



(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) 
1-0019880

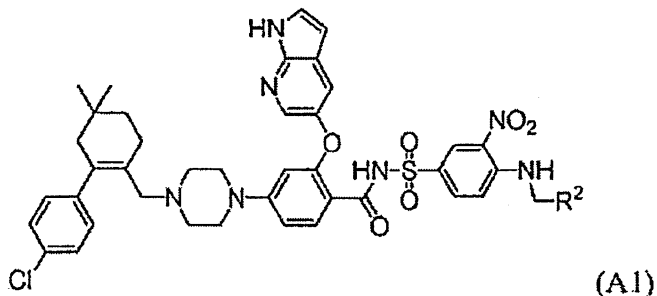
(51)⁷ **C07D 471/04, C07C 67/00**

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|---------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-03602 | (22) | 12.03.2014 | | |
| (86) | PCT/US2014/024224 | 12.03.2014 | (87) | WO2014/165044 | 09.10.2014 |
| (30) | 61/780,621 | 13.03.2013 US | | | |
| | 61/947,850 | 04.03.2014 US | | | |
| (45) | 25.10.2018 | 367 | (43) | 25.12.2015 | 333 |
| (73) | ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America | | | | |
| (72) | BARKALOW, Jufang (US), CALIFANO, Jean-christophe (US), CHAN, Vincent S. (US), CHRISTENSEN, Alan, C. (US), GRIEME, Timothy A. (US), KU, Yi-Yin (US), MULHERN, Mathew M. (US), PU, Yu-ming M. (US) | | | | |
| (74) | Công ty Luật TNHH T&G (TGVN) | | | | |
-

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH**

(57) Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất gây chết tế bào theo chương trình có công thức (A1) và các hợp chất hoá học trung gian của hợp chất này:



trong đó các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề xuất các hợp chất hoá học trung gian liên quan đến quy trình điều chế theo sáng chế.

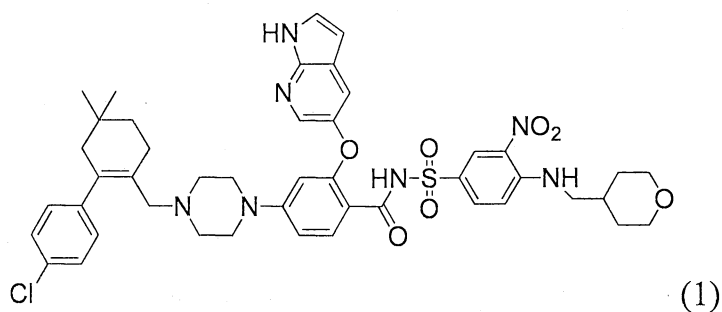
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất gây chết tế bào theo chương trình và các hợp chất hoá học trung gian của hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất hoá học trung gian liên quan đến các quy trình điều chế theo sáng chế.

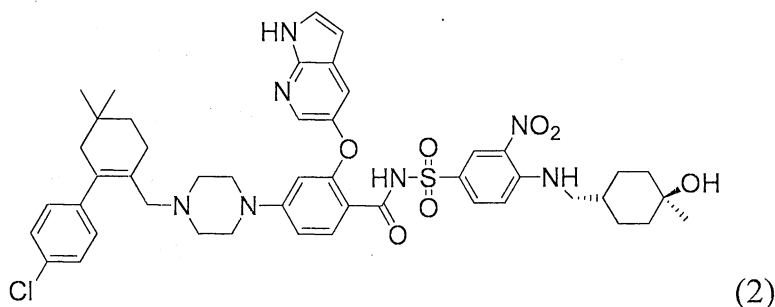
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mỗi trong số các hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid (sau đây được gọi là “hợp chất 1”) và 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1R,4R)-[4-hydroxy-4-metylxyclohexyl]metyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid (sau đây được gọi là “hợp chất 2”) đều là các chất ức chế Bcl-2 hiệu quả và chọn lọc mà, không kể các hoạt tính khác, có hoạt tính kháng khối u dùng làm chất gây chết tế bào theo chương trình.

Hợp chất 1 có công thức:



Hợp chất 2 có công thức:

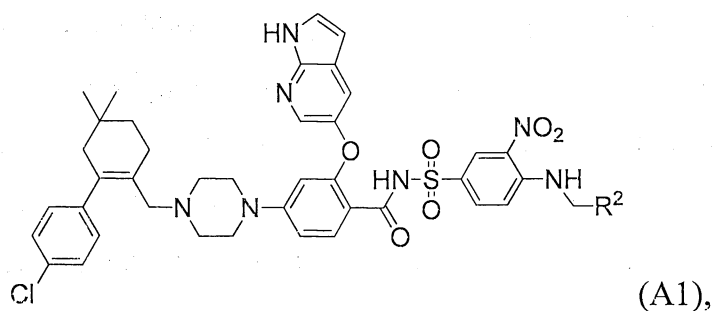


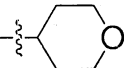
Hiện nay, hợp chất 1 đang là đối tượng của các thử nghiệm lâm sàng để điều trị bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính. Công bố đơn Mỹ số US2010/0305122 mô tả hợp chất 1, hợp chất 2 và các hợp chất khác mà thể hiện khả năng gắn kết với protein họ Bcl-2 và muối được dụng của chúng. WO2011/150016 bộc lộ hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống gây chết tế bào theo chương trình, dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều trị bệnh khi nó biểu hiện hoạt tính ức chế protein Bcl-2 chống gây chết tế bào theo chương trình. WO2012/071336 bộc lộ muối và tinh thể của hợp chất 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid mà là các hoạt chất thích hợp trong dược phẩm mà hữu ích để điều trị bệnh đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của một hoặc nhiều protein thuộc họ Bcl-2 chống gây chết tế bào theo chương trình, ví dụ, ung thư. Các công bố patent Mỹ số US2012/0108590 và US2012/0277210 mô tả dược phẩm chứa các hợp chất này và các phương pháp điều trị bệnh khối u, miễn dịch hoặc tự miễn dịch sử dụng các hợp chất này. Công bố patent Mỹ số US2012/0129853 mô tả phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống, chứng viêm thận luput hoặc hội chứng Sjogren bằng cách sử dụng các hợp chất này. Công bố patent Mỹ số US2012/0157470 mô tả muối được dụng và tinh thể của hợp chất 1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất gây chết tế bào theo chương trình và các hợp chất hoá học trung gian của hợp chất này.

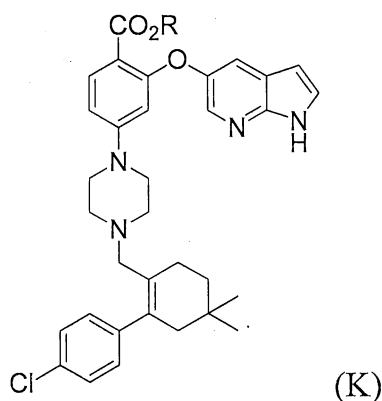
Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (A1):



trong đó, R² được chọn từ  và  ;

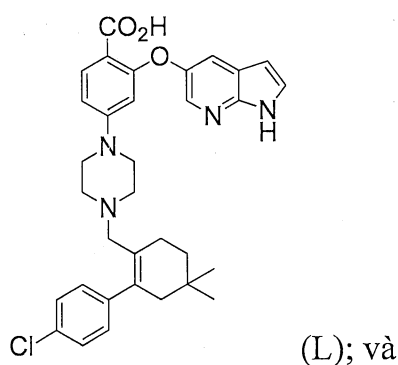
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):



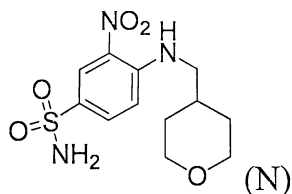
trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):

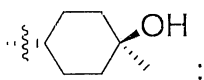


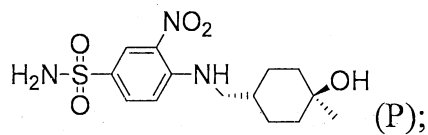
(b'') kết hợp hợp chất có công thức (L) với 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochlorua, 4-dimethylaminopyridin, dung môi hữu cơ, và hoặc hợp chất

có công thức (N), để tạo ra hợp chất có công thức (A1), trong đó R² là :



hoặc hợp chất có công thức (P), để tạo ra hợp chất có công thức (A1), trong đó R² là

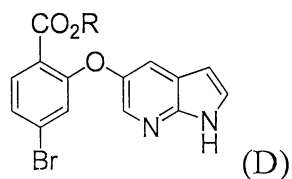




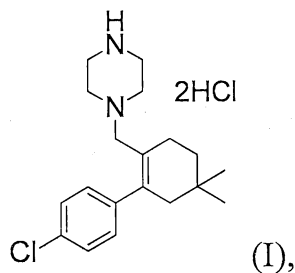
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (A1);

trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):



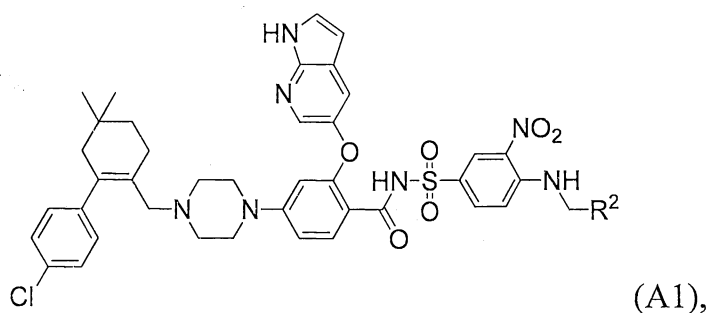
với hợp chất có công thức (I):



nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

Mô tả chi tiết sáng chế

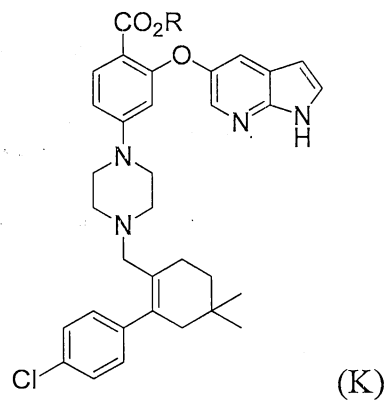
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (A1):



trong đó, R^2 được chọn từ và ;

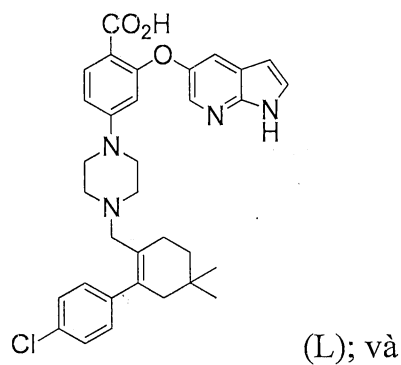
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):

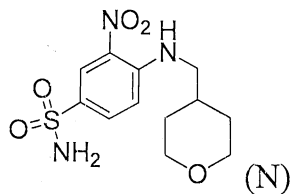
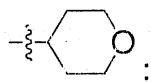


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

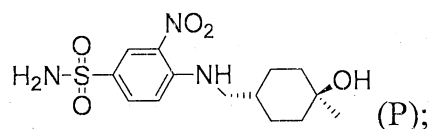
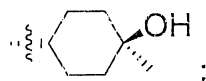
với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):



(b'') kết hợp hợp chất có công thức (L) với 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochlorua (EDAC), 4-dimethylaminopyridin (DMAP), dung môi hữu cơ, và hợp chất có công thức (N), để tạo ra hợp chất có công thức (A1) trong đó R² là



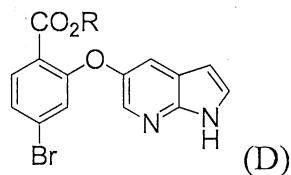
hoặc hợp chất có công thức (P), để tạo ra hợp chất có công thức (A1) trong đó R² là



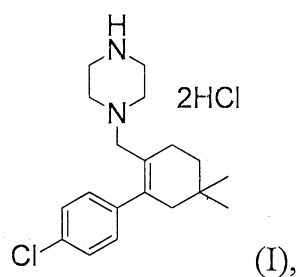
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (A1);

trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

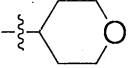
(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):

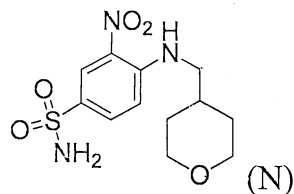


với hợp chất có công thức (I):



nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

Theo một phương án, R^2 là  và bước (b'') bao gồm: (b'') kết hợp hợp chất có công thức (L) với 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochlorua (EDAC), 4-dimethylaminopyridin (DMAP), dung môi hữu cơ, và hoặc hợp chất có công thức (N):

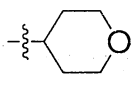


để tạo ra hợp chất có công thức (A1) .

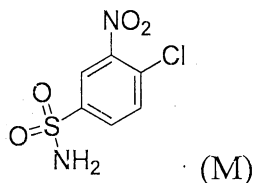
Theo phương án khác, R^2 là .

Theo một số phương án, R là C_1 - C_6 alkyl. Theo một số phương án, R là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, n-propyl,

isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số phương án, R là tert-butyl.

Theo một phương án của quy trình theo sáng chế, R² là  và quy trình này bao gồm các bước:

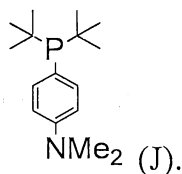
(c'') kết hợp hợp chất có công thức (M):



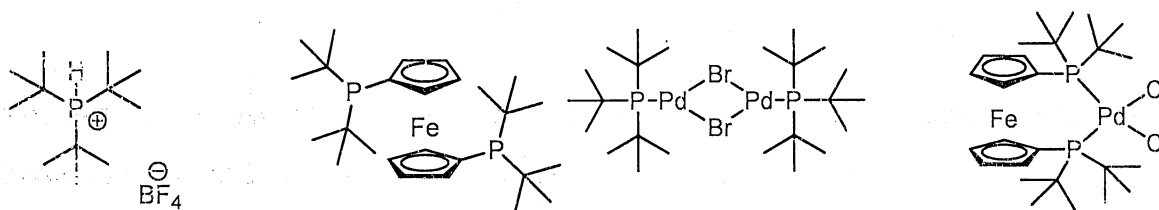
với bazo amin bậc ba, dung môi hữu cơ, và (1R,4R)-4-(aminometyl)-1-metylcyclohexanol hoặc muối của nó, để tạo ra hợp chất có công thức (P).

