



(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)



1-0053611

(51)^{2022.01} C07D 401/04

(13) B

(21) 1-2023-01833

(22) 24/08/2021

(86) PCT/EP2021/073378 24/08/2021

(87) WO 2022/043320 03/03/2022

(30) 2013383.1 26/08/2020 GB

(45) 25/11/2025 452

(43) 25/07/2023 424A

(73) GIVAUDAN SA (CH)

Chemin de la Parfumerie 5, 1214 Vernier, Switzerland

(72) LOVCHIK, Martin (CH); GRANIER, Thierry (FR); JOSET, Nathalie (CH).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Vàng (GINTASSET CO., LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP TẠO RA TẠI CHỖ HỢP CHẤT

(21) 1-2023-01833

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra tại chỗ hợp chất từ axit pipecolic, hợp chất thu được bởi và/hoặc có thể thu được bởi phương pháp này, và việc sử dụng các hợp chất này trong chế phẩm hương liệu, ví dụ dưới dạng chất làm mát trong chế phẩm hương liệu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra tại chỗ hợp chất có công thức (V) như được mô tả ở đây từ axit pipecolic, cụ thể là tạo ra các chất làm mát 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on (bao gồm (2*S*)-2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on, hoặc hỗn hợp raxemic), 2-(methylthio)-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on, 2-metyl-2-(methylthio)-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on và, 2,2-dimetyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)but-3-en-1-on. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất thu được bằng cách và/hoặc có thể thu được bằng phương pháp này, việc sử dụng các hợp chất này trong chế phẩm hương liệu, ví dụ dưới dạng chất làm mát trong chế phẩm hương liệu, việc sử dụng chế phẩm hương liệu này trong các sản phẩm tiêu dùng, chế phẩm hương liệu chứa các hợp chất này, và các sản phẩm tiêu dùng chứa chế phẩm hương liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit pipecolic có thể được sử dụng làm chất khởi đầu để tạo ra các hợp chất khác nhau. Cụ thể, axit pipecolic có thể được sử dụng dưới dạng chất khởi đầu để tạo ra các hợp chất có công thức (V) như được mô tả ở đây. Tuy nhiên, nói chung các phương pháp này yêu cầu nhiều bước liên quan đến việc tách và tinh chế các hợp chất trung gian trước khi bước tiếp theo có thể được thực hiện. Do đó, tốt hơn nếu có các phương pháp cải tiến hoặc thế, mà có thể, ví dụ, làm giảm nhu cầu tách và tinh chế các hợp chất trung gian.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra tại chỗ hợp chất có công thức (V) từ axit pipecolic, trong đó phương pháp tại chỗ này diễn ra với sự có mặt của dung môi, trong đó dung môi là dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C, nước, hoặc hỗn hợp của chúng,

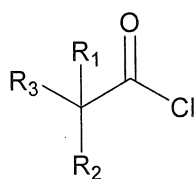
trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(a) phản ứng axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) với sự có mặt của bazơ, hoặc phản ứng axit pipecolic với anhydrit axit có công thức (Ib), tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (II),

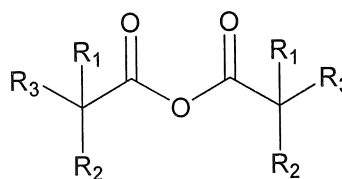
(b) phản ứng hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV), và

(c) phản ứng hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V),

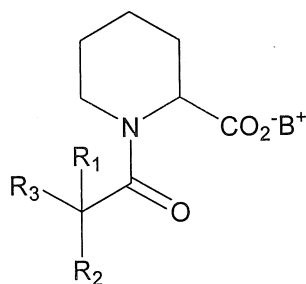
trong đó cấu trúc của các hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) và (V) là như sau:



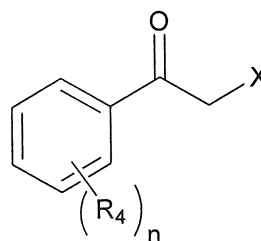
Công thức (Ia)



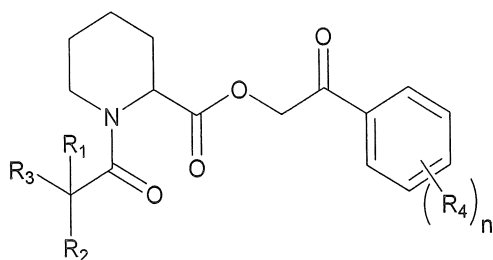
Công thức (Ib)



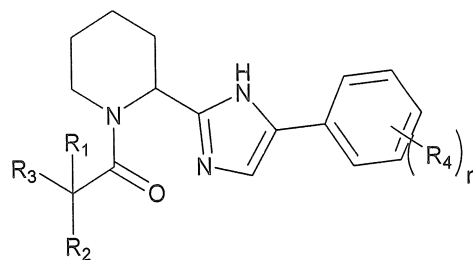
Công thức (II)



Công thức (III)



Công thức (IV)



Công thức (V)

trong đó

R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng tạo ra nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, N và F;

nhóm phenyl của các hợp chất có các công thức (III), (IV) và (V) được thế bằng n nhóm thế R_4 trong đó n là không, một, hai, ba, bốn hoặc năm;

mỗi R_4 độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkyl tùy ý chứa lên đến 5 nguyên tử halogen, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl, và C_3 - C_7 xycloalkyl;

B^+ là cation được cấp bởi bazơ; và

X là halogen.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V) thu được bởi và/hoặc có thể thu được bởi phương pháp theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ của nó.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (V) theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ của nó, trong chế phẩm hương liệu. Ví dụ, hợp chất có công thức (V) có thể được sử dụng dưới dạng chất làm mát trong chế phẩm hương liệu.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất chế phẩm hương liệu chứa hợp chất có công thức (V) theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ của nó.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất sản phẩm tiêu dùng chứa chế phẩm hương liệu theo phương án thứ tư của sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ của nó.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm hương liệu theo phương án thứ tư của sáng chế, bao gồm phương án bất kỳ của nó, trong sản phẩm tiêu dùng.

Các phương án nhất định của sáng chế có thể có một hoặc nhiều ưu điểm sau:

- phương pháp tại chỗ để tạo ra hợp chất có công thức (V) từ axit pipecolic;
- giảm số bước tinh chế và tách;
- sử dụng cùng một dung môi từ đầu đến cuối phương pháp;
- dung môi có thể được quay vòng khi kết thúc phản ứng;
- tính không đối xứng gương của nhóm hydrocarbon được tạo ra bởi R_1 , R_2 và R_3 không thay đổi suốt quá trình phản ứng;
- clorua axit và các hợp chất có công thức (III) có thể được tạo ra nội bộ và có thể được sử dụng thô và trong dung dịch, bởi vậy giảm sự tiếp xúc với các chất phản ứng nước mắt;
- thủy phân giảm clorua axit dưới dạng phản ứng phụ;
- điều kiện phản ứng yếu hơn;
- lượng hoặc số chất phản ứng yêu cầu giảm (ví dụ axit carboxylic được khử proton trong bước phản ứng thứ nhất vì vậy không cần bổ sung bazơ bổ sung trong bước phản ứng thứ hai);

- lượng nguồn amoni cần thiết cho bước phản ứng thứ ba được giảm (ví dụ do sự bổ sung từng phần và/hoặc nhiệt độ phản ứng và/hoặc loại bỏ nước);
- sản lượng chấp nhận được;
- độ chọn lọc chấp nhận được.

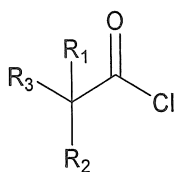
Các chi tiết, ví dụ và ưu tiên đề xuất đối với một hoặc nhiều khía cạnh cụ thể bất kỳ trong số các khía cạnh đã nêu của sáng chế sẽ được mô tả thêm ở đây và áp dụng tương đương với tất cả các khía cạnh của sáng chế. Dạng kết hợp bất kỳ của các phương án, ví dụ và ưu tiên mô tả ở đây trong tất cả các biến thể có thể có của nó được bao gồm bởi sáng chế trừ khi được thể hiện theo cách khác ở đây, hoặc mâu thuẫn rõ ràng theo cách khác bởi phạm vi.

Mô tả chi tiết sáng chế

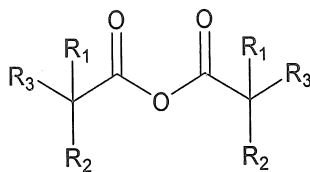
Sáng chế được dựa trên phát hiện bất ngờ rằng các hợp chất có công thức (V) có thể được tạo ra tại chỗ từ axit pipecolic trước khi xử lý và tách.

Do đó, ở đây đề xuất phương pháp tạo ra tại chỗ hợp chất có công thức (V) từ axit pipecolic, trong đó phương pháp tại chỗ này diễn ra với sự có mặt của dung môi, trong đó dung môi là dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó phương pháp bao gồm:

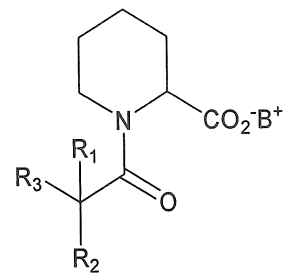
(a) phản ứng axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) với sự có mặt của bazơ, hoặc phản ứng axit pipecolic với anhydrit axit có công thức (Ib), tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (II),



Công thức (Ia)

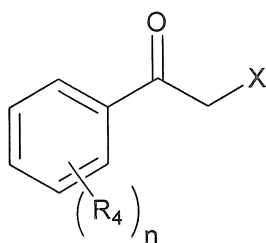


Công thức (Ib)

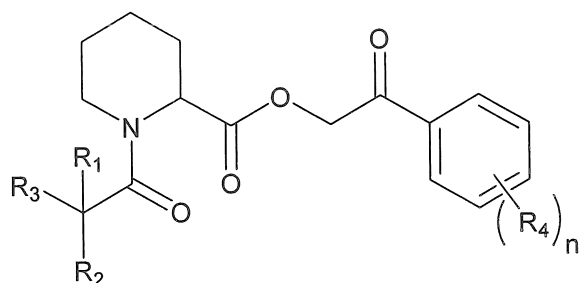


Công thức (II)

(b) phản ứng hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV),

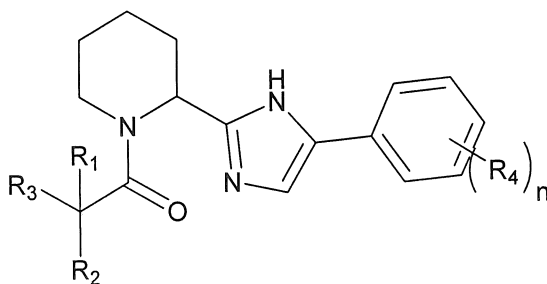


Công thức (III)



Công thức (IV)

(c) phản ứng hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V),



Công thức (V)

trong đó

R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng tạo ra nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, N và F;

nhóm phenyl của các hợp chất có các công thức (III), (IV) và (V) được thế bằng n nhóm thế R_4 trong đó n là không, một, hai, ba, bốn hoặc năm;

mỗi R_4 độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkyl tùy ý chứa lên đến 5 nguyên tử halogen, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl, và C_3 - C_7 xycloalkyl;

B^+ là cation được cấp bởi bazơ; và

X là halogen.

