. Ngoài ra, do ví dụ điển hình của hệ tái tạo coenzym mà tái tạo NADP là coenzym, sự oxy hóa glucoza bằng glucoza dehydrogenaza (GDH) là đã biết. Ngoài ra, phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza tốt hơn là được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của

dung dịch đậm.

Lượng thông dụng của chất khử trong phản ứng khử bất đối xứng, ví dụ, trong phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng chất xúc tác hóa học hoặc chất xúc tác tương tự, thường là từ 1,0 đến 2,2 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là 1,2 đến 2,0 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (A-6).

Trong phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng enzym, lượng thông dụng của enzym thường là 1,0 đến 25 lần, tốt hơn là 5 đến 20 lần, và tốt hơn nữa là 10 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A-6).

Trong phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng keton reductaza có nguồn gốc từ *Lactobacillus* sp., lượng thông dụng của enzym thường là 1,0 đến 25 lần, tốt hơn là 5 đến 20 lần, và tốt hơn nữa là 10 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A-6).

D-glucosa có thể được sử dụng trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym. Khi D-glucosa được sử dụng, lượng thông dụng của D-glucosa thường là 1,0 đến 5,0 lần, tốt hơn là từ 1,5 đến 3,5 lần, và tốt hơn nữa là 2,0 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A-6).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, glucoza dehydrogenaza (GDH) có thể được sử dụng. Khi glucoza dehydrogenaza (GDH) được sử dụng, lượng thông dụng của glucoza dehydrogenaza (GDH) thường là 0,01 đến 0,5 lần, tốt hơn là 0,05 đến 0,2 lần, và tốt hơn nữa là 0,05 lần hoặc 0,2 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A-6).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, coenzym có thể được sử dụng, và ví dụ, nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) có thể được sử dụng. Khi nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) được sử dụng, lượng thông dụng nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) thường là 0,01 đến 0,5 lần, tốt hơn là 0,025 đến 0,1 lần, và tốt hơn nữa là 0,025 lần hoặc 0,1 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A-6).

Phản ứng khử bất đối xứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi.

Để làm dung môi, có thể sử dụng, ví dụ, dung môi không tham gia vào phản ứng như dung môi trên cơ sở rượu như metanol, etanol, propanol, butanol và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở hydrocacbon như heptan, hexan, octan, toluen và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, butyl ete và các dung môi tương tự; dung môi phân cực như axetonitril, dimetyl sulfoxit, dimetylformamit và các dung môi tương tự; và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng. Dung môi có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại enzym được sử dụng.

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, có thể sử dụng, ví dụ, dung dịch đệm như dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm kali phosphat (có thể được điều chế từ, ví dụ, các chất phản ứng như $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$, KH_2PO_4 và các dung dịch đệm tương tự), dung dịch đệm Tris/HCl, dung dịch đệm natri tetraborat-axit clohydric, dung dịch đệm trietanolamin và dung dịch đệm tương tự làm dung dịch đệm. Dung dịch đệm có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại enzym được sử dụng.

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng keton reductaza có nguồn gốc từ *Lactobacillus* sp., dung môi tốt hơn là dimetyl sulfoxit, toluen, nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, và tốt hơn nữa là toluen, nước, hoặc hỗn hợp dung môi gồm toluen-nước.

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, lượng thông dụng của dung môi hữu cơ thường là 1,0 đến 15 lần, tốt hơn là 2 đến 13 lần, và tốt hơn nữa là 5,0 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A-6).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, lượng thông dụng của dung dịch đệm thường là 10 đến 40 lần, tốt hơn là 15 đến 30 lần, và tốt hơn nữa là 30 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A-6).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, độ pH của dung dịch phản ứng thường là 6,0 đến 7,5, tốt hơn là 6,0 đến 6,5, 6,5 đến 7,0, hoặc 6,0 đến 7,0, và tốt hơn nữa là 6,0 đến 7,0.

Nhiệt độ phản ứng khi thực hiện phản ứng khử bất đối xứng có thể được chọn

một cách thích hợp từ nhiệt độ phản ứng trong, ví dụ, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và các khoảng nhiệt độ tương tự. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Nhiệt độ phản ứng khi thực hiện phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym thường là trong khoảng từ nhiệt độ ở đó enzym được làm bất hoạt, và tốt hơn là trong khoảng từ 20°C đến 60°C , tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20°C đến 25°C hoặc khoảng từ 50°C đến 60°C , và thậm chí tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20°C đến 25°C .

<Bước sản xuất hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó từ Công thức (A-7)>

Hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó thu được bằng cách loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất rượu không đối xứng có công thức (A-7), bằng cách loại muối đối với muối của hợp chất có công thức (B) thu được bằng cách loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl, hoặc bằng cách chuyển hóa hợp chất có công thức (B) thu được bằng cách loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl thành muối của nó.

Ví dụ về các chất phản ứng được sử dụng để loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl thường bao gồm các chất phản ứng có tính axit, và chất phản ứng tốt hơn là hydro clorua (là axit clohydric, hoặc được tạo ra trong hệ dung môi bằng cách sử dụng axetyl clorua và dung môi rượu như metanol, etanol, propanol, và các rượu tương tự), hydro bromua, và axit trifloaxetic; tốt hơn nữa là hydro clorua (là axit clohydric, hoặc được tạo ra trong hệ dung môi bằng cách sử dụng axetyl clorua và dung môi rượu như metanol, etanol, propanol, và các rượu khác) và axit trifloaxetic; và đặc biệt tốt là hydro clorua (là axit clohydric, hoặc được tạo ra trong hệ dung môi sử dụng axetyl clorua và dung môi rượu như metanol, etanol, propanol, và các rượu tương tự).

Loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Ví dụ về dung môi để loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl bao gồm các dung môi không tham gia vào phản ứng như các dung môi trên cơ sở halogen như diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở rượu như metanol, etanol, propanol, butanol và các dung môi tương tự; dung môi trên

cơ sở hydrocacbon như heptan, hexan, octan, toluen và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, butyl ete và các dung môi tương tự; dung môi phân cực như axeton, axetonitril, dimetyl sulfoxit, dimetylformamit và các dung môi tương tự; và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, và các dung môi trên cơ sở halogen như diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan và các dung môi tương tự, và dung môi trên cơ sở rượu như metanol, etanol, propanol, butanol và các dung môi tương tự được ưu tiên, và propanol (n-propanol) là được ưu tiên hơn.

Nhiệt độ phản ứng khi loại nhóm tert-butoxycarbonyl có thể được chọn một cách thích hợp từ nhiệt độ phản ứng trong, ví dụ, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và các khoảng tương tự. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến 55°C .

Có thể loại muối của muối của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng bazơ. Để làm bazơ dùng để loại muối của muối của hợp chất có công thức (B), có thể sử dụng bazơ như natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin và các bazơ tương tự, và natri hydro cacbonat, kali cacbonat, và natri cacbonat là được ưu tiên, và natri hydro cacbonat là được ưu tiên hơn.

Việc loại muối của hợp chất có công thức (B) có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Ví dụ về dung môi để loại muối của muối của hợp chất có công thức (B) bao gồm các dung môi không tham gia vào phản ứng như các dung môi trên cơ sở halogen như diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, butyl ete và các dung môi tương tự; dung môi phân cực như etyl axetat, isopropyl axetat, axetonitril, dimetyl sulfoxit, dimetylformamit và các dung môi tương tự; và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, và etyl axetat, isopropyl axetat, nước, và hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat-nước hoặc isopropyl axetat-nước là được ưu tiên, và hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat-nước là được ưu tiên hơn.

<Bước sản xuất muối từ hợp chất có công thức (B)>

Hợp chất có công thức (B) có thể được chuyển hóa thành muối bằng cách sử dụng

dụng axit hữu cơ hoặc axit vô cơ. Để làm axit để chuyển hóa hợp chất có công thức (B) thành muối của nó, có thể sử dụng, ví dụ, các axit như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit butyric, axit valeric, axit enanthic, axit capric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit lactic, axit sorbic, axit mandelic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit salicylic, axit phthalic, axit xianic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit salicylic, N-acetylcysteine, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, axit glutamic và các axit tương tự, và axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit axetic, axit phthalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit citric, axit succinic, axit metansulfonic, và axit p-toluensulfonic là được ưu tiên, axit clohydric và axit bromhydric được ưu tiên hơn, và axit bromhydric được ưu tiên hơn nữa.

Việc chuyển hóa hợp chất có công thức (B) thành muối của nó có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Ví dụ về dung môi để chuyển hóa hợp chất có công thức (B) thành muối của nó bao gồm các dung môi không tham gia vào phản ứng như các dung môi trên cơ sở halogen như diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, butyl ete và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở rượu như metanol, etanol và các dung môi tương tự; dung môi phân cực như etyl axetat, isopropyl axetat, axetonitril, dimetyl sulfoxit, dimetylformamit và các dung môi tương tự; và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, và dung môi không tham gia vào phản ứng như diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, metanol, etanol, etyl axetat, và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng là được ưu tiên, và etyl axetat, nước, hoặc etyl axetat-nước là được ưu tiên hơn.

<Bước sản xuất hợp chất có công thức (A8)>

Hợp chất có công thức (A8) thu được bằng cách khử bất đối xứng keton hợp chất có công thức (SM8).

Ví dụ về phản ứng khử bất đối xứng bao gồm phản ứng khử bất đối xứng sử dụng chất xúc tác hóa học hoặc chất xúc tác tương tự, phản ứng khử bất đối xứng sử dụng

dụng chất xúc tác sinh học (nấm men, nấm, nấm mốc, enzym, và các chất xúc tác tương tự), và các chất tương tự. Phản ứng khử bất đối xứng sử dụng enzym là được ưu tiên, phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza (KRED: ketoreductaza) làm enzym là được ưu tiên hơn, và phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp. làm enzym được đặc biệt ưu tiên. Phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza được thực hiện bằng cách sử dụng keton reductaza, coenzym, và hệ tái tạo coenzym. Các ví dụ điển hình của coenzym dùng cho keton reductaza bao gồm NADP. Ngoài ra, do ví dụ điển hình của hệ tái tạo coenzym mà tái tạo NADP là coenzym, sự oxy hóa glucoza bằng glucoza dehydrogenaza (GDH) là đã biết. Ngoài ra, phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza tốt hơn là được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của dung dịch đậm.

Lượng thông dụng của chất khử trong phản ứng khử bất đối xứng, ví dụ, trong phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng chất xúc tác hóa học hoặc chất xúc tác tương tự, thường là từ 1,0 đến 2,2 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là 1,2 đến 2,0 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (SM8).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, lượng thông dụng của enzym thường là 0,01 đến 0,1 lần, tốt hơn là 0,02 đến 0,07 lần, và tốt hơn nữa là 0,047 đến 0,05 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (SM8).

Trong phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza (KRED) có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., lượng thông dụng của enzym là 0,01 đến 0,1 lần, tốt hơn là 0,02 đến 0,07 lần, và tốt hơn nữa là 0,047 đến 0,05 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (SM8).

D-glucoza có thể được sử dụng trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym. Khi D-glucoza được sử dụng, lượng thông dụng của D-glucoza thường là 1,0 đến 5,0 lần, tốt hơn là 1,5 đến 3,5 lần, và tốt hơn nữa là 1,9 đến 2,0 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (SM8).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, glucoza dehydrogenaza (GDH) có thể được sử dụng. Khi glucoza dehydrogenaza (GDH) được sử dụng, lượng thông dụng của glucoza dehydrogenaza (GDH) thường là 0,01 đến 0,1 lần, tốt hơn là

0,01 đến 0,05 lần, và tốt hơn nữa là 0,019 đến 0,02 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (SM8).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) có thể được sử dụng. Khi nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) được sử dụng, lượng thông dụng nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) thường là 0,001 đến 0,1 lần, tốt hơn là 0,005 đến 0,05 lần, và tốt hơn nữa là 0,009 đến 0,01 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (SM8).

Phản ứng khử bất đối xứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Để làm dung môi, có thể sử dụng, ví dụ, dung môi không tham gia vào phản ứng như dung môi trên cơ sở rượu như metanol, etanol, propanol, butanol và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở hydrocacbon như heptan, hexan, octan, toluen và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, butyl ete và các dung môi tương tự; dung môi phân cực như axetonitril, dimetyl sulfoxit, dimetylformamit và các dung môi tương tự; và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, và dung môi có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại enzym được sử dụng.

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, để làm dung dịch đệm, có thể sử dụng, ví dụ, dung dịch đệm như dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm kali phosphat (có thể được điều chế từ, ví dụ, các chất phản ứng như $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ và KH_2PO_4), dung dịch đệm Tris/HCl, dung dịch đệm natri tetraborat-axit clohydric, dung dịch đệm trietanolamin và các dung dịch đệm tương tự, và dung dịch đệm có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào loại enzym được sử dụng.

Trong phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza (KRED) có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., dung môi tốt hơn là dimetyl sulfoxit, nước, hoặc hỗn hợp dung môi gồm dimetyl sulfoxit-nước.

Trong phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza (KRED) có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., lượng thông dụng của dung môi hữu cơ thường là 1,0 đến 10 lần, tốt hơn là 2 đến 5 lần, và tốt hơn nữa là 2,5 đến 3,0 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (SM8).

Trong phản ứng khử bất đối xứng sử dụng keton reductaza (KRED) có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., lượng thông dụng của dung dịch đệm thường là 10 đến 40 lần, tốt hơn là 15 đến 30 lần, và tốt hơn nữa là 28 đến 30 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (SM8).

Trong phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym, độ pH của dung dịch phản ứng thường là 6,0 đến 7,5, và tốt hơn là 6,5 đến 7,0.

Nhiệt độ phản ứng khi thực hiện phản ứng khử bất đối xứng có thể được chọn một cách thích hợp từ nhiệt độ phản ứng trong, ví dụ, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và các khoảng nhiệt độ tương tự. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Nhiệt độ phản ứng khi thực hiện phản ứng khử bất đối xứng có sử dụng enzym thường là trong khoảng từ nhiệt độ ở đó enzym được làm bất hoạt, và tốt hơn là trong khoảng từ 20°C đến 60°C , tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20°C đến 35°C , và thậm chí tốt hơn nữa là trong khoảng từ 20°C đến 30°C .

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác trong bản mô tả này, khi công thức (SM8) được đề cập, nó bao gồm các công thức bậc thấp của chúng (ví dụ, công thức (SM8-FL), công thức (SM8-CL), công thức (SM8-BR), công thức (SM8-ID), và các công thức tương tự). Tương tự, trừ khi được chỉ ra theo cách khác trong bản mô tả này, khi công thức (A8) được đề cập, nó bao gồm các công thức bậc thấp hơn của nó (ví dụ, công thức (A8-FL), công thức (A8-CL), công thức (A8-BR), công thức (A8-ID), và các công thức tương tự).

Ngoài ra, công thức (SM8-FL) là hợp chất trong đó X = nguyên tử flo trong hợp chất có công thức (SM8). Công thức (SM8-CL) là hợp chất trong đó X = nguyên tử clo trong hợp chất có công thức (SM8). Công thức (SM8-BR) là hợp chất trong đó X = nguyên tử brom trong hợp chất có công thức (SM8). Công thức (SM8-ID) là hợp chất trong đó X = nguyên tử iot trong hợp chất có công thức (SM8).

Ngoài ra, công thức (A8-FL) là hợp chất trong đó X = nguyên tử flo trong hợp

chất có công thức (A8). Công thức (A8-CL) là hợp chất trong đó X = nguyên tử clo trong hợp chất có công thức (A8). Công thức (A8-BR) là hợp chất trong đó X = nguyên tử brom trong hợp chất có công thức (A8). Công thức (A8-ID) là hợp chất trong đó X = nguyên tử iot trong hợp chất có công thức (A8).

<Bước sản xuất hợp chất có công thức (B) từ công thức (A8)>

Hợp chất có công thức (B) thu được bằng cách gây ra phản ứng amin hóa của hợp chất có công thức (A8) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại có sử dụng amoniac (nước amoniac (ví dụ, 25%, 28%, 30%, và tương tự)). Nồng độ (%) của nước amoniac là % khối lượng/khối lượng hoặc % khối lượng/thể tích.

Ví dụ về chất xúc tác dùng cho phản ứng amin hóa của hợp chất có công thức (A8) có sử dụng amoniac cho nguồn nitơ bao gồm chất xúc tác Pd, chất xúc tác Cu, và các chất xúc tác tương tự. Ví dụ về các chất xúc tác Pd bao gồm phức hợp $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PdCl_2 -Josiphos và các chất tương tự, và ví dụ về các chất xúc tác Cu bao gồm CuI, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, Cu_2O , CuO, CuBr, CuCl, CuSO_4 , CuFe_2O_4 , và các chất tương tự, và chất xúc tác Cu là được ưu tiên, và Cu_2O là được ưu tiên hơn.

Ví dụ về các dung môi dùng cho phản ứng amin hóa bao gồm các dung môi như dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon (NMP), 1,4-dioxan, axetonitril, toluen, hỗn hợp dung môi của nó và các dung môi tương tự, trong đó N-metylpyrrolidon (NMP) là được ưu tiên.

Bazơ có thể có mặt trong phản ứng amin hóa, và ví dụ về các bazơ bao gồm các bazơ như kali cacbonat, kali phosphat, xesi cacbonat, N,N-diisopropyletylamin, trietylamin và các bazơ tương tự.

Phản ứng amin hóa được thực hiện bằng cách gia nhiệt ống nghiệm kín có sử dụng thiết bị phản ứng ống nghiệm kín (được làm từ, ví dụ, thép không gỉ, thủy tinh, hoặc vật liệu tương tự). Khi phản ứng gia nhiệt được thực hiện, việc gia nhiệt ở trên điểm sôi của dung môi hoặc chất phản ứng được sử dụng thường là không được thực hiện, và việc gia nhiệt được thực hiện trong hệ kín có sử dụng thiết bị phản ứng ống nghiệm kín hoặc thiết bị tương tự khi phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn điểm sôi của dung môi hoặc chất phản ứng được sử dụng.

Ví dụ về các dung môi có thể được sử dụng khi thực hiện phản ứng amin hóa và điểm sôi của chúng là như sau: dimethyl sulfoxit (điểm sôi 189°C), N,N-dimethylformamit (điểm sôi 153°C), N-methylpyrrolidon (NMP) (điểm sôi 202°C), 1,4-dioxan (điểm sôi 101°C), axetonitril (điểm sôi 82°C), và toluen (điểm sôi 110,6°C). Ngoài ra, điểm sôi của nước amoniac là 37,7°C đối với nước amoniac 25% và 24,7°C đối với nước amoniac 32%.

Nhiệt độ phản ứng khi thực hiện phản ứng amin hóa có thể được chọn một cách thích hợp từ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 100°C đến 250°C, trong khoảng từ 100°C đến 200°C, trong khoảng từ 100°C đến 150°C, và các khoảng tương tự. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 100°C đến 120°C.

Trong phản ứng amin hóa, khi Cu₂O được sử dụng, lượng thông dụng của chất xúc tác kim loại thường là 0,1 đến 1,0 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là 0,2 đến 0,8 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 0,5 đến 0,7 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam hợp chất có công thức (A8).

Trong phản ứng amin hóa, lượng thông dụng của dung môi hữu cơ thường là 0,1 đến 30 lần, và tốt hơn là 0,5 đến 20 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A8).

Trong phản ứng amin hóa, lượng thông dụng của nước amoniac thường là 1,0 đến 50 lần, tốt hơn là 2,5 đến 30 lần, và tốt hơn nữa là 2,5 đến 3,5 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (A8).

Trừ khi được nêu cụ thể theo cách khác, khoảng giá trị bằng số được mô tả trong bản mô tả này cũng bao gồm các giá trị $\pm 10\%$ của các giá trị này. Ví dụ, khi cụm từ “0,1 đến 1,0 đương lượng phân tử gam” được đề cập đến, nó có nghĩa 0,1 $\pm$ 0,01 đến 1,0 $\pm$ 0,1 đương lượng phân tử gam, và khi cụm từ “0,1 đến 30 lần lượng...” được đề cập đến, nó có nghĩa 0,1 $\pm$ 0,01 đến 30 $\pm$ 3 lần.

<Bước sản xuất hợp chất có công thức (I)>

Hợp chất có công thức (I) thu được bằng phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (CA-1) trong khi sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ.

Phản ứng ngưng tụ có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Ví dụ về

các dung môi bao gồm các dung môi không tham gia vào phản ứng như các dung môi trên cơ sở rượu như metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol và các dung môi tương tự; dung môi trên cơ sở ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, butyl ete và các dung môi tương tự; và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, và các dung môi trên cơ sở rượu, nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng là được ưu tiên; metanol, etanol, isopropanol, nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng là được ưu tiên hơn; metanol, etanol, hoặc isopropanol là được ưu tiên hơn nữa; và metanol hoặc isopropanol được đặc biệt ưu tiên.

Trong phản ứng ngưng tụ, lượng thông dụng của hợp chất axit carboxylic có công thức (CA-1) thường là 0,5 đến 2,0 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là 0,5 đến 1,5 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 0,7 đến 1,25 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó. Như được mô tả sau đây, các tác giả của sáng chế đã nhận thấy rằng việc sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ cho phép phản ứng ngưng tụ chọn lọc của nhóm carboxyl của hợp chất có công thức (CA-1) và nhóm amino của hợp chất có công thức (B), và nhận ra rằng, do đó, không cần bảo vệ các nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức (B) trong phản ứng ngưng tụ.

Trong phản ứng ngưng tụ, muối của hợp chất có công thức (B) tốt hơn là muối HCl hoặc muối HBr.