Theo một phương án, muối (1R,4R)-4-(aminometyl)-1-metylcyclohexanol của bước (c'') là muối của axit p-toluensulfonic.

Theo một số phương án, phối tử phosphin là hợp chất có công thức (J):

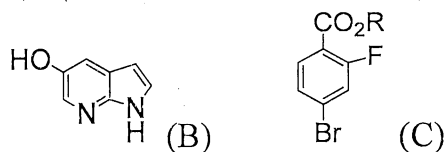


Theo các phương án khác, phối tử phosphin được chọn từ:



Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế bao gồm các bước:

(e) kết hợp hợp chất có công thức (B) với hợp chất có công thức (C):

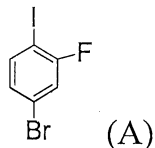


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D).

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế bao gồm các bước:

(f) kết hợp hợp chất có công thức (A):



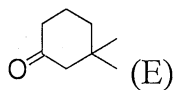
với R^1MgX trong dung môi hữu cơ không proton;

trong đó, R^1 là C_1 - C_6 alkyl; và X là Cl, Br hoặc I; và

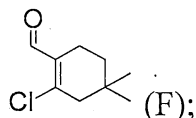
(g) kết hợp C_1 - C_{12} alkyl clorofomat hoặc di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (f), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế bao gồm các bước:

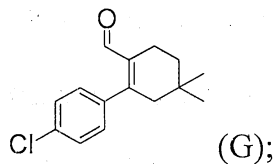
(h) kết hợp hợp chất có công thức (E):



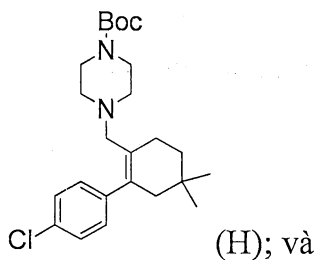
với DMF và $POCl_3$ để tạo ra hợp chất có công thức (F):



(i) kết hợp hợp chất có công thức (F) với nguồn paladi và axit 4-clophenylboronic trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (G):



(j) kết hợp hợp chất có công thức (G) với BOC-piperazin và natri triaxetoxibohydrua trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (H):

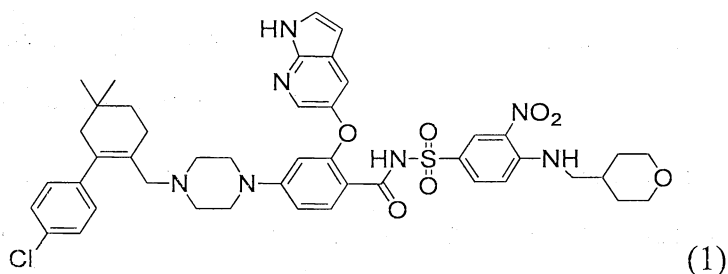


(k) kết hợp hợp chất có công thức (H) với axit clohydric để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, quy trình này bao gồm các bước (a), bước (b''), bước (c'') và bước (d). Theo một phương án, quy trình này bao gồm các bước (a), bước (b''), bước (c''), bước (d) và bước (e). Theo một phương án, quy trình này bao gồm các bước (a), bước (b''), bước (c''), bước (d), bước (e), bước (f) và bước (g). Theo phương án khác, quy trình này bao gồm các bước (a), bước (b''), bước (c''), bước (d), bước (e), bước (f), bước (g), bước (h), bước (i), bước (j) và bước (k).

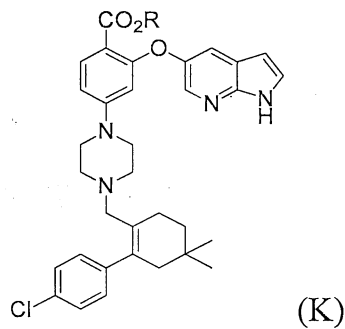
Theo một phương án, như được nêu trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, quy trình này bao gồm các bước (a), (b'') và (d). Theo phương án khác, quy trình bao gồm các bước (a), (b''), (d) và (e). Theo phương án khác, quy trình này bao gồm các bước (a), (b''), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình này bao gồm các bước (a), (b''), (c''), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình bao gồm các bước (a), (b''), (d), (f), (g), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình này bao gồm các bước (a), (b''), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) và (k).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất 1, là một phương án của hợp chất có công thức (A1) được mô tả trên đây, có công thức:



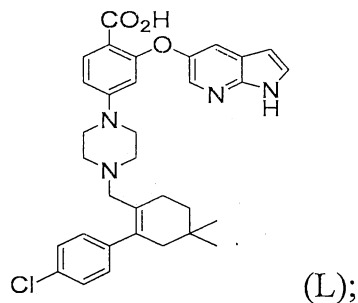
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):

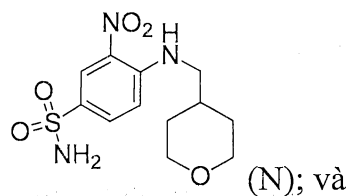


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):

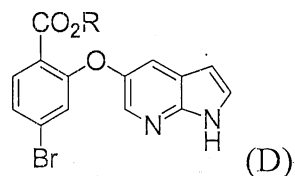


(b) kết hợp hợp chất có công thức (L) với hợp chất có công thức (N):

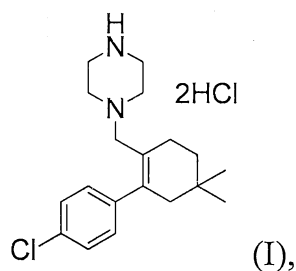


1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (EDAC), 4-dimethylamino-pyridin (DMAP), và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (1), trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):



với hợp chất có công thức (I):

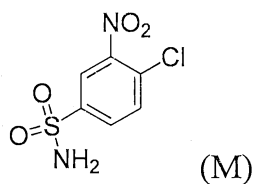


nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

Theo một số phương án, R là C₁-C₆alkyl. Theo một số phương án, R là C₁-C₄alkyl. Theo một số phương án, R được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số phương án, R là tert-butyl.

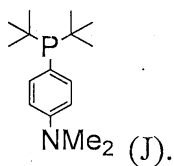
Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

(c) kết hợp hợp chất có công thức (M):

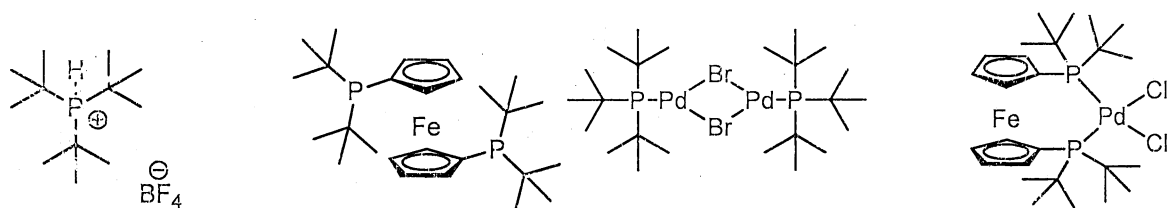


với (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin hoặc muối của nó, bazơ amin bậc ba, và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (N).

Theo một số phương án, phối tử phosphin là hợp chất có công thức (J):

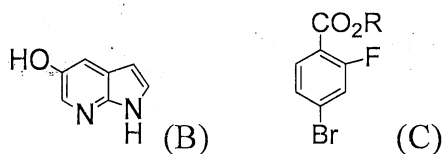


Theo các phương án khác, phối tử phosphin được chọn từ:



Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

(e) kết hợp hợp chất có công thức (B) với hợp chất có công thức (C):

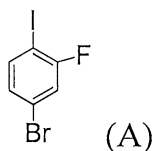


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D).

Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

(f) kết hợp hợp chất có công thức (A):



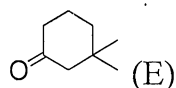
với R¹MgX trong dung môi hữu cơ không proton;

trong đó, R¹ là C₁-C₆alkyl; và X là Cl, Br hoặc I; và

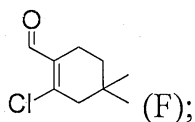
(g) kết hợp C₁-C₁₂alkyl clorofomat hoặc di-(C₁-C₁₂alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (f), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 còn bao gồm các bước:

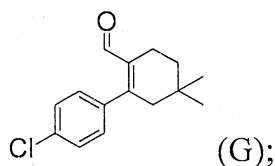
(h) kết hợp hợp chất có công thức (E):



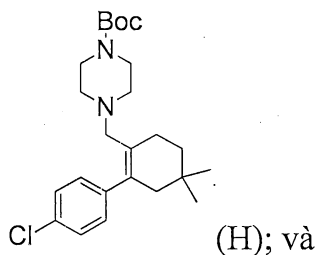
với DMF và POCl₃ để tạo ra hợp chất có công thức (F):



(i) kết hợp hợp chất có công thức (F) với nguồn paladi và axit 4-clophenyl-boronic trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (G):



(j) kết hợp hợp chất có công thức (G) với BOC-piperazin và natri triaxetoxymethydrin trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (H):

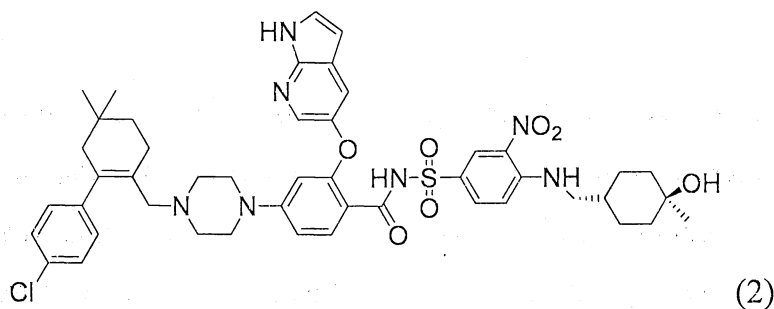


(k) kết hợp hợp chất có công thức (H) với axit clohydric để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (d). Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (e). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (g). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước từ (a) đến (k).

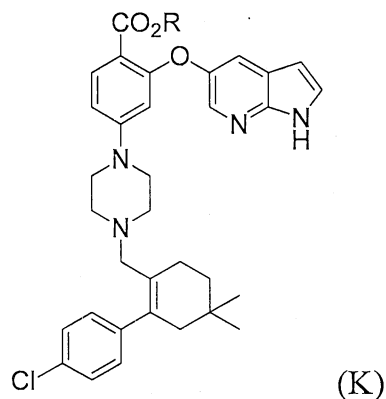
Theo một phương án, mà được nêu trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b) và (d). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d) và (e). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (c), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d), (f), (g), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 1 bao gồm các bước (a), (b), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) và (k).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất 2, mà là một phương án khác của hợp chất có công thức (A1) như được mô tả trên đây, có công thức:



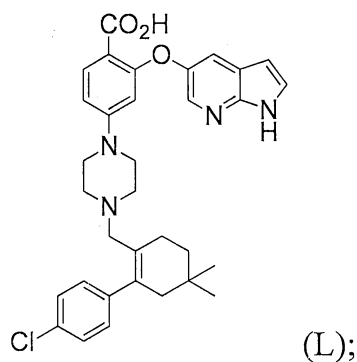
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):

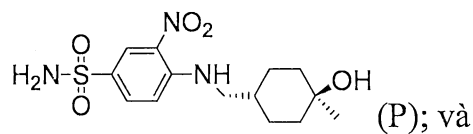


trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):

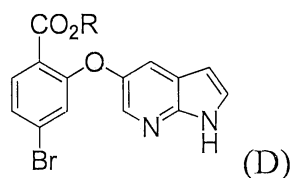


(b') kết hợp hợp chất có công thức (L) với hợp chất có công thức (P):

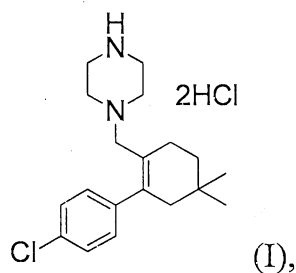


1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimithydroclorua (EDAC), 4-dimethylamino-pyridin (DMAP), và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (2), trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):



với hợp chất có công thức (I):

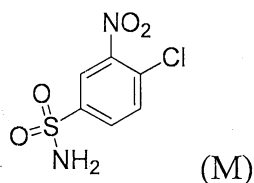


nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

Theo một số phương án, R là C₁-C₆ alkyl. Theo một số phương án, R là C₁-C₄alkyl. Theo một số phương án, R được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số phương án, R là tert-butyl.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 còn bao gồm các bước:

(c') kết hợp hợp chất có công thức (M):



với (1R,4R)-4-(aminomethyl)-1-methylcyclohexanol hoặc muối của nó, bazơ amin bậc ba, và dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (P).

Theo một phương án, muối (1R,4R)-4-(aminomethyl)-1-methylcyclohexanol của bước (c') là muối của axit p-toluensulfonic.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 còn bao gồm bước (e) như được mô tả trên đây đối với việc tạo ra hợp chất 1.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 còn bao gồm các bước (f) và bước (g) như được mô tả trên đây đối với việc tạo ra hợp chất 1.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 còn bao gồm các bước (h), bước (i), bước (j) và bước (k) như được mô tả trên đây đối với việc tạo ra hợp chất 1.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), bước (b'), bước (c') và bước (d). Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), bước (b'), bước (c'), bước (d) và bước (e). Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), bước (b'), bước (c'), bước (d), bước (e), bước (f) và bước (g). Theo phương án khác quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), bước (b'), bước (c'), bước (d), bước (e), bước (f), bước (g), bước (h), bước (i), bước (j) và bước (k).