Như được sử dụng ở đây cụm từ “tạo ra tại chỗ hợp chất có công thức (V) từ axit pipecolic” đề cập đến phương pháp trong đó toàn bộ phản ứng diễn ra trong một hỗn hợp phản ứng và hợp chất trung gian bất kỳ mà được tạo ra (ví dụ các hợp chất có công thức (II), và (IV)) không được tách hoặc được tinh chế trước khi các bước tiếp theo được thực hiện để tạo ra sản phẩm cuối (tức là hợp chất có công thức (V)). Nói cách khác, sự chuyển hóa axit pipecolic thành hợp chất có công thức (II), sự chuyển hóa hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (IV), và sự chuyển hóa hợp chất có công thức (IV) thành hợp chất có công thức (V) diễn ra trong cùng một hỗn hợp phản ứng mà không tách hoặc tinh chế hợp chất có công thức (II) hoặc hợp chất có công thức (IV). Sự tạo ra tại chỗ này có thể diễn ra, ví dụ, trong quy trình liên tục hoặc quy trình gián đoạn.

Mặc dù các phương pháp được mô tả ở đây là phương pháp tại chỗ để tạo ra hợp chất có công thức (V) từ axit pipecolic, sẽ nhận thấy rằng điều này là không nhất thiết để thu được hợp chất có công thức (V) và một

hoặc nhiều bước tách hoặc tinh chế có thể được thực hiện sau mỗi bước 1, 2 và 3 được mô tả ở đây để thu được hợp chất có công thức (V).

Sự chuyển hóa hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (IV) có thể đồng thời với hoặc theo sau sự chuyển hóa axit pipecolic thành hợp chất có công thức (II).

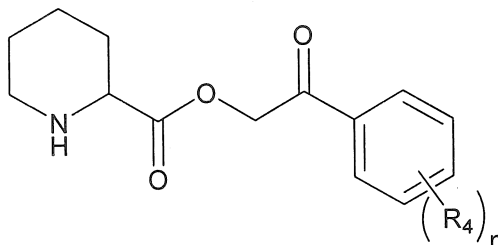
Sự chuyển hóa hợp chất có công thức (IV) thành hợp chất có công thức (V) có thể đồng thời với hoặc theo sau sự chuyển hóa hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (IV).

“Đồng thời với” nghĩa là các chất phản ứng đối với mỗi bước chuyển hóa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cùng một lúc sao cho các phản ứng chuyển hóa diễn ra trong hỗn hợp phản ứng cùng một lúc.

Thuật ngữ “theo sau” nghĩa là ít nhất một số chất phản ứng (ví dụ clorua axit có công thức (Ia), anhydrit axit có công thức (Ib), hợp chất có công thức (III) và/hoặc nguồn amoni) đối với bước tiếp theo của phản ứng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau khi bước phản ứng thứ nhất đã được hoàn thành một phần hoặc hoàn toàn. Ví dụ, hợp chất có công thức (III) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau khi chuyển hóa hoàn toàn hoặc không hoàn toàn axit pipecolic thành hợp chất có công thức (II). Ví dụ, nguồn amoni có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau khi chuyển hóa hoàn toàn hoặc không hoàn toàn hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (IV). Trong đó sự chuyển hóa trước là không hoàn toàn, sự bổ sung các chất phản ứng đối với bước tiếp theo có thể dẫn đến khoảng thời gian trong đó các phản ứng chuyển hóa diễn ra trong hỗn hợp phản ứng cùng một lúc. Tuy nhiên, trước tiên có một khoảng thời gian trong đó bước chuyển hóa trước diễn ra khi không có mặt bước chuyển hóa tiếp theo. Bước chuyển hóa tiếp theo diễn ra trong cùng một hỗn hợp phản ứng và sự tách hoặc tinh chế các hợp chất trung gian không diễn ra, do đó bước chuyển hóa tiếp theo là phản ứng tại chỗ theo sáng chế.

Theo cách khác, phương pháp tạo ra tại chỗ hợp chất có công thức (V) như được mô tả ở trên bao gồm:

- (a) phản ứng axit pipecolic với hợp chất có công thức (III) với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất có công thức (VI),



Công thức (VI)

- (b) phản ứng hợp chất có công thức (VI) với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (IV), và

- (c) phản ứng hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V),

trong đó cấu trúc của các hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (III), (IV) và (V) là như nêu trên.

Theo phương pháp khác này, bước phản ứng 3 với nguồn amoni tùy ý có thể được thực hiện trước phản ứng với clorua axit/anhydrit axit.

Tuy nhiên, đối với phương pháp khác, axit pipecolic phải được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ amin chọn lọc. Tiếp đó, nhóm bảo vệ cần được loại bỏ trước phản ứng tiếp theo với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib).

Phương pháp tại chỗ được mô tả ở đây diễn ra với sự có mặt của dung môi, trong đó dung môi là dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C, hoặc trong đó dung môi là nước, hoặc trong đó dung môi là hỗn hợp của dung môi hữu cơ và nước. Nói cách khác, tất cả các bước của phương pháp (bao gồm tất cả các bước 1, 2 và 3 được mô tả ở

đây) diễn ra với sự có mặt của dung môi, trong đó dung môi là dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C, hoặc trong đó dung môi là nước, hoặc trong đó dung môi là hỗn hợp của dung môi hữu cơ và nước. Bất ngờ và có lợi nếu đã thấy rằng sự lựa chọn nước hoặc dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C dưới dạng dung môi làm cho sự thay đổi dung môi đối với mỗi bước tiếp theo là không cần thiết và bởi vậy cho phép toàn bộ phương pháp được thực hiện trong một bình dưới dạng phương pháp tại chỗ. Sự lựa chọn nước hoặc dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C dưới dạng dung môi cũng có thể trợ giúp việc giảm đến mức tối thiểu sự tạo ra các tạp chất và các sản phẩm phụ. Theo các phương án nhất định, dung môi là dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C.

Theo các phương án nhất định, dung môi hữu cơ có điểm sôi bằng hoặc lớn hơn khoảng 60°C hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 70°C hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 80°C hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 90°C hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 100°C hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 110°C.

Theo các phương án nhất định, dung môi hữu cơ có điểm sôi bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 150°C hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 140°C hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 130°C hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 120°C.

Ví dụ, dung môi hữu cơ có thể có điểm sôi nằm trong khoảng từ 60°C đến 150°C hoặc khoảng từ 70°C đến 120°C hoặc khoảng từ 80°C đến 140°C hoặc khoảng từ 90°C đến 130°C hoặc khoảng từ 100°C đến 120°C.

Một hoặc nhiều bước của phương pháp tại chỗ được mô tả ở đây (ví dụ tất cả các bước 1, 2 và 3 được mô tả ở đây hoặc tất cả các bước của phương pháp) có thể diễn ra ở nhiệt độ mà nhỏ hơn điểm sôi của dung môi, ví dụ nhỏ hơn điểm sôi của dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C. Theo cách khác, một hoặc nhiều bước của phương

pháp tạo ra tại chỗ được mô tả ở đây (ví dụ tất cả các bước 1, 2 và 3 được mô tả ở đây hoặc tất cả các bước của phương pháp) có thể diễn ra trong điều kiện dưới hồi lưu. Điều này có thể ngăn không cho dung môi bị mất khỏi hỗn hợp phản ứng trong phương pháp do bay hơi.

Một hoặc nhiều bước của phương pháp tại chỗ được mô tả ở đây (ví dụ tất cả các bước 1, 2 và 3 được mô tả ở đây hoặc tất cả các bước của phương pháp) có thể diễn ra trong các ống đóng kín hoặc trong nồi hấp để ngăn không cho dung môi bị mất khỏi hỗn hợp phản ứng trong quá trình phản ứng. Điều này có thể, ví dụ, cho phép nhiệt độ cao hơn nhiệt độ sôi của dung môi cần được sử dụng. Do đó, dung môi có điểm sôi tương đối thấp (ví dụ MTBE) có thể được sử dụng.

Một hoặc nhiều bước của phương pháp tại chỗ được mô tả ở đây (ví dụ tất cả các bước 1, 2 và 3 được mô tả ở đây hoặc tất cả các bước của phương pháp) có thể diễn ra ở nhiệt độ mà nhỏ hơn nhiệt độ tại đó các chất phản ứng phân hủy. Nhiệt độ của mỗi bước của phương pháp có thể là giống hoặc khác nhau.

Ví dụ, có thể có lợi nếu lựa chọn dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) cho phép mỗi bước của phương pháp tại chỗ được thực hiện ở nhiệt độ mà tối đa hóa tốc độ phản ứng, nhưng đủ thấp để tránh phân hủy các chất phản ứng.

Dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C có thể là, ví dụ, dung môi phân cực hoặc dung môi không phân cực. Độ phân cực của dung môi có thể được đo bằng cách xác định hằng số điện môi của dung môi (hằng số điện môi tương đối) ở 0°C. Dung môi có hằng số điện môi nhỏ hơn 15 có thể được xem là dung môi không phân cực. Dung môi có hằng số điện môi bằng 15 hoặc lớn hơn có thể được xem là dung môi phân cực.

Dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C có thể, ví dụ, không trộn lẫn được với nước (*tức là không thể thực hiện đối với hỗn hợp của dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C để trộn với nước theo tất cả các tỷ lệ để tạo ra dung dịch đồng nhất*).

Dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C có thể, ví dụ, là dung môi thơm hoặc dung môi không thơm.

Dung môi thơm có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, và halogen như flo. Dung môi thơm có thể, ví dụ, bao gồm một hoặc nhiều nhóm dị thơm. Dung môi thơm có thể, ví dụ, là dung môi thơm chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro. Alkylbenzen là ví dụ về dung môi thơm chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro. Dung môi alkylbenzen cũng là ví dụ về dung môi không phân cực. Dung môi alkylbenzen chứa nhóm benzen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên vòng benzen được thế bằng nhóm alkyl. Mỗi nhóm alkyl có thể, ví dụ, độc lập chứa từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon, ví dụ từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, ví dụ 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon. Toluene và xylen là các ví dụ về dung môi alkylbenzen. Dung môi halobenzen (benzen có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen) như diclobenzen là các ví dụ về dung môi thơm.

Dung môi không thơm có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, và halogen như flo. Dung môi không thơm có thể, ví dụ, chứa một hoặc nhiều nhóm dị vòng không thơm. Metyltetrahydrofuran, ví dụ 2-metyltetrahydrofuran, là ví dụ về dung môi không thơm chứa nhóm dị vòng. Dung môi không thơm có thể, ví dụ, là ete. Ete metyl tert-butyl (MTBE) là một ví dụ về dung môi ete không thơm. Dung môi không thơm có thể, ví dụ, là dung môi không thơm chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro. Dung môi không thơm chỉ

chứa các nguyên tử cacbon và hydro có thể là, ví dụ, thẳng (ví dụ phân nhánh hoặc mạch thẳng) hoặc mạch vòng. Heptan là một ví dụ về dung môi không thơm mạch thẳng tuyến tính. Dung môi haloalkan (alkan có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen) như diclometan là các ví dụ về dung môi không thơm. Cụ thể, dung môi haloalkan có thể, ví dụ, được sử dụng nếu phương pháp được thực hiện trong ống đóng kín hoặc nồi hấp.

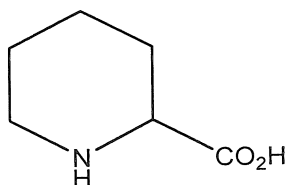
Theo các phương án nhất định, dung môi không thơm có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Cụ thể, dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C có thể là dung môi alkylbenzen. Ví dụ, dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C có thể là toluen.

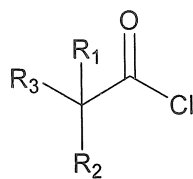
Bước 1 – Chuyển hóa axit pipecolic thành hợp chất có công thức (II)

Phương pháp tại chỗ được mô tả ở đây có thể bao gồm bước phản ứng axit pipecolic với (a-i) clorua axit có công thức (Ia) với sự có mặt của bazơ, hoặc (a-ii) anhydrit axit có công thức (Ib), tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (II). Ví dụ, phương pháp tại chỗ được mô tả ở đây có thể bao gồm bước phản ứng axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất có công thức (II).

Axit pipecolic có thể thu được theo cách thương mại. Axit này có cấu trúc hóa học sau:



Clorua axit có công thức (Ia) có cấu trúc hóa học sau,

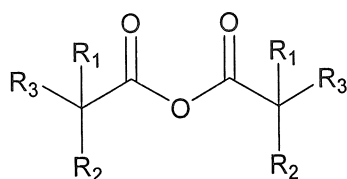


Công thức (Ia)

trong đó R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng tạo ra nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, N và F.

Clorua axit có công thức (Ia) có thể, ví dụ, thu được theo cách thương mại hoặc có thể, ví dụ, được tạo ra bởi nhiều đường tổng hợp như bằng cách phản ứng axit carboxylic với thionyl clorua (SOCl_2), oxalyl clorua (COCl_2), phospho triclорua (PCl_3) hoặc phospho pentaclorua (PCl_5), hoặc bằng cách phản ứng axit thiolactic với dimetylsulfat tiếp theo là clo hóa, ví dụ bằng thionyl clorua (SOCl_2).

Anhydrit axit có công thức (Ib) có cấu trúc hóa học sau,



Công thức (Ib)

trong đó R_1 , R_2 và R_3 là như được xác định đối với clorua axit có công thức (Ia).

Anhydrit axit có thể, ví dụ, thu được theo cách thương mại hoặc có thể, ví dụ, được tạo ra bởi nhiều đường tổng hợp như bằng cách phản ứng clorua axit có công thức (Ia) với axit carboxylic tương ứng, hoặc sau đó với anhydrit axetic.

Thuật ngữ “nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, N và F” đề cập đến nhóm chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro và tùy ý nguyên tử oxy, lưu huỳnh, nitơ và flo. Số tối đa của tổng nguyên tử oxy, lưu huỳnh, nitơ và flo là ba.

R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng có thể, ví dụ, tạo ra nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và F. R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng có thể, ví dụ, tạo ra nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại mà là S.

R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng có thể, ví dụ, tạo ra nhóm hydrocacbon không chứa nguyên tử khác loại (tức là tạo ra nhóm hydrocacbon chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro).

R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng có thể, ví dụ, tạo ra nhóm hydrocacbon chứa các nguyên tử cacbon và hydro với một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, N và F. R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng có thể, ví dụ, tạo ra nhóm hydrocacbon chứa các nguyên tử cacbon và hydro với một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và F.

Nguyên tử cacbon với đó R_1 , R_2 và R_3 được gắn có thể, ví dụ, là tâm không đối xứng. Theo các phương án nhất định, nguyên tử cacbon mà R_1 , R_2 và R_3 được gắn với đó là tâm không đối xứng và tính không đối xứng gương vẫn không thay đổi suốt quá trình phản ứng.

“Nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, N và F” có thể, ví dụ, chứa từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon. Ví dụ, “nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, N và F” có thể chứa từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon. Ví dụ, “nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, N và F” có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15 nguyên tử cacbon.

R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng có thể, ví dụ, tạo ra nhóm hydrocacbon được chọn từ 3-thiabut-2-yl, 2-metyl-3-thiabut-2-yl, 3-thiapent-2-yl, 4-thiapent-2-yl, 2-thiaprop-1-yl, 2-metyl-3-

thiapent-2-yl, 3-oxo-3-thiabut-2-yl, 3-oxo-2-metyl-3-thiabut-2-yl, 3-oxo-3-thiapent-2-yl, 4-oxo-4-thiapent-2-yl, 2-oxo-2-thiapro-1-yl, 3-oxo-2-metyl-3-thiapent-2-yl, but-2-yl, pent-2-yl, but-3-en-2-yl, pent-3-en-2-yl, but-2-en-2-yl, pent-2-en-2-yl, but-1-en-2-yl, pent-1-en-2-yl, 2-metylbut-2-yl, 2-methylpent-2-yl, 2-metylbut-3-en-2-yl, 3-metylbut-2-yl, 3-metylbut-3-en-2-yl, 3-metylbut-2-en-2-yl, 2,3-dimetylbut-2-yl, 2,3-dimethylpent-2-yl, 2,3-dimetylbut-3-en-2-yl, 2,3-dimethylpent-3-en-2-yl, 2-methylpent-3-en-2-yl, prop-2-yl, prop-1-yl, etyl, xyclopropyl, 1,1-dimetylxcycloprop-2-yl, 1-metylxcycloprop-2-yl, 1-metylxcycloprop-1-yl, 3-thiahex-5-en-2-yl, 2-metyl-3-thiahex-5-en-2-yl, 1-mercaptoet-1-yl, 2-mercaptoprop-2-yl, 3,3,3-trifloprop-2-yl, 2-metyl-3,3,3-trifloprop-2-yl, 1-(2-furyl)et-1-yl, 1-(5-metylfur-2-yl)et-1-yl, 2-(2-furyl)prop-2-yl, 1-(3-furyl)et-1-yl, 1-(5-metylfur-3-yl)et-1-yl, 2-(3-furyl)prop-2-yl, 1-(2-tetrahydrofuryl)et-1-yl, 2-(2-tetrahydrofuryl)prop-2-yl, 1-(3-tetrahydrofuryl)et-1-yl, 2-(3-tetrahydrofuryl)prop-2-yl, 1-xyclopropylet-1-yl, 2-xyclopropylprop-2-yl, 1-xyclobutylet-1-yl, 2-xyclobutylprop-2-yl, xyclobutyl, xyclopentyl, pent-2-en-3-yl, 1-metoxyp-1-yl, 1-metoxyet-1-yl, 1,1,1-triflobut-3-yl, 3-thiaxyclobut-1-yl, 1-(N-metyl-amino)et-1-yl, và 1-(N,N-dimetyl-amino)et-1-yl.

Mỗi R_1 , R_2 và R_3 có thể, ví dụ, độc lập được chọn từ hydro, alkyl (bao gồm nhóm alkyl thẳng (mạch thẳng và mạch nhánh) và nhóm xycloalkyl), alkenyl, alkoxy, alkyl-C(O)-, alkyl-S-, alkyl-S-alkyl (ví dụ alkyl-S-CH₂-), alkenyl-S-, alkyl-S(O)-, alkyl-S(O)₂-, alkenyl-S(O)-, alkenyl-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, furyl (ví dụ 2-furyl hoặc 3-furyl) tùy ý được thế bằng alkyl (ví dụ furyl tùy ý được thế bằng metyl) và flo-alkyl.