Trong phản ứng ngưng tụ, lượng thông dụng của DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ thường là 1,0 đến 2,0 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là 1,1 đến 1,8 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 1,2 đến 1,5 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó.

Khi muối của hợp chất có công thức (B) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ, bazơ có thể được bổ sung. Ví dụ về các bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin và các bazơ tương tự; và các bazơ vô cơ như lithi hydroxit (lithi hydroxit monohydrat), natri hydroxit, kali hydroxit, lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat và các bazơ tương tự. Trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin, natri cacbonat, hoặc kali cacbonat là được ưu tiên, và trietylamin là được ưu tiên hơn.

Lượng bazơ có thể được bổ sung khi muối của hợp chất có công thức (B) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ thường là 1,0 đến 2,5 đương lượng phân tử gam, tốt hơn là 1,05 đến 2,3 đương lượng phân tử gam, và tốt hơn nữa là 1,05 đến 2,1 đương lượng phân tử gam, đối với 1 đương lượng phân tử gam muối của hợp chất có công thức (B).

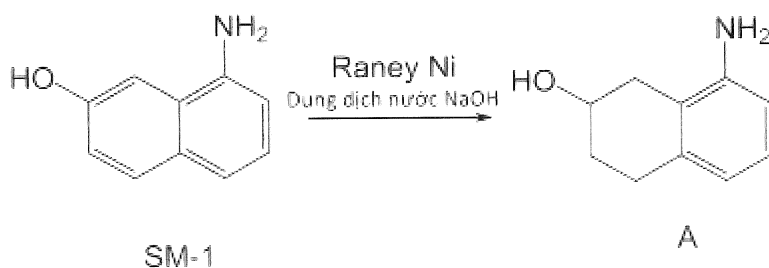
Trong phản ứng ngưng tụ, lượng thông dụng của dung môi thường là 5,0 đến 100 lần, tốt hơn là 5 đến 40 lần, và tốt hơn nữa là 5 đến 30 lần lượng gồm 1 g hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó.

Nhiệt độ phản ứng khi thực hiện phản ứng ngưng tụ có thể được chọn một cách thích hợp từ nhiệt độ phản ứng, ví dụ, trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu, trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và các khoảng tương tự. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol [CAS No. 624729-66-4] có công thức (A) trong khía cạnh [1] được mô tả ở trên có thể được sản xuất bằng cách khử chọn lọc vòng naphthalen có sử dụng 8-aminonaphtalen-2-ol (công thức (SM-1)) làm nguyên liệu ban đầu theo phương pháp sản xuất đã biết từ tài liệu, ví dụ, phương pháp sản xuất dưới đây mà được bộc lộ trong WO 2009/050289 (Tài liệu sáng chế 6).

[C81]

(Sơ đồ 4-1)

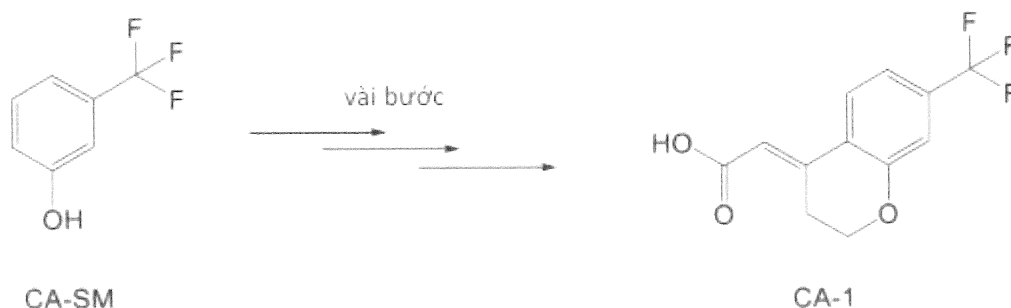


Axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic [CAS No. 920334-15-2] có công thức (CA-1) trong các khía cạnh từ [7] đến [11] được mô tả ở trên và các khía cạnh từ [17] đến [20] được mô tả ở trên có thể được sản xuất bằng cách thực hiện một

số bước có sử dụng 3-hydroxybenzotriflorua (công thức (CA-SM)) làm nguyên liệu ban đầu theo phương pháp sản xuất đã biết từ tài liệu, ví dụ, phương pháp sản xuất dưới đây mà được bộc lộ trong WO 2007/010383 (Tài liệu sáng chế 1).

[C82]

(Sơ đồ 4-2)

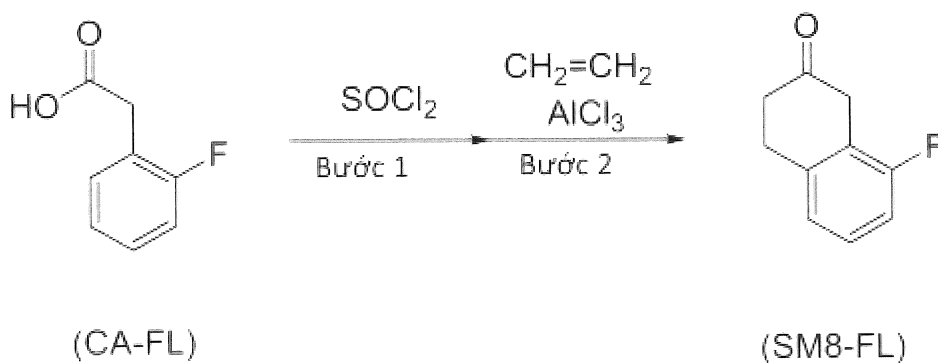


Đối với hợp chất có công thức (SM8) trong các khía cạnh [13], [15], [17] và [18] được mô tả ở trên, hợp chất sẵn có trên thị trường có thể được sử dụng. Theo cách khác, hợp chất này có thể thu được theo phương pháp sản xuất đã biết từ tài liệu bằng cách sử dụng hợp chất sẵn có trên thị trường.

Trong hợp chất có công thức (SM8), hợp chất trong đó X = nguyên tử flo (công thức (SM8-FL)) có thể được sản xuất theo, ví dụ, phương pháp sản xuất trong sơ đồ 4-3 dưới đây mà được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế Châu Âu (European Patent Application Publication) số 343830.

[C83]

(Sơ đồ 4-3)

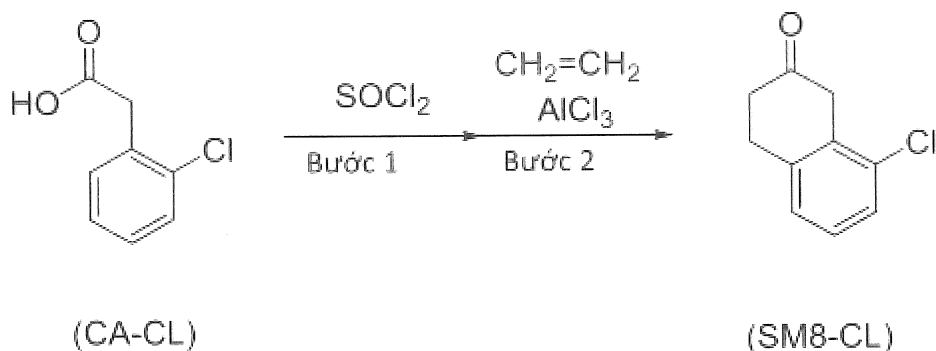


Trong hợp chất có công thức (SM8), hợp chất trong đó X = nguyên tử clo (công thức (SM8-CL)) có thể được sản xuất theo, ví dụ, phương pháp sản xuất trong

sơ đồ 4-4 dưới đây mà được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế Châu Âu số 343830.

[C84]

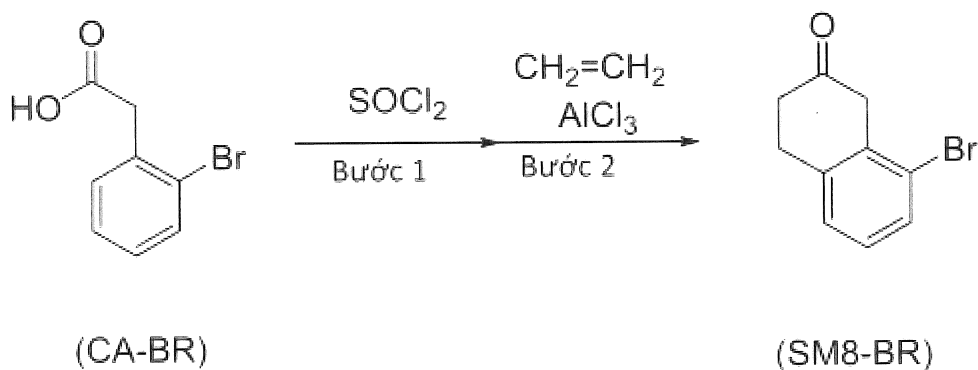
(Sơ đồ 4-4)



Trong hợp chất có công thức (SM8), hợp chất trong đó X = nguyên tử brom (công thức (SM8-BR)) có thể được sản xuất theo, ví dụ, phương pháp sản xuất trong sơ đồ 4-5 dưới đây mà được bộc lộ trong tài liệu: Journal of Medicinal Chemistry, 36(17), p2485-93, 1993.

[C85]

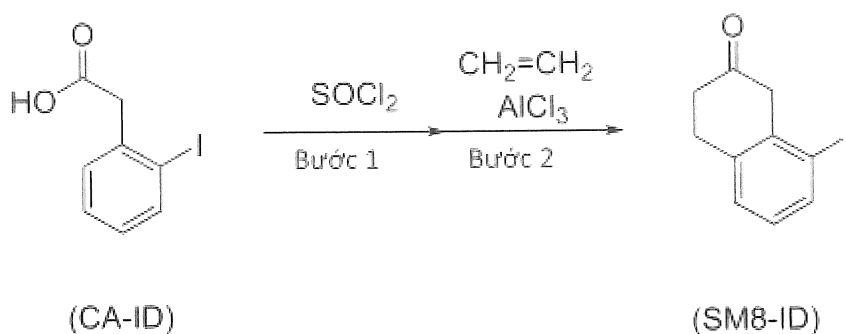
(Sơ đồ 4-5)



Trong công thức (SM8), hợp chất trong đó X = nguyên tử iot (công thức (SM8-ID)) có thể được sản xuất theo phương pháp sản xuất đối với Công thức (SM8-FL), công thức (SM8-CL), và công thức (SM8-BR) (Sơ đồ 4-6).

[C86]

(Sơ đồ 4-6)



Hợp chất nguyên liệu thô của mỗi bước trong phương pháp sản xuất có thể được sử dụng trong bước tiếp theo dưới dạng bản thân dung dịch phản ứng hoặc dưới dạng sản phẩm thô. Ngoài ra, hợp chất nguyên liệu thô cũng có thể được tách từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp thông thường, và nó có thể được tinh chế một cách dễ dàng bằng phương pháp đã biết, ví dụ, các phương pháp phân tách như chiết, cô đặc, trung hòa, lọc, chưng cất, tái kết tinh, sắc ký và các phương pháp tương tự.

Khi hỗn hợp dung môi được sử dụng trong các phản ứng được mô tả trên đây, nó có thể được sử dụng bằng cách kết hợp hai hoặc nhiều hơn hai loại dung môi theo tỷ lệ thích hợp, ví dụ, theo tỷ lệ 1:1 đến 1:10 ở dạng tỷ lệ thể tích hoặc tỷ lệ khối lượng.

Trừ khi được nêu cụ thể theo cách khác, thời gian phản ứng đối với mỗi bước trong phương pháp sản xuất không bị giới hạn miễn là nó là thời gian cho phép phản ứng tiến hành một cách thích đáng. Ví dụ, thời gian phản ứng có thể là bất kỳ trong số 0,1 giờ, 0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ, 60 giờ, 72 giờ, hoặc 115 giờ, và nó có thể là thời gian trong khoảng từ giá trị giới hạn dưới và giá trị giới hạn trên của các thời gian này.

Liên quan đến nhiệt độ phản ứng, nhiệt độ khi cụm từ “khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu” được đề cập đến có nghĩa là nhiệt độ trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi (hoặc hỗn hợp dung môi) được sử dụng cho phản ứng được hồi lưu. Ví dụ, khi metanol được sử dụng làm dung môi, cụm từ “ -78°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu” có nghĩa là nhiệt độ trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ tại đó metanol được hồi lưu.

Tương tự áp dụng khi cụm từ “0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi được hồi lưu” được đề cập đến, cụm từ này có nghĩa nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi (hoặc hỗn hợp dung môi) được sử dụng cho phản ứng được hồi lưu. Giá trị giới hạn dưới của nhiệt độ là, ví dụ, -78°C hoặc 0°C như được mô tả trên đây, nhưng cũng có thể là các nhiệt độ khác như 20°C, 23°C, 25°C, 40°C, 50°C, 70°C, 80°C, 90°C, 100°C, 150°C và các nhiệt độ tương tự.

Liên quan đến nhiệt độ phản ứng, giá trị giới hạn dưới và giá trị giới hạn trên của nhiệt độ phản ứng có thể là, ví dụ, $\pm 1^\circ\text{C}$, $\pm 2^\circ\text{C}$, $\pm 3^\circ\text{C}$, $\pm 4^\circ\text{C}$, và $\pm 5^\circ\text{C}$ của các nhiệt độ tương ứng.

Trừ khi được nêu cụ thể theo cách khác, trong phương pháp sản xuất trong bản mô tả này, “nhiệt độ trong phòng” có nghĩa là nhiệt độ của phòng thí nghiệm, phòng thí nghiệm thực nghiệm, hoặc tương tự, và “nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ trong bản mô tả này thường chỉ nhiệt độ từ khoảng 1°C đến khoảng 30°C (được xác định bởi dược điển Nhật Bản - Japanese Pharmacopoeia). Tốt hơn là, nó chỉ nhiệt độ thường từ khoảng 5°C đến khoảng 30°C, tốt hơn nữa là chỉ nhiệt độ thường từ khoảng 15°C đến khoảng 25°C, và thậm chí tốt hơn nữa là chỉ nhiệt độ là $20^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

Các hợp chất trong bản mô tả này có thể tạo thành muối cộng axit tùy thuộc vào loại phần tử thế. Muối như vậy không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là muối được dùng, và ví dụ về chúng bao gồm muối của axit vô cơ, muối của axit hữu cơ, và các muối tương tự. Ví dụ được ưu tiên về muối của axit vô cơ bao gồm muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, và các muối tương tự. Ví dụ được ưu tiên về muối của axit hữu cơ bao gồm muối của axit monocarboxylic béo như axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit butyric, axit valeric, axit enanthic, axit capric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit lactic, axit sorbic, axit mandelic và các axit tương tự; muối của axit dicarboxylic béo như axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit tartaric và các axit tương tự; muối của axit tricarboxylic béo như axit citric và các axit tương tự; muối của axit monocarboxylic thơm như axit benzoic, axit salicylic và các axit tương tự; muối của axit dicarboxylic thơm như axit phthalic và các axit tương tự; muối của axit carboxylic hữu cơ như axit xianamic, axit glycolic, axit

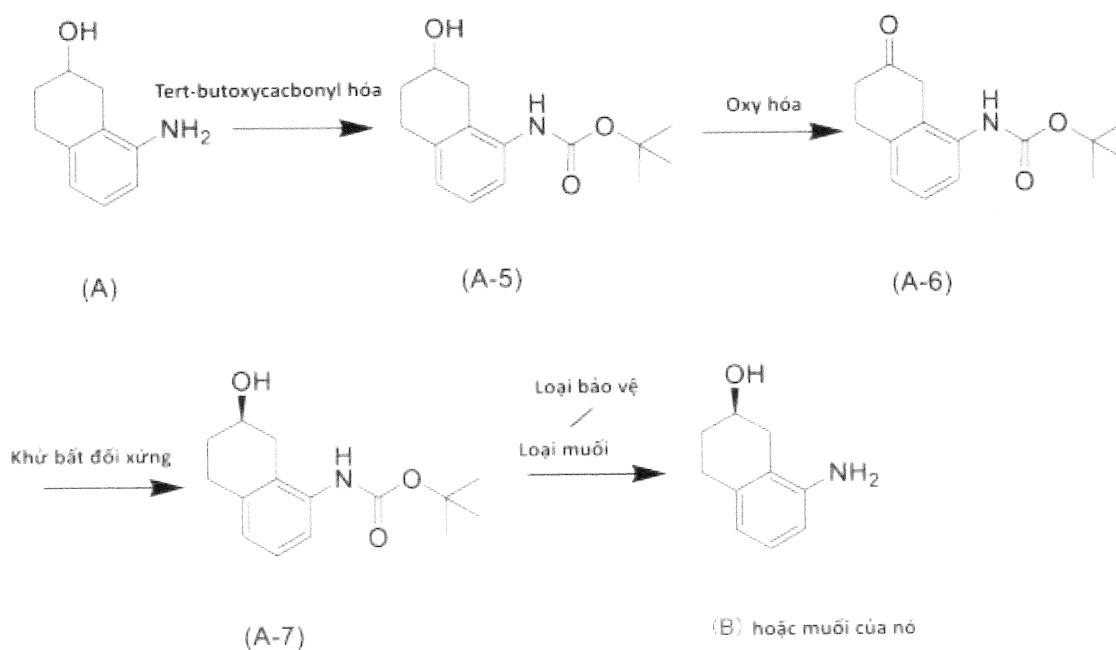
pyruvic, axit oxylic, axit salixylic, N-acetylxystein và các axit tương tự; muối của axit sulfonic hữu cơ như axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và các axit tương tự; và muối cộng axit của các axit amin có tính axit như axit aspartic, axit glutamic và các axit tương tự.

Muối được mô tả trên đây có thể thu được theo phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách kết hợp dung dịch chứa lượng thích hợp của axit với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để tạo thành muối mong muốn, và sau đó làm phân đoạn muối này và thu hồi chúng bằng cách lọc; hoặc bằng cách cất loại hỗn hợp dung môi. Ngoài ra, hợp chất trong bản mô tả này hoặc muối của nó có thể tạo thành solvat với dung môi như nước, etanol, glyxerol và các dung môi tương tự. Tham khảo bài báo về các muối, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. Stahl & Wermuth (Wiley-VCH, 2002) đã được công bố, và sách này bao gồm phần mô tả chi tiết.

Như được chỉ ra trên (Sơ đồ 5) dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó có thể được sản xuất nhờ các hợp chất có công thức (A-5), (A-6), và (A-7).

[C87]

(Sơ đồ 5)

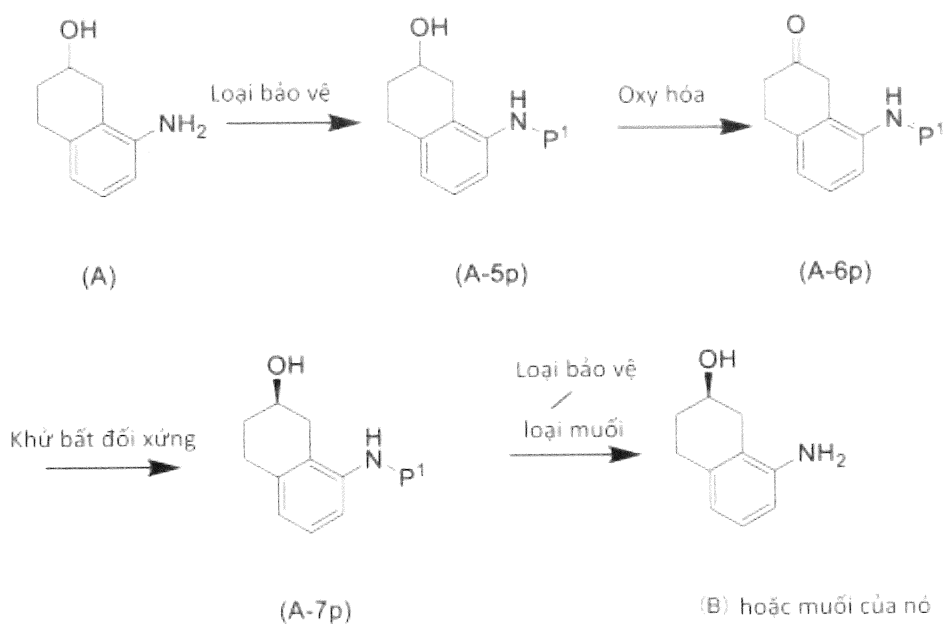


Ngoài ra, như được chỉ ra trên (Sơ đồ 6) dưới đây, hợp chất có công thức (B)

hoặc muối của nó có thể được sản xuất bằng phương pháp theo (Sơ đồ 5) được mô tả trên đây bằng cách thay đổi nhóm bảo vệ của nhóm amino của hợp chất có công thức (A) bằng nhóm bảo vệ khác ngoài nhóm tert-butoxycarbonyl, ví dụ, nhóm bảo vệ P¹ như nhóm bảo vệ trên cơ sở carbamat như nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm 2,2,2-tricloetoxycarbonyl, nhóm 9-florenylmethyloxycarbonyl, nhóm allyloxycarbonyl và các nhóm tương tự; nhóm bảo vệ trên cơ sở sulfonyl như nhóm metansulfonyl, nhóm etansulfonyl, nhóm benzensulfonyl, nhóm tosyl, nhóm nitrobenzensulfonyl và các nhóm tương tự; và nhóm bảo vệ trên cơ sở alkylcarbonyl hoặc trên cơ sở arylcarbonyl như nhóm axetyl, nhóm etylcarbonyl, nhóm trifloaxetyl, nhóm benzoyl và các nhóm tương tự.

[C88]

(Sơ đồ 6)



P¹ = nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm 2,2,2-tricloetoxycarbonyl, nhóm 9-florenylmethyloxycarbonyl, nhóm allyloxycarbonyl, nhóm metansulfonyl, nhóm etansulfonyl, nhóm benzensulfonyl, nhóm tosyl, nhóm nitrobenzensulfonyl, nhóm axetyl, nhóm etylcarbonyl, nhóm trifloaxetyl, nhóm benzoyl, v.v.