Theo một phương án, mà được nêu trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b') và (d). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d) và (e). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (c'), (d), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d), (f), (g), (h), (i), (j) và (k). Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất 2 bao gồm các bước (a), (b'), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) và (k).

Theo một số phương án, ở bước (a) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (a) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (a) muối tert-butoxit là kali tert-butoxit.

Theo một số phương án, ở bước (a) dung môi hữu cơ không proton được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (a) dung môi hữu cơ không proton là 2-metyltetrahydrofuran.

Theo một số phương án, ở bước (b), bước (b') và/hoặc bước (b'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete đầu mở, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và

hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (b), bước (b') và/hoặc bước (b'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp chứa chúng. Theo một số phương án, ở bước (b), bước (b') và/hoặc bước (b'') dung môi hữu cơ là diclometan.

Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') bazơ amin bậc ba là N,N-diisopropyletylamin.

Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetracloerua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (c), bước (c') và/hoặc bước (c'') dung môi hữu cơ là axetonitril.

Theo một số phương án, ở bước (d) hợp chất có công thức (I) đầu tiên được kết hợp với bazơ trước khi thực hiện việc kết hợp của bước (d). Theo một số phương án, bazơ là bazơ vô cơ. Theo một số phương án, bazơ là bazơ hữu cơ. Theo một số phương án, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm K_3PO_4 , Na_3PO_4 , NaOH, KOH, K_2CO_3 hoặc Na_2CO_3 . Theo một số phương án, bazơ là K_3PO_4 . Theo một số phương án, ở bước (d) hợp chất có công thức (I) đầu tiên được kết hợp với bazơ trong một hoặc nhiều dung môi trước khi thực hiện việc kết hợp của bước (d).

Theo một số phương án, ở bước (d) nguồn paladi là Pd_2dba_3 hoặc [(xinamyl)- $PdCl$] $_2$. Theo một số phương án, ở bước (d) nguồn paladi là Pd_2dba_3 .

Theo một số phương án, ở bước (d) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

Theo một số phương án, ở bước (d) muối tert-butoxit là dạng khan. Theo một số phương án, ở bước (d) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit khan.

Theo một số phương án, ở bước (d) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (d) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (d) dung môi hữu cơ không proton là hỗn hợp bao gồm THF và toluen.

Theo một số phương án, bước (d) còn bao gồm các bước sau đây:

(1) kết hợp muối tert-butoxit với hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ không proton;

(2) kết hợp nguồn paladi, hợp chất có công thức (J), và hợp chất có công thức (D) trong dung môi hữu cơ không proton; và

(3) thêm hỗn hợp của bước (1) vào hỗn hợp của bước (2).

Theo một số phương án, ở bước (d) hỗn hợp thu được từ bước (2) là được lọc trước khi thực hiện bước (3).

Theo một số phương án, bước (d) được thực hiện trong khí nitơ hoặc argon.

Theo một số phương án, ở bước (d) lượng chất xúc tác nguồn paladi được sử dụng là so với lượng hợp chất (I). Theo một số phương án, nguồn paladi là Pd_2dba_3 và lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 nằm trong khoảng từ 0,5%mol đến 2%mol. Theo một phương án, lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 bằng khoảng 0,75%mol.

Theo một số phương án, ở bước (d) lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) được sử dụng là so với lượng hợp chất (I). Theo một số phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 5%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến

4%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 2%mol đến 4%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 2%mol. Theo một phương án, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) là bằng khoảng 1%mol hoặc khoảng 2%mol.

Theo một số phương án, ở bước (e) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (e) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit. Theo một số phương án, ở bước (e) muối tert-butoxit là kali tert-butoxit.

Theo một số phương án, ở bước (e) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (e) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (e) dung môi hữu cơ là DMF.

Theo một số phương án, ở bước (f), R^1 là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là isopropyl.

Theo một số phương án, ở bước (f), R là metyl và C_1 - C_{12} alkyl clorofomat là metylclorofomat. Theo một số phương án, R là etyl và C_1 - C_{12} alkyl clorofomat là etylclorofomat. Theo một số phương án, R là tert-butyl và di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.

Theo một số phương án, ở bước (f) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (f) dung môi hữu cơ không proton là THF.

Theo một số phương án, ở bước (i) nguồn paladi là $Pd(OAc)_2$.

Theo một số phương án, ở bước (i) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (i) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (i) dung môi hữu cơ là axetonitril.

Theo một số phương án, bước (i) bao gồm việc kết hợp tetrabutylamoni bromua với hợp chất có công thức (F), nguồn paladi và axit 4-clophenylboronic trong dung môi hữu cơ.

Theo một số phương án, ở bước (j) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (j) dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (j), dung môi hữu cơ là hỗn hợp bao gồm THF và toluen. Theo một số phương án, hỗn hợp bao gồm THF và toluen là bằng khoảng 1:1 theo thể tích.

Theo một số phương án, bước (j) còn bao gồm việc tạo ra hợp chất có công thức (H) ở dạng chất rắn dạng tinh thể. Theo một số phương án, bước (j) còn bao gồm các bước:

(1) thêm dung dịch nước vào hỗn hợp của bước (j) để tạo ra pha trong nước và hữu cơ;

(2) tách pha hữu cơ ra khỏi hỗn hợp của bước (1);

(3) cô pha hữu cơ; và

(4) thêm dung môi hữu cơ vào hỗn hợp của bước (3) để tạo ra hợp chất có công thức (H) ở dạng chất rắn dạng tinh thể.

Theo một số phương án về bước (4) của bước (j), dung môi hữu cơ là axetonitril. Theo một số phương án về bước (4) của bước (j), dung môi hữu cơ là axetonitril và gia nhiệt hỗn hợp đến khoảng 80°C.

Theo một số phương án, bước (4) của bước (j) còn bao gồm các bước làm mát hỗn hợp đến khoảng từ 10°C đến -10°C. Theo một số phương án, bước (4) của bước (j) còn bao gồm các bước làm mát hỗn hợp đến khoảng -10°C, và tách hợp chất có công thức (H) ở dạng chất rắn dạng tinh thể bằng cách lọc hỗn hợp.

Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetracolorua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyl-tetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là isopropanol.

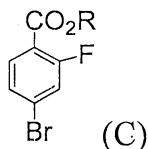
Theo một số phương án, bước (k) còn bao gồm việc tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể. Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong dung môi hữu cơ, và bước (k) còn bao gồm bước tách hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể bằng cách lọc hỗn hợp.

Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong dung môi hữu cơ, và bước (k) còn bao gồm bước làm mát hỗn hợp đến khoảng từ 10°C đến -10°C để tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể.

Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong isopropanol, và bước (k) còn bao gồm bước làm mát hỗn hợp đến khoảng từ 10°C đến -10°C để tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể. Theo một số phương án, việc kết hợp của bước (k) là trong isopropanol, và bước (k) còn bao gồm bước làm mát hỗn

hợp đến khoảng -5°C để tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể, và tách hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể bằng cách lọc hỗn hợp.

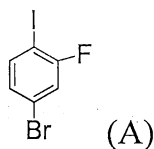
Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (C):



trong đó, R là $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{alkyl}$,

quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (A):



với R^1MgX trong dung môi hữu cơ không proton; trong đó R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$; và X là Cl, Br hoặc I; và

(b) kết hợp $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{alkyl}$ clorofomat hoặc di- $(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{alkyl})$ dicacbonat với sản phẩm của bước (a), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo một số khía cạnh, R là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$. Theo một số khía cạnh, R là $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$. Theo một số khía cạnh, R được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl. Theo một số khía cạnh, R là tert-butyl.

Theo một số khía cạnh, R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$. Theo một số khía cạnh, R^1 là isopropyl.

Theo một số khía cạnh về quy trình điều chế hợp chất có công thức (C), dung môi hữu cơ của bước (a) được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetracolorua, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen,

pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh, dung môi hữu cơ của bước (a) là THF.

Theo một khía cạnh, R là C₁-C₆alkyl.

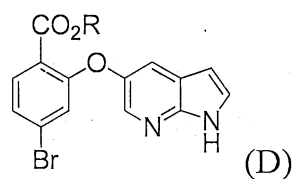
Theo một khía cạnh, R được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl.

Theo một khía cạnh, R được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl; và R¹ là isopropyl.

Theo một khía cạnh, R là tert-butyl và R¹ là isopropyl.

Theo một số khía cạnh của quy trình điều chế hợp chất có công thức (C), ở bước (b), R là metyl và C₁-C₁₂alkyl clorofomat là metylclorofomat. Theo một số khía cạnh, R là etyl và C₁-C₁₂alkyl clorofomat là etylclorofomat. Theo một số khía cạnh, R là tert-butyl và di-(C₁-C₁₂alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.

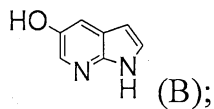
Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (D):



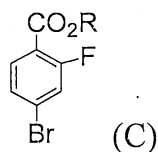
trong đó, R là C₁-C₁₂alkyl,

quy trình này bao gồm các bước:

(x) kết hợp hợp chất có công thức (B):



với hợp chất có công thức (C):

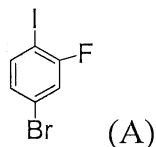


và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D).

Theo một khía cạnh, R là tert-butyl.

Theo một số khía cạnh, quy trình điều chế hợp chất có công thức (D) còn bao gồm các bước (x') và (x''):

(x') kết hợp hợp chất có công thức (A):



với R^1MgX trong dung môi hữu cơ không proton; trong đó R^1 là C_1 - C_6 alkyl; và X là Cl, Br hoặc I;

(x'') kết hợp C_1 - C_{12} alkyl clorofomat hoặc di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (x'), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

Theo một số khía cạnh, ở bước (x) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

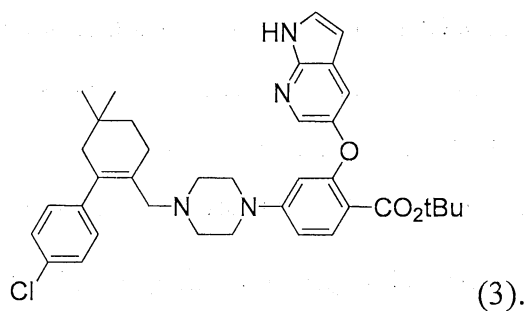
Theo một số khía cạnh, dung môi hữu cơ của bước (x) được chọn từ nhóm bao gồm pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, MTBE, benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ của bước (x) là DMF.

Theo một số khía cạnh, ở bước (x'), R^1 là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là isopropyl.

Theo một số khía cạnh, ở bước (x''), C_1 - C_{12} alkyl clorofomat là metylclorofomat. Theo một số phương án, C_1 - C_{12} alkyl clorofomat là etylclorofomat. Theo một số phương án, di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.

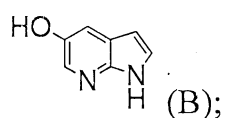
Theo một số khía cạnh, ở bước (x') dung môi hữu cơ không proton được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, ở bước (x') dung môi hữu cơ không proton là THF.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (3):

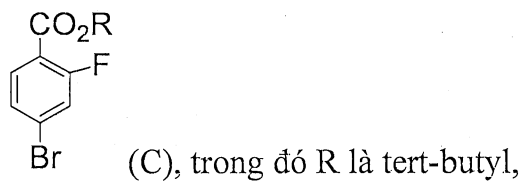


Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (3) được tạo ra theo các bước sau đây:

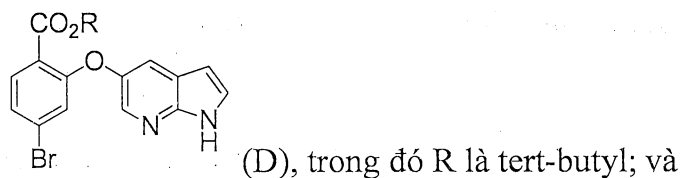
(y) kết hợp hợp chất có công thức (B):



với hợp chất có công thức (C):

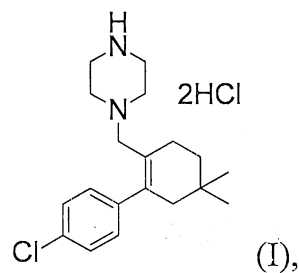


và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D):



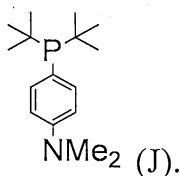
(z) kết hợp hợp chất có công thức (D), trong đó R là tert-butyl;

với hợp chất có công thức (I):

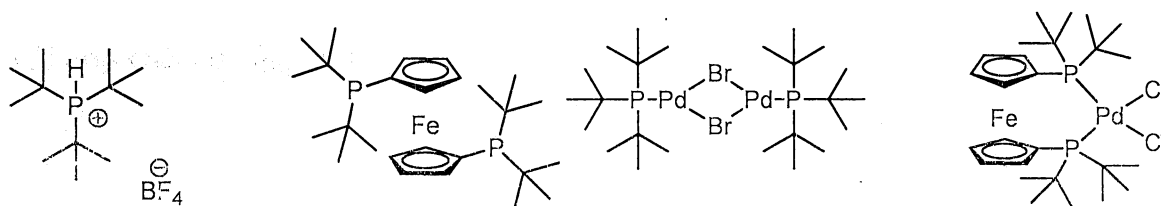


nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton.

Theo một khía cạnh, phối tử phosphin của bước (z) là hợp chất có công thức (J):



Theo các khía cạnh khác, phối tử phosphin được chọn từ:



Theo một khía cạnh, ở bước (z) nguồn paladi là Pd₂dba₃.

Theo một số khía cạnh, ở bước (z) dung môi hữu cơ không proton được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không proton là hỗn hợp bao gồm THF và toluen.