Mỗi R_1 , R_2 và R_3 có thể, ví dụ, độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl thẳng, C₃-C₄-xycloalkyl, C₂-C₅ alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, C₁-C₃-alkoxy, C₁-C₄-alkyl-C(O)-, C₁-C₄-alkyl-S-, C₁-C₄-

alkyl-S-C₁-C₄-alkyl (ví dụ C₁-C₄-alkyl-S-CH₂-), C₁-C₄-alkenyl-S, C₁-C₄-alkyl-S(O)-, C₁-C₄-alkyl-S(O)₂-, C₁-C₄-alkenyl-S(O)-, C₁-C₄-alkenyl-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, furyl (ví dụ 2-furyl hoặc 3-furyl) tùy ý được thế bằng C₁-C₄-alkyl (ví dụ furyl tùy ý được thế bằng metyl) và C₁-C₆-flo-alkyl (ví dụ diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc difloetyl).

R₁ có thể, ví dụ, được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl. Ví dụ, R₁ có thể được chọn từ hydro và metyl.

R₂ có thể, ví dụ, được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, và C₂-C₅-alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi. Ví dụ, R₂ có thể được chọn từ hydro, C₁-C₂-alkyl, và C₂-C₃-alkenyl. Ví dụ, R₂ có thể là metyl.

R₃ có thể, ví dụ, được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₂-C₅ alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₄-alkyl-C(O)-, C₁-C₄-alkyl-S-, C₁-C₄-alkyl-SCH₂-, C₁-C₄-alkenyl-S-, C₁-C₄-alkyl-S(O)-, C₁-C₄-alkyl-S(O)₂-, C₁-C₄-alkenyl-S(O)-, C₁-C₄-alkenyl-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, xyclopropyl, xyclobutyl, furyl (ví dụ 2-furyl hoặc 3-furyl) tùy ý được thế bằng metyl, và C₁-C₆-flo-alkyl (ví dụ diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc difloetyl). Ví dụ, R₃ có thể được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₂-C₅ alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, và C₁-C₄-alkyl-S-. Ví dụ, R₃ có thể được chọn từ C₁-C₂ alkyl, C₂-C₃ alkenyl chứa một liên kết đôi, và C₁-C₂-alkyl-S-. Ví dụ, R₃ có thể được chọn từ etyl, etenyl, và -SCH₃.

Ví dụ, R₁ có thể được chọn từ hydro và C₁-C₄-alkyl, R₂ có thể được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, và C₂-C₅-alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, và R₃ có thể được chọn từ C₁-C₄ alkyl, C₂-C₅ alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₄-alkyl-C(O)-, C₁-C₄-alkyl-S-, C₁-C₄-alkyl-SCH₂-, C₁-C₄-alkenyl-S-, C₁-C₄-alkyl-S(O)-, C₁-C₄-alkyl-S(O)₂-, C₁-C₄-alkenyl-S(O)-, C₁-C₄-alkenyl-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, xyclopropyl, xyclobutyl, furyl (ví dụ 2-furyl hoặc 3-furyl) tùy ý được thế bằng metyl, và

C_1 - C_6 -flo-alkyl (ví dụ diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc difloetyl).

Ví dụ, R_1 có thể được chọn từ hydro và metyl, R_2 có thể được chọn từ hydro, C_1 - C_2 -alkyl, và C_2 - C_3 -alkenyl, và R_3 có thể được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_4 -alkyl- $C(O)-$, C_1 - C_4 -alkyl-S-, C_1 - C_4 -alkyl-SCH₂-, C_1 - C_4 -alkenyl-S-, C_1 - C_4 -alkyl-S(O)-, C_1 - C_4 -alkyl-S(O)₂-, C_1 - C_4 -alkenyl-S(O)-, C_1 - C_4 -alkenyl-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, xyclopropyl, xyclobutyl, furyl (ví dụ 2-furyl hoặc 3-furyl) tùy ý được thế bằng metyl, và C_1 - C_6 -flo-alkyl (ví dụ diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc difloetyl).

Ví dụ, R_1 có thể được chọn từ hydro và metyl, R_2 có thể là C_1 - C_2 -alkyl và R_3 có thể được chọn từ C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, và C_1 - C_4 -alkyl-S-.

Ví dụ, R_1 có thể được chọn từ hydro và metyl, R_2 có thể là metyl, và R_3 có thể là etyl, etenyl hoặc -SCH₃,

Clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) có thể, ví dụ, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nguyên chất hoặc dưới dạng dung dịch trong dung môi, ví dụ dưới dạng dung dịch trong dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C.

Hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nguyên chất hoặc dưới dạng dung dịch trong dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C). Điều này có thể, ví dụ, trợ giúp việc giảm tiếp xúc với các hợp chất kích thích.

Tốt hơn nếu phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) có thể diễn ra với sự có mặt của bazơ. Bazơ loại proton axit carboxylic của axit pipecolic. Do đó, bazơ bất kỳ thích hợp để loại proton axit pipecolic có thể được sử dụng. Bazơ có thể, ví dụ, là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ.

Ví dụ về bazơ vô cơ bao gồm kim loại phosphat, kim loại hydroxit, kim loại cacbonat, kim loại bicacbonat và các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về bazơ hữu cơ bao gồm alkylamin như tributylamin và alkanolamin như trietanolamin, và các hỗn hợp của chúng.

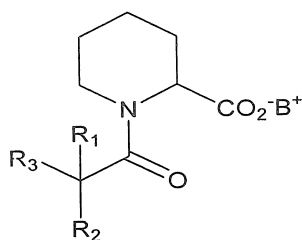
Bazơ có thể, ví dụ, là kim loại phosphat, kim loại hydroxit, kim loại cacbonat, kim loại bicacbonat hoặc hỗn hợp của chúng. Kim loại có thể, ví dụ, là kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. B^+ có công thức (II) có thể, ví dụ, là cation kim loại của kim loại phosphat, kim loại hydroxit hoặc kim loại cacbonat.

Cụ thể, bazơ có thể là kim loại hydroxit, ví dụ được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit.

Hơn nữa, bazơ cũng có thể trung hòa axit bất kỳ được tạo ra do phản ứng của axit pipecolic với hợp chất có công thức (Ia), hoặc (Ib), ví dụ bazơ có thể trung hòa HCl được tạo ra do phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia). Do đó, ít nhất khoảng hai đương lượng của bazơ với clorua axit có công thức (Ia) có thể được sử dụng (một đương lượng để loại proton axit pipecolic và một đương lượng để trung hòa axit được tạo ra (ví dụ HCl được tạo ra khi axit pipecolic được phản ứng với clorua axit có công thức (Ia)). Ví dụ khoảng từ hai đương lượng đến bốn đương lượng hoặc khoảng từ hai đương lượng đến ba đương lượng của bazơ với clorua axit có công thức (Ia) có thể được sử dụng.

Ít nhất khoảng một đương lượng của clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) với axit pipecolic có thể, ví dụ, được sử dụng.

Hợp chất có công thức (II) có cấu trúc hóa học sau:



Công thức (II)

trong đó R_1 , R_2 và R_3 là như được xác định đối với clorua axit có công thức (Ia) và anhydrit axit có công thức (Ib), và B^+ là cation được cấp bởi bazơ. Ví dụ, B^+ có thể là Na^+ hoặc K^+ khi natri hydroxit hoặc kali hydroxit lần lượt được sử dụng dưới dạng bazơ.

Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) có thể, ví dụ, diễn ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha. Cụ thể, phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể diễn ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha khi dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) là dung môi không phân cực, hoặc khi dung môi là hỗn hợp của dung môi hữu cơ và nước. Việc sử dụng chất xúc tác chuyển pha có thể, ví dụ, tác động để tăng hiệu suất của phản ứng và/hoặc giảm sự thủy phân clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib).

“Chất xúc tác chuyển pha” đề cập đến chất mà tạo điều kiện thuận lợi cho sự di chuyển chất từ pha này thành pha khác. Chất xúc tác chuyển pha có thể, ví dụ, tác động để tạo điều kiện thuận lợi cho sự di chuyển clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) vào pha nước trong đó nó phản ứng với axit pipecolic, cụ thể là trong đó dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) là dung môi không phân cực.

Các dung môi hoặc bazơ nhất định sử dụng trong phản ứng tại chỗ có thể, ví dụ, cũng tác dụng dưới dạng chất xúc tác chuyển pha. Ví dụ,

dung môi tan trong nước một phần như metyl-tetrahydrofuran (Me-THF) có thể tác dụng dưới dạng chất xúc tác chuyển pha. Kim loại phosphat hoặc kim loại cacbonat có thể, ví dụ, tác dụng dưới dạng chất xúc tác chuyển pha. Trong đó dung môi hoặc bazơ sử dụng trong phản ứng tại chỗ tác dụng dưới dạng chất xúc tác chuyển pha, có thể là không cần thiết để sử dụng chất xúc tác chuyển pha bổ sung. Do đó, trong đó kim loại phosphat hoặc kim loại cacbonat được sử dụng làm bazơ, ít có thể không nhất thiết sử dụng chất xúc tác chuyển pha bổ sung.

Chất xúc tác chuyển pha có thể, ví dụ, là kim loại halogenua (ví dụ kali iodua hoặc natri iodua).

Chất xúc tác chuyển pha có thể, ví dụ, muối amoni thế bốn lần (NR_4^+ trong đó R là nhóm alkyl hoặc aryl) hoặc muối phosphoni hữu cơ (PR_4^+ trong đó R là hydro, alkyl, aryl hoặc halogenua).

Ví dụ về muối amoni thế bốn lần mà có thể được sử dụng dưới dạng chất xúc tác chuyển pha bao gồm các muối benzyltriethylamoni (ví dụ benzyltriethylamoni clorua), các muối metyl-tricaprylamoni (ví dụ metyltricaprylamoni clorua), các muối metyltributylamoni (ví dụ metyltributylamoni clorua), các muối metyltrioctylamoni (ví dụ metyltrioctylamoni clorua), và các muối tetra-*n*-butylamoni. Ví dụ về muối phosphoni mà có thể được sử dụng dưới dạng chất xúc tác chuyển pha là muối hexadexyltributyl phosphoni (ví dụ hexadexyltributylphosphoni bromua).