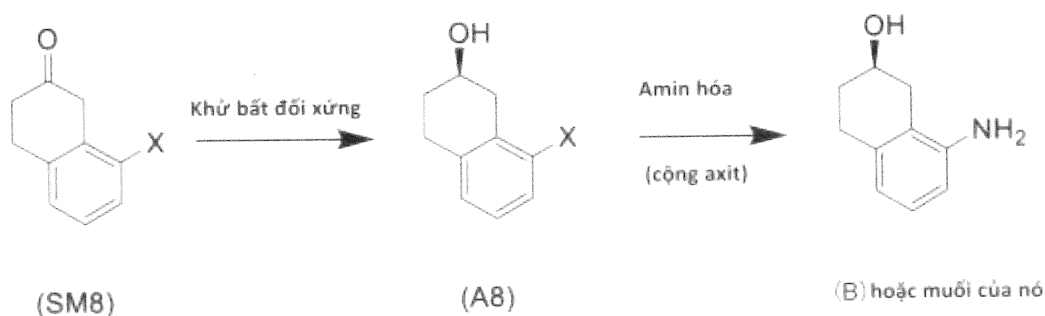
Điều kiện để bảo vệ hợp chất có công thức (A) bởi nhóm bảo vệ P¹ hoặc loại bảo vệ nhóm bảo vệ P¹ của hợp chất có công thức (A-7p) có thể được chọn theo loại nhóm bảo vệ P¹ bằng phương pháp đã biết từ tài liệu, ví dụ, phương pháp bảo vệ và loại bảo vệ được bộc lộ trong sách, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th

Edition, 2007, John Wiley & Sons, Greene et al.”

Như được chỉ ra trên (Sơ đồ 7) dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8) làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất có công thức (B) có thể được sản xuất nhờ hợp chất có công thức (A8).

[C89]

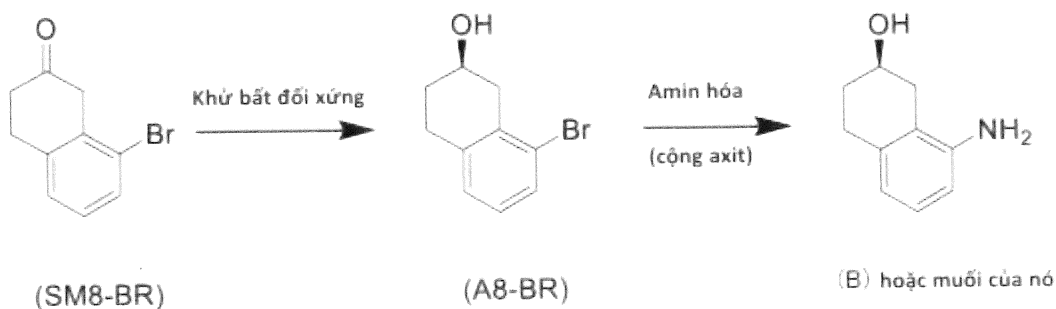
(Sơ đồ 7)



Ngoài ra, như được chỉ ra trên (Sơ đồ 8) dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8-BR) làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất có công thức (B) có thể được sản xuất nhờ hợp chất có công thức (A8-BR).

[C90]

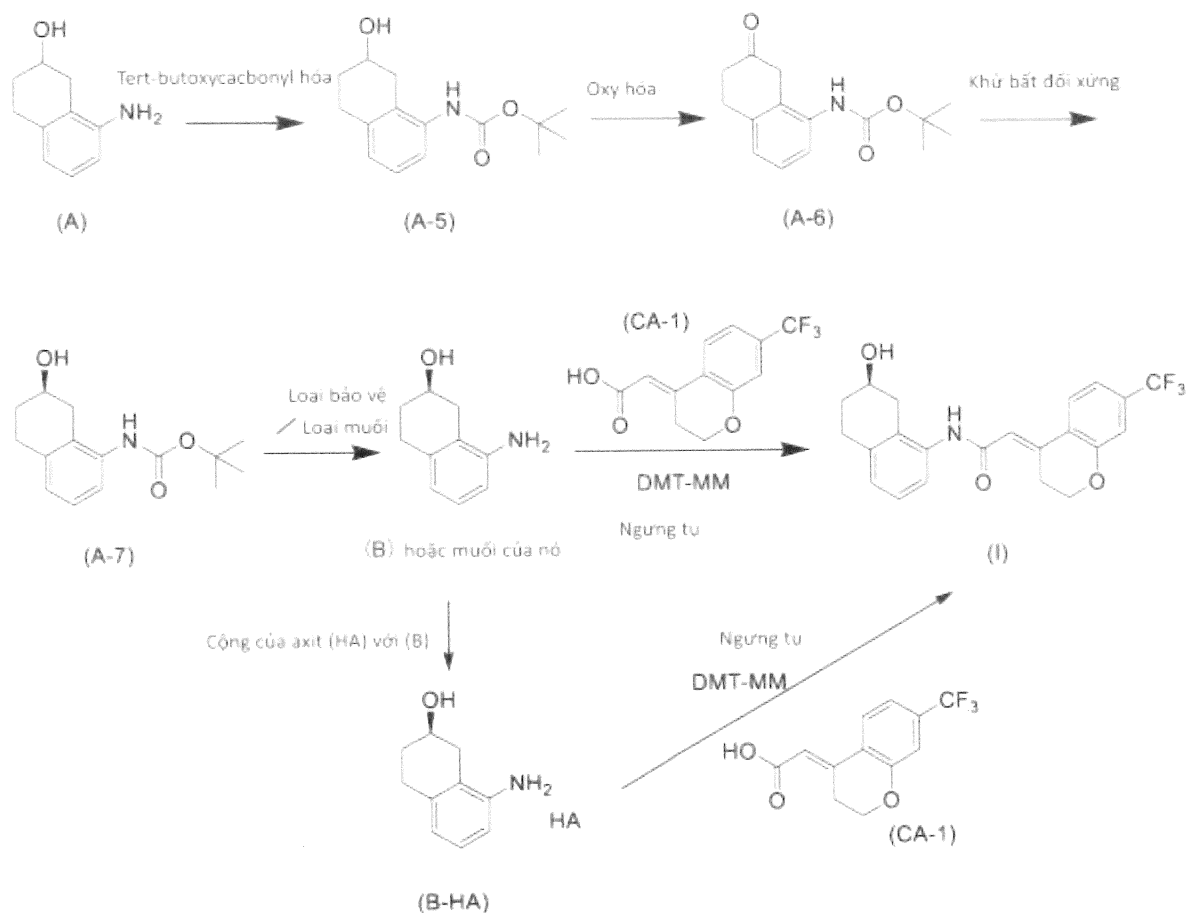
(Sơ đồ 8)



Như được chỉ ra trên (Sơ đồ 9) dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất nhờ hợp chất có công thức (B). Trong (Sơ đồ 9), hợp chất có công thức (B-HA) là muối của axit HA của hợp chất có công thức (B), trong đó HA là axit.

[C91]

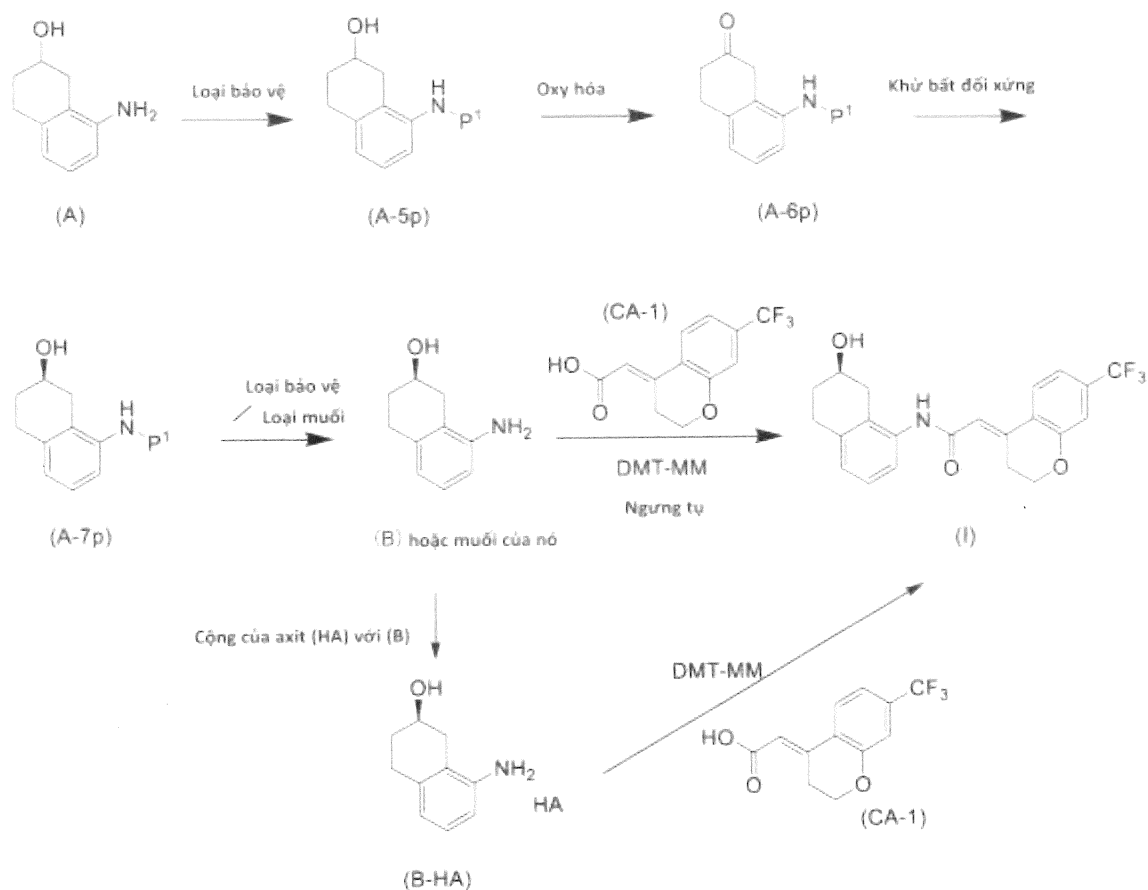
(Sơ đồ 9)



Ngoài ra, như được chỉ ra trên (Sơ đồ 10) dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất nhờ hợp chất có công thức (B). Định nghĩa của phần tử thế P¹ trong (Sơ đồ 10) là giống với định nghĩa trong (Sơ đồ 6) được mô tả trên đây. Trong (Sơ đồ 10), hợp chất có công thức (B-HA) là muối của axit HA của hợp chất có công thức (B), trong đó HA là axit.

[C92]

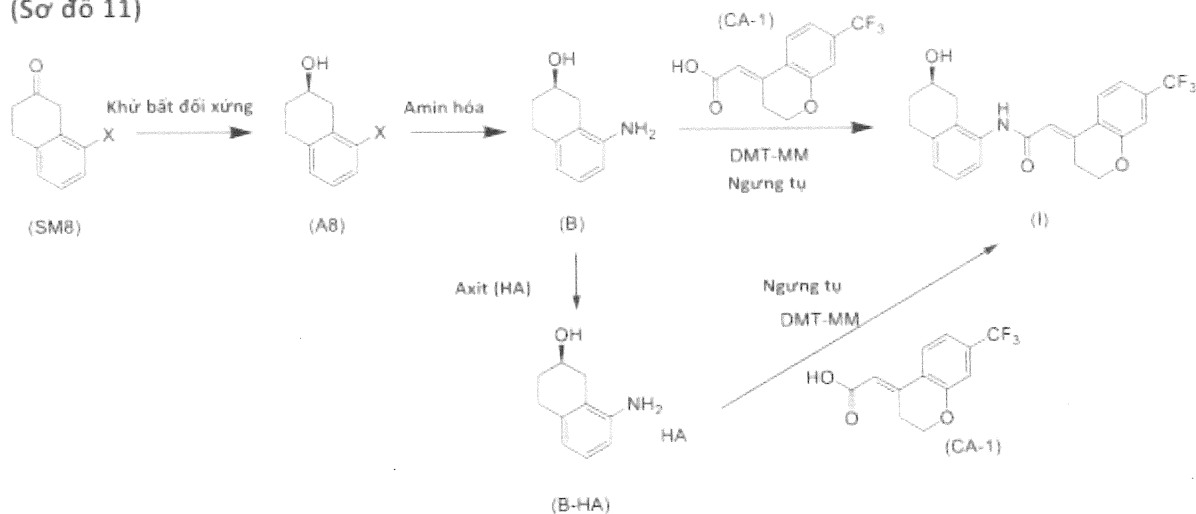
(Sơ đồ 10)



Ngoài ra, như được chỉ ra trên (Sơ đồ 11) dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8) làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất nhờ hợp chất có công thức (B). Trong (Sơ đồ 11), hợp chất có công thức (B-HA) là muối của axit HA của hợp chất có công thức (B), trong đó HA là axit.

[C93]

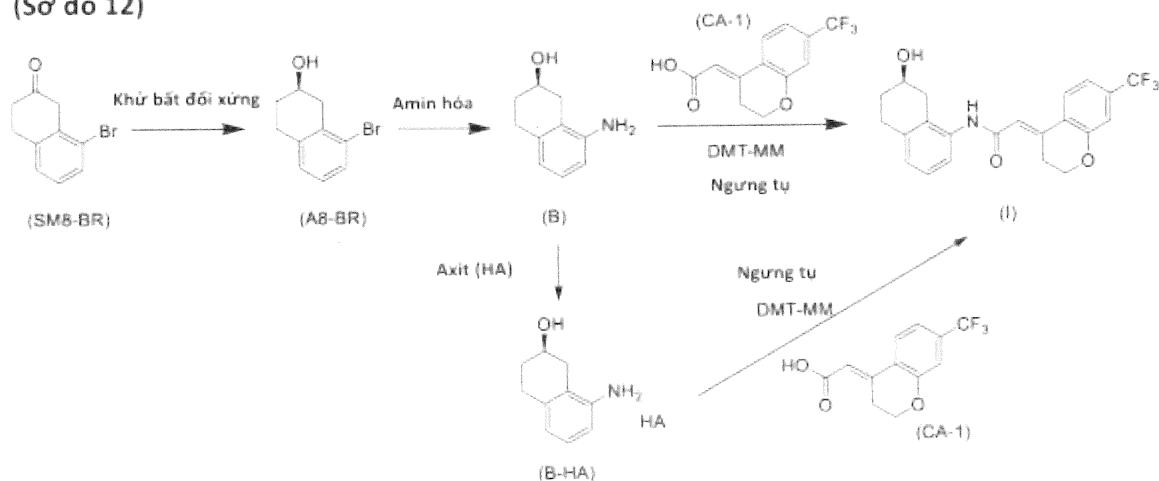
(Sơ đồ 11)



Ngoài ra, như được chỉ ra trên (Sơ đồ 12) dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (SM8-BR) làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất nhờ hợp chất có công thức (B). Trong (Sơ đồ 12), hợp chất có công thức (B-HA) là muối của axit HA của hợp chất có công thức (B), trong đó HA là axit.

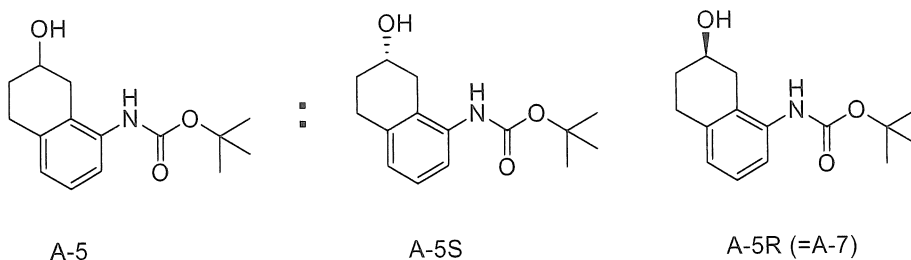
[C94]

(Sơ đồ 12)



Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (A), công thức (A-5), và công thức (A-5p) là các raxemat bao gồm dạng (R) và dạng (S). Điều này có nghĩa là, ví dụ, công thức (A-5) bao gồm công thức (A-5S) và công thức (A-5R) (= công thức (A-7)).

[C95]



Phản ứng khử bất đối xứng của keton

Các phản ứng khác được biết đến như là phương pháp chuyển hóa nhóm keto trong phân tử thành nhóm rượu bất đối. Ví dụ, phương pháp trong đó nhóm keto được chuyển hóa thành nhóm rượu raxemic bằng cách sử dụng chất khử (natri bohydrua, lithi nhôm hydrua (LAH), boran-tetrahydrofuran (BH₃-THF), và các chất tương tự), và sau đó, tạo ra nhóm rượu bất đối bằng phương pháp như phương pháp tái kết tinh phân đoạn (phương pháp trong đó chất đồng phân không đối quang ở dạng tinh thể thu được bằng cách liên kết ion một chất phân giải quang học với một raxemat, và chất đồng phân không đối quang ở dạng tinh thể này được làm phân đoạn bằng cách tái kết tinh và trung hòa nếu cần để thu được hợp chất bất đối ở dạng tự do), phương pháp đồng phân không đối quang (xem WO 2009/055749), và phương pháp cột bất đối (xem WO 2009/050289).

Ngoài ra, các phản ứng sau đây là đã biết: phản ứng khử bất đối xứng sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp (ví dụ, Ru, Rh và các kim loại tương tự) (WO 2009/050289; *Organometallics* 10, p500-, 1991; và các tài liệu tương tự), phản ứng khử bất đối xứng trong đó Al(CH₃)₃ và BINOL là phối tử được kết hợp (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, p1020-, 2002), phản ứng khử bất đối xứng sử dụng chất xúc tác Ru (BINAP) bất đối (*J. Am. Chem. Soc.* 110, p629-, 1988), phản ứng khử bất đối xứng sử dụng oxazaborolidin (*J. Am. Chem. Soc.* 109, p5551-, 1987), phản ứng khử bất đối xứng sử dụng chất xúc tác sinh học (nấm men, nấm, nấm mốc, enzym, và các chất xúc tác sinh học tương tự) (xem bảng 1), và các phản ứng tương tự.

Theo một số khía cạnh, phản ứng khử bất đối xứng tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác sinh học. Phản ứng khử bất đối xứng sử dụng chất xúc tác sinh học có lợi ở chỗ nó không chỉ có độ chọn lọc lập thể cao, dung môi hữu cơ

và/hoặc nước có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng, phản ứng xảy ra trong điều kiện êm dịu (nhiệt độ thường, áp suất thường), và nó rẻ hơn chất xúc tác hóa học, và các lợi ích khác, mà nó còn là phản ứng đáng được lưu ý trong những năm gần đây do là phản ứng thân thiện với môi trường do lượng chất thải sau phản ứng có thể được giảm, và cũng là phản ứng thông dụng để dễ dàng thu được hợp chất bất đối.

Thông thường, trong phản ứng khử bất đối xứng bằng cách sử dụng enzym, hiệu suất hóa học (%) và hiệu suất hoạt quang (ee%) của hợp chất bất đối thu được thay đổi tùy thuộc vào tính đặc hiệu của phản ứng (độ chọn lọc đối với loại phản ứng đặc hiệu enzym), tính đặc hiệu của cơ chất (độ chọn lọc đối với loại cơ chất), và các điều kiện phản ứng (nhiệt độ phản ứng, độ pH, dung môi, thời gian phản ứng, và các điều kiện tương tự). Nhiều enzym có tính đặc hiệu phản ứng cao, và các phản ứng được xúc tác bởi một enzym là hạn chế, nhưng có nhiều enzym khác nhau, nghĩa là, các enzym với tính đặc hiệu cơ chất cao hơn hoặc các enzym với tính đặc hiệu cơ chất thấp hơn. Theo đó, ví dụ, khi nhóm keto được khử bất đối xứng thành nhóm rượu bất đối, thậm chí khi enzym từ đó hiệu suất hóa học và hiệu suất hoạt quang tuyệt vời thu được từ hợp chất có cấu trúc tương tự với cấu trúc của cơ chất (hợp chất keton) được sử dụng được chọn và phản ứng enzym được thực hiện trong cùng điều kiện, hợp chất rượu không đối xứng mong muốn có thể không thu được ở cùng hiệu suất hóa học và hiệu suất hoạt quang.

Ví dụ, chất xúc tác sinh học, có thể khử chọn lọc nhóm keto của β -tetralon [số CAS: 530-93-8] thành rượu bất đối, được chỉ ra trong bảng 1 là đã biết.