Theo một số khía cạnh, ở bước (z), muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

Theo một số khía cạnh, ở bước (z) muối tert-butoxit là natri tert-butoxit khan hoặc kali tert-butoxit khan.

Theo một số khía cạnh, bước (z) còn bao gồm các bước sau đây:

(1) kết hợp muối tert-butoxit với hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ không proton;

(2) kết hợp nguồn paladi, hợp chất có công thức (J), và hợp chất có công thức (D) trong dung môi hữu cơ không proton; và

(3) thêm hỗn hợp của bước (1) vào hỗn hợp của bước (2).

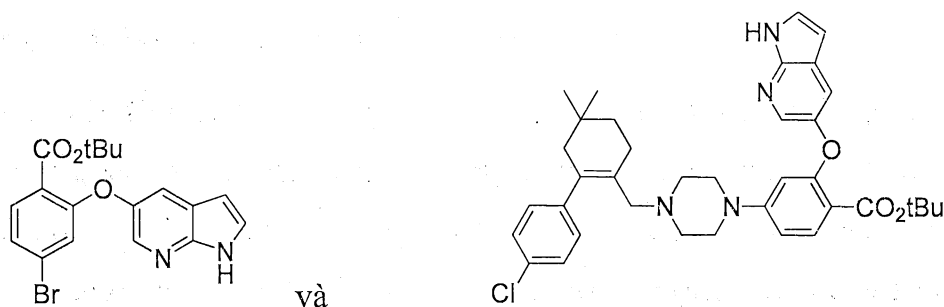
Theo một số khía cạnh, ở bước (z) hỗn hợp thu được từ bước (2) được lọc trước khi thực hiện bước (3).

Theo một số khía cạnh, bước (z) được thực hiện trong khí nitơ hoặc argon.

Theo một số khía cạnh, ở bước (z) lượng chất xúc tác của nguồn paladi được sử dụng là so với lượng hợp chất (I). Theo một số khía cạnh, nguồn paladi là Pd_2dba_3 và lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 nằm trong khoảng từ 0,5%mol đến 2%mol. Theo một khía cạnh, lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 là bằng khoảng 0,75%mol.

Theo một số khía cạnh, khi phối tử phosphin của bước (z) là hợp chất có công thức (J), lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) được sử dụng so với lượng hợp chất (I). Theo một số khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 5%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 4%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 2%mol đến 4%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 2%mol. Theo một khía cạnh, lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) là bằng 1%mol hoặc 2%mol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có các công thức sau:



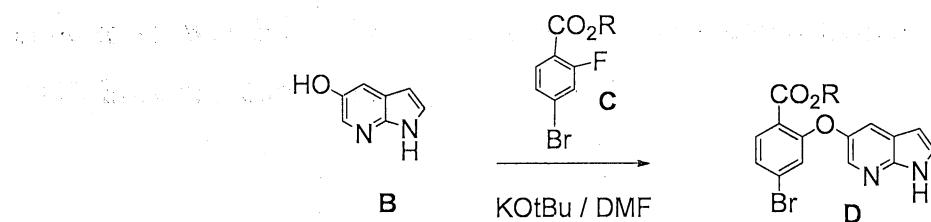
Quy trình theo sáng chế là các quy trình được cải thiện để sản xuất hoá học trên quy mô thương mại hợp chất 1 hoặc hợp chất 2. Nếu không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể hoặc cơ chế tác dụng, quy trình theo sáng chế cải thiện một cách đáng kể tổng hiệu quả và hiệu suất sản phẩm của hợp chất 1 hoặc hợp chất 2. Các quy trình trước (xem, công bố đơn Mỹ số US2010/0305122 và US2012/0157470, và công bố đơn quốc tế số WO 2011/15096 và WO 2012/071336) được cho là thiếu tính khả thi để tạo ra hợp chất 1 trên quy mô thương mại. Do đó, quy trình theo sáng chế là quy trình được cải thiện để tổng hợp các hợp chất theo định lượng cần cho sự phát triển lâm sàng và/hoặc thương mại. Các cải thiện liên quan đến quy trình trước này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tổng hiệu suất của hợp chất 1 hoặc hợp chất 2, tổng hiệu

quả quy trình và kinh tế, điều kiện phản ứng ôn hoà, các quy trình tách/tinh chế thực tiễn và khả năng thương mại hoá.

Quy trình được cải thiện theo sáng chế bao gồm phản ứng thế thơm ái nhân chọn lọc (“phản ứng SnAr”) của các hợp chất (B) và (C), mà có thể được thực hiện trong các điều kiện ôn hoà hơn với thời gian phản ứng ngắn hơn khi so với các quy trình được mô tả trước đây như được phát hiện, ví dụ trong các công bố đơn Mỹ số US 2010/0305122 và US 2012/0157470, và công bố đơn quốc tế số WO 2011/15096 và WO 2012/071336. Nếu không bị giới hạn bởi lý thuyết, phản ứng SnAr được cải thiện của hợp chất (B) và (C) không tạo ra các sản phẩm phụ là chất đồng phân vùng mà cần phải tinh chế tiếp để loại bỏ các sản phẩm phụ, như là trường hợp trong các quy trình được mô tả trước đây. Phản ứng SnAr trong quy trình trước đây còn cần thời gian phản ứng dài hơn và điều kiện phản ứng nghiêm ngặt mà dẫn đến hiệu suất chung thấp so với quy trình theo sáng chế. Hơn nữa, các quy trình trước đây cũng cần việc tinh chế không mong muốn đối với các hợp chất trung gian mà không thể thực hiện được đối với quy trình trên quy mô thương mại lớn. Quy trình theo sáng chế là hội tụ nhiều hơn so với các quy trình trước, dẫn đến phản ứng ghép cặp chéo hữu hiệu ở mức cao của hợp chất (D) và bazơ tự do của hợp chất (I) với hiệu suất ở mức cao. Theo một số khía cạnh, quy trình theo sáng chế sử dụng các hợp chất trung gian dạng tinh thể rắn (H) và (I), mà cho phép tinh chế hữu hiệu bằng việc kết tinh để loại bỏ các tạp chất – các lợi ích không sẵn có trong các quy trình được mô tả trước đây.

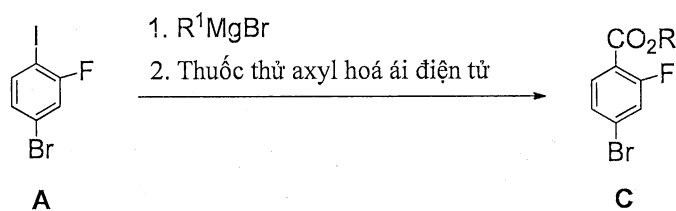
Các sơ đồ sau đây minh hoạ một hoặc nhiều phương án của quy trình theo sáng chế. Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (D) được tạo ra từ hợp chất (B) và hợp chất (C) như được thể hiện trong sơ đồ 1 dưới đây. Hợp chất có công thức (B) có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ, như được thể hiện trong công bố đơn quốc tế số WO 2000/047212 và ấn phẩm: J. Am. Chem. Soc., 1959, 81: 743-747. Hợp chất có công thức (C) có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ, như được thể hiện trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/059801 và ấn phẩm: Tetrahedron Letters, 2008, 49(12), 2034-2037; hoặc như được thể hiện trong sơ đồ 2.

Sơ đồ 1

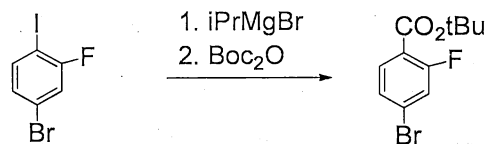


Hợp chất có công thức (C) của Sơ đồ 1 có thể được tạo ra từ hợp chất có bán sẵn trên thị trường (A) như được thể hiện trong sơ đồ 2 dưới đây, trong đó “R¹MgX” là thuốc thử Grignard, trong đó R¹ là nhóm alkyl và X là Cl, Br hoặc I. Thuốc thử axetyl hoá ái điện tử có thể, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl hoặc ethylchlorofomat hoặc BOC₂O.

Sơ đồ 2

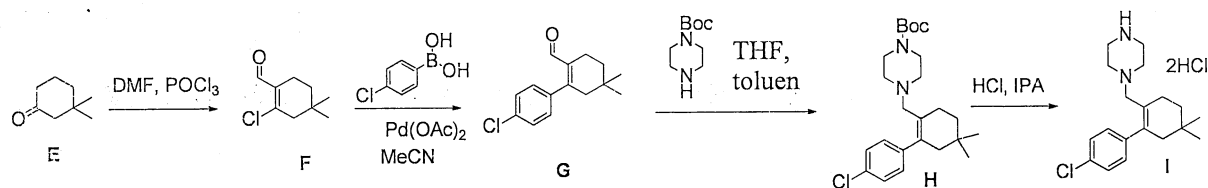


Ví dụ về phản ứng theo sơ đồ 2 được thể hiện dưới đây.



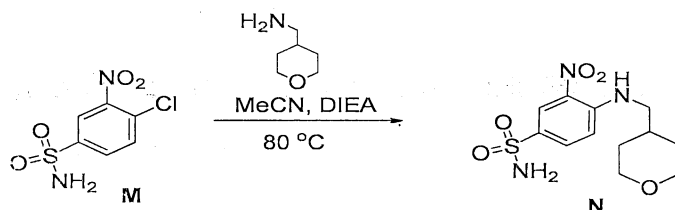
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được tạo ra từ hợp chất (E) như được thể hiện trong sơ đồ 3 dưới đây. Hợp chất (E) là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong patent Mỹ số US3,813,443 và ấn phẩm: Proceedings of the Chemical Society, London, 1907, 22, 302.

Sơ đồ 3



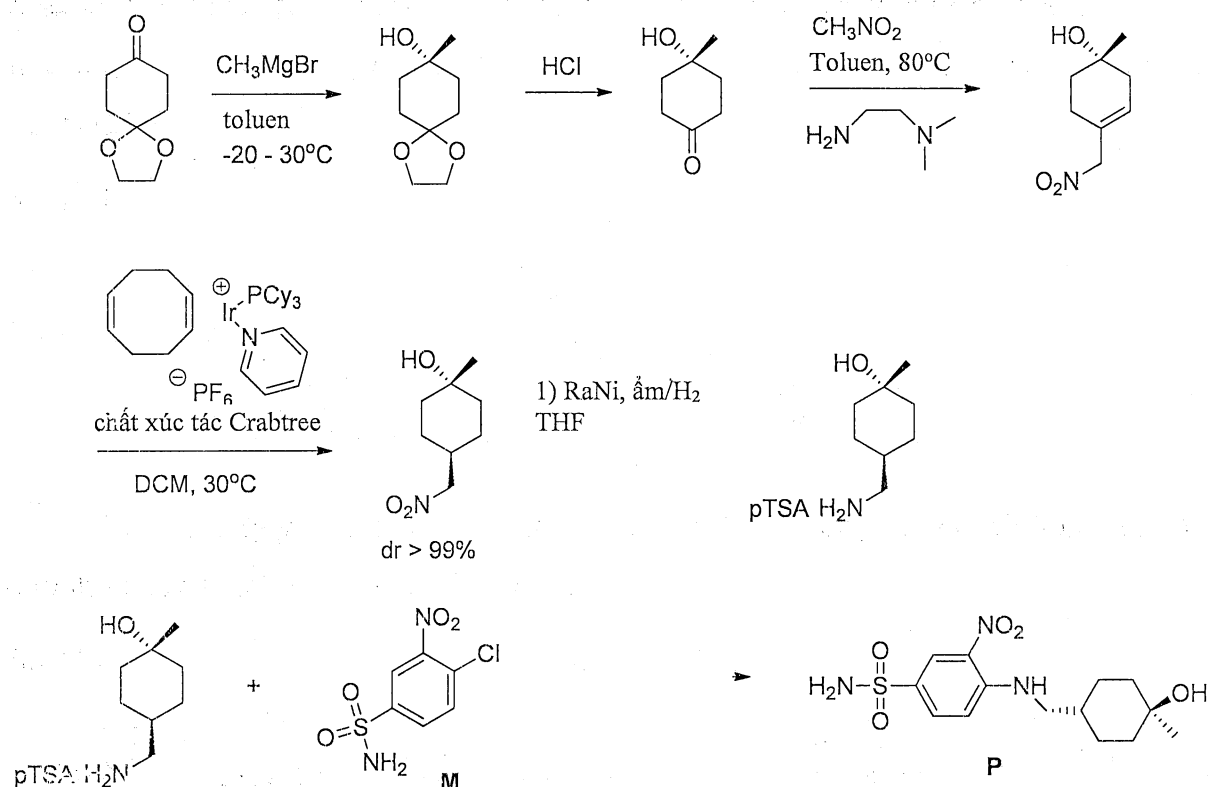
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (N) được tạo ra từ hợp chất (M) như được thể hiện trong sơ đồ 4 dưới đây. Hợp chất (M) là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong patent Anh số GB585940 và J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1215-1218.

Sơ đồ 4



Theo phương án khác, hợp chất có công thức (P) được tạo ra từ hợp chất (M) như được thể hiện trong sơ đồ 4' dưới đây.