Ví dụ, chất xúc tác chuyển pha có thể là muối tetra-*n*-butylamoni, ví dụ tetra-*n*-butylamoni halogenua, ví dụ tetra-*n*-butylamoni bromua (TBAB).

Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể diễn ra ở độ pH thích hợp bất kỳ, ví dụ độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến

15,0 hoặc khoảng từ 8,0 đến 14,0 hoặc khoảng từ 9,0 đến 14,0 hoặc khoảng từ 10,0 đến 15,0.

Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra ở độ pH ít nhất khoảng 12,5. Ví dụ, phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) có thể diễn ra ở độ pH ít nhất khoảng 13,0. Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra ở độ pH lên đến 14,5. Ví dụ, phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra ở độ pH lên đến 14,0 hoặc lên đến 13,5. Ví dụ, phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra ở độ pH nằm trong khoảng từ 12,5 đến 14,5 hoặc khoảng từ 12,5 đến 13,5. Độ pH của hỗn hợp phản ứng có thể, ví dụ, được duy trì suốt quá trình phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II). Độ pH của hỗn hợp phản ứng có thể, ví dụ, được duy trì bằng cách kiểm soát thời gian và lượng bazơ được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Điều này có thể, ví dụ, bao gồm việc theo dõi liên tục độ pH của hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng điện cực đo độ pH. Việc kiểm soát độ pH của hỗn hợp phản ứng trong phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) có thể, ví dụ, giúp giảm đến mức tối thiểu sự thủy phân của clorua axit hoặc anhydrit axit.

Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra ở nhiệt độ ít nhất khoảng -10°C . Ví dụ, phản ứng của axit

pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể diễn ra ở nhiệt độ ít nhất khoảng -5°C hoặc ít nhất khoảng 0°C . Ví dụ, phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể diễn ra ở nhiệt độ lên đến 40°C hoặc lên đến 35°C hoặc lên đến 30°C hoặc lên đến 25°C hoặc lên đến 20°C hoặc lên đến 15°C hoặc lên đến 10°C . Ví dụ, phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C hoặc khoảng từ -5°C đến 30°C hoặc khoảng từ 0°C đến 20°C hoặc khoảng từ 0°C đến 15°C hoặc khoảng từ 0°C đến 5°C .

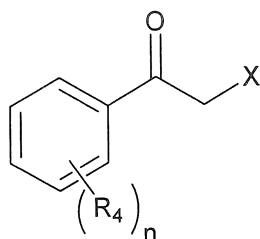
Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ tại đó axit pipecolic và/hoặc clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) phân hủy.

Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 30 giây đến 5 giờ. Ví dụ, phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 30 giây đến 1 giờ hoặc khoảng từ 1 phút đến 30 phút hoặc khoảng từ 1 phút đến 15 phút hoặc khoảng từ 1 phút đến 5 phút. Phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) có thể, ví dụ, diễn ra đến khi phản ứng hoàn thành.

Bước 2 – Chuyển hóa hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (IV)

Phương pháp tạo ra tại chỗ được mô tả ở đây có thể còn bao gồm bước phản ứng hợp chất có công thức (II) như được mô tả ở đây với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV).

Hợp chất có công thức (III) có cấu trúc hóa học sau:



Công thức (III),

trong đó nhóm phenyl của hợp chất có công thức (III) được thế bằng n nhóm thế R_4 , trong đó n là không, một, hai, ba, bốn hoặc năm,

mỗi nhóm thế R_4 (nếu có mặt) độc lập được chọn từ halogen (ví dụ F, Cl hoặc Br), xyano ($C\equiv N$), nitro ($-NO_2$), C_1 - C_6 -alkyl thẳng (mạch thẳng hoặc phân nhánh) tùy ý chứa lên đến 5 nguyên tử halogen (ví dụ lên đến 5 nguyên tử F) (ví dụ CH_3 , CF_3 hoặc CHF_2), C_2 - C_6 -alkenyl (ví dụ chứa một hoặc hai liên kết đôi) (ví dụ $-CH=CH_2$), C_1 - C_6 -alkoxy tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ lên đến 3 nguyên tử F) (ví dụ $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$), C_1 - C_3 -alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl (ví dụ 2-metoxi-etyl), và C_3 - C_7 -xycloalkyl (ví dụ xyclopropyl hoặc xyclobutyl), và X là halogen.

Hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, thu được theo cách thương mại hoặc có thể, ví dụ, được tạo ra bởi sự axyl hóa Friedel-Crafts đối với benzen hoặc benzen được thế bằng cách sử dụng cloroaxetyl clorua với chất xúc tác nhôm clorua, hoặc bằng cách clo hóa axetophenon tương ứng với sulfuryl clorua (SO_2Cl_2) hoặc 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin hoặc N-closucxinimit.

Ví dụ, R_4 có thể là C_1 - C_6 -alkyl thẳng (mạch thẳng hoặc phân nhánh) tùy ý chứa lên đến 5 nguyên tử halogen (ví dụ lên đến 5 nguyên tử F) (ví dụ CH_3 , CF_3 hoặc CHF_2). Ví dụ, R_4 có thể là metyl.

Ví dụ, nhóm phenyl của hợp chất có công thức (III) có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế R_4 . Ví dụ, nhóm phenyl của hợp chất có công thức (III) có thể được thế bằng một nhóm thế R_4 mà là metyl.

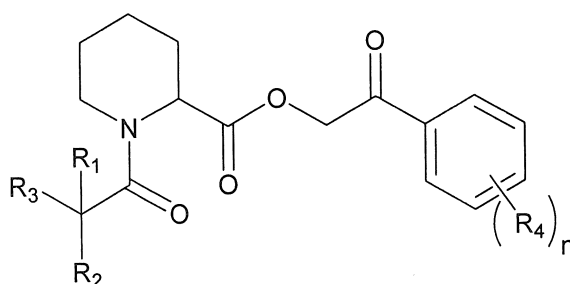
Ví dụ, nhóm phenyl của hợp chất có công thức (III) có thể được thế bằng năm nhóm thế R_4 . Ví dụ, nhóm phenyl của hợp chất có công thức (III) có thể được thế bằng năm R_4 nhóm thế, tất cả chúng là metyl.

Ví dụ, X có thể là clo, brom hoặc iot. Ví dụ, X có thể là clo.

Hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nguyên chất hoặc dưới dạng dung dịch trong dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C). Điều này có thể, ví dụ, trợ giúp việc duy trì hỗn hợp có thể khuấy suốt quá trình phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV). Việc sử dụng có thể, ví dụ, trợ giúp sự giảm tiếp xúc với các hợp chất kích thích.

Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C , ví dụ khoảng từ 60°C đến 150°C , ví dụ khoảng từ 80°C đến 130°C , ví dụ khoảng từ 90°C đến 120°C , ví dụ khoảng từ 100°C đến 110°C .

Hợp chất có công thức (IV) có cấu trúc hóa học sau:



Công thức (IV),

trong đó R_1 , R_2 và R_3 là như được xác định ở đây đối với hợp chất có công thức (Ia), (Ib) và (II), và R_4 và n là như được xác định ở đây đối với hợp chất có công thức (III).

Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) có thể, ví dụ, diễn ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha. Cụ thể, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) có thể diễn ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha khi dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) là dung môi không phân cực.

Chất xúc tác chuyển pha có thể đã có mặt trong hỗn hợp phản ứng trong đó phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II) diễn ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha. Do đó, có thể không nhất thiết bổ sung thêm chất xúc tác chuyển pha vào hỗn hợp phản ứng đối với phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV).

Chất xúc tác chuyển pha có thể, ví dụ, tạo điều kiện thuận lợi cho sự di chuyển hợp chất có công thức (III) vào pha nước trong đó hợp chất này phản ứng với hợp chất có công thức (II) để tạo ra hợp chất có công thức (IV). Tiếp đó, hợp chất có công thức (IV) có thể có thể di chuyển vào lớp hữu cơ (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C).

Chất xúc tác chuyển pha có thể, ví dụ, là như được xác định đối với bước 1 ở đây. Ví dụ, chất xúc tác chuyển pha có thể là muối amoni như tetra-*n*-butylamoni bromua (TBAB).

Có thể, ví dụ, không nhất thiết bổ sung bazơ khác bất kỳ vào hỗn hợp phản ứng trong phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV). Điều này có thể, ví dụ, là vì axit carboxylic của hợp chất có công thức (II) đã được loại proton.

Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ và áp suất để thu được dòng hồi lưu của hỗn hợp phản ứng. Nhiệt độ hồi lưu của hỗn hợp phản ứng có thể, ví dụ, khác với (ví dụ thấp hơn) nhiệt độ hồi lưu của dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) do sự có mặt của các thành phần khác trong hỗn hợp như nước, mà có thể, ví dụ, dẫn đến sự tạo ra hỗn hợp đẳng phí.

Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ tại đó hợp chất có công thức (II) và/hoặc hợp chất có công thức (III) phân hủy.

Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể được thực hiện ở nhiệt độ bằng hoặc lớn hơn khoảng 50°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 60°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 70°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 80°C.

Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể được thực hiện ở nhiệt độ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 160°C, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 150°C, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 140°C, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 130°C, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 120°C, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 110°C, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 100°C.

Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C, ví dụ khoảng từ 60°C đến 120°C, ví dụ khoảng từ 70°C đến 100°C.

Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, được thực hiện ở độ pH thích hợp bất kỳ miễn là axit carboxylic được loại proton, ví dụ độ pH bằng hoặc lớn hơn khoảng 7,0 hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 8,0 hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 9,0 hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng 10,0.

Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, được thực hiện ở độ pH bằng hoặc lớn hơn khoảng 12,0, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 12,5. Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể, ví dụ, được thực hiện ở độ pH bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 14,0, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 13,5. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) có thể được thực hiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 12,0 đến 14,0 hoặc khoảng từ 12,5 đến 13,5.

Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) có thể, ví dụ, diễn ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 30 giây đến 5 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) có thể diễn ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 30 giây đến 1 giờ hoặc khoảng từ 1 phút đến 30 phút hoặc khoảng từ 1 phút đến 15 phút hoặc khoảng từ 1 phút đến 5 phút. Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) có thể, ví dụ, diễn ra đến khi phản ứng hoàn thành. Điều này có thể, ví dụ, được xác định bằng phân tích sắc ký khí.

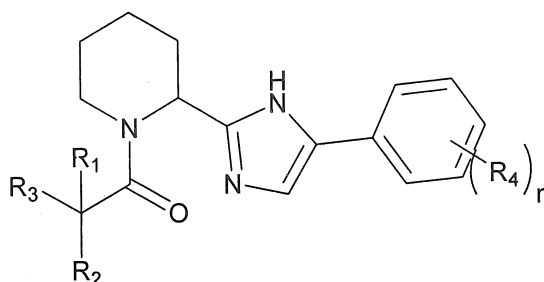
Trong trường hợp mà dung môi hữu cơ được sử dụng, nước có thể, ví dụ, được loại ra khỏi hỗn hợp phản ứng sau phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) và trước phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V). Một ưu điểm của việc loại bỏ nước là tăng nhiệt độ phản ứng mà tăng tốc phản ứng. Ví dụ, nước có thể được loại ra khỏi hỗn hợp phản ứng sau khi phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) hoàn thành và trước phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V). Nước có thể, ví dụ, được

loại bỏ bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, nước có thể được loại bỏ bằng cách chưng cất. Sản phẩm của phản ứng (hợp chất có công thức (IV)) có thể vẫn trong lớp hữu cơ (ví dụ chứa dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C). Có lợi nếu điều này có thể, ví dụ, cho phép bước 3 được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn, ví dụ bằng cách thực hiện sự hồi lưu ở nhiệt độ cao hơn.

Bước 3 – Chuyển hóa hợp chất có công thức (IV) thành hợp chất có công thức (V)

Phương pháp tại chỗ được mô tả ở đây còn bao gồm bước phản ứng hợp chất có công thức (IV) như được mô tả ở đây với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V).

Hợp chất có công thức (V) có cấu trúc hóa học sau:



Công thức (V),

trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 và n là như được xác định đối với các hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (II), (III), và (IV) ở đây.

Hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, là 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on (bao gồm (2S)-2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on, hoặc hỗn hợp raxemic), 2-(metylthio)-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on, 2-metyl-2-(metylthio)-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on, hoặc 2,2-dimetyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)but-3-en-1-on.

Nguồn amoni có thể, ví dụ, là nguồn amoni bất kỳ thích hợp để chuyển hóa hợp chất có công thức (IV) thành hợp chất có công thức (V).

Nguồn amoni có thể, ví dụ, là amoni carboxylat như amoni axetat hoặc amoni format. Nguồn amoni có thể, ví dụ, là hỗn hợp của amoniac và axit carboxylic (RCO_2H trong đó R là hydro hoặc nhóm alkyl). Ví dụ, nguồn amoni có thể là amoni axetat hoặc hỗn hợp của amoniac và axit axetic.

Nguồn amoni thích hợp như amoni axetat là có bán trên thị trường.

Nguồn amoni có thể, ví dụ, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng dưới dạng dung dịch trong nước. Dung dịch có thể, ví dụ, được gia nhiệt trước khi bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để giữ nguồn amoni hòa tan ở nồng độ cao. Việc bổ sung nguồn amoni trong dung dịch với nước có thể, ví dụ, giúp ngăn chặn sự tích tụ nguồn amoni không được phản ứng.

Bằng hoặc nhỏ hơn khoảng năm đương lượng của nguồn amoni với hợp chất có công thức (IV) có thể, ví dụ, được sử dụng. Ví dụ, bằng hoặc nhỏ hơn khoảng bốn đương lượng hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng ba đương lượng của nguồn amoni với hợp chất có công thức (IV) có thể được sử dụng. Ví dụ, bằng hoặc lớn hơn khoảng một đương lượng hoặc bằng hoặc lớn hơn khoảng hai đương lượng của nguồn amoni với hợp chất có công thức (IV) có thể được sử dụng.

Nguồn amoni có thể, ví dụ, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong dung dịch nước hoặc có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở dạng tự nhiên của nó (tức là không trong dung dịch), ví dụ dưới dạng rắn. Theo các phương án nhất định, nguồn amoni có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở dạng tự nhiên của nó, ví dụ dưới dạng rắn, mà có thể, ví dụ, có lợi bởi vì nó giảm đến mức tối thiểu lượng nước mà được đưa vào phản ứng.

Nguồn amoni có thể, ví dụ, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng theo từng phần (tức là theo các mẻ riêng biệt trái với tất cả trong một). Điều này có thể, ví dụ, trợ giúp việc làm cho phản ứng hiệu quả hơn, ví dụ vì tỷ lệ của nước trong hỗn hợp phản ứng do sự có mặt của nước trong dung dịch của nguồn amoni được giảm đến mức tối thiểu. Ví dụ, nguồn amoni có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong ít nhất hai hoặc ba hoặc bốn phần. Ví dụ, trong đó nguồn amoni được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, có thể được bổ sung trong ít nhất hai hoặc ít nhất ba phần, ví dụ từ hai đến sáu phần hoặc từ ba đến sáu phần hoặc từ hai đến bốn phần hoặc từ ba đến bốn phần. Ví dụ, trong đó nguồn amoni được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong dung dịch nước, có thể được bổ sung theo kiểu nhỏ giọt.

Phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ và áp suất để thu được sự hồi lưu của hỗn hợp phản ứng. Nhiệt độ hồi lưu của hỗn hợp phản ứng có thể, ví dụ, là khác với (ví dụ thấp hơn) nhiệt độ hồi lưu của dung môi (ví dụ dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) do sự có mặt của các thành phần khác trong hỗn hợp như nước, mà có thể, ví dụ, dẫn đến sự tạo ra hỗn hợp đẳng phí.

Phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ tại đó hợp chất có công thức (IV) và/hoặc nguồn amoni phân hủy.

Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể được thực hiện ở nhiệt độ bằng hoặc lớn hơn khoảng 50°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 60°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 70°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 80°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 90°C, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 100°C.

Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể được thực hiện ở nhiệt độ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 160°C , ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 150°C , ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 140°C , ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 130°C , ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 120°C , ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 110°C .

Phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, được thực hiện ở độ pH bằng hoặc lớn hơn khoảng 1,0, ví dụ bằng hoặc lớn hơn khoảng 2,0. Phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, được thực hiện ở độ pH bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 14,0, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 12,0 hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 10,0 hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 8,0 hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 7,0 hoặc bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 6,0. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể được thực hiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 1,0 đến 14,0 hoặc khoảng từ 1,0 đến 8,0 hoặc khoảng từ 1,0 đến 7,0 hoặc khoảng từ 2,0 đến 6,0. Điều này có thể, ví dụ, là do sự tích tụ của axit (ví dụ axit axetic) được tạo ra trong bước 3 của phản ứng.

Phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, diễn ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 30 phút đến 10 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể diễn ra trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 8 giờ hoặc khoảng từ 2 giờ đến 7 giờ. Phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, diễn ra đến khi phản ứng hoàn thành. Điều này có thể, ví dụ, được xác định bằng phân tích sắc ký khí.

Trong trường hợp mà dung môi hữu cơ được sử dụng, nước có thể, ví dụ, được loại ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V). Ví dụ, nước có thể được loại bỏ liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V). Nước có thể, ví dụ, được loại bỏ bằng cách sử dụng bộ tách nước Dean-Stark. Sản phẩm của phản ứng (hợp chất có công thức (V)) có thể còn lại trong lớp hữu cơ (ví dụ chứa dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C).

Các bước khác

Phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, được nối tiếp bởi việc trung hòa lớp chứa hợp chất có công thức (V) (ví dụ lớp hữu cơ mà có thể chứa dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) và/hoặc bằng cách rửa bằng nước. Việc rửa bằng nước có thể, ví dụ, diễn ra sau khi lớp chứa hợp chất có công thức (V) (ví dụ lớp hữu cơ) được trung hòa.

Hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, được tách (ví dụ được tách khỏi lớp hữu cơ mà có thể chứa dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C) bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ bằng cách kết tinh. Ví dụ, hợp chất có công thức (V) có thể được kết tinh trực tiếp từ dung môi (ví dụ, toluen, hoặc Me-THF), mà có thể được sử dụng dưới dạng dung môi suốt quá trình tổng hợp, bởi vậy tạo ra ưu điểm không cần thay đổi dung môi suốt toàn bộ quá trình tổng hợp và các bước kết tinh. hoặc hợp chất có công thức (V) có thể được kết tinh bằng cách thay đổi dung môi. Tiếp đó, hợp chất có công thức (V) có thể được cho qua các bước tinh chế khác nữa.

Phụ thuộc vào dung môi dùng cho phản ứng, sự thay đổi dung môi có thể là có lợi để thu được chất lượng tinh khiết theo khurú giác và/hoặc

tốc độ thu hồi hợp chất có công thức (V) cao hơn. Các dung môi thích hợp để kết tinh có thể được chọn từ nhưng không chỉ giới hạn ở etyl axetat, butyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, metyl isobutyl keton, và isopropanol, và các hỗn hợp như heptan/isopropanol; heptan/etanol, hoặc ete metyl tert-butyl/etyl axetat.

Sử dụng các hợp chất có công thức (V)

Còn được đề xuất ở đây là các hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, thu được bởi hoặc có thể thu được bởi các phương pháp được mô tả ở đây.

Các hợp chất có công thức (V) có thể, ví dụ, được sử dụng trong chế phẩm hương liệu. Cụ thể, các hợp chất có công thức (V) có thể được sử dụng dưới dạng chất làm mát trong chế phẩm hương liệu.