Bảng 1

Chất xúc tác sinh học	Nguồn gốc	Tài liệu bộc lộ
Enzym	Magnaporthe grisea được biểu hiện ở Escherichia coli BL21	Angewandte Chemie, International Edition, 51(11), p2643-2646, 2012
	Tế bào nguyên vẹn của Kluyveromyces marxianus CBS 6556	Tetrahedron Asymmetry, 22(23), p1985-1993, 2011
	Thermoanaerobacter etanolicus (TeSADH)	Practical Methods for Biocatalysis and Biotransformations, p284-287, 2010
	Tế bào nguyên vẹn của Didymosphaeria igniaria KCH6670	Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 37(11), p1121-1130, 2010
	Paracoccus pantotrophus DSM 11072 được biểu hiện quá mức ở E.coli	ChemSusChem, 1(5), p431-436, 2008
	Ralstonia sp. DSM 6428 (RasADH)	Journal of Organic Chemistry, 73(15), p6003-6005, 2008
	Sphingobium yanoikuyae	Organic Letters, 10(11), p2155-2158, 2008
	Thermoanaerobacter etanolicus được biểu hiện ở Escherichia coli	WO 2008/013949
	Thermoanaerobacter etanolicus W110A	Angewandte Chemie, International Edition, 46(17), p3091-3094, 2007
	Rhodococcus ruber DSM 44541	Organic Letters, 9(11), p2163-2166, 2007
	W110A TESADH.	Journal of Organic Chemistry, 72(1), p30-34, 2007
	Lactobacillus kefir.sp	Advanced Synthesis & Catalysis, 350(14+15), p2322-2328, 2008
Nấm	Candida viswanathii	Biocatalysis and Biotransformation,

men		31(3), p123-131, 2013
Nấm	Absidia cylindrospora KCh 336	Current Microbiology, 65(2), p189-194, 2012
	Tế bào đã được làm đông khô của Comamonas sp.	Tetrahedron: Asymmetry, 19(16), p1954-1958, 2008
	Rhodococcus ruber DSM 44541	Journal of Organic Chemistry, 68(2), p402-406, 2003
	Saccharomyces montanus cbs 6771	Tetrahedron: Asymmetry, 7(10), p2983-2996, 1996
Nấm mốc	Aspergillus ochraceus atcc 1009.	Tetrahedron: Asymmetry, 7(10), p2983-2996, 1996
	Mucor racemosus	
	rhizopus arrhizus atcc 11145	
Dung dịch nuôi cấy tế bào	Lycoperiscumesculentum (cà chua)	International Journal of ChemTech Research, 4(1), p203-207, 2012
Thực vật	Daucas Carota root ext	Công bố đơn Mỹ số 2004-0082043
	Coryneum betulinum KCh 6534	Current Microbiology, 65(2), p189-194, 2012
	Fusarium culmorum	Biocatalysis and Biotransformation, 27(3), p179-185, 2009

Hóa học dòng

Đối với các phản ứng tổng hợp, thường có phương pháp dòng (hóa học dòng) và phương pháp mẻ. Hóa học dòng là phương pháp tổng hợp liên tục bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng mà chuyển một chất lỏng từ bình chứa hai hoặc nhiều hơn hai loại dung dịch khác nhau (ví dụ, nguyên liệu thô + dung môi, chất phản ứng + dung môi, và tương tự) qua một ống vào thiết bị phản ứng, và sau đó vào trống thu hồi, ở tốc độ dòng không đổi bằng cách sử dụng bơm.

Hóa học dòng có thể được sử dụng khi chuyển hóa hợp chất có công thức (A-5) thành hợp chất có công thức (A-6) bằng phản ứng oxy hóa. FIG. 1 là ví dụ về thiết bị phản ứng được sử dụng trong hóa học dòng. Thiết bị phản ứng được chỉ ra trên FIG. 1 có các lối vào nitơ (L1, L2, L3, L4); bình (M1) chứa nguyên liệu thô, TEMPO, và diclometan; bình (M2) chứa KBr, NaHCO₃, và nước; bình (M3) chứa 5,0 % khối lượng NaClO; các bơm (P1, P2, P3); các ống được làm lạnh trước (T1, T2, T3); bộ phận khuấy (S1, S2, S3); và thiết bị phản ứng (R1, R2, R3).

Thiết bị phản ứng ở FIG. 1 được sử dụng như sau, chẳng hạn. Trước tiên, nguyên liệu thô (hợp chất có công thức (A-5)), TEMPO, và diclometan được đưa vào bình M1, KBr, natri hydro cacbonat, và nước được đưa vào bình M2, và 5,0 % khối lượng NaClO được đưa vào bình M3. Trong khi thổi khí nitơ từ các lối vào nitơ tương ứng L1, L2, L3, L4, các chất phản ứng được chảy từ các bình tương ứng M1, M2, M3 ở tốc độ dòng định trước bằng cách sử dụng bơm tương ứng P1, P2, P3, sau đó cho đi qua các ống làm lạnh trước tương ứng T1, T2, T3, sau đó lần lượt đi qua thiết bị phản ứng R1, thiết bị phản ứng R2, và thiết bị phản ứng R3, và nhờ đó được rót vào trống thu hồi CD. Tiếp theo, sản phẩm đích (hợp chất có công thức (A-6)) thu được từ trống thu hồi CD.

Hóa học dòng cũng có thể được áp dụng cho các phản ứng mà độ an toàn khó giữ được bởi phương pháp mẻ thông thường (xem bài báo tóm tắt về hóa học dòng ChemSusChem, 5(2), Special Issue; Flow Chemistry, p213-439, February 13, 2012).

Phương pháp mẻ là phản ứng tổng hợp chung và là phương pháp tinh chế sản phẩm thu được sau khi thực hiện phản ứng bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng. Phương pháp mẻ có lợi ở chỗ hợp chất có thể được tổng hợp trong một số bước.

Trong phương pháp dòng (hóa học dòng), phản ứng được thực hiện theo phương thức dòng bằng cách sử dụng, ví dụ, thiết bị phản ứng thùng khuấy liên tục (continuous stirred tank reactor - CSTR) làm thiết bị phản ứng. Trong phương pháp dòng, do phản ứng có thể được thực hiện trong thiết bị phản ứng nhỏ, hiệu suất phản ứng là cao và các điều kiện phản ứng có thể được điều chỉnh một cách chính xác, sao cho sản phẩm đích có thể được cung cấp ổn định.

Phản ứng amin hóa

Phương pháp (phản ứng amin hóa) chuyển hóa nguyên tử halogen của aryl được halogen hóa thành nhóm amino có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác kim loại và với sự có mặt hoặc vắng mặt của phối tử bằng cách sử dụng hợp chất được biểu thị bởi $\text{NHR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ (trong đó R^{A} và R^{B} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế như nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, và nhóm tương tự), $\text{R}^{\text{C}}\text{CONH}_2$ (trong đó R^{C} độc lập là phần tử thế như nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm benzyloxy, và các nhóm tương tự), hoặc hợp chất tương tự làm nguồn nitơ.

Đối với phản ứng amin hóa của aryl được halogen hóa bằng cách sử dụng amoniac làm nguồn nitơ, ví dụ, phương pháp sau đây sử dụng chất xúc tác kim loại được biết đến như là phương pháp đã biết từ tài liệu, nhưng không giới hạn ở phương pháp này. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (J. Am. Chem. Soc., 129(34), p10354-10355, 2007), phức hợp PdCl_2 -Josiphos (J. Am. Chem. Soc., 128(31), p10028-10029, 2006), CuI (Chem. Commun., 26, p3052-3054, 2008; J. Org. Chem., 74(12), p4542-4546, 2009), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Angew. Chem. Int. Ed., 48(2), p337-339, 2009), Cu_2O (Ukrainskii Khimiche skii Zhurnal (Russian Edition), 53(12), P1299-302, 1987).

Ví dụ, đối với phản ứng amin hóa thành 8-halo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol trong đó rượu bậc hai có mặt trong phân tử, phản ứng amin hóa sử dụng $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ làm chất xúc tác kim loại và tert-butyl carbamat làm nguồn nitơ là đã biết nhưng các ví dụ sử dụng các chất xúc tác kim loại khác chưa được biết đến.

Theo một số khía cạnh, phản ứng amin hóa tốt hơn là phản ứng cho phép trực tiếp đưa nhóm amino vào bằng amoniac. Theo cách khác, cũng có thể đưa nhóm amino vào bằng cách loại bảo vệ nhóm bảo vệ sau khi thay thế bằng, ví dụ, hợp chất amino được bảo vệ như $\text{NHR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$ (trong đó R^{A1} là nguyên tử hydro, và R^{B1} là nhóm bảo vệ của nhóm amino như nhóm benzyl, 4-metoxybenzyl, và nhóm tương tự), và $\text{R}^{\text{C}}\text{CONH}_2$ (trong đó R^{C} độc lập là phần tử thế như nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm benzyloxy, và nhóm tương tự). Tuy nhiên, do phản ứng amin hóa sử dụng hợp chất amino được bảo vệ cần có bước loại bảo vệ nhóm bảo vệ, phản ứng mà cho phép đưa trực tiếp nhóm amino

vào bằng amoniac là được ưu tiên khi xem xét việc tổng hợp ở quy mô lớn hoặc sản xuất công nghiệp.

Phản ứng ngưng tụ

Thông thường, liên quan đến phản ứng ngưng tụ của hợp chất có nhóm carboxyl và hợp chất có nhóm amino, liên kết amit có thể được tạo thành bằng cách thực hiện phản ứng ngưng tụ sử dụng, ví dụ, tác nhân ngưng tụ như 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSC HCl), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (chất phản ứng BOP), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic chloride (BOP-Cl), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinyl hexafluorophosphate (CIP), và các chất tương tự (Xem, ví dụ, Experimental Chemistry Course 22, 4th Edition, Organic Synthesis IV: Acids, Amino Acids, Peptides, pp.191-309, 1992, Maruzen; và các tài liệu tương tự).

Kết quả của việc kiểm tra tác nhân ngưng tụ, các tác giả của sáng chế đã nhận thấy rằng hợp chất có công thức (I) có thể dễ dàng được sản xuất với hiệu suất cao đặc biệt là bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ trong phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) có cả nhóm hydroxyl và nhóm anilinic amino và axit heterocycliden axetic có công thức (CA-1) có nhóm carboxyl.

Tất cả các công bố nêu trong bản mô tả này, như toàn bộ các tài liệu tình trạng kỹ thuật, các công bố sáng chế chưa được xét nghiệm, các công bố bằng, và các tài liệu sáng chế khác, được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Bản mô tả này bao gồm các bộ lộ thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ, bản mô tả, và hình vẽ của Đơn sáng chế Trung Quốc số 201910783254.8 (nộp ngày 23 tháng 8 năm 2019), Đơn sáng chế quốc tế số PCT/JP2019/036451 (nộp ngày 18 tháng 9 năm 2019), và Đơn sáng chế Trung Quốc số 202010355546.4 (nộp ngày 29 tháng 4 năm 2020), là cơ sở hưởng quyền ưu tiên của sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách cụ thể bằng cách tham chiếu đến các ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Quang phổ kế Bruker AVANCE III 400 MHz NMR (được lắp với bộ dò

Bruker PABBO Z-gradient 5 mm và phần mềm TOPSPIN 3.5) được sử dụng để đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance - NMR) của hợp chất có công thức (A-5), công thức (A-6), công thức (A-7), và công thức (B). Ngoài ra, JEOL JNM-LA300 FT-NMR (JEOL Ltd.) được sử dụng để đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) của muối bromat của hợp chất có công thức (B) và hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (A-5), công thức (A-6), công thức (A-7), và công thức (B) được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC) trong các điều kiện sau đây.

Bảng 2

Các điều kiện phân tích HPLC đối với hợp chất có công thức (A-5), công thức (A-6), và công thức (A-7)

Dụng cụ đo	Agilent 1260 HPLC với bộ dò UV hoặc dụng cụ tương đương
Cột	Waters Xbridge C18, (150 mm × 4,6 mm, 3,5μm) (PN: 186003034)
Bước sóng đo	210 nm
Nhiệt độ cột	40°C
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút
Dung tích bơm	5 μL
Nồng độ mẫu	Hợp chất có công thức (A-5) hoặc công thức (A-7): 0,2 mg/mL, Hợp chất có công thức (A-6): 0,25 mg/mL
Thời gian thực hiện	20 phút
Thời gian thu nhận dữ liệu	20 phút
Chất pha loãng	CH ₃ CN
Pha động A	Dung dịch nước NH ₄ Ac 5 mM (Ví dụ điều chế: 770 mg NH ₄ Ac được cân chính xác và được

	trộn kỹ với 2.000 mL nước tinh khiết, và hỗn hợp được loại khí bằng sóng siêu âm)		
Pha động B	CH ₃ CN		
Chương trình gradient	Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
	Thời gian ban đầu	95	5
	12,00	10	90
	14,00	10	90
	15,00	95	5
	20,00	95	5
	Thời gian cân bằng lại: 5 phút		

Bảng 3

Thời gian lưu (Retention time - RT) của mỗi hợp chất

Hợp chất	RT (phút)	Thời gian lưu tương đối (RRT)
Etyl axetat	5,8	0,62
Hợp chất có công thức (A)	6,2	0,67
Diclometan	7,0	0,75
Hợp chất có công thức (A-5) hoặc công thức (A-7)	9,3	1,00
TEMPO	9,5	1,02
Hợp chất có công thức (A-6)	9,8	1,05
Toluen	11,0	1,18

Bảng 4

Điều kiện phân tích HPLC đối với hợp chất có công thức (B)

Dụng cụ đo	Shimadzu LC-20A HPLC với bộ dò UV		
Cột	ACE 3 C18 (150 mm × 4,6 mm, 3 μm)		
Bước sóng đo	213 nm		
Nhiệt độ cột	35°C		
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút		
Nồng độ mẫu	Hợp chất có công thức B: 0,1 mg/mL, Muối hydroclorua của hợp chất có công thức B: 0,12 mg/mL		
Dung tích bơm	5 μL		
Pha động	Pha động A: dung dịch nước NH ₄ Ac 5 mM		
	Pha động B: CH ₃ CN		
Chương trình gradient	Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
	0,01	95	5
	4,00	70	30
	10,0	10	90
	11,00	10	90
	12,00	95	5
	16,0	dừng	dừng
Thời gian thực hiện	16 phút		
Chất pha loãng	MeOH		

Bảng 5

Thời gian lưu (RT) đối với mỗi hợp chất

Hợp chất	RT (phút)	Thời gian lưu tương đối (RRT)
Công thức (B)	7,0	1,00
Công thức (A-7)	9,6	1,36
Toluen	11,0	1,57

Bảng 6

Điều kiện phân tích bất đối bởi HPLC đối với hợp chất có công thức (A-7)

Dụng cụ đo	Shimadzu LC-20A HPLC với bộ dò UV hoặc dụng cụ tương đương
Cột	Cột Daicel Chiralpak AD-H (250 × 4,6 mm, 5,0 μm), PN:19325
Bước sóng đo	230 nm
Nhiệt độ cột	35°C
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút
Dung tích bơm	5 μL
Nồng độ mẫu	2,5 mg/mL
Thời gian thu nhận dữ liệu	20 phút
Thời gian thực hiện	20 phút
Chất pha loãng	EtOH
Pha động	Dung dịch kết hợp gồm 0,1% diethylamin n-hexan/etanol (9/1, v/v) (Ví dụ điều chế: 900 mL n-hexan và 100 mL etanol được trộn kỹ, và tiếp theo, 1 mL diethylamin được bổ sung vào và được trộn với dung dịch kết hợp gồm n-hexan và etanol)

Chương trình đăng đồng	Thời gian (phút)	Công thức (A-7) (%)	
	0,00	100	
	20,00	100	

Bảng 7

Thời gian lưu (RT) đối với mỗi hợp chất

Hợp chất	RT (phút)	Thời gian lưu tương đối (RRT)
Hợp chất có công thức (A-7)	8,1	1,00
Chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (A-7)	9,9	1,22

Ngoài ra, phổ sắc ký lỏng-khối phổ (LC-Mass) của muối bromat của hợp chất có công thức (B) và hợp chất có công thức (I) được xác định bằng phương pháp sau.

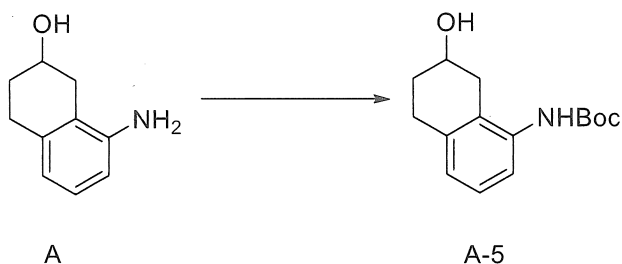
Hệ [UPLC] Waters AQUITY UPLC và cột BEH C18 (2,1 mm × 50 mm, 1,7 μm) (Waters) được sử dụng, và các điều kiện pha động và gradient của axetonitril:dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic = 5:95 (0 phút) đến 95:5 (1,0 phút) đến 95:5 (1,6 phút) đến 5:95 (2,0 phút) được sử dụng.

Trong dữ liệu $^1\text{H-NMR}$, s có nghĩa là vạch đơn, d có nghĩa là vạch đôi, t có nghĩa là vạch ba, q có nghĩa là vạch bốn, m có nghĩa là đa vạch, brs có nghĩa là vạch rộng ở dạng kiểu tín hiệu NMR, J có nghĩa là hằng số kết hợp, Hz có nghĩa là Hertz, DMSO- d_6 là dimetyl sulfoxit được đơteri hóa, và CDCl_3 có nghĩa là cloroform được đơteri hóa. Trong dữ liệu $^1\text{H-NMR}$, các tín hiệu, mà không thể được xác nhận do trở thành tín hiệu băng rộng, như các proton của nhóm hydroxyl (OH), nhóm amino (NH_2), và nhóm amit (CONH), không được mô tả trong dữ liệu.

Trong dữ liệu LC-Mass, M có nghĩa là khối lượng phân tử, RT có nghĩa là thời gian lưu, và $[\text{M} + \text{H}]^+$ có nghĩa là đỉnh ion phân tử.

Các ví dụ từ 1a đến 1d: Tổng hợp tert-butyl(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate (A-5)

[C96]



Ví dụ 1a

Di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O) (0,74 g) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức A (được sản xuất theo phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2009/050289) (0,5 g) và natri hydro cacbonat (0,154 g) trong 1,4-dioxan (5 mL)-nước (5 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 30°C trong 22 giờ. Natri hydro cacbonat (0,104 g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 30°C trong 18 giờ. Di-tert-butyl dicacbonat (0,15 g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 30°C trong 5 giờ. Di-tert-butyl dicacbonat (0,15 g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 30°C trong 16 giờ. Di-tert-butyl dicacbonat (0,1 g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 30°C trong 1 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và lớp hữu cơ được làm phân đoạn. Lớp nước được rửa bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và sau đó được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hóa rắn bằng diclometan và n-heptan để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (0,46 g).

Ví dụ 1b

Di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O) (1,61 g) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức A (được sản xuất theo phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2009/050289) (1,0 g) và natri hydro cacbonat (1,55 g) trong tetrahydrofuran (10

mL)-nước (10 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 45°C đến 55°C trong 17 giờ. Di-tert-butyl dicacbonat (0,13 g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 45°C đến 55°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, metyl tert-butyl ete (MTBE) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và độ pH được điều chỉnh đến độ pH từ 5 đến 6 bằng dung dịch axit xitric 10 % khối lượng/thể tích, tiếp theo lớp hữu cơ được làm phân đoạn. Lớp nước được chiết bằng metyl tert-butyl ete, và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hóa rắn bằng diclometan và n-heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,34 g).

Ví dụ 1c

Di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O) (17,4 g) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức A (được sản xuất theo phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2009/050289) (10 g) và natri hydro cacbonat (15,5 g) trong tetrahydrofuran (100 mL)-nước (100 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 45°C đến 55°C trong 17 giờ. Di-tert-butyl dicacbonat (1,3 g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 45°C đến 55°C trong 2 giờ. Di-tert-butyl dicacbonat (1,3 g) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ phản ứng từ 45°C đến 55°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, metyl tert-butyl ete (MTBE) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và độ pH được điều chỉnh đến độ pH từ 5 đến 6 bằng dung dịch axit xitric 10%, sau đó lớp hữu cơ được làm phân đoạn. Lớp nước được chiết bằng metyl tert-butyl ete, và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hóa rắn bằng diclometan và n-heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,1 g).

Ví dụ 1d

Dung dịch chứa hợp chất có công thức A (được sản xuất theo phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2009/050289) (218,5 g) trong tetrahydrofuran (1,9 L) được điều chỉnh đến nhiệt độ từ 20°C đến 30°C, và dung dịch nước chứa natri hydro

cacbonat (319 g (3,2 đương lượng) natri cacbonat, và 1,9 L nước) được bổ sung vào dung dịch này trong 10 phút ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C. Nhiệt độ của dung dịch kết hợp nêu trên được đặt ở 0°C đến 10°C, và di-tert-butyl dicacbonat (413 g) được bổ sung vào dung dịch kết hợp này trong 15 phút trong khi vẫn giữ nguyên nhiệt độ. Nhiệt độ phản ứng được đặt ở 45°C đến 55°C, và dung dịch kết hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Sau khi làm nguội nhiệt độ phản ứng đến từ 20°C đến 30°C, metyl tert-butyl ete (1,9 L) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch kết hợp này được khuấy ở 20°C đến 30°C trong 10 phút. Dung dịch axit xitric 10% (2,5 L) được bổ sung vào dung dịch kết hợp này, và lớp hữu cơ được làm phân đoạn. Lớp nước được chiết bằng metyl tert-butyl ete (1 L $\times$ 2 lần), và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và sau đó được rửa bằng nước (1 L $\times$ 2 lần). Sau khi cô đặc lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi nó còn khoảng 500 mL, thực hiện hai lần thao tác bổ sung diclometan (1 L) và cô đặc lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi lớp hữu cơ còn khoảng 500 mL, sau đó n-heptan (1 L) được bổ sung và lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi lớp hữu cơ còn khoảng 500 mL, n-heptan (800 L) được bổ sung và lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi lớp hữu cơ còn khoảng 600 mL, và diclometan (300 mL) và n-heptan (600 mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi lớp hữu cơ còn khoảng 600 mL, sau đó diclometan (1 L) được bổ sung, và than hoạt tính (21 g) được bổ sung vào đó, và dung dịch kết hợp này được khuấy ở 20°C đến 30°C trong 2 giờ. Tiếp theo, dung dịch kết hợp này được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi nó còn khoảng 500 mL, tiếp theo diclometan (800 mL) được bổ sung vào, và dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi nó còn khoảng 500 mL. Diclometan (800 mL) được bổ sung và dung dịch được lọc để thu được chất rắn. Chất rắn thu được được làm khô ở 35°C trong 15 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (303,3 g) ở dạng chất rắn màu đen xám.