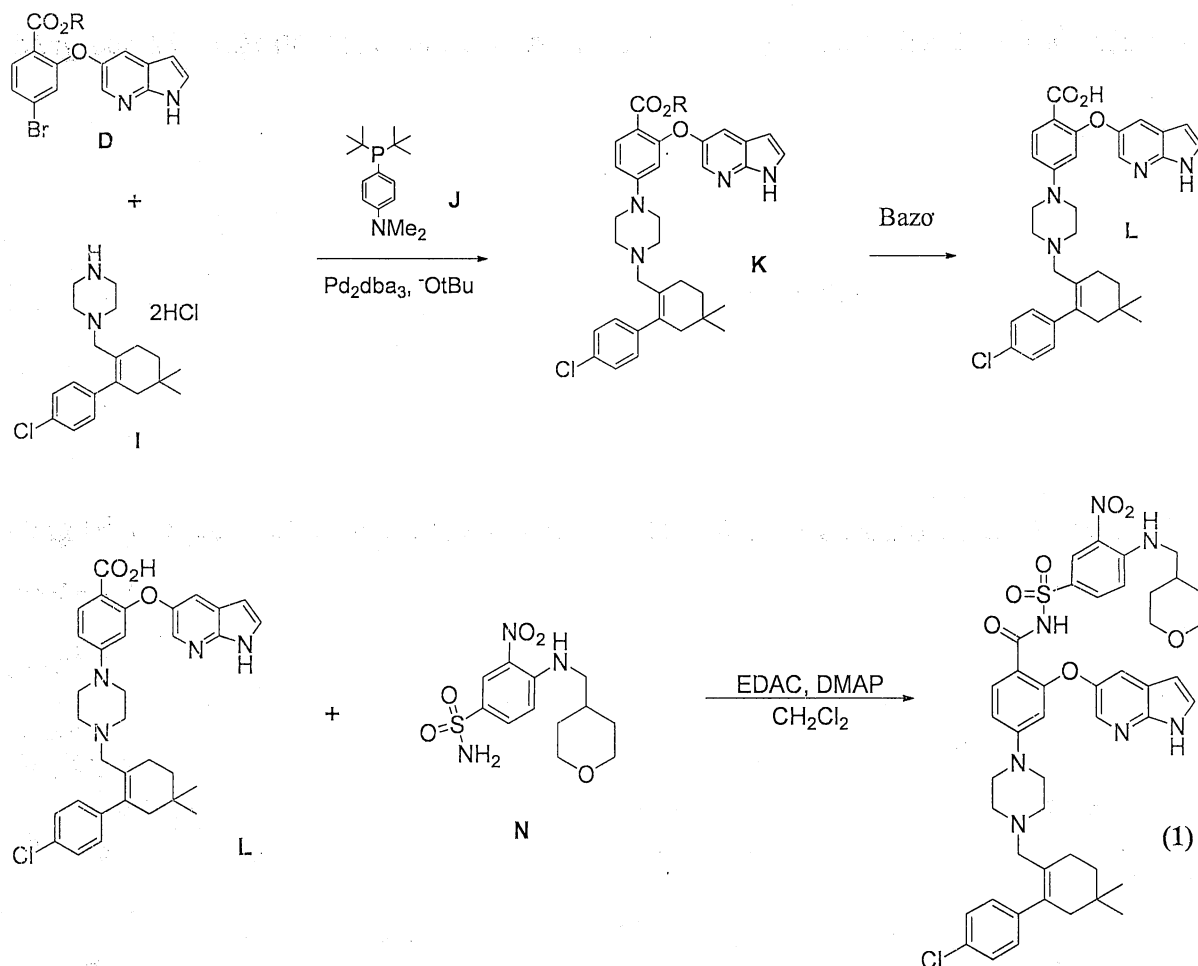
Sơ đồ 4'



Theo phương án khác, hợp chất có công thức (1) được tạo ra từ hợp chất (D) và hợp chất (I) như được thể hiện trong sơ đồ 5 dưới đây. Hợp chất (J) có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ như được thể hiện trong

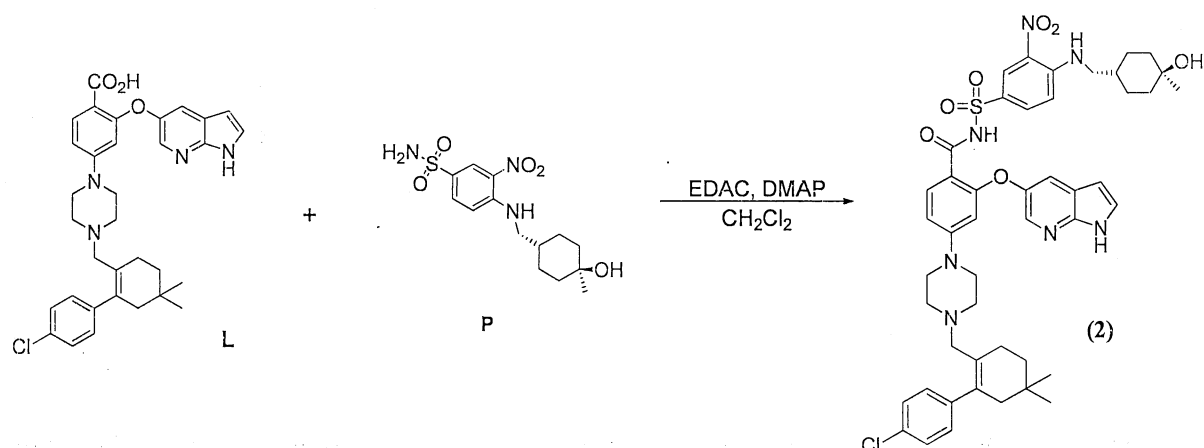
công bố đơn quốc tế số WO2009/117626 và ấn phẩm: Organometallics, 2008, 27(21), 5605-5611.

Sơ đồ 5



Theo phương án khác, hợp chất có công thức (2) được tạo ra từ hợp chất (L) và hợp chất (P) như được thể hiện trong sơ đồ 6 dưới đây, trong đó việc tạo ra hợp chất (P) là như được thể hiện trong sơ đồ 4' và việc tạo ra hợp chất (L) là như được thể hiện trong sơ đồ 5.

Sơ đồ 6



Theo một số phương án, việc tạo ra hợp chất có công thức (K) từ hợp chất (D) và hợp chất (I) là nhạy với không khí và/hoặc hơi ẩm và do đó được thực hiện trong khí trơ, ví dụ bằng cách sử dụng khí nitơ hoặc argon.

Nếu không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, việc sử dụng (D) làm hợp chất trung gian trong việc tạo ra hợp chất có công thức (1) và hợp chất có công thức (2) như được thể hiện trên đây trong các sơ đồ từ 1 đến 6 sẽ giúp cải thiện việc tạo ra hợp chất có công thức (1) và hợp chất có công thức (2) so với các quy trình được mô tả trước đây. Theo một số phương án, sự cải thiện bao gồm hiệu suất sản phẩm cao hơn, thời gian phản ứng ngắn hơn. Theo một số phương án, sự cải thiện được tạo ra khi R là tert-butyl trong hợp chất (D).

Các sơ đồ từ 1 đến 6 là các ví dụ về quy trình theo sáng chế, tuy nhiên sáng chế không chỉ giới hạn ở các sơ đồ này. Các dung môi và/hoặc thuốc thử là các hợp chất đã biết và có thể được thay đổi theo kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong các sơ đồ từ 1 đến 6 là như sau:

Ac	axetyl
BOC	tert-butoxycacbonyl
dba	dibenzylidinaxeton
DIEA	N,N-diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminyridin

DMF	dimetylformamit
EDAC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt HCl
IPA	isopropanol
iPr	isopropyl
Me	metyl
n-Bu	n-butyl
tBu	tert-butyl
THF	tetrahydrofuran

Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, nhiệt độ mà ở đó phản ứng của các sơ đồ từ 1 đến 6 được thực hiện là không bị giới hạn. Theo một số phương án, khi nhiệt độ được mô tả cho phản ứng, nhiệt độ có thể là cộng hoặc trừ khoảng 0,1°C, 0,5°C, 1°C, 5°C, hoặc 10°C. Phụ thuộc vào dung môi mà được dùng trong phản ứng cụ thể, nhiệt độ tối ưu có thể thay đổi. Theo một số phương án, phản ứng được thực hiện với việc khuấy mạnh đủ để duy trì hỗn hợp của các chất phản ứng hầu như được phân tán một cách đồng nhất.

Trong khi thực hiện phản ứng theo sáng chế, tốc độ, thứ tự và việc bổ sung các chất phản ứng là không bị giới hạn trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác. Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, phản ứng được thực hiện ở áp suất môi trường xung quanh. Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, lượng chính xác chất phản ứng là không bị giới hạn. Theo một số phương án, lượng chất phản ứng có thể được thay đổi khoảng 10%mol hoặc khoảng 10% trọng lượng.

Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, dung môi hữu cơ được sử dụng trong các quy trình theo sáng chế có thể được chọn từ các dung môi có bán sẵn trên thị trường hoặc theo cách khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các dung môi thích hợp dùng cho phản ứng cụ thể là nằm trong kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm hỗn hợp dung môi. Các ví dụ về các dung môi hữu cơ theo sáng chế để sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, 2-butanon, diclometan, clorofom, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran (THF), dimetylformamit (DMF), hexametylphosphor-

amit (HMPA), N-metyl-2-pyrrolidinon (NMP), nitrometan, axeton, axit axetic, axetonitril, etylaxetat, dietylete, dietylen glycol, glyme, diglyme, ete dầu mỏ, dioxan, metyl tert-butyl ete (MTBE), benzen, toluen, xylen, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được sử dụng trong các quy trình theo sáng chế là dung môi hữu cơ không proton. Như theo sáng chế, dung môi không proton là dung môi mà không chứa nguyên tử hydro axit hoặc nguyên tử hydro mà có khả năng gắn kết hydro (ví dụ, không gắn kết với nguyên tử oxy hoặc nitơ). Dung môi hữu cơ không proton có thể được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, clorofom, axeton, axetonitril, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxan, nitrometan, pyridin, 2-metyltetrahydrofuran, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không proton là THF. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không proton là DMF. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không proton là axetonitril.

Như theo sáng chế, “bazơ amin bậc ba” dùng để chỉ amin mà được thế bằng ba nhóm alkyl, ví dụ, trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

Như theo sáng chế, “lượng chất xúc tác” dùng để chỉ ít hơn một đương lượng mol của thuốc thử hoặc chất phản ứng trong phản ứng cụ thể, như được xác định so với thuốc thử hoặc chất phản ứng khác trong hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, lượng chất xúc tác được mô tả là %mol so với thuốc thử hoặc chất phản ứng khác trong hỗn hợp phản ứng.

Như theo sáng chế, “nguồn paladi” dùng để chỉ nguồn paladi ở trạng thái oxy hoá ổn định, nghĩa là, Pd(0), Pd(I), Pd(II) và/hoặc Pd(IV). Paladi có thể là kim loại tự do, như dạng bột hoặc có thể được gắn kết với một hoặc nhiều phối tử, ví dụ, PdCl₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ hoặc [(xinamyl)PdCl]₂.

Như theo sáng chế, “phối tử phosphin” dùng để chỉ hợp chất có công thức PR'₃, trong đó mỗi R' độc lập được chọn từ C₁-C₆alkyl hoặc phenyl, trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng C₁-C₆alkyl, phenyl, trialkylamino, alkoxy hoặc halo.

Như theo sáng chế, trừ phi được xác định khác, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là trị số hoặc lượng mà nó đề cập có thể thay đổi $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, hoặc $\pm 1\%$.

Sản phẩm thu được bằng bất kỳ trong số các quy trình theo sáng chế có thể được thu gom bằng các phương tiện thông thường, như bay hơi hoặc chiết và có thể được tinh chế bằng các quy trình tiêu chuẩn, như chưng cất, kết tinh lại hoặc sắc ký.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất của các ví dụ sau đây được thể hiện trong các sơ đồ từ 1 đến 6 trên đây và được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm Chemdraw® Ultra. Ngoài các chữ viết tắt trên đây đối với các sơ đồ theo sáng chế, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong các ví dụ:

“HPLC” = sắc ký lỏng áp suất cao; “IP” = trong quy trình; “ML” = dịch nước cái; “NLT” = không nhỏ hơn; “NMT” = không lớn hơn; “RB” = đáy tròn; “RT” = nhiệt độ trong phòng; “sm” = vật liệu khởi đầu; “DCM” = diclometan.

Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, các hợp chất được xác định đặc tính bằng phân tích HPLC và ^1H NMR và được sử dụng trong các phản ứng sau có hoặc không có tinh chế. Phân tích ^1H NMR được thực hiện ở 400MHz trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác. Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, hiệu suất/độ tinh khiết của sản phẩm được xác định theo trọng lượng, qNMR, và/hoặc phân tích HPLC.

Ví dụ 1: Tổng hợp tert-butyl 4-bromo-2-fluorobenzoat (hợp chất (C))

Nạp 4-bromo-2-fluoro-1-iodobenzen, “hợp chất (A)” (5g, 1,0 đương lượng) và THF (25ml) vào bình phản ứng có vỏ bọc 100ml được được lắp đặt dụng cụ khuấy cơ học. Làm mát dung dịch đến -5°C . Thêm từ từ 2M isopropyl magie clorua trong THF (10,8ml, 1,3 đương lượng) vào để duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn 0°C . Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Thêm di-tert-butyl dicacbonat (5,44g, 1,5 đương lượng) trong THF (10ml). Sau 1 giờ, dung dịch phản ứng được làm dừng bằng 10% axit xitric (10ml), và sau đó pha loãng bằng 25% NaCl (10ml). Tách các lớp và cô lớp hữu cơ đến gần khô và ép xuất bằng THF (3 x 10ml). Pha loãng dầu thô bằng THF (5ml), lọc để loại bỏ chất vô cơ và cô đến khô. Cho dầu thô (6,1g, hiệu lực = 67%, hiệu suất được điều chỉnh theo hiệu lực = 88%) vào bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.53 (s, 9H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,68 (dd, $J=10,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J= 8,2$ Hz, 1H).