Do đó, cũng được đề xuất ở đây là chế phẩm hương liệu chứa hợp chất có công thức (V) như được mô tả ở đây.

Chế phẩm hương liệu được mô tả ở đây có thể, ví dụ, được kết hợp trong sản phẩm tiêu dùng bất kỳ mà tiếp xúc với màng nhầy. Ví dụ, sản phẩm tiêu dùng có thể là thực phẩm, đồ uống, kẹo cao su, sản phẩm thuốc lá sợi, sản phẩm thay thế thuốc lá sợi, sản phẩm chăm sóc răng, sản phẩm chăm sóc cá nhân (bao gồm sản phẩm chăm sóc môi), hoặc sản phẩm chăm sóc sức khỏe sinh sản và sản phẩm vệ sinh.

Do đó, ở đây cũng đề xuất sản phẩm tiêu dùng chứa chế phẩm hương liệu như được mô tả ở đây.

Phương pháp được mô tả thêm dưới đây dựa vào các ví dụ không giới hạn sau mà mô tả các phương án cụ thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Phương pháp một bình để điều chế 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on (hợp chất có công thức (V))

Bình phản ứng 10 l được phun rửa bằng nitơ và được nạp ở nhiệt độ phòng với axit pipecolic (axit DL-pipecolinic, Xiamen Synress Import và Export Co., Ltd, (800 g, 6,2 mol)) và tetrabutylamoni bromua (100 g, 0,3 mol). Nước (1630 g), toluen (1127 g) và natri hydroxit (32%, 1664 g, 13,3 mol) được bổ sung liên tiếp vào dung dịch đã khuấy (102 vòng/phút). Tốc độ khuấy được gia tăng (186 vòng/phút) và hỗn hợp được làm nguội đến 5°C (T_j: -15°C). 2-Metylbutanoyl clorua (747 g, 6,2 mol) được bổ sung nhỏ giọt qua khoảng thời gian 2 giờ, giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 3°C đến 5°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong một giờ trước khi nhiệt độ được nâng đến 45°C và 2-clo-1-(p-tolyl)etan-1-on rắn (1077 g, 6,3 mol) được bổ sung theo từng phần trong 15 phút. Tiếp đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C (T_j: 110°C) trong 1 giờ và 15 phút, sau đó sự phân tích GC đối với hỗn hợp thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn axit 1-(2-metylbutanoyl)piperidin-2-carboxylic thành 2-oxo-2-(p-tolyl)etyl 1-(2-metylbutanoyl)piperidin-2-carboxylat. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 50°C (T_j: 50°C), việc khuấy được dừng và lớp nước được loại ra khỏi lớp hữu cơ màu cam đục qua van đáy. Toluene (607 g) được bổ sung vào hỗn hợp còn lại trong bình phản ứng. Dung dịch được khuấy (160 vòng/phút) và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (89-114°C, T_j: 145°C) trong khi loại bỏ nước theo cách đẳng phí. Sau khi toàn bộ nước được loại bỏ và nhiệt độ hồi lưu đã đạt đến nhiệt độ cuối (114°C), phần thứ nhất của amoni axetat (477 g, 6,2 mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy với hồi lưu trong 45 phút và nước tạo ra bởi phản ứng được loại bỏ theo cách đẳng phí. Một phần khác của amoni axetat (477 g, 6,2 mol) được bổ sung và cuối cùng sau thời gian phản ứng 3 giờ, phần cuối amoni axetat

được bổ sung (477 g, 6,2 mol) và việc khuấy với hồi lưu được tiếp tục trong 70 phút đến khi sự phân tích bằng GC thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 50°C và nước (500 g) và natri hydroxit (2M, 1000 g) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy. Tiếp đó, độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách bổ sung natri hydroxit (2M, 2700 g). Dung dịch sản phẩm được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu lại để sấy đẳng phí dung dịch (Tj: 145°C) và tiếp đó dung dịch được làm nguội đến xấp xỉ 0°C (Tj: 0°C) và việc khuấy (70 vòng/phút) được tiếp tục trong 24 giờ. Tinh thể nhỏ tạo ra trong hỗn hợp đồ được loại bỏ bằng cách lọc khối qua phễu Buchner 4l và tiếp đó được rửa hai lần bằng ete metyl-t-butyl (4°C, 1000 ml).

Sản phẩm rắn được sấy trong chân không để tạo ra 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on (838 g, 2,5 mol, 40% yield) dưới dạng chất rắn màu trắng. M.p. (điểm nóng chảy): 156,3°C. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) [M+], 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159 (2), 142 (1), 84 (2), 57 (4). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 413K, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể và tautome) δ = 11,32 (br s, 1H), 7,61 (br m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,14 (br m, 2H), 5,63 (br m, 1H), 4,06 (br m, 1H), 3,29 (br m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (br m, 1H), 1,83 – 1,60 (m, 5H), 1,49 – 1,33 (m, 2H), 1,09 – 1,05 (2d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 – 0,85 (2t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 413K, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể và các tautome, độ chênh lệch thu được từ các thử nghiệm HSQC & HMBC) δ 174,4 (s), 146,8 (s), 139,6 (s), 134,3 (s), 132,1 (s), 128,1 (2d), 123,7 (2d), 110,9 (d), 47,5 (d), 40,1 (t), 35,6 (d), 27,6 (t), 26,0 (t), 24,7 (t), 19,8 (q), 19,0 (t), 16,3 (q), 10,5 (q) ppm.

Dạng tinh thể của 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on khác biệt bởi các đỉnh chính theo mẫu nhiều

xạ bột tia X của nó thu được bằng cách sử dụng đồng K-beta, bức xạ ở 2-theta (độ) 8,93, 9,59, 11,66, 12,44, 12,95, 14,53, 15,91, 17,13, 17,89, 18,43, 19,21, 19,51, 19,90, 20,76, 22,59, 25,06, 27,03, 27,77, 28,81, 29,79, 32,08.

Ví dụ 2: (2S)-2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on

Được điều chế từ (S)-metylbutanoyl clorua bằng phương pháp đã mô tả. $[\alpha]_{26}^{589} +0,162$ (*c* 1,114, EtOH). Dữ liệu quang phổ là giống với dữ liệu quang phổ của sản phẩm raxemic trong Ví dụ 1.

Ví dụ 3: 2-(methylthio)-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on

Được điều chế từ 2-(methylthio)propanoyl clorua bằng phương pháp đã mô tả.

GC/MS (EI): *m/z* (%): 357 (5) [M^+], 342(7), 268 (11), 240 (100), 185 (11), 159 (5), 117 (4), 89 (10). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 413K, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể và các tautome) δ 11,56 – 11,06 (br m, 1H), 7,69 – 7,43 (br m, 2H), 7,34 – 7,24 (br m, 1H), 7,23 – 7,07 (br m, 2H), 5,69 & 5,58 (2 br m, 1H), 4,04 (br m, 1H), 3,91 – 3,87 (br m, 1H), 3,51 – 3,13 (br m, 1H), 2,37 – 2,27 (br m, 1H), 2,32 (br s, 3H), 2,09 & 2,08 (2 br s, 3H), 1,91 – 1,41 (br m, 5H), 1,44 & 1,42 (2 br d, $J = 6,7$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , T = 413K, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể và các tautome, độ chênh lệch thu được từ thử nghiệm HSQC & HMBC) δ 169,7 (s), 146,4 (s), 137,7 (s), 134,2 (s), 131,4 (s), 128,0 (2d), 123,7 (2d), 110,9 (d), 47,5 (d), 40,8 (t), 37,7 (d), 27,4 (t), 24,3 (t), 19,7 (q), 18,8 (t), 17,0 (q), 11,0 (q)ppm.

Ví dụ 4: Phương pháp một bình để điều chế 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on (hợp chất có công thức (V))

Bình phản ứng 5 l được phun rửa bằng nitơ và được nạp ở nhiệt độ phòng với axit pipecolic (DL-pipecolinic, Xiamen Synress Import và Export Co., Ltd, (400 g, 3,1 mol)), kali phosphat (98%, 738 g, 3,4 mol) và kali hydroxit (85%, 184 g, 2,8 mol). Nước (1280 g) và 2-metyltetrahydrofuran (547 g) được bổ sung liên tiếp và hỗn hợp được làm nguội đến 4°C. 2-Metylbutanoyl clorua (373 g, 3,1 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 1 giờ, giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng dưới 15°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong một giờ trước khi nhiệt độ được nâng đến 45°C và hỗn hợp của 2-clo-1-(p-tolyl)etan-1-on rắn (97%, 571 g, 3,3 mol) và tetrabutylamoni bromua (9,98 g, 0,03 mol) được bổ sung theo từng phần trong 15 phút. Tiếp đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 76°C (T_j: 95°C) trong một giờ và 30 phút, sau đó phân tích GC với hỗn hợp thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của axit 1-(2-metylbutanoyl)piperidin-2-carboxylic thành 2-oxo-2-(p-tolyl)etyl 1-(2-metylbutanoyl)piperidin-2-carboxylat. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 60°C, việc khuấy được dừng và lớp nước được loại bỏ ra khỏi lớp hữu cơ màu cam nhạt đục qua van đáy. 2-metyltetrahydrofuran (1025 g) được bổ sung vào hỗn hợp còn lại trong bình phản ứng. Dung dịch được khuấy (160 vòng/phút) và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (85°C, T_j: 110°C) và amoni axetat (1462 g, 18,6 mol, 98%) được bổ sung từng phần trong khi loại bỏ nước theo cách đẳng phí. Hỗn hợp phản ứng được khuấy với hồi lưu qua đêm đến khi sự phân tích bằng GC thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn và nước tạo ra bởi phản ứng được loại bỏ theo cách đẳng phí. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 60°C và được rửa một lần bằng nước (1000 g) và ba lần bằng natri hydroxit (2M, 1000 g) và bốn lần bằng nước (1000 g) để đạt đến độ pH = 7. Dung dịch sản phẩm lại được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu để sấy khô đẳng phí dung dịch (T_j: 115°C) và tiếp đó dung dịch được làm nguội đến 0°C (T_j: 0°C) và khuấy (50 vòng/phút) được tiếp tục

trong 24 giờ. Các tinh thể nhỏ mà được tạo ra trong hỗn hợp màu cam được loại bỏ bằng cách lọc khối này qua phễu Büchner và tiếp đó được rửa hai lần bằng ete metyl-t-butyl lạnh (4°C, 400 ml).