Dữ liệu về các đặc tính vật lý của hợp chất có công thức (A-5)

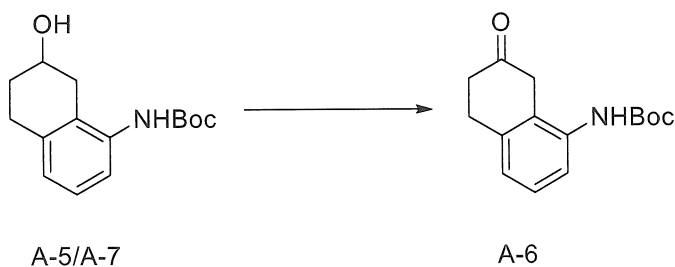
(¹H NMR, 400 MHz, nhà sản xuất: Bruker, DMSO-d₆, δ ppm)

8,36 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7

Hz), 4,78 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,90-3,84 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H, $J = 7$ Hz, 17 Hz), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

Các ví dụ từ 2a đến 2f: Tổng hợp tert-butyl(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbammat (A-6)

[C97]



Ví dụ 2a

Bằng cách sử dụng tert-butyl (R)-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbammat (công thức (A-7)) (0,5 g) thu được từ (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol theo cách tương tự như trong phương pháp ở các ví dụ từ 1a đến 1d, phản ứng oxy hóa được thực hiện trong các điều kiện của các chất phản ứng được chỉ ra trong bảng sau đây, trong dung môi (diclometan (12,5 mL)-nước (7,5 mL)) ở nhiệt độ phản ứng (0°C đến 5°C), và đã xác nhận rằng hợp chất nêu ở đề mục này thu được (độ tinh khiết IPC bằng cách sử dụng HPLC (IPC = trong kiểm soát quá trình)).

Bảng 8

Số	Chất phản ứng				Độ tinh khiết IPC A6 (%)			
					Thời gian phản ứng			
	TEMPO (đương lượng)	NaHCO ₃ (đương lượng)	KBr (đương lượng)	NaClO 10% (đương lượng)	10 (phút)	30 (phút)	60 (phút)	18 (giờ)
1	0,05	4	0,05	2	35,6	50,6	55,7	61,4
2	0,275	3	0,125	1,7	87,0	87,9	88,9	78,9

3	0,5	2	0,05	2	78,0	89,2	88,9	77,5
4	0,05	2	0,2	2	30,5	47,0	55,9	58,3
5	0,05	4	0,2	1,4	27,6	36,6	38,1	37,2
6	0,5	4	0,2	2	87,2	91,1	91,5	88,4
7	0,5	4	0,05	1,4	68,8	72,7	72,5	69,9
8	0,275	3	0,125	1,7	78,3	79,0	79,7	81,4
9	0,05	2	0,05	1,4	25,7	42,4	34,3	56,5
10	0,5	2	0,2	1,4	64,7	69,9	49,8	66,8

Ví dụ 2b

Bằng cách sử dụng tert-butyl (R)-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate (công thức (A-7)) (0,5 g) thu được từ (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol theo cách tương tự như trong phương pháp ở các ví dụ từ 1a đến 1d, phản ứng oxy hóa được thực hiện trong các điều kiện của các chất phản ứng được chỉ ra trong bảng sau đây, ở nhiệt độ phản ứng (từ 0°C đến 5°C) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (độ tinh khiết IPC bằng cách sử dụng HPLC).

Bảng 9

Số	Chất phản ứng				Dung môi Nước: 15 lần thể tích của nó		Độ tinh khiết IPC A6 (%)		
							Thời gian phản ứng (phút)		
	TEMPO (đương lượng)	NaHCO ₃ (đương lượng)	KBr (đương lượng)	NaClO 10% (đương lượng)	Dung môi: 10 lần thể tích của nó		10	30	60
11	0,5	4	0,05	2	Nước 7,5 mL	Axeton 5mL	0	0	0,8
12	0,5	4	0,05	2	Nước 7,5 mL	CH ₃ CN 5mL	14,9	13,6	10,6

Ví dụ 2c

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate (công thức (A-7)) (10 g) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp của (các ví dụ 1a đến 1d) trong diclometan (250 mL, 25 lần thể tích của nó)-nước (150 mL, 15 lần thể tích của nó) được làm lạnh đến từ -2°C đến 2°C, và TEMPO (0,5 đương lượng), KBr (0,2 đương lượng), NaHCO₃ (4,0 đương lượng), và NaClO ((8,1%), 1,4 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch ở cùng nhiệt độ. Khi độ tinh khiết IPC được xác nhận ngay sau đó, đã xác nhận rằng phản ứng xảy ra hoàn toàn với độ tinh khiết 95,5%. Dung dịch phản ứng được xử lý, và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (¹H-NMR hiệu suất 77,1%).

Ví dụ 2d

Oxy hóa TEMPO được thực hiện theo phương thức dòng bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng thùng khuấy liên tục (CSTR) được chỉ ra trên FIG. 1. Dung dịch (500 mL) tert-butyl-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate (công thức (A-5)) (25 g) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp của (các ví dụ từ 1a đến 1d) và TEMPO (0,5 đương lượng) trong diclometan được bổ sung vào bình M1, và KBr (0,05 đương lượng), natri hydro cacbonat (4 đương lượng), và nước (375 mL) được bổ sung vào bình M2, và NaClO 5,0 % khối lượng (1,3 đương lượng) được bổ sung vào bình M3. Trong khi thổi khí nitơ từ lối vào nitơ tương ứng L1, L2, L3, và L4, các chất phản ứng được thổi từ các bình tương ứng M1, M2, và M3 ở mỗi tốc độ dòng 13,67 mL/phút, 9,83 mL/phút, và 4,27 mL/phút bằng cách sử dụng bơm tương ứng P1, P2, và P3, sau đó được đi qua các ống làm lạnh trước tương ứng T1, T2, và T3 (nhiệt độ từ 0°C đến 5°C, chiều dài ống: 2 m, đường kính ống: 1/16 SS), sau đó lần lượt được cho qua thiết bị phản ứng R1, thiết bị phản ứng R2, và thiết bị phản ứng R3 (trong đó mỗi thiết bị phản ứng 1, 2, và 3 có dung tích 25 mL, và các thiết bị phản ứng tương ứng được làm lạnh đến 0°C đến 5°C), và nhờ đó được rót vào trống thu hồi CD (trong đó thời gian phản ứng trong mỗi thiết bị phản ứng là 0,9 phút). Sản phẩm đích thu được với độ tinh khiết IPC là 96,5% của dung dịch phản ứng thu được từ trống thu hồi CD.

Ví dụ 2e

Oxy hóa TEMPO được thực hiện theo phương thức dòng bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng thùng khuấy liên tục (CSTR) được chỉ ra trên FIG. 1. Tert-butyl (R)-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate (công thức (A-5)) (35 g) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp của (các ví dụ từ 1a đến 1d), TEMPO (0,5 đương lượng), và diclometan (700 mL) được bổ sung vào bình M1, và KBr (0,05 đương lượng), natri hydro cacbonat (4 đương lượng), và nước (525 mL) được bổ sung vào bình M2, và 5,0 % khối lượng NaClO (1,3 đương lượng) được bổ sung vào bình M3. Trong khi thổi khí nitơ từ lối vào nitơ tương ứng L1, L2, L3, và L4, các chất phản ứng được thổi từ các bình tương ứng M1, M2, và M3 ở mỗi tốc độ dòng 13,67 mL/phút, 9,83 mL/phút, và 4,27 mL/phút bằng cách sử dụng bơm tương ứng P1, P2, và P3, sau đó được đi qua các ống làm lạnh trước tương ứng T1, T2, và T3 (nhiệt độ từ 0°C đến 5°C, chiều dài ống: 2 m, đường kính ống: 1/16 SS), sau đó lần lượt được cho qua thiết bị phản ứng R1, thiết bị phản ứng R2, và thiết bị phản ứng R3 (trong đó mỗi thiết bị phản ứng 1, 2, và 3 có dung tích 25 mL, và các thiết bị phản ứng tương ứng được làm lạnh đến 0°C đến 5°C), và nhờ đó được rót vào trống thu hồi CD (trong đó thời gian phản ứng trong mỗi thiết bị phản ứng là 0,9 phút, và cần 47 phút để hoàn thành dòng chảy). Độ tinh khiết IPC của dung dịch phản ứng (850 g) thu được từ trống thu hồi CD là 95,0%. Dung dịch nước Na₂S₂O₄ (Na₂S₂O₄: 10 g, nước: 250 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch kết hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau khi tách lớp hữu cơ và lớp nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước (300 mL × 2 lần). Sau khi cô đặc lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm đến thể tích 1,5 đến 2,5 v, n-heptan (30 đến 50 mL) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và n-heptan (200 mL) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất rắn tạo thành được thu hồi bằng cách lọc và được rửa bằng n-heptan (70 mL), và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,2 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhò.

Ví dụ 2f

Oxy hóa TEMPO được thực hiện theo phương thức dòng bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng thùng khuấy liên tục (CSTR) được chỉ ra trên FIG. 1. Tert-butyl-(7-

hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate (công thức (A-5)) (276,6 g) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp của (các ví dụ từ 1a đến 1d), TEMPO (82,588 g, 0,5 đương lượng), và diclometan (5,535 mL, 20 v) được bổ sung vào bình M1, và KBr (6,251 g), natri hydro cacbonat (352,943 g), và nước (4,149 mL) được bổ sung vào bình M2, và 5,0 % khối lượng NaClO (1,849 L) được bổ sung vào bình M3. Trong khi thổi khí nitơ từ lõi vào nitơ tương ứng L1, L2, L3, và L4, các chất phản ứng được thổi từ M1, M2, và M3 ở mỗi tốc độ dòng 13,67 mL/phút, 9,83 mL/phút, và 4,27 mL/phút bằng cách sử dụng bơm tương ứng P1, P2, và P3, sau đó được đi qua các ống làm lạnh trước tương ứng T1, T2, và T3 (nhiệt độ từ 0°C đến 5°C, chiều dài ống: 2 m, đường kính ống: 1/16 SS), sau đó lần lượt được cho qua thiết bị phản ứng R1, thiết bị phản ứng R2, và thiết bị phản ứng R3 (trong đó mỗi thiết bị phản ứng 1, 2, và 3 có dung tích 25 mL, và các thiết bị phản ứng tương ứng được làm lạnh đến 0°C đến 5°C), và nhờ đó được rót vào trống thu hồi CD (trong đó thời gian phản ứng trong mỗi thiết bị phản ứng theo phương thức dòng chảy là 0,9 phút, và cần 410 phút để hoàn thành dòng chảy). Dung dịch Na₂S₂O₄ 3,7% (2,597 g) được bổ sung vào 6,845 g dung dịch phản ứng kết hợp, và dung dịch kết hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau khi tách lớp hữu cơ và lớp nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 L × 2 lần). Sau khi cô đặc lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm đến thể tích 2,5 v, n-heptan (205 mL) và một phân đoạn của hợp chất có công thức A-6 vừa thu được được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Ngoài ra, n-heptan (2,1 L) được bổ sung vào, và chất rắn tạo thành được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng n-heptan (800 mL), và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm trong 13 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (190 g) ở dạng chất rắn màu nâu.

Dữ liệu về các đặc tính vật lý của hợp chất có công thức (A-6)

(¹H NMR, 400 MHz, nhà sản xuất: Bruker, CDCl₃, δ ppm)

7,42 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,12 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,01 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,51 (dd, 2H, J = 6 Hz, 7 Hz), 1,44 (s, 9H)

Các ví dụ từ 3a đến 3g: Tổng hợp tert-butyl (R)-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)carbamate (A-7)

KRED (keton reductaza có nguồn gốc từ *Lactobacillus* sp., 2,0 g), D-glucoza (0,2 g), glucoza dehydrogenaza (GDH) (0,02 g), nicotinamid adenin dinucleotit phosphat (NADP) (0,01 g), và dung dịch đệm phosphat (3,0 mL, được điều chế bằng cách bổ sung 21,25 g K_2HPO_4 và 10,62 g KH_2PO_4 vào 1.000 mL nước) được trộn trong bình thủy tinh (dung tích 8 mL) và được khuấy để tạo ra dung dịch kết hợp A. Dung dịch kết hợp thu được bằng cách hòa tan hợp chất (0,1 g) có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp của các ví dụ từ 2a đến 2f trong dimethyl sulfoxit (DMSO) (0,2 mL) được bổ sung vào dung dịch kết hợp A đã được điều chế trước đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng 23°C (từ 20°C đến 25°C) trong 43 giờ (ở 250 vòng/phút trong thiết bị lắc theo quỹ đạo). Một số phần dung dịch phản ứng được lấy mẫu và được đưa đi phân tích HPLC, và đã xác nhận rằng thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 3b

KRED (keton reductaza có nguồn gốc từ *Lactobacillus* sp., 20 g), D-glucoza (2 g), glucoza dehydrogenaza (GDH) (0,2 g), nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) (0,1 g), và dung dịch đệm (được điều chế bằng cách bổ sung 0,86 g $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ và 0,3 g KH_2PO_4 vào 30 mL nước) được trộn trong thiết bị phản ứng và được khuấy để tạo ra dung dịch kết hợp B. Dung dịch kết hợp thu được bằng cách hòa tan hợp chất (1 g) có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp của các ví dụ từ 2a đến 2f trong toluen (13 mL) được bổ sung vào dung

dịch kết hợp đã được điều chế trước đó B. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng 23°C (20°C đến 25°C) trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc bằng cách sử dụng Celite, và lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, sau đó lớp nước được chiết bằng toluen (30 mL), và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và sau đó được rửa bằng nước (30 mL × 2 lần), sau đó được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,5 g, độ tinh khiết quang học 99,9% ee) ở dạng dầu màu nâu.

Ví dụ 3c

Nghiên cứu về lượng KRED và độ pH được thực hiện dưới các điều kiện phản ứng được chỉ ra trong bảng dưới đây. Hợp chất có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở các ví dụ 2a đến 2f. Dung dịch đệm được điều chế từ $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ và KH_2PO_4 theo cách tương tự như trong Ví dụ 3b.

Bảng 10

Số	Điều kiện					Bước phản ứng		Độ tinh khiết IPC
	A-6 (g)	độ pH	Enzym (lần = lần khối lượng của nó)	D-glucosa	Dung môi (lần = lần thể tích của nó)	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	A7 (%)
1	0,5	6,5-7,0	KRED 5 lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần	2,0 lần	Toluen 13 lần Dung dịch đệm 30 lần	20 đến 25	112	93,8
2	0,5	6,5-7,0	KRED 10 lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần	2,0 lần	Toluen 13 lần Dung dịch đệm 30 lần	20 đến 25	112	97,3
3	0,5	6,0-	KRED 5	2,0 lần	Toluen 13 lần	20 đến	40	83,1

		6,5	lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần		Dung dịch đệm 30 lần	25		
4	0,5	6,5- 7,0	KRED 5 lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần	2,0 lần	Toluen 13 lần Dung dịch đệm 30 lần	20 đến 25	40	90,1
5	0,5	7,0- 7,5	KRED 5 lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần	2,0 lần	Toluen 13 lần Dung dịch đệm 30 lần	20 đến 25	40	84,5

Ví dụ 3d

Nghiên cứu về lượng dung môi được thực hiện trong các điều kiện phản ứng được chỉ ra trong bảng dưới đây. Hợp chất có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở các ví dụ 2a đến 2f. Dung dịch đệm được điều chế từ $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ và KH_2PO_4 theo cách tương tự như trong Ví dụ 3b.

Bảng 11

Số	Điều kiện					Bước phản ứng		Độ tinh khiết IPC
	A-6 (g)	độ pH	Enzym (lần = lần khối lượng của nó)	D-glucoza	Dung môi (lần = lần thể tích của nó)	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	A7 (%)
1	0,5	6,5-	KRED 10	2,0 lần	Toluen 5 lần	20 đến	18	95,6

		7,0	lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần		Dung dịch đệm 30 lần	25		
2	0,5	6,5- 7,0	KRED 10 lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần	2,0 lần	Toluen 10 lần Dung dịch đệm 30 lần	20 đến 25	18	93,3

Ví dụ 3e

Nghiên cứu về lượng dung dịch đệm, lượng nguyên liệu thô, và lượng KRDE được thực hiện trong các điều kiện phản ứng được chỉ ra trong bảng dưới đây. Hợp chất có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở các ví dụ 2a đến 2f. Dung dịch đệm được điều chế từ $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ và KH_2PO_4 theo cách tương tự như trong Ví dụ 3b.

Bảng 12

Số	Điều kiện					Bước phản ứng		Độ tinh khiết IPC
	A-6 (g)	độ pH	Enzym (lần = lần khối lượng của nó)	D-glucosa	Dung môi (lần = lần thể tích của nó)	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	A7 (%)
1	5	6,5-7,0	KRED 10 lần GDH 0,2 lần NADP 0,1 lần	2,0 lần	Toluen 5 lần Dung dịch đệm 30 lần	20 đến 25	4	67,0
							23	95,5
							87	95,3

2	0,5	6,5-7,0	KRED 5 lần	2,0 lần	Toluen 5 lần Dung dịch đệm 30 lần	20 đến 25	16	84,7
			GDH 0,2 lần				26	93,2
			NADP 0,1 lần				46	95,7
							72	95,9
3	0,5	6,5-7,0	KRED 10 lần	2,0 lần	Toluen 5 lần Dung dịch đệm 15 lần	20 đến 25	18	89,0
			GDH 0,2 lần				28	94,2
			NADP 0,1 lần				48	96,2
							74	95,8

Ví dụ 3f

Phản ứng enzym được thực hiện trong 23 giờ với độ pH của dung dịch phản ứng = 6,0 đến 7,0 và ở nhiệt độ phản ứng 23°C (20°C đến 25°C), và sau đó trong 16 giờ ở 50°C đến 60°C bằng cách sử dụng hợp chất (10 g) có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở các ví dụ từ 2a đến 2f, toluen (50 mL), dung dịch đệm (300 mL, chế phẩm gồm $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ và KH_2PO_4 giống như trong các ví dụ được mô tả trên đây), KRED (100 g), D-glucoza (20 g), NADP (0,25 g), và GDH (0,5 g), sau đó thực hiện xử lý theo phương pháp xử lý được nêu trên đây, và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,75 g) ở dạng dầu màu đỏ sẫm.

Ví dụ 3g

KRED (1,279 g), D-glucoza (253 g), NADP (12,61 g), và GDH (25,26 g) được bổ sung vào dung dịch đệm (3,780 mL) được điều chế bằng cách hòa tan $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ (108,4 g) và KH_2PO_4 (37,82 g) trong nước (3,780 mL) để điều chế dung dịch kết hợp (MS-6-1), và tiếp theo dung dịch kết hợp này được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch kết hợp thu được bằng cách hòa tan hợp chất (126,05 g) có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở các ví dụ từ 2a đến 2f trong toluen (630 mL) được bổ sung vào dung dịch kết hợp đã được điều chế trước đó (MS-6-1). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phản ứng bằng 23°C (20°C đến

25°C) trong 26 giờ trong khi vẫn giữ độ pH của dung dịch phản ứng ở độ pH = 6,0 đến 7,0. Rượu tert-amyl (500 mL) và rượu isoamyl (130 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch kết hợp này được khuấy ở nhiệt độ phản ứng 23°C (20°C đến 25°C) trong 16 giờ. Etyl axetat (1.300 mL) và Celite (126 g) được bổ sung vào đó, nhiệt độ được tăng đến 60°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến 20°C, tiến hành lọc và lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (1.300 mL), tiếp theo lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và sau đó được rửa bằng nước (1.300 mL) để thu được lớp hữu cơ (OP-6-1). Ngoài ra, etyl axetat (1,300 mL) được bổ sung vào Celite được lọc, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C trong 10 giờ và được lọc để thu được lớp hữu cơ (OP-6-2), và một lần nữa etyl axetat (1.300 mL) được bổ sung vào Celite được lọc, và hỗn hợp được khuấy ở 20°C đến 30°C trong 2 giờ và được lọc để thu được lớp hữu cơ (OP-6-3). Lớp hữu cơ (OP-6-1), lớp hữu cơ (OP-6-2), và lớp hữu cơ (OP-6-3) được kết hợp để tạo thành lớp hữu cơ (OP-6A). Ngoài ra, phản ứng được thực hiện theo cách tương tự như trong phương pháp được mô tả trên đây bằng cách sử dụng hợp chất (113 g) có công thức (A-6) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở các ví dụ từ 2a đến 2f, và nhờ đó thu được lớp hữu cơ (OP-6B). Lớp hữu cơ (OP-6A) và lớp hữu cơ (OP-6B) được kết hợp và sau đó được cô đặc, và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (331 g) ở dạng dầu màu nâu đỏ.