Ví dụ 2: Tổng hợp tert-butyl 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoat (hợp chất (D))

Nạp 1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-ol (80,0g, 1,00 đương lượng), tert-butyl 4-bromo-2-flobenzoat (193g, 1,15 đương lượng), và DMF khan (800mL) vào bình thót cổ Morton ba cổ dung tích 3L. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 15 phút. Làm mát dung dịch thu được đến khoảng từ 0 đến 5°C. Thêm từ từ dung dịch chứa natri tert-butoxit (62,0g) trong DMF (420mL) trong 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở NMT 10°C, và rửa bằng DMF (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 10°C trong 1 giờ (huyền phù màu trắng nhạt) và điều chỉnh nhiệt độ bên trong đến khoảng 45°C trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở từ 45 đến 50°C trong 7 giờ và kiểm tra tiến trình phản ứng bằng HPLC (mẫu IP: độ chuyển hoá 92% theo HPLC). Làm mát dung dịch đến khoảng 20°C. Khuấy dung dịch ở 20°C qua đêm.

Thêm một cách từ từ nước (1200mL) vào hỗn hợp phản ứng ở <30°C trong 1 giờ (toả nhiệt không đáng kể). Điều chỉnh huyền phù thu được đến khoảng 20°C, và trộn trong NLT 2 giờ. Gom sản phẩm thô bằng cách lọc và rửa bằng nước (400mL). Rửa bã lọc ướt bằng heptan (400mL) và làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm để thu được sản phẩm thô (236,7g).

Kết tinh lại hoặc tái tạo huyền phù: nạp trở lại 230,7g sản phẩm thô, (hiệu suất được điều chỉnh: 200,7g) vào bình thót cổ Morton ba cổ dung tích 3L. Thêm etyl axetat (700mL) vào và gia nhiệt một cách từ từ huyền phù đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ (lượng nhỏ chất rắn còn lại). Thêm một cách từ từ heptan (1400mL) vào và điều chỉnh hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu (78°C). Trộn huyền phù ở nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút và làm mát một cách từ từ đến khoảng -10°C ở tốc độ khoảng 10°C/giờ), và trộn trong 2 giờ. Gom sản phẩm bằng cách lọc và rửa bằng heptan (200ml).

Làm khô chất rắn trong chân không ở khoảng 50°C qua đêm để thu được 194,8g, hiệu suất phân tách sản phẩm 86% ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS-ESI 389,0 (M+1); mp: từ 190 đến 191°C (không được hiệu chỉnh). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,40 (s, 9H), 6,41 (dd, J= 3,4, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J= 3,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,7 Hz, 1H), 11,72 (s, 1H, NH).

Ví dụ 3: Tổng hợp 2-clo-4,4-dimethylxyclohexancarbaldehyt (hợp chất (F))

Nạp DMF khan (33,4g, 0,456mol) và CH_2Cl_2 (80mL) vào bình thót cổ RB dung tích 500mL. Làm mát dung dịch đến $<-5^\circ\text{C}$, và thêm một cách từ từ POCl_3 (64,7g, 0,422mol) vào trong 20 phút ở $<20^\circ\text{C}$ (toả nhiệt), rửa bằng CH_2Cl_2 (6mL). Điều chỉnh dung dịch màu nâu nhạt đến 20°C trong 30 phút và trộn ở 20°C trong 1 giờ. Làm mát dung dịch trở lại đến $<5^\circ\text{C}$. Thêm 3,3-Dimethylxyclohexanon (41,0g, 90%, khoảng 0,292mol) vào và rửa bằng CH_2Cl_2 (10mL) (toả nhiệt không đáng kể) ở $<20^\circ\text{C}$. Gia nhiệt dung dịch đến nhiệt độ hồi lưu, và trộn qua đêm (21 giờ).

Nạp 130g trọng lượng dung dịch nước natri axetat trihydrat 13,6%, 130g nước muối 12% và 130mL CH_2Cl_2 vào bình thót cổ RB ba cổ dung tích 1000mL được lắp đặt dụng cụ khuấy cơ học. Khuấy hỗn hợp và làm mát đến $<5^\circ\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng trên đây (trong và màu nâu) được chuyển, được làm dừng phản ứng vào trong nó một cách từ từ trong khi duy trì nhiệt độ bên trong $<10^\circ\text{C}$. Rửa bình phản ứng bằng CH_2Cl_2 (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng được làm dừng phản ứng ở $<10^\circ\text{C}$ trong 15 phút và tăng đến 20°C . Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 15 phút và để lắng trong 30 phút (một số nhũ tương). Tách pha hữu cơ phía dưới. Chiết lại pha trong nước phía trên bằng CH_2Cl_2 (50mL). Rửa phần hữu cơ gom lại bằng hỗn hợp gồm nước muối 12% (150g)-dung dịch nước K_3PO_4 20% (40g). Làm khô phần hữu cơ qua MgSO_4 , lọc và rửa bằng CH_2Cl_2 (30ml). Cô phần lọc đến khô trong chân không để thu được dầu màu nâu (57,0g, hiệu suất = 90,9% trọng lượng theo qNMR, khoảng 100%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,98 (s, 6H), 1,43 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,31 (tt, $J=6,4, 2,2$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J=2,2$ Hz, 2H), 10,19 (s, 1H).

Ví dụ 4: Tổng hợp 2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-encarbaldehyt (hợp chất (G))

Nạp 2-clo-4,4-dimethylxyclohex-1-encarbaldehyt (10,00g), tetrabutylamoni bromua (18,67g), và axetonitril (10mL) vào chai cao áp dung tích 250mL. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 5 phút. Thêm dung dịch nước K_2CO_3 21,0% (76,0g). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong NLT 5 phút tiếp theo thêm axit 4-clophenylboronic (9,53g) tất cả trong một lần. Tạo chân không hỗn hợp và làm sạch bằng N_2 trong ba lần. Thêm paladi axetat (66mg, 0,5mol%) tất cả trong một lần trong N_2 . Tạo chân

không hỗn hợp phản ứng và làm sạch bằng N_2 trong ba lần (hỗn hợp có màu cam). Làm đầy trở lại chai bằng N_2 và gia nhiệt đến khoảng $35^\circ C$ trong bể dầu (nhiệt độ bể khoảng $35^\circ C$). Khuấy hỗn hợp ở $30^\circ C$ qua đêm (15 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, kéo mẫu IP từ pha hữu cơ phía trên để hoàn thành phản ứng, nguyên liệu khởi đầu thông thường $< 2\%$ (hỗn hợp có màu cam). Thêm toluen (100mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% - L-xystein 2% (100mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở $20^\circ C$ trong 60 phút. Lọc hỗn hợp qua đệm xelit để loại bỏ chất rắn màu đen, rửa bình thót cổ và đệm bằng toluen (10mL). Rửa pha hữu cơ phía trên bằng 5% dung dịch nước $NaHCO_3$ -2%L-xystein (100mL) một lần nữa. Rửa pha hữu cơ phía trên bằng nước muối 25% (100mL). Thử nghiệm lớp hữu cơ (105,0g) (118,8mg/g, 12,47g sản phẩm được thử nghiệm, hiệu suất thử nghiệm 87%) và cô đến khoảng 1/3 thể tích (khoảng 35mL). Dung dịch sản phẩm được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần phải thực hiện việc phân tách. Tuy nhiên, mẫu phân tích thu được bằng việc loại bỏ dung môi để thu được dầu màu nâu. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,00 (s, 6H), 1,49 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,28 (t, $J=2,1$ Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 9,47 (s, 1H).

Ví dụ 5: Tổng hợp tert-butyl 4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (hợp chất (H))

Nạp dung dịch chứa 4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyt (50,0g) trong toluen (250mL), BOC-piperazin (48,2g) và THF khan (250mL) vào bình thót cổ RB ba cổ dung tích 2L được lắp đặt dụng cụ khuấy cơ học. Khuấy dung dịch màu vàng ở $20^\circ C$ trong 5 phút. Thêm một phần natri triaxetoxibohydrat (52,7g) vào (lưu ý: nhiệt độ bên trong được tăng đến khoảng $29,5^\circ C$ trong 15 phút có thể cần được làm mát). Khuấy hỗn hợp màu vàng ở khoảng $25^\circ C$ trong NLT 4 giờ. Quan sát sự chuyển hoá nguyên liệu khởi đầu thành sản phẩm 99,5% bằng HPLC sau thời gian phản ứng 3 giờ.

Thêm một cách từ từ nước muối 12,5% (500g) vào để làm dừng phản ứng. Khuấy hỗn hợp ở $20^\circ C$ trong NLT 30 phút và để lắng trong NLT 15 phút. Tách pha trong nước phía dưới (khoảng 560mL) (lưu ý: để lại nhũ tương bất kỳ trong pha hữu cơ phía trên). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch axit xitric 10% (500g x2). Nạp một cách

từ từ 500g dung dịch nước NaHCO_3 5% vào trong bình thót cổ. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong NLT 30 phút và để lắng trong NLT 15 phút. Tách pha hữu cơ phía trên. Nạp 500g dung dịch nước muối 25% vào. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong NLT 15 phút và để lắng trong NLT 15 phút. Cô pha hữu cơ phía trên đến khoảng 200mL thể tích trong chân không. Điều chỉnh dung dịch đến khoảng 30°C , và lọc bỏ muối vô cơ. Toluene (50mL) được sử dụng để rửa. Cô phần lọc gom lại đến khoảng 100mL thể tích. Thêm axetonitril (400mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến khoảng 80°C để đạt được dung dịch trong. Làm mát một cách từ từ dung dịch đến 20°C ở tốc độ $10^\circ\text{C}/\text{giờ}$ và trộn ở 20°C qua đêm (sản phẩm được kết tinh ở khoảng từ 45 đến 50°C , nếu cần, nguyên liệu dạng hạt có thể được thêm vào ở 50°C). Tiếp tục làm mát một cách từ từ huyền phù đến khoảng -10°C ở tốc độ $10^\circ\text{C}/\text{giờ}$. Trộn huyền phù ở khoảng -10°C trong NLT 6 giờ. Gom sản phẩm bằng cách lọc và rửa bằng axetonitril được làm mát sơ bộ (100mL). Làm khô chất rắn trong chân không ở 50°C qua đêm (72,0g, 85%). MS-ESI: 419 (M+1); mp: 109 đến 110°C (không được hiệu chỉnh); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,00 (s, 6H); 1,46 (s, 9H), 1,48 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,07 (s, br, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,24 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 6,98 (m, 2H), 7,29 (m, 2H).

Ví dụ 6: Tổng hợp 1-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-metyl)piperazin dihydroclorua (hợp chất (I))

Nạp sản phẩm amin hoá khử Boc (hợp chất (H), 72,0g) và IPA (720mL) vào bình thót cổ RB ba cổ dung tích 2,0L được được lắp đặt dụng cụ khuấy cơ học. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và thêm 59,3g dung dịch nước đậm đặc hydroclorua vào huyền phù. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng khoảng 65°C (đạt được dung dịch trong và không màu). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở khoảng 65°C trong NLT 12 giờ.

Làm mát một cách từ từ sản phẩm huyền phù đến -5°C ($10^\circ\text{C}/\text{giờ}$). Trộn sản phẩm huyền phù ở khoảng -5°C trong NLT 2 giờ, gom bằng cách lọc. Rửa bã lọc ướt bằng IPA (72mL) và làm khô ở 50°C trong chân không qua đêm để thu được 73,8g (95%) sản phẩm mong muốn là bis-hydroclorua IPA solvat (độ tinh khiết $>99,5\%$ diện tích đỉnh ở 210nm). MS-ESI: 319 (M+1); ^1H NMR (D_2O): δ 1,00 (s, 6H), 1,19 (d, $J=6,0$ Hz, 6H, IPA), 1,65 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,14 (s, br, 2H), 2,26 (m, 2H), 3,36 (br,

4H), 3,55 (s, br, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,02 (bộ bảy, J=6,0 Hz, 1H, IPA), 7,16 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,1 Hz, 2H); ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,86 (s, 6H), 1,05 (d, J=6,0 Hz, 6H, IPA), 1,42 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,02 (s, br, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,4 (s, br, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,89 (bộ bảy, J=6,0 Hz, 1H, IPA), 7,11 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,1 Hz, 2H).

Ví dụ 7: Tổng hợp 3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)-benzensulfonamit (hợp chất (N))

Nạp 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit, hợp chất M (10,0g), diisopropyletylamin (17,5g), (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (7,0g) và axetonitril (150mL) vào bình thót cổ RB ba cổ dung tích 500mL được được lắp đặt dụng cụ khuấy cơ học. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng 80°C và khuấy trong không ít hơn 12 giờ.

Làm mát dung dịch sản phẩm đến 40°C và khuấy trong không ít hơn 1 giờ cho đến khi quan sát thấy sự kết tủa. Làm mát tiếp sản phẩm huyền phù đến 20°C. Nạp một cách từ từ nước (75mL) vào trong trong khoảng thời gian không ít hơn 1 giờ và làm mát hỗn hợp đến 10°C và khuấy trong không ít hơn 2 giờ trước khi gom bằng cách lọc. Rửa bã lọc bằng hỗn hợp của axetonitril:nước với tỷ lệ 1:1 (40mL). Sau đó, tạo huyền phù lại bã lọc ướt trong nước (80mL) ở 40°C trong khoảng thời gian không ít hơn 1 giờ trước khi gom bằng cách lọc. Rửa bã lọc ướt bằng nước (20mL), và làm khô ở 75°C trong chân không để thu được 12,7g sản phẩm mong muốn có độ tinh khiết 99,9% và với hiệu suất được điều chỉnh theo trọng lượng 91%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,25 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 7,27 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,32 (s, NH_2 , 2H), 7,81(dd, J=9,1, 2,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,54 (t, J=5,9 Hz, 1H, NH).