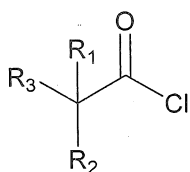
Sản phẩm rắn được sấy trong chân không để tạo ra 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on (390 g, 1,2 mol, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. M.p.: 156,3°C. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) [M+], 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159 (2), 142 (1), 84 (2), 57 (4). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 413K, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể và các tautome) δ = 11,32 (br s, 1H), 7,61 (br m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,14 (br m, 2H), 5,63 (br m, 1H), 4,06 (br m, 1H), 3,29 (br m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (br m, 1H), 1,83 – 1,60 (m, 5H), 1,49 – 1,33 (m, 2H), 1,09 - 1,05 (2d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 – 0,85 (2t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 413K, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể và các tautome, độ chênh lệch thu được từ các thử nghiệm HSQC & HMBC) δ 174,4 (s), 146,8 (s), 139,6 (s), 134,3 (s), 132,1 (s), 128,1 (2d), 123,7 (2d), 110,9 (d), 47,5 (d), 40,1 (t), 35,6 (d), 27,6 (t), 26,0 (t), 24,7 (t), 19,8 (q), 19,0 (t), 16,3 (q), 10,5 (q) ppm.

Phần nêu trên mô tả rộng các phương án nhất định của sáng chế không có sự giới hạn. Các thay đổi và cải biến sẽ được nhận thấy dễ dàng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định trong và bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

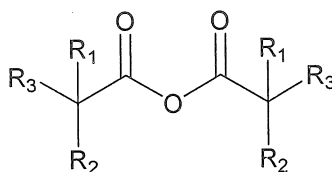
Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp tạo ra tại chỗ hợp chất có công thức (V) từ axit pipercolic, trong đó phương pháp tại chỗ này diễn ra với sự có mặt của dung môi, trong đó dung môi là dung môi hữu cơ có điểm sôi nằm trong khoảng từ 50°C đến 160°C, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

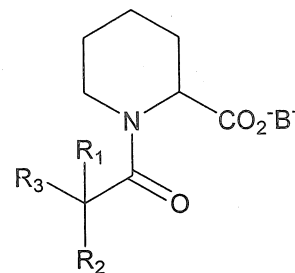
(a) phản ứng axit pipercolic với clorua axit có công thức (Ia) với sự có mặt của bazơ, hoặc phản ứng axit pipercolic với anhydrit axit có công thức (Ib), tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (II),



Công thức (Ia)

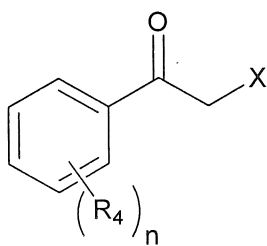


Công thức (Ib)

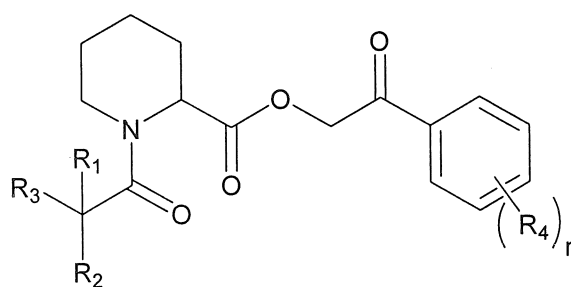


Công thức (II)

(b) phản ứng hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV),

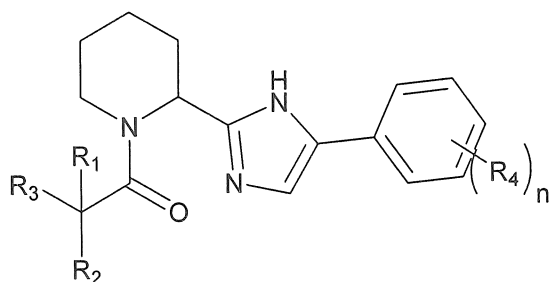


Công thức (III)



Công thức (IV)

(c) phản ứng hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V),



Công thức (V)

trong đó

R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng tạo ra nhóm hydrocacbon tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, N và F;

nhóm phenyl của các hợp chất có các công thức (III), (IV) và (V) được thế bằng n nhóm thế R_4 trong đó n là không, một, hai, ba, bốn, hoặc năm;

mỗi R_4 độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkyl tùy ý chứa lên đến 5 nguyên tử halogen, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkoxy tùy ý chứa lên đến 3 nguyên tử halogen, C_1 - C_3 -alkoxy- C_1 - C_3 -alkyl, và C_3 - C_7 xycloalkyl;

B^+ là cation được cấp bởi bazơ; và

X là halogen.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bazơ là kim loại phosphat, kim loại hydroxit, kim loại cacbonat, kim loại bicacbonat, hoặc hỗn hợp của chúng.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bazơ là natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất hai đương lượng của bazơ với clorua axit có công thức (Ia) hoặc

anhydrit axit có công thức (Ib) hoặc hợp chất có công thức (III) được sử dụng.

5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phản ứng của axit pipecolic với clorua axit có công thức (Ia) hoặc anhydrit axit có công thức (Ib) để tạo ra hợp chất có công thức (II), và/hoặc phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV), diễn ra với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó chất xúc tác chuyển pha là tetrabutylamoni bromua (TBAB).

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung môi là dung môi thơm, ví dụ dung môi alkylbenzen như toluen.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dung môi là dung môi không thơm, ví dụ 2-metyltetrahydrofuran.

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (IV) diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 120°C.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguồn amoni là amoni axetat hoặc hỗn hợp của amoniac và axit axetic.

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với nguồn amoni để tạo ra hợp chất có công thức (V) diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 120°C.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguyên tử cacbon mà R_1 , R_2 và R_3 được gắn với đó là tâm không đối xứng và tính không đối xứng gương vẫn không thay đổi suốt quá trình phản ứng.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

R_1 được chọn từ hydro và metyl; và/hoặc

R_2 được chọn từ hydro, C_1 - C_2 alkyl và C_2 - C_3 alkenyl; và/hoặc

R_3 được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_2 - C_5 alkenyl chứa một hoặc hai liên kết đôi, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_4 alkyl-C(O)-, C_1 - C_4 alkyl-S-, C_1 - C_4 alkyl-SCH₂-, C_1 - C_4 alkenyl-S-, C_1 - C_4 alkyl-S(O)-, C_1 - C_4 alkyl-S(O)₂-, C_1 - C_4 alkenyl-S(O)-, C_1 - C_4 alkenyl-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, xyclopropyl, xyclobutyl, furyl tùy ý được thế bằng metyl, và C_1 - C_6 flo-alkyl.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_1 , R_2 và R_3 cùng với nguyên tử cacbon mà gắn với chúng tạo ra nhóm hydrocacbon được chọn từ 3-thiabut-2-yl, 2-metyl-3-thiabut-2-yl, 3-thiapent-2-yl, 4-thiapent-2-yl, 2-thiapro-1-yl, 2-metyl-3-thiapent-2-yl, 3-oxo-3-thiabut-2-yl, 3-oxo-2-metyl-3-thiabut-2-yl, 3-oxo-3-thiapent-2-yl, 4-oxo-4-thiapent-2-yl, 2-oxo-2-thiapro-1-yl, 3-oxo-2-metyl-3-thiapent-2-yl, but-2-yl, pent-2-yl, but-3-en-2-yl, pent-3-en-2-yl, but-2-en-2-yl, pent-2-en-2-yl, but-1-en-2-yl, pent-1-en-2-yl, 2-metylbut-2-yl, 2-metylpent-2-yl, 2-metylbut-3-en-2-yl, 3-metylbut-2-yl, 3-metylbut-3-en-2-yl, 3-metylbut-2-en-2-yl, 2,3-dimetylbut-2-yl, 2,3-dimetylpent-2-yl, 2,3-dimetylbut-3-en-2-yl, 2,3-dimetylpent-3-en-2-yl, 2-metylpent-3-en-2-yl, prop-2-yl, prop-1-yl, etyl, xyclopropyl, 1,1-dimetylxycloprop-2-yl, 1-metylxycloprop-2-yl, 1-metylxycloprop-1-yl, 3-thiahex-5-en-2-yl, 2-metyl-3-thiahex-5-en-2-yl, 1-mercaptoet-1-yl, 2-mercaptoprop-2-yl, 3,3,3-trifloprop-2-yl, 2-metyl-3,3,3-

trifloprop-2-yl, 1-(2-furyl)et-1-yl, 1-(5-metylfur-2-yl)et-1-yl, 2-(2-furyl)prop-2-yl, 1-(3-furyl)et-1-yl, 1-(5-metylfur-3-yl)et-1-yl, 2-(3-furyl)prop-2-yl, 1-(2-tetrahydrofuryl)et-1-yl, 2-(2-tetrahydrofuryl)prop-2-yl, 1-(3-tetrahydrofuryl)et-1-yl, 2-(3-tetrahydrofuryl)prop-2-yl, 1-xyclopropylet-1-yl, 2-xyclopropylprop-2-yl, 1-xyclobutylet-1-yl, 2-xyclobutylprop-2-yl, xyclobutyl, xyclopentyl, pent-2-en-3-yl, 1-metoxyp-1-yl, 1-metoxyet-1-yl, 1,1,1-triflobut-3-yl, và 3-thiaxyclobut-1-yl.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (V) là 2-metyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)butan-1-on, 2-(metylthio)-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on, 2-metyl-2-(metylthio)-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on, hoặc 2,2-dimetyl-1-(2-(5-(p-tolyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)but-3-en-1-on.