Dữ liệu về các đặc tính vật lý của hợp chất có công thức (A-7)

(¹H NMR, 400 MHz, nhà sản xuất: Bruker, CDCl₃, δ ppm)

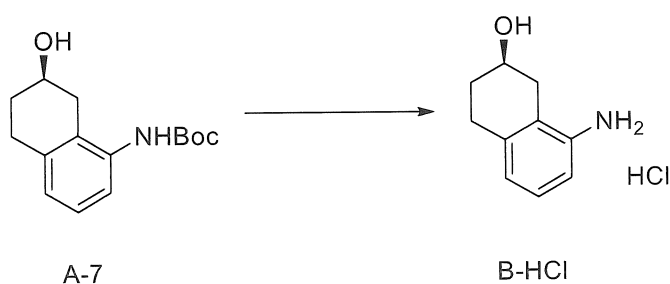
7,51 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,19 (brs, 1H), 4,10-4,05 (1H, m), 2,92-2,81 (2H, m), 2,80-2,69 (1H, m), 2,43 (dd, 1H, J = 7 Hz, 16 Hz), 2,03-1,88 (1H, m), 1,78-1,63 (1H, m), 1,45 (9H, s)

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất có công thức (A-7) được xác định bằng cách chuyển hóa hợp chất có công thức (A-7) thành hợp chất có công thức (B), sau đó, so sánh dữ liệu phân tích của nó với dữ liệu phân tích của hợp chất có công thức (B) được tổng hợp riêng rẽ bằng phương pháp được bộc lộ trong WO 2003/095420, và các tài liệu tương tự, và xác nhận liệu dữ liệu phân tích của chúng có phù hợp với nhau không. Hơn nữa, liệu các nhóm hydroxyl trong hợp chất có công thức (B) có cấu hình

(R) có được xác định bằng cách chuyển hóa hợp chất có công thức (B) thành hydrobromua của nó, và bằng cách phân tích hydrobromua này với cấu trúc tinh thể tia X (xem ví dụ 5 và FIG. 2).

Ví dụ 4a: Tổng hợp hydroclorua của (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức B-HCl)

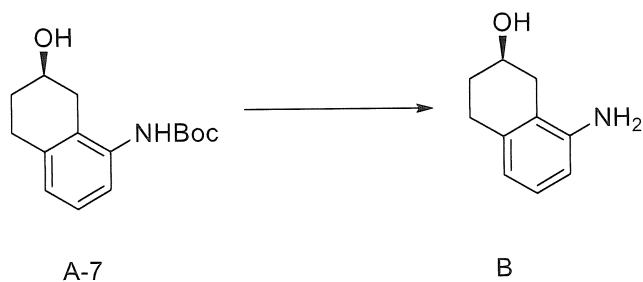
[C99]



n-PrOH (2 g) được bổ sung vào thiết bị phản ứng và được khuấy ở -5°C đến 5°C . Axetyl clorua (0,76 g) được bổ sung nhỏ giọt ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến từ 50°C đến 55°C , dung dịch chứa hợp chất (0,5 g) có công thức (A-7) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở ví dụ 3a đến 3g trong n-PrOH (6 g) được bổ sung vào hỗn hợp trong 45 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 50°C đến 55°C trong 45 phút, hỗn hợp được để nguội sao cho nhiệt độ phản ứng đạt đến trong khoảng từ 20°C đến 30°C , và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C trong 16 giờ. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng n-PrOH ($5\text{ mL} \times 2$ lần), và được làm khô ở 40°C đến 50°C trong 6,5 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23 g).

Ví dụ 4b: Tổng hợp (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức B)

[C100]



n-PrOH (1,81 g) được bổ sung vào thiết bị phản ứng và được khuấy ở -5°C đến

5°C. Axetyl clorua (2,35 g) được bổ sung nhỏ giọt ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến từ 33°C đến 37°C, dung dịch chứa hợp chất (4,25 g) có công thức (A-7) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở ví dụ 3a đến 3g trong n-PrOH (12,75 g) được bổ sung vào hỗn hợp trong 45 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 33°C đến 37°C trong 49,5 giờ, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 19 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc, được rửa bằng i-PrOAc (10 mL $\times$ 2 lần), và được làm khô ở 30°C đến 40°C trong 4 giờ để thu được hydroclorua (2,04 g). Sau khi hydroclorua được tổng hợp riêng rẽ (0,07 g) được kết hợp để tạo ra 2,11 g, sản phẩm kết hợp được tạo huyền phù trong etyl axetat (12 mL), và độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến từ 7 đến 8 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hydro cacbonat. Sau khi lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, lớp nước được chiết bằng etyl axetat (12 mL $\times$ 2 lần), và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (10 mL $\times$ 2 lần), sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,34 g).

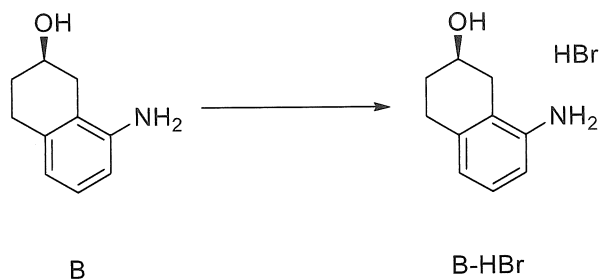
Ví dụ 4c: Tổng hợp (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức B)

n-PrOH (138 g) được bổ sung vào thiết bị phản ứng và được khuấy ở -5°C đến 5°C. Axetyl clorua (180,1 g) được bổ sung nhỏ giọt ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Sau khi tăng nhiệt độ phản ứng đến từ 33°C đến 37°C, dung dịch chứa hợp chất thô (331 g) có công thức (A-7) thu được theo cách tương tự như trong các phương pháp ở ví dụ từ 3a đến 3g trong n-PrOH (750 mL) được bổ sung vào hỗn hợp trong 45 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 33°C đến 37°C trong 15 giờ, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 50°C đến 55°C trong 2 giờ và 10 phút. Sau khi nhiệt độ phản ứng được đặt ở từ 33°C đến 37°C, dung dịch kết hợp thu được bằng cách bổ sung HCl (kính) (26 g) vào i-PrOAc (192 g) được bổ sung vào hỗn hợp ở 33°C đến 37°C trong 30 phút. Nhiệt độ phản ứng được tăng đến từ 50°C đến 55°C, và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Chất rắn tạo ra được lọc, được rửa bằng i-PrOAc, và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 20°C đến 30°C trong 36 giờ để thu được hydroclorua (158 g). Hydroclorua (158 g) được tạo huyền phù trong etyl axetat (1.000 mL), và dung dịch nước natri hydro cacbonat (76 g natri hydro cacbonat, 1.000 mL nước) được bổ sung vào đó trong 30 phút. Sau khi lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng,

Dữ liệu về các đặc tính vật lý của hợp chất có công thức (B)

6,91 (1H, t, J = 7 Hz), 6,52-6,46 (2H, m), 4,19-4,04 (2H, m), 3,51 (1H, brs), 2,93-2,65 (3H, m), 2,31 (1H, dd, J = 7 Hz, 16 Hz), 2,02-1,89 (1H, m), 1,85-1,65 (1H, m)

[C101]



89

Độ tinh khiết quang học của hydrobromua của hợp chất có công thức (B) được xác định bằng cách sử dụng hệ thống HPLC LC-10 của Shimadzu Corporation trong các điều kiện sau đây.

Bảng 13

Cột	CHIRALCEL OJ-H ID 4.6 × 250 mm (Daicel)
Dung môi rửa giải	n-hexan/etanol/dietylamin = 50/50/0,1 (v/v/v)
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút
Nhiệt độ cột	20°C
Bước sóng đo	254 nm
Thời gian rửa giải	Dạng R - 11,2 phút, dạng S - 12,5 phút

Hơn nữa, cấu trúc tinh thể tia X của tinh thể đơn của hydrobromua thu được của hợp chất có công thức (B) ((R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol) được phân tích bằng cách sử dụng AFC-7 của Rigaku, và thu được các kết quả sau (xem FIG. 2).

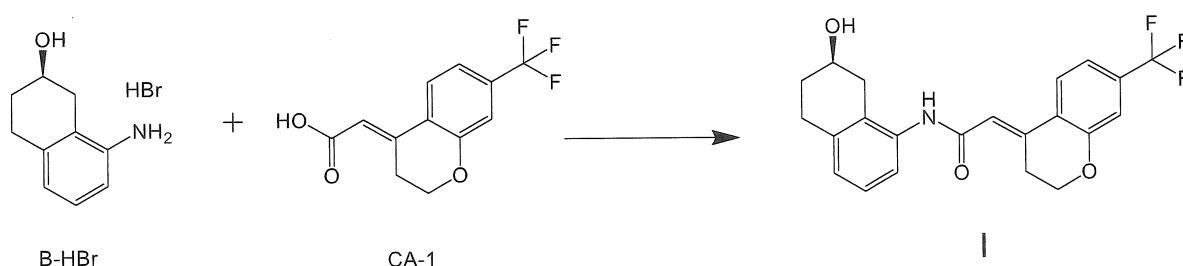
Bảng 14

Hệ tinh thể	Đơn tà
Nhóm không gian	P21 (#4)
Kích thước ô đơn vị	a = 7,7320 (19) Å, $\alpha = 90,02 (3)^\circ$, b = 8,681 (3) Å, $\beta = 103,47^\circ$, c = 8,017 (2) Å, $\gamma = 90,00 (2)^\circ$
Thể tích	523,3 (3) Å ³
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ
Dữ liệu/giới hạn/thông số	1549/1/121
Sự phù hợp trên F2	1,430
Các chỉ số R cuối [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0590, wR2 = 0,1710

Các chỉ số R (tất cả dữ liệu)	R1 = 0,1033, wR2 = 0,2584
Thông số cấu trúc tuyệt đối	-0,06 (5)
Đáy và đỉnh nhiễu xạ lớn nhất	0,296 và -0,384 e.Å ⁻³

Ví dụ 6: Tổng hợp (E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetamit (công thức (I)):

[C102]



Triethylamin (0,27 mL, 1,0 đương lượng) và 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (0,80 g, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol hydrobromua (công thức (B-HBr)) (0,47 g) thu được trong ví dụ 5 và axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (công thức (CA-1)) (0,50 g, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong metanol (5,00 mL: khoảng 10 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B-HBr)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được làm lạnh bằng đá, tinh thể kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và được rửa bằng metanol lạnh. Chất rắn thu được được hòa tan trong etanol (6 mL) bằng cách gia nhiệt, và sau đó nước (6 mL) được bổ sung trong quá trình gia nhiệt. Sau khi làm nguội hỗn hợp, chất rắn kết tủa được lọc, được rửa lần lượt với 50% nước-etanol và nước, và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,56 g) ở dạng chất rắn màu trắng.

Dữ liệu các đặc tính vật lý của hợp chất có công thức (I)

(Dữ liệu ¹H-NMR (CDCl₃) (δ: ppm)):

7,80-7,58 (m, 1H), 7,24-6,92 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,29 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,51 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 3,10-2,78 (m, 3H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 2H)

(LC-MS):

RT = 4,73 (phút), $[M + H]^+ = 404$

Độ tinh khiết quang học: 97,9% ee

Độ tinh khiết quang học của hợp chất có công thức (I) được xác định bằng cách sử dụng hệ HPLC LC-VP của Shimadzu Corporation trong các điều kiện sau đây.

Bảng 15

Cột	CHIRALCEL AD-H ID $4,6 \times 250$ mm (Daicel)
Dung môi rửa giải	Etanol
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút
Nhiệt độ cột	40°C
Bước sóng đo	254 nm
Thời gian rửa giải	Hợp chất có công thức (I) - 10,5 phút, Chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) - 18,6 phút

Cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức (I) được phân tích ở Spring-8 beamline BL32B2 bằng cách sử dụng bộ dò R-AXIS V của Rigaku (xem FIG. 3).

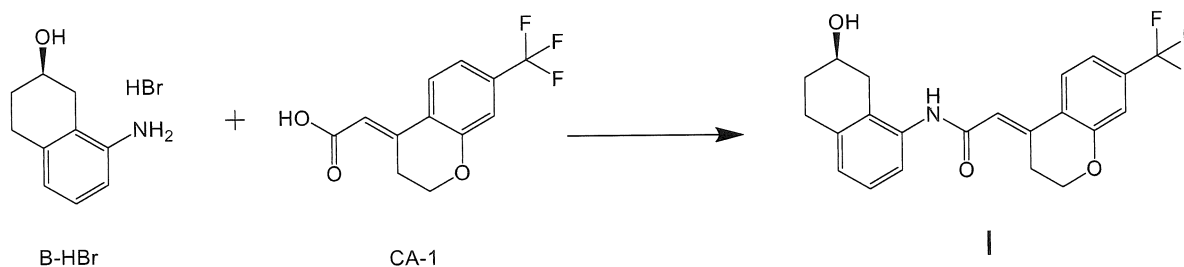
Bảng 16

Hệ tinh thể	Đơn tà
Nhóm không gian	P21 (#4)
Kích thước ô đơn vị	$a = 16,344$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $b = 7,272$ Å, $\beta = 113,80^\circ$, $c = 19,088$ Å, $\gamma = 90^\circ$

Thể tích	2075,6 Å ³
Z	4
Tỷ trọng (theo tính toán)	1,291 Mg/m ³
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ
Dữ liệu/giới hạn/thông số	5861/1/581
Sự phù hợp trên F2	1,123
Các chỉ số R cuối [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0590, wR2 = 0,1710
Các chỉ số R (tất cả dữ liệu)	R1 = 0,0653, wR2 = 0,1795
Đáy và đỉnh nhiễu xạ lớn nhất	0,408 và -0,323 e.Å ⁻³

Ví dụ 7: Tổng hợp (E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetamid: (Nghiên cứu (1) các điều kiện đối với phản ứng ngưng tụ)

[C103]



<Nghiên cứu 1> Triethylamin (120 µL, 1,05 đương lượng) và 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (339 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol hydrobromua (200 mg) thu được trong ví dụ 5 và axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (212 mg, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong metanol (3,15 mL: 15,75 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B-HBr)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào đó, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (291 mg) ở dạng

chất rắn màu trắng.

<Nghiên cứu 2> Triethylamin (240 μ L, 2,1 đương lượng) và 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholini clorua (DMT-MM) (339 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol hydrobromua (200 mg) thu được trong ví dụ 5 và axit (E)-2-(7-(trifluoromethyl)croman-4-yliden)axetic (212 mg, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong metanol (3,15 mL: 15,75 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B-HBr)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào đó, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (273 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

<Nghiên cứu 3> Triethylamin (120 μ L, 1,05 đương lượng) và 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholini clorua (DMT-MM) (339 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol hydrobromua (200 mg) thu được trong ví dụ 5 và axit (E)-2-(7-(trifluoromethyl)croman-4-yliden)axetic (212 mg, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong metanol (1,60 mL: 8 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B-HBr)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào đó, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (298 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

<Nghiên cứu 4> Triethylamin (120 μ L, 1,05 đương lượng) và 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholini clorua (DMT-MM) (339 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol hydrobromua (200 mg) thu được trong ví dụ 5 và axit (E)-2-(7-(trifluoromethyl)croman-4-yliden)axetic (212 mg, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong metanol (3,15 mL: 15,75 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B-HBr)), và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện gia nhiệt hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp, nước được bổ sung vào hỗn hợp này, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được

hợp chất nêu ở đề mục này (291 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

Trong nghiên cứu 1 đến nghiên cứu 4 của ví dụ 7 được mô tả trên đây, việc tạo ra sản phẩm endo của hợp chất có công thức (I) ((R)-N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)-2-(7-(triflometyl)-2H-chromen-4-yl)axetamit) bị ức chế.

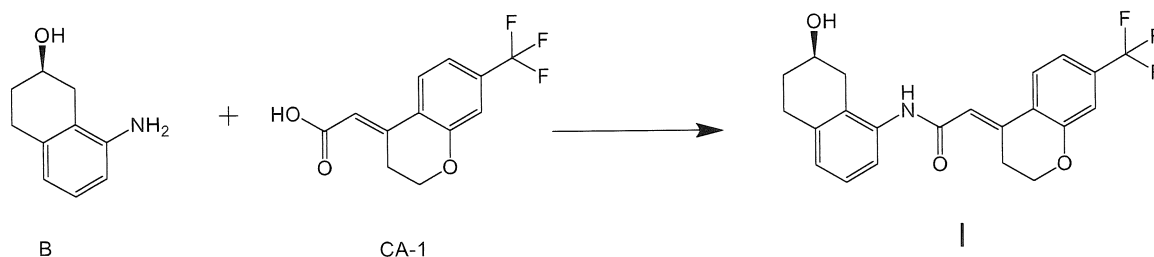
Độ tinh khiết hóa học của hợp chất có công thức (I) được xác định bằng cách sử dụng hệ thống HPLC LC-VP của Shimadzu Corporation trong các điều kiện sau đây.

Bảng 17

Cột	Develosil ODS-HG-5 ID 4,6 × 150 mm (NOMURA CHEMICAL CO., LTD.)
Dung môi rửa giải	Axetonitril/nước = 50/50 (v/v)
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút
Nhiệt độ cột	40°C
Bước sóng đo	273 nm
Thời gian rửa giải	Sản phẩm endo của hợp chất có công thức (I) - 5,9 phút, Hợp chất có công thức (I) - 9,1 phút

Ví dụ 8: Tổng hợp (E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetamit: (Nghiên cứu (2) các điều kiện đối với phản ứng ngưng tụ)

[C104]



<Nghiên cứu 1> 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (257 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-

amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (101 mg) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 4b hoặc ví dụ 4c và axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (200 mg, 1,25 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong isopropanol (3,0 mL: khoảng 30 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước (3 mL) được bổ sung vào, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (209 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

<Nghiên cứu 2> 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (257 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (126 mg) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 4b hoặc ví dụ 4c và axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (200 mg, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong isopropanol (3,00 mL: khoảng 24 lần thể tích của nó đối với 1 g công thức (B)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước (3 mL) được bổ sung vào, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (238 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

<Nghiên cứu 3> 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (257 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (152 mg) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 4b hoặc ví dụ 4c và axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (200 mg, 0,83 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong isopropanol (3,00 mL: khoảng 20 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước (3 mL) được bổ sung vào, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (243 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

<Nghiên cứu 4> 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (257 mg, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù gồm (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (177 mg) thu được theo cách tương tự như

trong ví dụ 4b hoặc ví dụ 4c và axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (200 mg, 0,71 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383 trong isopropanol (3,00 mL: khoảng 20 lần thể tích của nó đối với 1 g hợp chất có công thức (B)), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước (3 mL) được bổ sung vào, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (238 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 9a: Tổng hợp (E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetamit:

Sau khi phản ứng ngưng tụ (các điều kiện phản ứng: 20°C đến 25°C, khuấy trong 22 giờ) được thực hiện bằng cách sử dụng (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (1,04 g, độ tinh khiết 99,35%) thu được theo cách tương tự như trong ví dụ 4b hoặc ví dụ 4c, axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (1,05 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383, isopropanol (25 lần thể tích của nó đối với hợp chất có công thức (B)), và 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (1,3 đương lượng), thực hiện xử lý theo ví dụ 8, và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,87 g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 9b: Tổng hợp (E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-[(7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl]axetamit (Mở rộng quy mô):

Sau khi phản ứng ngưng tụ (các điều kiện phản ứng: 20°C đến 25°C, khuấy trong 22 giờ) được thực hiện bằng cách sử dụng (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (110 g) thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ 4b hoặc ví dụ 4c, axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (173,9 g, 1,05 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383, isopropanol (2.600 mL: 25 lần thể tích của nó đối với hợp chất có công thức (B)), và 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (243,7 g, 1,3 đương lượng), tiến hành xử lý theo (Ví dụ 8), và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (183,3 g) ở dạng chất rắn màu trắng xám.

Độ tinh khiết quang học của hợp chất có công thức (I) được xác định bằng cách

sử dụng hệ HPLC LC-VP của Shimadzu Corporation trong các điều kiện sau đây.

Bảng 18

Cột	CHIRALCEL AD-H ID 4,6 × 250 mm (Daicel)
Dung môi rửa giải	Etanol
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút
Nhiệt độ cột	40°C
Bước sóng đo	254 nm
Thời gian rửa giải	Hợp chất có công thức (I) - 10,5 phút, Chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) - 18,6 phút

Bruker AV 400 được sử dụng để đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance - NMR) của các hợp chất có công thức (A8-BR) và công thức (B).

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC) của các hợp chất có công thức (A8-BR) và công thức (B) được đo bằng phương pháp sau.