Ví dụ 8: Tổng hợp tert-butyl 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoat (hợp chất (K))

Một số lưu ý chung: bước tổng hợp hoá học này là nhạy với không khí và hơi ẩm. Mặc dù tiền chất xúc tác ở trạng thái rắn của chúng, dạng khô có thể được xử lý và được lưu trữ trong không khí mà không cần phải có bất kỳ cảnh báo nào đặc biệt, tuy

nhiên, việc tiếp xúc với lượng thậm chí nhỏ của dung môi có thể làm cho chúng dễ bị phân huỷ. Kết quả là, lượng vết của oxy hoặc các chất oxy hoá thích hợp khác (ví dụ, dung môi peroxit) cần phải được loại bỏ trước khi kết hợp tiền chất xúc tác với dung môi và cần phải xử lý cẩn thận để ngăn ngừa sự đi vào của oxy trong thời gian phản ứng. Ngoài ra, thiết bị khô, dung môi và các thuốc thử cũng cần phải được sử dụng để ngăn ngừa sự hình thành các sản phẩm phụ không mong muốn. Natri t-butoxit được sử dụng trong phản ứng này là hút ẩm và nó nên được xử lý một cách thích hợp và được lưu trữ trước hoặc trong khi sử dụng.

Nạp muối bis-hydroclorua (hợp chất (I), 42,5g) và toluen (285ml) vào bình thót cổ R3 ba cổ dung tích 2,0L được lắp đặt dụng cụ khuấy cơ học. Thêm K_3PO_4 20% (235ml) vào và khuấy hỗn hợp hai pha trong 30 phút. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng NaCl 25% (145ml). Cô lớp hữu cơ đến 120g và được sử dụng trong phản ứng ghép cặp mà không cần phải tinh chế thêm.

Kết hợp NaOtBu (45,2g) và hợp chất (I) trong dung dịch toluen (120g dung dịch – hiệu lực được điều chỉnh 30g) trong THF (180ml) trong bình phản ứng thích hợp và thổi bằng nitơ trong NLT 45 phút. Kết hợp Pd_2dba_3 (0,646g), hợp chất (J) (0,399g), và hợp chất (D) (40,3g) trong bình phản ứng thứ hai thích hợp và làm sạch bằng nitơ cho đến khi hàm lượng oxy bằng 40ppm NMT. Dưới áp suất nitơ, thêm dung dịch chứa hợp chất (I) và NaOtBu trong toluen/THF vào qua bộ lọc nội tuyến 0,45 μ m vào bình phản ứng thứ hai (chất xúc tác, hợp chất (J) và hợp chất (D)) và rửa bằng THF được thổi bằng nitơ (30ml).

Già nhiệt hỗn hợp thu được đến 55°C kèm khuấy trong NLT 16 giờ, sau đó làm mát đến 22°C. Pha loãng hỗn hợp bằng NaCl 12% (300g), tiếp theo là THF (300ml). Tách các lớp.

Khuấy lớp hữu cơ bằng dung dịch mới được tạo ra chứa L-xystein (15g), $NaHCO_3$ (23g), và nước (262ml). Sau 1 giờ, tách các lớp.

Khuấy lớp hữu cơ bằng dung dịch mới được tạo ra chứa L-xystein (15g), $NaHCO_3$ (23g) và nước (262ml). Sau 1 giờ, tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng NaCl 12% (300g), sau đó lọc qua bộ lọc nội tuyến 0,45 μ m. Cô dung dịch được lọc trong

chân không đến khoảng 300mL và chiết ba lần bằng heptan (mỗi lần 600mL) để loại bỏ THF.

Cô hỗn hợp thô đến 6 thể tích và pha loãng bằng xyclohexan (720ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 75°C, giữ trong 15 phút và sau đó làm mát đến 65°C trong NLT 15 phút. Nạp nguyên liệu dạng hạt vào và giữ hỗn hợp ở 65°C trong 4 giờ. Làm mát huyền phù đến 25°C trong NLT 8 giờ, sau đó giữ ở 25°C trong 4 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng xyclohexan (90ml) và làm khô ở 50°C trong chân không.

Tách được 52,5g (hiệu suất 889%) chất rắn màu trắng. Điểm nóng chảy (không hiệu chỉnh) từ 154 đến 155°C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,93 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H), 2,08-2,28 (m, 6H), 2,74 (s, 2H), 3,02 – 3,19 (m, 4H), 6,33 (dd, J= 3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,99 – 7,06 (m, 2H), 7,29 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,36 (m, 2H), 7,41 – 7,44 (m, 1H), 7,64 (t, J= 6,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ví dụ 9: Tổng hợp axit 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic (hợp chất (L))

Chuẩn bị dung dịch: 10% KH₂PO₄ (trong nước): KH₂PO₄ (6g) trong nước (56g); heptan / 2-MeTHF:heptan tỷ lệ 2:1 (16mL) trong 2-MeTHF (8mL).

Kết hợp hợp chất (K) (5,79g), kali tert-butoxit (4,89g), 2-metyltetrahydrofuran (87mL) và nước (0,45mL) trong bình phản ứng thích hợp trong nitơ và gia nhiệt đến 55°C cho đến khi hoàn thành phản ứng. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 22°C, rửa bằng 10% dung dịch KH₂PO₄ (31g) hai lần. Sau đó, rửa lớp hữu cơ bằng nước (30g).

Sau khi loại bỏ lớp trong nước, cô lớp hữu cơ đến 4 thể tích (khoảng 19mL) và gia nhiệt đến không cao hơn 50°C. Thêm một cách từ từ heptan (23ml) vào. Ngoài ra, sau khi loại bỏ lớp trong nước, cô lớp hữu cơ đến 5 thể tích và gia nhiệt đến không cao hơn 70°C và thêm một cách từ từ 5 thể tích heptan vào. Làm mát huyền phù thu được đến 10°C. Sau đó, gom chất rắn bằng cách lọc chân không kèm tuần hoàn lại dịch lỏng và rửa bã lọc bằng heptan/2-MeTHF với tỷ lệ 2:1 (24ml). Việc làm khô chất rắn ở 80°C trong chân không thu được 4,0g hợp chất (L) trong khoảng 85% hiệu suất được

điều chỉnh theo trọng lượng. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,91 (s, 6H), 1,37 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,94 (s, br, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,71 (s, br, 2H), 3,09 (m, 4H), 6,31 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J=3,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,7 (dd, $J=9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,7$ Hz, 1H) & 11,59 (m, 1H).

Ví dụ 10: Tổng hợp 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]methyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid (hợp chất (1))

Chuẩn bị dung dịch trước phản ứng: 10% Axit axetic: Axit axetic (37mL) trong nước (333g); 5% NaHCO_3 : NaHCO_3 (9g) trong nước (176g); 5% NaCl : NaCl (9g) trong nước (176g).

Kết hợp hợp chất (N) (13,5g), DMAP (10,5g), EDAC (10,7g) và diclometan (300mL) trong bình phản ứng thích hợp và khuấy ở 25°C . Nạp axit (hợp chất (L), 25g), Et_3N (8,7g) và diclometan (120mL) vào bình phản ứng thứ hai thích hợp. Nạp một cách từ từ dung dịch axit thu được (hợp chất (L)) vào huyền phù khởi đầu chứa hợp chất (N) và khuấy cho đến khi hoàn thành phản ứng. Sau đó, nạp N,N-dimetyletylenđiamin (9,4g) vào hỗn hợp phản ứng kèm khuấy liên tục. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 35°C và rửa bằng 10% dung dịch axit axetic (185mL) hai lần. Pha loãng lớp hữu cơ phía dưới bằng nhiều diclometan (75mL) và metanol (12,5mL). Sau đó, rửa lớp sản phẩm hữu cơ bằng dung dịch nước NaHCO_3 5% (185mL) và sau đó rửa bằng 5% dung dịch NaCl (185mL) ở 35°C . Tách lớp hữu cơ phía dưới và sau đó cô đến 8 thể tích (khoảng 256mL) được pha loãng bằng metanol (26mL) và làm ấm đến 38°C . Nạp một cách từ từ etyl axetat (230mL) vào. Làm mát một cách từ từ huyền phù thu được đến 10°C và sau đó lọc. Rửa bã lọc ướt hai lần bằng hỗn hợp bao gồm diclometan và etylaxetat với tỷ lệ 1:1 (khoảng 2 thể tích, 64mL). Sau khi làm khô bã lọc ướt ở 90°C , tách 32g (84%) hợp chất (1). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,90 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,36 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,93 (s, br, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,74 (s, br, 2H), 3,06 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 6,17 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J=3,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J=9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,31

(m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,78 (dd, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2, 61$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2, 33$ Hz, 1H), 8,58 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, NH), 11,65 (m, 1H).

Ví dụ 11: Tổng hợp ((1R,4R)-4-hydroxy-4-methylxyclohexyl)-methanamini 4-methylbenzensulfonat

Bước A: Nạp 1,49g xyclohexandion monoetylen axetal (1,0 đương lượng) và 15mL toluen vào bình phản ứng thích hợp. Trộn hỗn hợp trong 30 phút ở 10°C . Nạp dung dịch metylmagie bromua 1,4M (2,32 đương lượng) trong Toluene-THF (75-25) vào bình phản ứng khác và trộn ở 15°C . Thêm nhỏ giọt dung dịch nguyên liệu khởi đầu vào dung dịch Grignard ở khoảng từ 10 đến 20°C trong 4 giờ (tốc độ thêm = $0,1\text{mL/phút}$). Kiểm tra tiến trình phản ứng bằng TLC. Khi hoàn thành phản ứng, nạp một cách từ từ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch amoni clorua 24% (20mL) ở nhiệt độ 25°C . Trộn hỗn hợp phản ứng và lắng, tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng etyl axetat ($3 \times 20\text{mL}$). Lọc các lớp hữu cơ gom lại qua tầng natri sulfat và cô phần lọc bằng việc chưng cất đến khô. Tách 1,57g chất rắn thô (hiệu suất 95%) và cho vào bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, Clorofom- d_1) δ ppm 3.88-4,01 (m, 4H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,08-1,64 (m, 7H). LCMS- (MS 310 và 292). $R_f = 0,074$ theo TLC (hexan-EtOAc = 1-1).

Bước B: Nạp 18mL 0,005N dung dịch axit clohydric (0,02 đương lượng) vào phần còn lại chưng cất từ bước A. Trộn hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 3 giờ và kiểm tra bằng TLC. Khi hoàn thành phản ứng, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 25°C và nạp vào bình thích hợp khác chứa 22mL dung dịch natri clorua 5%. Trộn hỗn hợp phản ứng cho đến khi tất cả các muối được hoà tan tiếp theo chiết bằng etyl axetat ($8 \times 200\text{mL}$). Lọc các lớp hữu cơ gom lại qua tầng natri sulfat và cô phần lọc bằng việc chưng cất đến khô. Tách sản phẩm (hiệu suất 99,38%) và được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, Clorofom- d_1) δ ppm 2,68-2,80 (m, 2H), 2,16-2,39 (m, 3H), 1,77-2,04 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 1H).

Bước C: Hoà tan sản phẩm bước B (0,25g) bằng toluen (5ml) vào bình thót cổ ba cổ dung tích 25mL được lắp đặt bẫy Dean-Stark. Thổi nitơ qua bình phản ứng để loại bỏ không khí. Nạp 0,585g nitrometan (5 đương lượng) vào bình phản ứng tiếp theo 0,052g N,N-dimetyletylendiamin (0,3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng

đến hồi lưu, loại bỏ nước bằng bẫy Dean-Stark. Trộn hỗn hợp phản ứng ở hồi lưu trong 1 giờ và kiểm tra bằng thử nghiệm HPLC. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 20°C khi thử nghiệm sản phẩm HPLC được ổn định, cô, sau đó chiết bằng EtOAc và heptan đến khô. Tinh chế phần còn lại trên cột CombiFlash (cột 12g) với gradien từ Hexan/EtOAc 80-20 đến 60-40. Phân tích phần chiết bằng HPLC và TLC, chưng cất phân đoạn chứa sản phẩm đến khô. Thu được dầu được cô 0,23g (hiệu suất 68,09%) và được sử dụng ở bước D. ^1H NMR (400 MHz, Clorofom- d_1) δ 5,88-5,90 (bs, 1H), 4,88-4,89 (bs, 2H), 2,16-2,40 (m, 4H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,33 (s, 3H).

Bước D: Thêm chất xúc tác Crabtree (0,471g; 0,585mmol) trong nitơ vào bình phản ứng SS Parr dung tích 450mL được khuấy. Làm sạch bình phản ứng bằng nitơ và dung dịch chứa (S)-1-metyl-4-(nitrometyl)xyclohex-3-enol (34,88g; 58,5mmol) trong DCM (100mL). Tiếp tục thêm DCM (80mL) được phun sạch vào, làm sạch bình phản ứng bằng argon, hydro và áp suất 100 psig. Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở 30°C. Kiểm tra quy trình phản ứng bằng NMR, cô thành dầu, chiết 2 lần bằng THF (50mL), sau đó pha loãng bằng THF (50mL). Sản phẩm tiếp tục được khử RaNi ở bước E. ^1H NMR (Clorofom- d_1): δ 4,33 (dJ = 7,3Hz, 2H), 4,32 (J=6,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 1,92 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,18 (m, 1H).

Bước E: Gạn RaNi (*d/(d-1) hoặc * 7/6) = 2,04g (20% trọng lượng 3 lần bằng THF. Thêm RaNi, dung dịch chứa (1R,4R)-1-metyl-4-(nitrometyl)xyclohexanol và THF (50mL) trong nitơ trong bình phản ứng SS Parr dung tích 450mL được khuấy. Làm bình phản ứng bằng nitơ, hydro và việc hydro hoá được thực hiện ở 40psi trong 4 giờ ở 50°C. Kiểm tra phản ứng bằng GC và khi hoàn thành, lọc hỗn hợp qua phễu lọc propylen bằng đĩa lọc đất diatomit/thủy tinh polyetylen để loại bỏ chất xúc tác. THF được sử dụng làm dung dịch rửa để chiết sản phẩm còn lại từ bã lọc. Phần lọc gom lại thu được dung dịch hồ phách mà được cho một cách trực tiếp vào bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, Clorofom- d_1) δ 2,61 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,25-1,0 (m, 12H), 0,80-1,17 (m, 3H).