Bảng 19

Các điều kiện đo đối với hợp chất có công thức (A8-BR)

Dụng cụ đo	Thermo U-3000 với bộ dò UV hoặc dụng cụ tương đương
Cột	Waters Xbridge C18 (4,6 mm × 150 mm, 3,5 µm)
Bước sóng đo	220 nm
Nhiệt độ cột	35°C
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút
Dung tích bơm	5 µL
Nồng độ mẫu	0,5 mg/mL
Thời gian thực hiện	21 phút
Thời gian thu nhận	21 phút

dữ liệu			
Chất pha loãng	ACN:H ₂ O = 50:50 (v/v)		
Pha động A	10 mM NH ₄ Ac trong H ₂ O		
Pha động B	ACN		
Chương trình gradient	Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
	Thời gian ban đầu	90	10
	13,00	15	85
	15,00	15	85
	16,00	90	10
	21,00	90	10
	Thời gian cân bằng lại: 21 phút		

Bảng 20

Thời gian lưu (RT)

Hợp chất	RT (phút)	Thời gian lưu tương đối (RRT)
Công thức (SM8-BR)	10,6	1,1
Công thức (A8-BR)	9,7	1,0

Bảng 21

Các điều kiện đo đối với hợp chất có công thức (B)

Dụng cụ đo	Thermo U-3000 với bộ dò UV hoặc dụng cụ tương đương
Cột	ACE 3 C18 (150 mm × 4,6 mm, 3 μm)
Bước sóng đo	213 nm
Nhiệt độ cột	35°C

Tốc độ dòng	1,0 mL/phút		
Dung tích bơm	5 µL		
Nồng độ mẫu	0,12 mg/mL		
Thời gian thực hiện	16 phút		
Thời gian thu nhận dữ liệu	16 phút		
Chất pha loãng	MeOH		
Pha động A	5mM NH ₄ Ac trong H ₂ O		
Pha động B	ACN		
Chương trình gradient	Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
	Thời gian ban đầu	95	5
	4,00	70	30
	10,0	10	90
	11,0	10	90
	12,0	95	5
	16,0	dừng	dừng
Thời gian cân bằng lại: 16 phút			

Bảng 22

Thời gian lưu (RT)

Hợp chất	RT (phút)	Thời gian lưu tương đối (RRT)
Công thức (B)	6,9	1,0
Công thức (A8-BR)	9,7	1,4

Bảng 23

Phương pháp phân tích bất đối đối với hợp chất có công thức (A8-BR)

Dụng cụ đo	Shimadzu LC-20A HPLC với bộ dò PDA hoặc dụng cụ tương đương		
Cột	Daicel Chiralpak IB (250 mm × 4,6 mm, 5 μm)		
Bước sóng đo	273 nm		
Nhiệt độ cột	35°C		
Tốc độ dòng	1,0 mL/phút		
Dung tích bơm	5 μL		
Nồng độ mẫu	0,6 mg/mL		
Thời gian thu nhận dữ liệu	15 phút		
Thời gian thực hiện	15 phút		
Chất pha loãng	EtOH		
Pha động	Hexan: 0,1% etanolamin trong EtOH = 95:5 (v/v)		
Chương trình đẳng dòng	Thời gian (phút)	Pha động (%)	
	0,0	100	
	15,0	dừng	

Bảng 24

Thời gian lưu (RT)

Hợp chất	RT (phút)	Thời gian lưu tương đối (RRT)
Công thức (A8-BR)	7,9	1,00
Chất đồng phân đối ảnh có công thức (A8-BR)	7,0	0,89

Bảng 25

Phương pháp phân tích bất đối đối với hợp chất có công thức (B)

Dụng cụ đo	Agilent 1260 HPLC với bộ dò UV hoặc dụng cụ tương đương		
Cột	Daicel Chiralcel OJ-H (250 × 4,6 mm, 5,0 μm)		
Bước sóng đo	237 nm		
Nhiệt độ cột	25°C		
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút		
Dung tích bơm	5 μL		
Nồng độ mẫu	0,6 mg/mL		
Thời gian thu nhận dữ liệu	11,0 phút		
Thời gian thực hiện	25 phút		
Chất pha loãng	EtOH		
Pha động	n-Hexan:etanol:DEA (50:50:0,1, v/v/v)		
Chương trình đẳng dòng	Thời gian (phút)	Pha động (%)	
	0,00	100%	
	25,00	dừng	

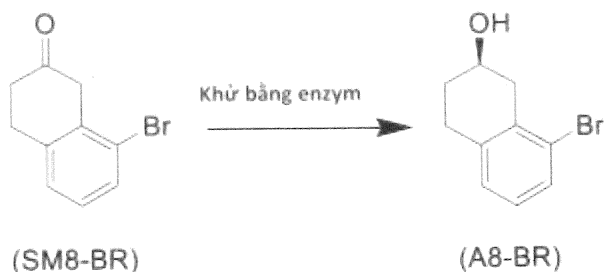
Bảng 26

Thời gian lưu (RT)

Hợp chất	RT (phút)	Thời gian lưu tương đối (RRT)
Công thức (B)	11,0	1,00
Chất đồng phân đối ảnh có công thức (B)	12,1	1,10

Ví dụ 10A đến ví dụ 10D: Tổng hợp (R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (A8-BR)

[C105]



Ví dụ 10A

KRED (keton reductaza có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., 5 mg), D-glucosa (200 mg), glucosa dehydrogenaza (GDH) (2 mg), nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) (1 mg), và dung dịch đệm phosphat (3 mL, được điều chế bằng cách bổ sung 10,62 g KH_2PO_4 và 21,25 g K_2HPO_4 vào 1.000 mL nước) được trộn trong một bình được lắp với thiết bị lắc theo quỹ đạo (được sản xuất bởi Shanghai Nanrong Laboratory Equipment Co., Ltd., số mô hình: NRY-200) và được khuấy để tạo ra dung dịch kết hợp. Tiếp theo, dung dịch kết hợp thu được bằng cách hòa tan 8-bromo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (công thức (SM8-BR)) (100 mg) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,3 mL) được bổ sung vào dung dịch kết hợp đã được điều chế trước đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng 30°C trong 20 giờ (ở đó tốc độ quay của thiết bị lắc theo quỹ đạo là 250 vòng/phút). Một số phần của dung dịch phản ứng được lấy mẫu và được đưa đi phân tích HPLC, xác nhận được rằng thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất IPC (IPC = trong điều khiển quá trình) bằng 97,8% và độ tinh khiết quang học bằng 99,7%.

Ví dụ 10B

KRED (keton reductaza có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., 0,25 g), D-glucosa (10 g), glucosa dehydrogenaza (GDH) (0,1 g), nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) (0,05 g), và dung dịch đệm (1,55 g KH_2PO_4 và 4,06 g $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ được bổ sung vào 145 mL nước) được trộn trong thiết bị phản ứng để tạo ra dung dịch kết hợp, và dung dịch này được khuấy ở 20°C đến 25°C . Tiếp theo,

dung dịch kết hợp thu được bằng cách hòa tan 8-bromo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (công thức (SM8-BR)) (5 g) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (15 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch kết hợp đã được điều chế trước đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng bằng 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Tiếp theo, sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ độ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Ngoài ra, sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng bằng 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 16 giờ (một số phần của dung dịch phản ứng được lấy mẫu và được đưa đi phân tích HPLC, và đã xác nhận được rằng hiệu suất IPC của hợp chất nêu ở đề mục này là 99,6%).

Metyl tert-butyl ete (MTBE) (50 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và diatomit (đất tảo diatomit) (5 g) chứa nước (5 g) được bổ sung tiếp vào, sau đó dung dịch kết hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C đến 60°C trong 30 phút. Nhiệt độ của dung dịch kết hợp này được làm lạnh đến 20°C đến 25°C, và dung dịch kết hợp này được khuấy tiếp ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch kết hợp được mô tả trên đây được lọc, và vật liệu lọc (bánh lọc ướt) được rửa bằng MTBE (5 mL) để thu được dịch lọc A. Bánh lọc ướt được mô tả ở trên được đặt trong thiết bị phản ứng, và MTBE (40 mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 20°C đến 25°C trong 2 giờ. Huyền phù chứa bánh lọc ướt được lọc, và bánh lọc ướt được rửa bằng MTBE (5 mL) để thu được dịch lọc B. Sau khi kết hợp dịch lọc A và dịch lọc B và khuấy hỗn hợp ở 20°C đến 30°C trong 5 phút, lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng MTBE (45 mL), tiếp theo lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, được rửa bằng nước (30 mL), và được cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (4,61 g). Hợp chất thô nêu ở đề mục này thu được được đưa đi sắc ký cột silicagel (n-heptan:etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,15 g, độ tinh khiết quang học 99,9%).

Ví dụ 10C

KRED (keton reductaza có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., 0,83 g), D-glucoza (33,28 g), glucoza dehydrogenaza (GDH) (0,33 g), nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) (0,17 g), và dung dịch đệm (5,31 g KH_2PO_4 và 13,89 g $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ được bổ sung vào 499 mL nước) được trộn trong thiết bị phản ứng để tạo ra dung dịch kết hợp, và dung dịch này được khuấy ở 20°C đến 25°C. Tiếp theo, dung dịch kết hợp thu được bằng cách hòa tan 8-bromo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (công thức (SM8-BR)) (17,3 g) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (50 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch kết hợp đã được điều chế trước đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng bằng 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Tiếp theo, sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ độ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Ngoài ra, sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng bằng 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 16 giờ. Một số phần của dung dịch phản ứng được lấy mẫu và được đưa đi phân tích HPLC, và đã xác nhận được rằng hiệu suất IPC của hợp chất nêu ở đề mục này là 97,4%. Thực hiện xử lý tương tự như trong ví dụ 1B để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17,12 g, độ tinh khiết quang học 99,9%).

Ví dụ 10D

KRED (keton reductaza có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp., 5,55 g), D-glucoza (220 g), glucoza dehydrogenaza (GDH) (2,20 g), nicotinamit adenin dinucleotit phosphat (NADP) (1,12 g), và dung dịch đệm (35,12 g KH_2PO_4 và 91,80 g $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ được bổ sung vào 3.300 mL nước) được trộn trong thiết bị phản ứng để tạo ra dung dịch kết hợp, và dung dịch này được khuấy ở 20°C đến 25°C. Tiếp theo, dung dịch kết hợp thu được bằng cách hòa tan 8-bromo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (công thức (SM8-BR)) (110,31 g) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (330 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch kết hợp đã được điều chế trước đó. Sau khi khuấy ở

nhiệt độ phản ứng bằng 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Tiếp theo, sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 1 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ độ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Hơn nữa, sau khi khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 2 giờ, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến trong khoảng từ pH = 6,5 đến 7,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 2M. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phản ứng từ 20°C đến 25°C trong 16 giờ. Một số phần của dung dịch phản ứng được lấy mẫu và được đưa đi phân tích HPLC, và đã xác nhận được rằng hiệu suất IPC của hợp chất nêu ở đề mục này là 97,4%.

MTBE (1.100 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và diatomit (đất tảo diatomit) (110 g) chứa nước (110 g) được bổ sung tiếp vào, và dung dịch kết hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 50°C đến 60°C trong 30 phút. Nhiệt độ của dung dịch kết hợp này được làm lạnh đến 20°C đến 25°C, và dung dịch kết hợp này được khuấy tiếp ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch kết hợp được mô tả trên đây được lọc, và vật liệu lọc (bánh lọc ướt) được rửa bằng MTBE (110 mL) để thu được dịch lọc C. Bánh lọc ướt được mô tả ở trên được đặt trong thiết bị phản ứng, và MTBE (900 mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 20°C đến 25°C trong 12 giờ. Huyền phù chứa bánh lọc ướt được lọc, và bánh lọc ướt được rửa bằng MTBE (110 mL) để thu được dịch lọc D. Dịch lọc C và dịch lọc D được kết hợp, và lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết bằng MTBE (1.000 mL), sau đó lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, được rửa bằng nước (675 mL), và được cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (108,03 g, độ tinh khiết quang học 99,8%).

Dữ liệu về đặc tính vật lý của công thức (A8)

(¹H NMR, 400 MHz, nhà sản xuất: Bruker, DMSO-d₆, δ ppm)

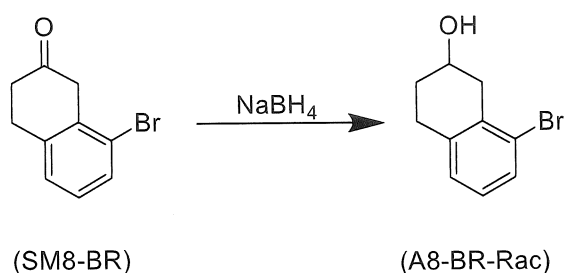
7,40 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,99-3,95 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H))

KRED (keton reductaza có nguồn gốc từ *Escherichia coli* sp.) được sử dụng trong ví dụ 10A đến ví dụ 10D là enzym được sản xuất bởi EnzymeWorks, Inc. (số sản phẩm: HQ-K-105).

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất có công thức (A8-BR) thu được trong ví dụ 10A đến ví dụ 10D được xác định bằng cách chuyển hóa công thức (A8-BR) thành công thức (B), và sau đó, xác nhận xem liệu dữ liệu phân tích của nó có phù hợp với dữ liệu phân tích của hợp chất có công thức (B) được tổng hợp riêng rẽ bằng phương pháp được bộc lộ trong WO 2003/095420, và các tài liệu tương tự.

Ví dụ tham chiếu 1: Tổng hợp 8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức (A8-BR-Rac))

[C106]

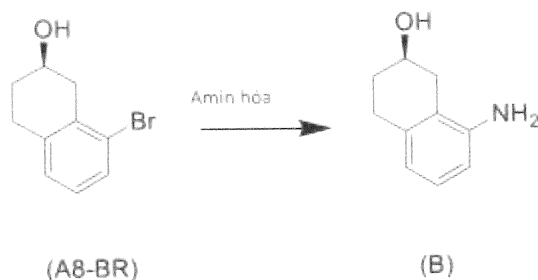


8-Bromo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (công thức (SM8-BR)) (20,0 g) và metanol (200 mL) được bổ sung vào thiết bị phản ứng, và NaBH₄ (8,28 g) được bổ sung ở nhiệt độ bên trong thiết bị là 0°C đến 5°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ (một số phần của dung dịch phản ứng được lấy mẫu và được đưa đi phân tích HPLC, và đã xác nhận được rằng hiệu suất IPC là 98,5%). Dung dịch nước natri hydro cacbonat 10% (1,5 L) được bổ sung nhỏ giọt khi nhiệt độ của dung dịch phản ứng là 5°C hoặc thấp hơn, và dung dịch kết hợp này được khuấy trong 0,2 giờ ở nhiệt độ của dung dịch kết hợp là 0°C đến 5°C. Etyl axetat (1,5 L) được bổ sung, và lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng sau đó lớp nước được chiết bằng etyl axetat (1,5 L), và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, được rửa bằng dung dịch nước chứa 25 % khối lượng natri clorua (1,5 L) và được cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (21,53 g). Hợp chất thô nêu ở đề mục này thu được được đưa đi sắc ký cột silicagel (n-heptan:etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21,29 g). Đã xác nhận được rằng hợp chất có công thức (A8-BR-Rac)

thu được phù hợp với dữ liệu đặc tính vật lý đã biết từ tài liệu.

Ví dụ 11A đến ví dụ 11G: Tổng hợp (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức (B))

[C107]



Ví dụ 11A

(R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức (A8-BR)) (100 mg) thu được bằng cách khử nhờ enzym theo cách tương tự như trong các phương pháp ở ví dụ 10A đến ví dụ 10D, Cu₂O (40 mg), N-metyl-pyrolidon (NMP) (2 mL), và nước amoniac (3 mL) được trộn trong thiết bị phản ứng ống đầy kín, và phản ứng trong ống đầy kín được thực hiện ở nhiệt độ từ 105°C đến 115°C trong 20 giờ. Sau khi pha loãng hỗn hợp với nước, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa 25 % khối lượng natri clorua, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (106 mg). Sắc ký lớp mỏng (n-heptan:etyl axetat = 1:1) được thực hiện để phân tách, và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg) (độ tinh khiết quang học 96,8%).

Ví dụ 11B

(R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức (A8-BR)) (2,2 g) thu được bằng cách khử nhờ enzym theo cách tương tự như trong các phương pháp ở ví dụ 10A đến ví dụ 10D, Cu₂O (700 mg), NMP (3,5 mL, 1,6 v), và nước amoniac (5,5 mL) được kết hợp trong thiết bị phản ứng ống đầy kín, và phản ứng trong ống đầy kín được thực hiện ở nhiệt độ từ 105°C đến 115°C trong 37 giờ (đã xác nhận được rằng hiệu suất IPC là 83,75% sau 16 giờ, 88,91% sau 21 giờ, và 93,12% sau 37 giờ). Sau khi pha loãng hỗn hợp với nước (17 mL) và etyl axetat (11 mL), hỗn hợp được lọc, và vật liệu lọc được rửa bằng etyl axetat (4 mL, 3 lần), sau đó lớp nước và lớp hữu cơ

được tách riêng. Tiếp theo, lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (11 mL, 5 lần), và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, được rửa bằng nước (20 mL, 2 times), dung dịch nước chứa 10% Na₂SO₄, và được cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (1,25 g, 61,27%, độ tinh khiết quang học 95,6%).

Ví dụ 11C

Thực hiện phản ứng trong ống đậy kín trong các điều kiện được chỉ ra trong bảng dưới đây, và dung môi phản ứng được thay đổi.

Bảng 27

Ví dụ số	Chất phản ứng (đương lượng)				Điều kiện phản ứng	IPC (%) @6,91 phút
	A8-BR	Cu ₂ O	NH ₃ ·H ₂ O	NMP	Nhiệt độ/Thời gian	B
11C-1	1,90 g (1,0 đương lượng)	0,60 g (0,50 đương lượng)	4,8 mL (2,5 thể tích)	1 mL (0,5 thể tích)	105-115°C/13 h	63,97
					105-115°C/37 h	82,32
11C-2	2,07 g (1,0 đương lượng)	0,66 g (0,51 đương lượng)	5,2 mL (2,5 thể tích)	2 mL (1 thể tích)	105-115°C/13 h	66,46
					105-115°C/37 h	93,75
11C-3	1,90 g (1,0 đương lượng)	0,60 g (0,50 đương lượng)	4,8 mL (2,5 thể tích)	2,9 mL (1,5 thể tích)	105-115°C/13 h	70,34
					105-115°C/37 h	93,10

Trong ví dụ 11C-2, thu được 0,74 g (hiệu suất 50%) (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol, và trong ví dụ 11C-3, thu được 0,5 g (36,6%) (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol.

Ví dụ 11D

Thực hiện phản ứng trong ống đậy kín trong các điều kiện được chỉ ra trong

bảng dưới đây, và lượng nước amoniac được thay đổi.

Bảng 28

Ví dụ số	Chất phản ứng (đương lượng)				Điều kiện phản ứng	IPC (%) @6,83 phút
	(A8-BR-Rac)	Cu ₂ O	NH ₃ .H ₂ O	NMP	Nhiệt độ/Thời gian	(B)-Rac
11D-1	3,00g	0,96 g (0,51 đương lượng)	7,5 mL (2,5 thể tích)	3 mL (1 thể tích)	105-115°C/21 h	91,85
11D-2	3,00g	0,96 g (0,51 đương lượng)	10,5 mL (3,5 thể tích)	3 mL (1 thể tích)	105-115°C/21 h	92,93

Trong bảng này, (B)-Rac có nghĩa là hợp chất raxemic có công thức (B).

Ví dụ 11E

(R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức (A8-BR)) (3,00 g) thu được bằng cách khử bằng enzym theo cách tương tự như trong các phương pháp ở ví dụ 10A đến ví dụ 10D, Cu₂O (0,96 g, 0,51 đương lượng), NMP (3 mL, 1 v), và nước amoniac (10,5 mL, 3,5 v) được kết hợp trong thiết bị phản ứng ống đầy kín, và phản ứng trong ống đầy kín được thực hiện ở nhiệt độ từ 105°C đến 115°C trong 21 giờ (một số phần của dung dịch phản ứng được lấy mẫu và được đưa đi phân tích HPLC, và đã xác nhận được rằng hiệu suất IPC là 92,93%). Sau khi làm nguội dung dịch phản ứng, dung dịch nước chứa 25 % khối lượng natri clorua (23 mL) và 2-metyltetrahydrofuran (2-MeTHF) (15 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và dung dịch kết hợp này được lọc, tiếp theo vật liệu lọc được rửa bằng 2-MeTHF (15 mL). Lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (15 mL, 4 lần), sau đó lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, được rửa bằng dung dịch nước chứa 10 % khối lượng Na₂SO₄ (15 mL), sau đó được khử màu qua CUNO (nhãn hiệu) (bộ lọc) trong 1 giờ. CUNO được rửa bằng 2-MeTHF (15 mL), và dung môi được cô đặc, sau đó isopropyl axetat (6 mL) được bổ

sung, và n-heptan (1,5 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 30°C đến 40°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ. Ngoài ra, n-heptan (10,5 mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 30°C đến 40°C trong 0,5 giờ. Ngoài ra, n-heptan (3,0 mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 30°C đến 40°C trong 0,5 giờ. Ngoài ra, n-heptan (3,0 mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 30°C đến 40°C trong 0,5 giờ. Dung dịch kết hợp được mô tả trên đây được làm lạnh ở 20°C trong 30 phút và được khuấy ở nhiệt độ từ 15°C đến 25°C trong 1 giờ. Dung dịch kết hợp này được lọc, và vật liệu lọc được rửa bằng n-heptan (3 mL) và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,375 g, 60,1%).

Ví dụ 11F

(R)-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (công thức (A8-BR)) (16,32 g, dung dịch NMP, hàm lượng 61,1%) thu được bằng cách khử bằng enzym theo cách tương tự như trong các phương pháp ở ví dụ 10A đến ví dụ 10D, Cu₂O (3,18 g, 0,51 đương lượng), NMP (5 mL, 0,5 v), và nước amoniac (35 mL, 3,5 v) được kết hợp trong thiết bị phản ứng ống đậy kín, và phản ứng trong ống đậy kín được thực hiện ở nhiệt độ từ 105°C đến 115°C trong 40 giờ (đã xác nhận được rằng hiệu suất IPC ở 40 giờ là 90,16%). Sau khi làm nguội dung dịch phản ứng, dung dịch nước chứa 25 % khối lượng natri clorua (75 mL) và 2-MeTHF (50 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch kết hợp này được lọc bằng cách sử dụng diatomit (đất tảo diatomit) (20,00 g), sau đó vật liệu lọc (bánh lọc) được rửa bằng 2-MeTHF (50 mL). Lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (50 mL, 2 lần), sau đó lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, được rửa bằng dung dịch nước chứa 8 % khối lượng Na₂SO₄ (50 mL, 2 lần), và lớp hữu cơ (92,5% tổng lượng) được lấy ra, sau đó dung dịch nước axit clohydric 0,5 M (111 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở 5°C đến 15°C (trong trường hợp này, độ pH = 1,2). Lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (30 mL). Dung dịch nước chứa 10% natri hydroxit (22 mL) được bổ sung vào lớp nước, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (100 mL, 50 mL, 50 mL). Sau khi kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, lớp hữu cơ được cô đặc ở nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn, và n-

heptan (80 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ từ 35°C đến 45°C, sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 5°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 0°C đến 10°C trong 24 giờ và được thu hồi bằng cách lọc, và vật liệu lọc được rửa bằng n-heptan (10 mL) và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,50 g, 67,8%, độ tinh khiết quang học 99,9%).

Ví dụ 11G

Phản ứng trong ống đậy kín được thực hiện trong các điều kiện được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Bảng 29

Ví dụ	Chất phản ứng (đương lượng)				Điều kiện phản ứng	IPC (%) @7,34 phút
	(A8-BR)	Cu ₂ O	NH ₃ ·H ₂ O	NMP	Nhiệt độ/Thời gian	(B)
11G-1	72,44 g (Dung dịch hàm lượng 63,8%)	14,56 g (0,50 đương lượng)	162 mL (3,5 thể tích)	23 mL (0,5 thể tích)	105-115°C/20 h	90,87
11G-2	78,39 g (Dung dịch hàm lượng 63,8%)	15,78 g (0,50 đương lượng)	175 mL (3,5 thể tích)	25 mL (0,5 thể tích)	105-115°C/20 h	89,60

(Xử lý 11G-1)

Sau khi phản ứng của ví dụ 11G-1 kết thúc và dung dịch phản ứng được làm lạnh, dung dịch nước chứa 25 % khối lượng natri clorua (345 mL) và 2-MeTHF (250 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch kết hợp này được lọc bằng cách sử dụng diatomit, sau đó vật liệu lọc (bánh lọc) được rửa bằng 2-MeTHF (230 mL). Lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (230 mL, 2 lần), sau đó lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó để

thu được pha hữu cơ (11G-1).

(Xử lý 11G-2)

Sau khi phản ứng của ví dụ 11G-2 kết thúc và dung dịch phản ứng được làm lạnh, dung dịch nước chứa 25 % khối lượng natri clorua (375 mL) và 2-MeTHF (250 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch kết hợp này được lọc bằng cách sử dụng diatomit, sau đó vật liệu lọc (bánh lọc) được rửa bằng 2-MeTHF (250 mL). Lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (250 mL, 2 lần), sau đó lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó để thu được pha hữu cơ (11G-2).

(Xử lý 11G-3)

Sau khi kết hợp pha hữu cơ thu được trước đó (11G-1) và pha hữu cơ (11G-2), hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước chứa 8 % khối lượng Na_2SO_4 (480 mL, 2 lần), sau đó dung dịch nước axit clohydric 0,5 M (1.156 mL) được bổ sung nhỏ giọt, và độ pH được điều chỉnh đến 0,88. Lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (290 mL). Dung dịch nước natri hydroxit 10% (230 mL) được bổ sung vào lớp nước, và lớp nước được chiết bằng 2-MeTHF (1.000 mL, 500 mL, 500 mL, 3 lần). Sau khi kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, lớp hữu cơ được cô đặc ở nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn, và n-heptan (576 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở 35°C đến 45°C, và sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C đến 10°C, được khuấy ở cùng nhiệt độ, được thu hồi bằng cách lọc, và vật liệu lọc được rửa bằng n-heptan (96 mL) và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (53,55 g, 70,8%, độ tinh khiết quang học 99,9%).

Dữ liệu về các đặc tính vật lý của công thức (B)

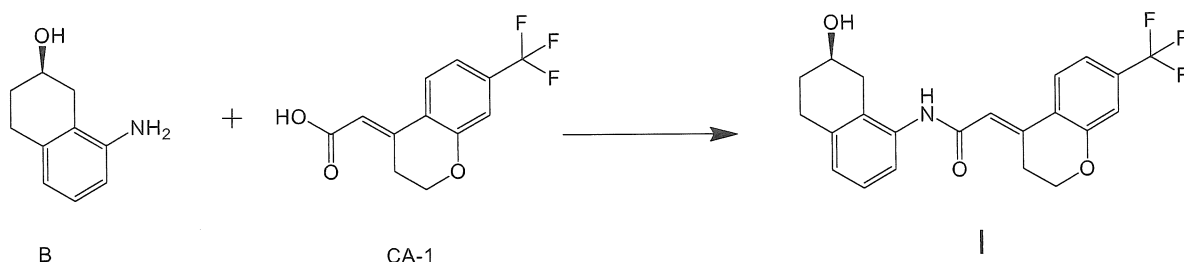
(^1H -NMR, 400 MHz, nhà sản xuất: Bruker, CDCl_3 , δ ppm)

6,91 (1H, t, $J = 7$ Hz), 6,52-6,46 (2H, m), 4,19-4,04 (2H, m), 3,51 (1H, brs), 2,93-2,65 (3H, m), 2,31 (1H, dd, $J = 7,16$ Hz), 2,02-1,89 (1H, m), 1,85-1,65 (1H, m)

Dung dịch nước amoniac được sử dụng trong ví dụ 11A đến ví dụ 11G là dung dịch nước amoniac từ 25% đến 28%.

Ví dụ 12A đến ví dụ 12B: Tổng hợp (E)-2-(7-triflometylcroman-4-yliden)-N-[(7R)-7-

[C108]



Phản ứng ngưng tụ (các điều kiện phản ứng: 20°C đến 25°C, khuấy trong 17 giờ) được thực hiện bằng cách sử dụng (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (3 g) thu được theo cách tương tự như trong (Ví dụ 11G), axit (E)-2-(7-(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (4,83 g, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383, isopropanol (60,01 g: 20 lần khối lượng của nó đối với hợp chất có công thức (B)), và 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (6,67 g, 1,3 đương lượng). Sau khi bổ sung nước (75 mL) vào dung dịch phản ứng, dung dịch kết hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ từ 10°C đến 15°C, được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được lọc, và vật liệu lọc được rửa bằng nước và được làm khô ở 36°C trong 16 giờ. 2-MeTHF (90 g) được bổ sung vào vật liệu lọc thu được, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C đến 80°C trong 0,5 giờ, sau đó dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn cho đến khi thể tích của dung dịch là 6 mL. Tiếp theo, sau khi khuấy dung dịch cô đặc ở 70°C đến 80°C trong 1 giờ, dung dịch được làm lạnh đến 0°C đến 5°C, và 60 g n-heptan được bổ sung nhỏ giọt ở cùng nhiệt độ, sau đó hỗn hợp được khuấy tiếp ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp được thu hồi bằng cách lọc, và vật liệu lọc được rửa bằng n-heptan (9 g), và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,96 g, độ tinh khiết quang học 99,9%).

Phản ứng ngưng tụ (các điều kiện phản ứng: 20°C đến 25°C, khuấy trong 13 giờ) được thực hiện bằng cách sử dụng (R)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (44,5 g) thu được theo cách tương tự như trong (Ví dụ 11G), axit (E)-2-(7-

(triflometyl)croman-4-yliden)axetic (72,5 g, 1,0 đương lượng) thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong WO 2007/010383, isopropanol (900 g: 18 lần khối lượng của nó đối với hợp chất có công thức (B)), và 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM) (100,05 g, 1,3 đương lượng). Tiến hành xử lý theo ví dụ 12a, và nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục này (95,7 g, độ tinh khiết quang học 100%).

Dữ liệu các đặc tính vật lý của hợp chất có công thức (I)

(Dữ liệu $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ : ppm)):

7,80-7,58 (m, 1H), 7,24-6,92 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,29 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,51 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 3,10-2,78 (m, 3H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 2H)

(LC-MS):

RT = 4,73 (phút), $[\text{M} + \text{H}]^+ = 404$

Độ tinh khiết quang học của hợp chất có công thức (I) được xác định bằng cách sử dụng hệ HPLC LC-VP của Shimadzu Corporation trong các điều kiện sau đây.

Bảng 30

Cột	CHIRALCEL AD-H ID 4,6 × 250 mm (Daicel)
Dung môi rửa giải	Etanol
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút
Nhiệt độ cột	40°C
Bước sóng đo	254 nm
Thời gian rửa giải	Hợp chất được biểu thị bởi (I) - 10,5 phút, Chất đồng phân đối ảnh của hợp chất được biểu thị bởi (I) - 18,6 phút

Giải thích các số chỉ dẫn

L1, L2, L3, L4: Đầu vào nitơ

M1: Bình chứa nguyên liệu thô, TEMPO, và diclometan

M2: Bình chứa KBr, NaHCO_3 , và nước

M3: Bình chứa NaClO

P1, P2, P3: Bơm

T1, T2, T3: Ống làm lạnh trước

S1, S2, S3: Dụng cụ khuấy

R1, R2, R3: Thiết bị phản ứng

CD: Trồng thu hồi

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm:

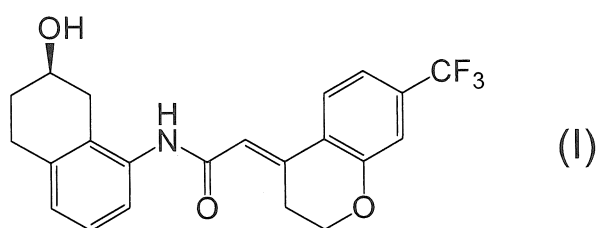
khử bất đối xứng nhóm keto của hợp chất có công thức (SM8) để thu được hợp chất có công thức (A8);

cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B); và

gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I),

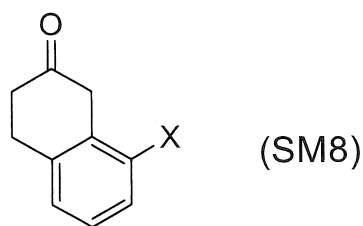
Công thức (I):

[C109]



Công thức (SM8):

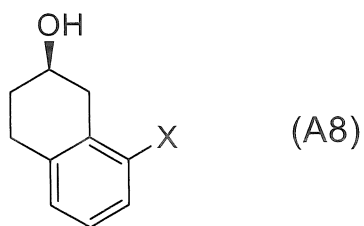
[C110]



[trong công thức (SM8), X là nguyên tử halogen]

Công thức (A8):

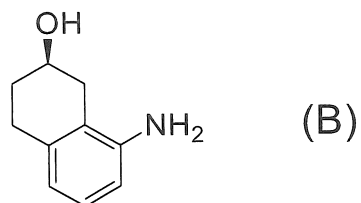
[C111]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

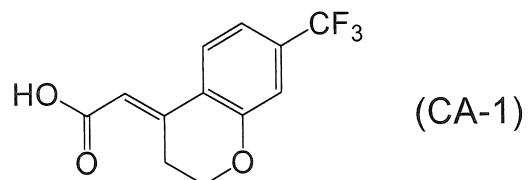
Công thức (B):

[C112]



Công thức (CA-1):

[C113]



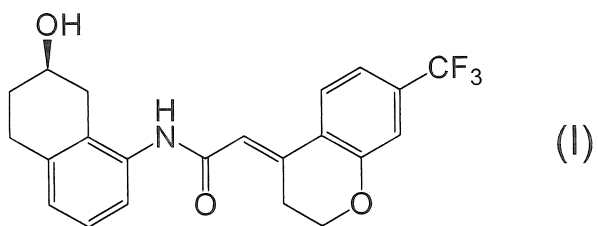
2. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm:

cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B); và

gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I),

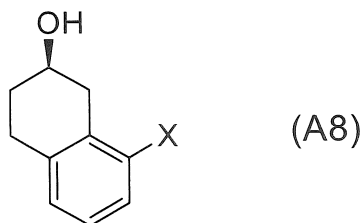
Công thức (I):

[C114]



Công thức (A8):

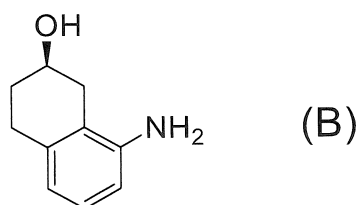
[C115]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen.]

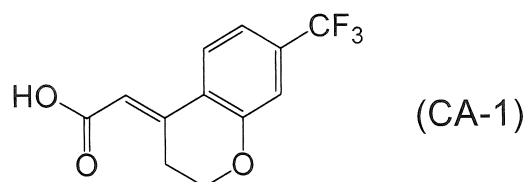
Công thức (B):

[C116]



Công thức (CA-1):

[C117]



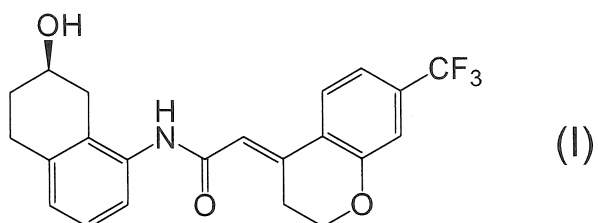
3. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), phương pháp này bao gồm:

gây ra phản ứng ngưng tụ của hợp chất có công thức (B) hoặc muối của nó và

hợp chất có công thức (CA-1) bằng cách sử dụng DMT-MM làm tác nhân ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (I),

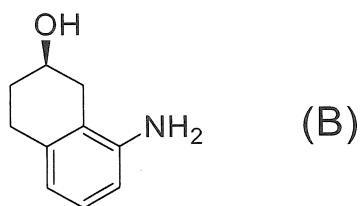
Công thức (I):

[C118]



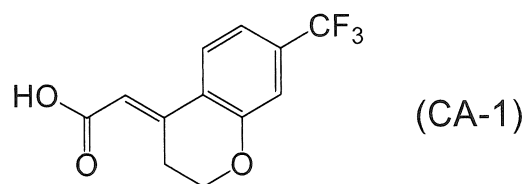
Công thức (B):

[C119]



Công thức (CA-1):

[C120]



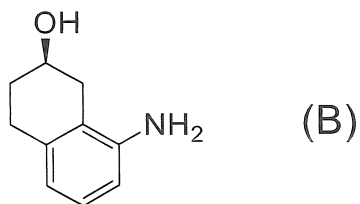
4. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B), phương pháp này bao gồm:

khử bất đối xứng nhóm keto của hợp chất có công thức (SM8) để thu được hợp chất có công thức (A8); và

cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B),

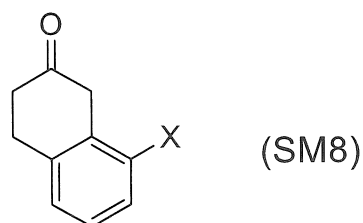
Công thức (B):

[C121]



Công thức (SM8):

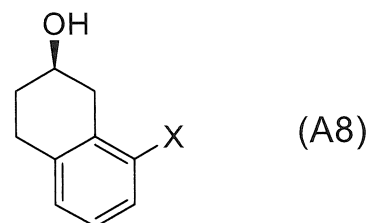
[C122]



[trong công thức (SM8), X là nguyên tử halogen.]

Công thức (A8):

[C123]



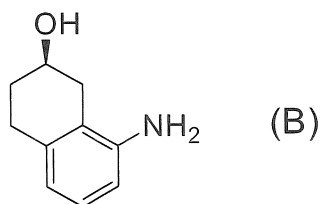
[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen].

5. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (B), phương pháp này bao gồm:

cho hợp chất có công thức (A8) phản ứng với nước amoniac với sự có mặt của chất xúc tác để thu được hợp chất có công thức (B),

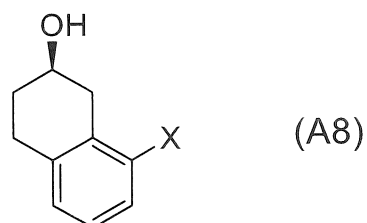
Công thức (B):

[C124]



Công thức (A8):

[C125]



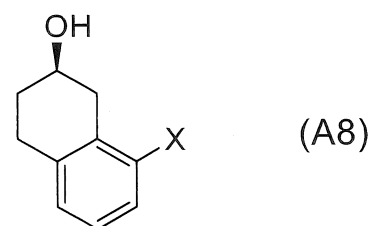
[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen].

6. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (A8), phương pháp này bao gồm:

khử bất đối xứng nhóm keto của hợp chất có công thức (SM8) để thu được hợp chất có công thức (A8),

Công thức (A8):

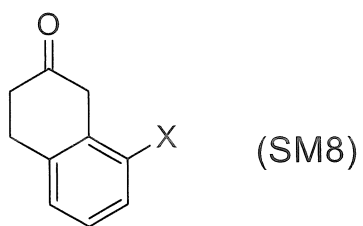
[C126]



[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen]

Công thức (SM8):

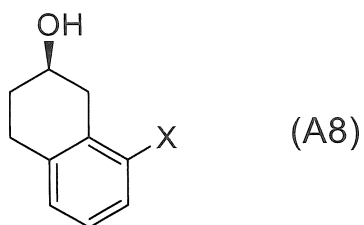
[C127]



[trong công thức (SM8), X là nguyên tử halogen].

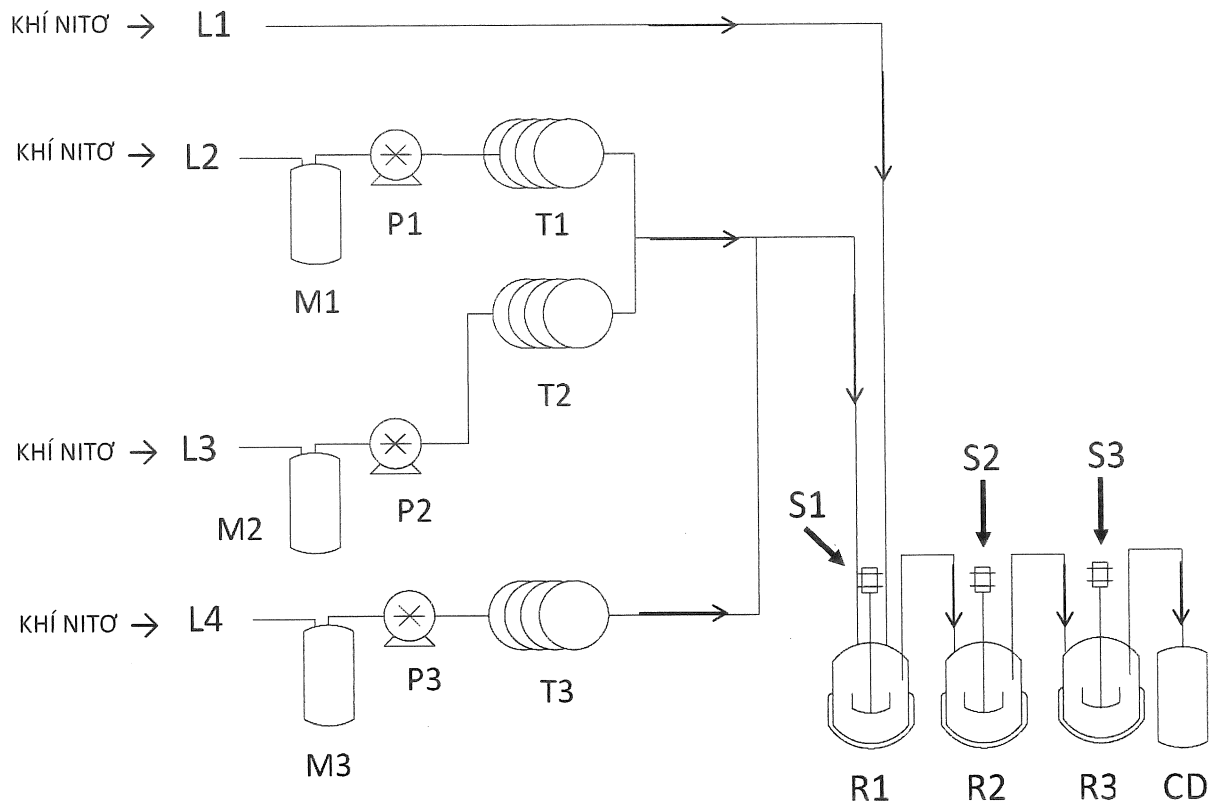
7. Hợp chất có công thức (A8):

[C128]

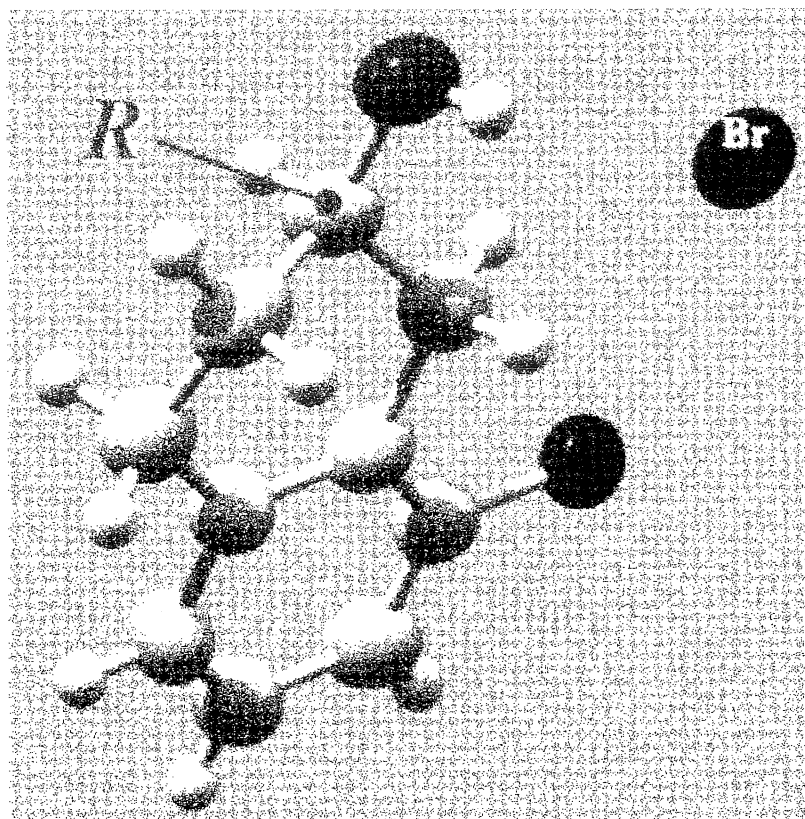


[trong công thức (A8), X là nguyên tử halogen].

1/3

Fig. 1

2/3

Fig. 2

3/3

Fig. 3