Bước F: thêm 9,86g dung dịch chứa bước E vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 500mL và chưng cất đến khô, chiết hai lần bằng axetonitril và sau đó hoà tan trong axetonitril (100mL). Thêm hydrat của axit 4-metylbenzensulfonic (11,68g) vào dung

dịch ngay khi chất rắn được tạo thành và nhiệt độ tăng đến 40°C. Trộn huyền phù ở 50°C trong 2 giờ và làm mát đến 20°C trong 12 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng 40mL axetonitril. Làm khô bã lọc ướt trong chân không để thu được 14,24g sản phẩm (hiệu suất 77%). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 2,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,48-1,68 (m, 5H), 1,31-1,46 (m, 2H), 0,90-1,29 (m, 5H).

Ví dụ 12: Tổng hợp 4-({[(1R,4R)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl]methyl}-amino)-3-nitrobenzensulfonamid (hợp chất (P))

Kết hợp 4-clo-3-nitrobenzensulfonamid (6,5g, 27,5mmol) và ((1R,4R)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)metanamin 4-methylbenzensulfonat (11,26g, 35,7mmol) trong 55mL axetonitril và khuấy. Thêm N,N-diisopropyletylamin (8,88g, 68,7mmol) vào huyền phù ở nhiệt độ môi trường để dẫn đến sự thu nhiệt (từ 200 đến 17,5°C). Sau 10 phút, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 24 giờ. Kiểm tra sự hoàn thành phản ứng bằng HPLC. Khi hoàn thành phản ứng, làm mát hỗn hợp phản ứng đến 40°C. Thêm nước (32,5mL) vào trong 15 phút và giữ trong 30 phút. Thêm tiếp 74,5mL nước vào trong 30 phút. Sản phẩm dạng rắn được kết tủa sau khi thêm phần nước thứ hai vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 40°C, làm mát hỗn hợp sản phẩm đến 20°C, khuấy trong 12 giờ và sau đó làm mát đến 0°C kèm khuấy trong 2 giờ nữa. Lọc sản phẩm và làm khô trong chân không để thu được 8,8g sản phẩm (hiệu suất 93%; độ tinh khiết >99 pa%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 1,60-1,74 (m, 3H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,06-1,25 (m, 5H).

Ví dụ 13: Tổng hợp 4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1R,4R)-[4-hydroxy-4-methylcyclohexyl]methyl]amino}-phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid (hợp chất (2))

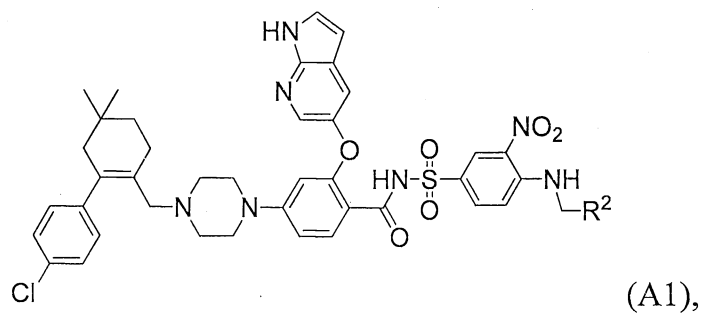
Trộn sulfonamid 4-(((1R,4R)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)methyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamid (8,00g, 23,29mmol), EDAC-HCl (5,80g, 30,3mmol) và DMAP (8,54g, 69,9mmol) trong DCM (186mL, 14 thể tích) để tạo ra huyền phù có màu vàng. Thêm dung dịch chứa axit, axit 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic

(13,3g, 23,29mmol) và TEA (6,49mL, 46,6mmol) trong DCM (80mL, 6 thể tích) trong 2,5 giờ bằng phễu bổ sung, tiếp theo rửa bằng 10mL DCM. Sau khi trộn trong 12 giờ, thêm N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (5,09mL, 46,6mmol) vào và tiếp tục khuấy ở 20°C trong 5 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng 10% HOAc (130mL, 3x). Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ 5% (140mL) và NaCl 5% (140mL). Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄ và cô đến 7 thể tích của dung dịch DCM. Thêm nhỏ giọt metanol (10 thể tích, 140mL) vào trong 2 giờ và sau đó làm mát dung dịch đến 15°C ngay khi đó sản phẩm kết tủa. Làm mát hỗn hợp sản phẩm đến 5°C và trộn trong 2 giờ. Khi lọc chất rắn và làm khô bằng nitơ trong 2 giờ, thu được 17,35g sản phẩm (hiệu suất 83%; độ tinh khiết >99,5 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57 - 11,59 (bs, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 2H), 7,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 6,98 - 7,03 (m, 3H), 6,65 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 3,71 - 3,75 (m, 2H), 2,98 - 3,51 (m, 11H), 2,74 - 2,76 (m, 3H), 2,02 - 2,26 (m, 6H), 1,88 - 1,92 (m, 2H), 1,47 - 1,70 (m, 5H), 1,24 - 1,40 (m, 4H), 1,08 (s, 5H), 0,89 (s, 6H).

Các phương án được mô tả trên đây chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bằng cách chỉ sử dụng các thử nghiệm thông thường, sẽ nhận biết hoặc có thể xác định được các dạng tương đương của các hợp chất, nguyên liệu và quy trình cụ thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

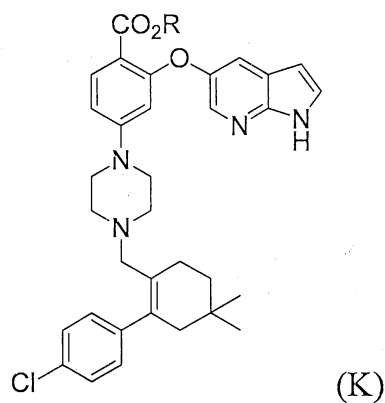
1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (A1):



trong đó, R^2 được chọn từ và ;

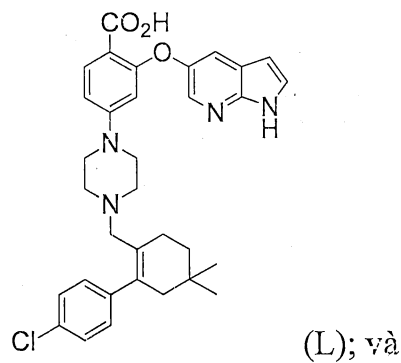
quy trình này bao gồm các bước:

(a) kết hợp hợp chất có công thức (K):

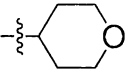


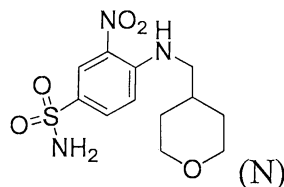
trong đó, R là C_1 - C_{12} alkyl,

với muối tert-butoxit, dung môi hữu cơ không proton, và nước để thu được hợp chất có công thức (L):

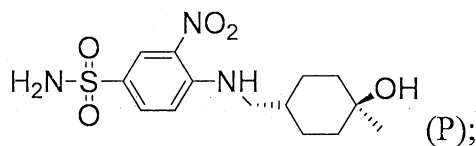
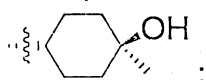


(b'') kết hợp hợp chất có công thức (L) với 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydroclorua, 4-dimethylaminopyridin, dung môi hữu cơ, và hợp chất có

công thức (N), để tạo ra hợp chất có công thức (A1), trong đó R^2 là  :



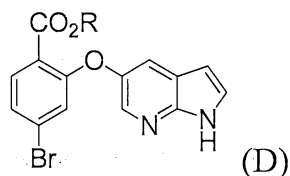
hoặc hợp chất có công thức (P), để tạo ra hợp chất có công thức (A1), trong đó R^2 là



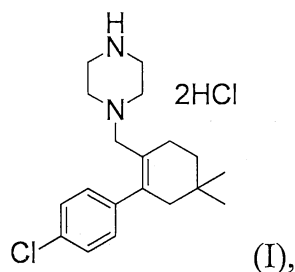
nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (A1);

trong đó, hợp chất có công thức (K) được điều chế bằng cách:

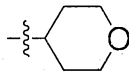
(d) kết hợp hợp chất có công thức (D):



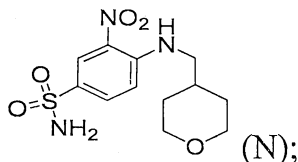
với hợp chất có công thức (I):



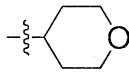
nguồn paladi, muối tert-butoxit, và phối tử phosphin trong dung môi hữu cơ không proton để tạo ra hợp chất có công thức (K).

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó R^2 là , và bước (b'') bao gồm việc:

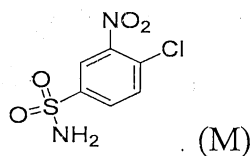
(b'') kết hợp hợp chất có công thức (L) với 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydroclorua, 4-dimethylaminopyridin, dung môi hữu cơ, và hợp chất có công thức (N):



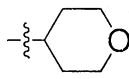
để tạo ra hợp chất có công thức (A1).

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó R^2 là , và quy trình này còn bao gồm bước:

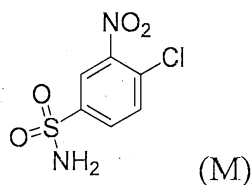
(c'') kết hợp hợp chất có công thức (M):



với bazơ amin bậc ba, dung môi hữu cơ, và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin hoặc muối của nó, để tạo ra hợp chất có công thức (N).

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó R^2 là , và quy trình này còn bao gồm bước:

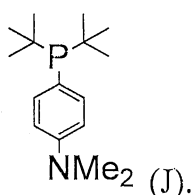
(c'') kết hợp hợp chất có công thức (M):



với bazơ amin bậc ba, dung môi hữu cơ, và (1R,4R)-4-(aminometyl)-1-metylcyclohexanol hoặc muối của nó, để tạo ra hợp chất có công thức (P).

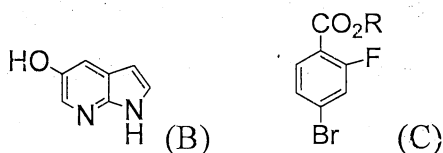
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó ở bước (a) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 5, trong đó ở bước (c'') bazơ amin bậc ba là N,N-diisopropyletylamin.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất có công thức (I) được kết hợp với bazơ trước khi thực hiện việc kết hợp của bước (d).
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó ở bước (d) nguồn paladi là Pd_2dba_3 hoặc $[(\text{xinamyl})\text{PdCl}]_2$.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó phối tử phosphin của bước (d) là hợp chất có công thức (J):



10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó nguồn paladi là Pd_2dba_3 , lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 được sử dụng là so với lượng hợp chất (I), và trong đó lượng chất xúc tác Pd_2dba_3 nằm trong khoảng từ 0,5%mol đến 2%mol.
11. Quy trình theo điểm 10, trong đó lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) được sử dụng là so với lượng hợp chất (I), và trong đó lượng xúc tác của hợp chất có công thức (J) nằm trong khoảng từ 1%mol đến 5%mol.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó ở bước (d) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó quy trình này còn bao gồm bước:

(e) kết hợp hợp chất có công thức (B) với hợp chất có công thức (C):

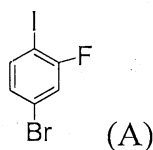


và muối tert-butoxit trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (D).

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó ở bước (e) muối tert-butoxit được chọn từ nhóm bao gồm natri tert-butoxit và kali tert-butoxit.

15. Quy trình theo điểm 13 hoặc 14, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:

(f) kết hợp hợp chất có công thức (A):



với R^1MgX trong dung môi hữu cơ không proton; trong đó R^1 là C_1 - C_6 alkyl và X là Cl, Br, hoặc I;

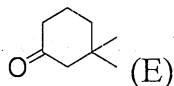
(g) kết hợp C_1 - C_{12} alkyl clorofomat hoặc di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat với sản phẩm của bước (f), để tạo ra hợp chất có công thức (C).

16. Quy trình theo điểm 15, trong đó ở bước (f), R^1 là isopropyl.

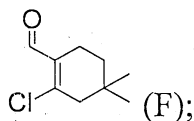
17. Quy trình theo điểm 15 hoặc 16, trong đó ở bước (f), R là tert-butyl và di- $(C_1$ - C_{12} alkyl)dicacbonat là di-tert-butyl dicacbonat.

18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:

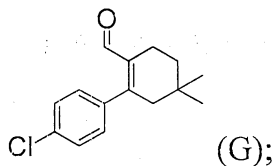
(h) kết hợp hợp chất có công thức (E):



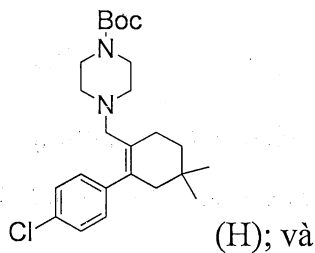
với dimethylformamit và $POCl_3$ để tạo ra hợp chất có công thức (F):



(i) kết hợp hợp chất có công thức (F) với nguồn paladi và axit 4-clophenylboronic trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (G):



(j) kết hợp hợp chất có công thức (G) với BOC-piperazin và natri triaxetoxymethane trong dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức (H):



(k) kết hợp hợp chất có công thức (H) với axit clohydric để tạo ra hợp chất có công thức (I).

19. Quy trình theo điểm 18, trong đó ở bước (i) nguồn paladi là $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.
20. Quy trình theo điểm 18 hoặc 19, trong đó bước (i) bao gồm việc kết hợp tetrabutylamoni bromua với hợp chất có công thức (F), nguồn paladi và axit 4-clophenylboronic trong dung môi hữu cơ.
21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 20, trong đó bước (j) còn bao gồm việc tạo ra hợp chất có công thức (H) ở dạng chất rắn dạng tinh thể.
22. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 21, trong đó bước (k) còn bao gồm việc tạo ra hợp chất có công thức (I) ở dạng chất rắn dạng tinh thể.
23. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, iso-butyl và neo-butyl.
24. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó R là tert-butyl.