



(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)   
**1-0020262**

(51)<sup>7</sup> **C07D 239/54, A61K 31/522, A61P**  
**31/14, B01J 31/24**

(13) **B**

- 
- |                                                                                                                                                      |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (21) 1-2016-01505                                                                                                                                    | (22) 15.07.2011               |
| (62) 1-2013-00414                                                                                                                                    |                               |
| (86) PCT/US2011/044283 15.07.2011                                                                                                                    | (87) WO2012/009699 19.01.2012 |
| (30) 61/365,293 16.07.2010 US                                                                                                                        |                               |
| 61/444,475 18.02.2011 US                                                                                                                             |                               |
| (45) 25.01.2019 370                                                                                                                                  | (43) 25.07.2016 340           |
| (73) ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY (BM)                                                                                                           |                               |
| C/o Codan Services Limited, Clarendon House, 2 Church Street, Hamilton, HM11, Bermuda                                                                |                               |
| (72) SHEKHAR, Shashank (US), FRANCZYK, Thaddeus S. (US), BARNES, David M. (US), DUNN, Travis B. (US), HAIGHT, Anthony R. (US), CHAN, Vincent S. (US) |                               |
| (74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)                                                                                                                    |                               |
- 

(54) **HỢP CHẤT KHÁNG VIRUT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất (a) hợp chất kháng virus và muối của nó, (b) quy trình điều chế hợp chất này và muối của nó, hữu ích để ức chế virus viêm gan c (Hepatitis c Virus - HCV) và (c) dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối của nó. Sáng chế còn mô tả (d) các chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất theo sáng chế và muối của nó và (e) phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó và dược phẩm chứa hợp chất này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề xuất (a) hợp chất kháng virus và muối của nó, (b) quy trình điều chế hợp chất này và muối của nó, hữu ích để ức chế virus viêm gan C (Hepatitis C Virus - HCV) và (c) dược phẩm chứa hợp chất này hoặc muối của nó. Sáng chế còn mô tả (d) các chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất theo sáng chế và muối của nó và (e) phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó và dược phẩm chứa hợp chất này.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Viêm gan C là bệnh nhiễm virus ở trong máu do virus hướng gan gây ra được gọi là HCV. Đến nay đã biết ít nhất 6 kiểu gen HCV khác nhau (với nhiều kiểu phụ trong mỗi kiểu gen). Ở Bắc Mỹ, kiểu gen HCV 1a chiếm ưu thế, tiếp theo là kiểu gen HCV 1b, 2a, 2b, và 3a. Ở Mỹ, kiểu gen HCV 1, 2, và 3 là phổ biến nhất, với khoảng 80% của số bệnh nhân viêm gan C có kiểu gen HCV 1. Ở châu Âu, kiểu gen HCV 1b chiếm ưu thế, tiếp theo là kiểu gen HCV 2a, 2b, 2c, và 3a. Kiểu gen HCV 4 và 5 được tìm thấy chủ yếu chỉ ở châu Phi. Như được mô tả dưới đây, kiểu gen HCV của bệnh nhân là yếu tố quan trọng về mặt lâm sàng để xác định khả năng đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị và khoảng thời gian cần thiết cho liệu pháp điều trị này.

Nhiễm HCV có thể gây ra viêm gan (bệnh viêm gan) mà thường là không có triệu chứng, nhưng nảy sinh từ viêm gan mạn tính có thể dẫn đến xơ gan (sẹo xơ gan), ung thư gan, và/hoặc suy gan. Tổ chức Y tế Thế giới ước tính rằng khoảng 170 triệu người trên toàn thế giới bị nhiễm HCV mạn tính, và khoảng từ 3 đến 4 triệu người trên toàn thế giới bị nhiễm mới mỗi năm. Theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh Hoa Kỳ, khoảng 4 triệu người ở Mỹ bị nhiễm HCV. Việc nhiễm đồng thời HCV với virus suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV) là phổ biến, và tỷ lệ nhiễm HCV trong số các bệnh nhân dương tính với HIV cao hơn.

Khả năng cơ thể tự diệt sạch virus viêm gan C là rất nhỏ, nhưng phần lớn bệnh nhân mắc viêm gan C mạn tính sẽ không tiêu diệt sạch được virus này mà không điều

trị. Các chỉ dẫn cho việc điều trị thông thường là bao gồm việc xác định nhiễm HCV và tiến hành các thử nghiệm chức năng gan bất thường liên tục. Có hai chế độ điều trị mà chủ yếu được sử dụng để điều trị viêm gan C: đơn trị liệu (bằng cách sử dụng chất interferon – ở dạng interferon được pegyl hóa có tác dụng “thông thường” hoặc có tác dụng kéo dài) và liệu pháp điều trị kết hợp (bằng cách sử dụng hoạt chất interferon và ribavirin). Interferon, mà được tiêm vào trong máu, hoạt động bằng cách tạo đáp ứng miễn dịch với HCV; và ribavirin, mà được dùng qua đường miệng, được tin là hoạt động bằng cách ngăn cản sự sao chép HCV. Khi sử dụng một cách riêng rẽ, ribavirin không ức chế hiệu quả các mức HCV, nhưng hỗn hợp của interferon/ribavirin hữu hiệu hơn dùng interferon riêng rẽ. Thông thường, viêm gan C được điều trị bằng hỗn hợp của interferon alpha được pegyl hóa và ribavirin trong khoảng thời gian 24 hoặc 48 tuần, phụ thuộc vào kiểu gen HCV.

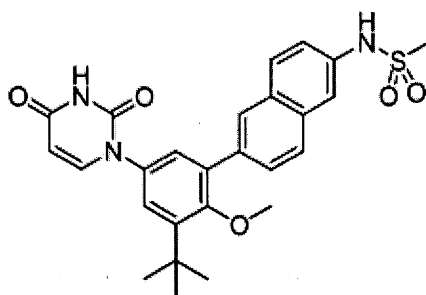
Mục đích của việc điều trị là duy trì đáp ứng với virus – nghĩa là HCV không thể đo được trong máu sau khi hoàn thành việc điều trị. Sau khi điều trị bằng hỗn hợp của interferon alpha được pegyl hóa và ribavirin, tỷ lệ chữa khỏi được duy trì (đáp ứng với virus được duy trì) là khoảng 75% hoặc cao hơn đối với người có kiểu gen HCV 2 và 3 trong 24 tuần điều trị, khoảng 50% đối với người có kiểu gen HCV 1 trong 48 tuần điều trị, và khoảng 65% ở người có kiểu gen HCV 4 với 48 tuần điều trị.

Việc điều trị có thể gây ra nhiều tác dụng phụ đối với cơ thể, đặc biệt là đối với những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc hoặc rượu, bởi vì cả interferon và ribavirin đều có nhiều tác dụng phụ. Các tác dụng phụ thông thường của interferon bao gồm triệu chứng giống cúm, cực mệt mỏi, buồn nôn, mất sự ngon miệng, các vấn đề về tuyến giáp, lượng đường máu cao, rụng tóc, và các kích ứng da ở vị trí tiêm. Các tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra đối với interferon bao gồm chứng rối loạn tâm thần (ví dụ, hành vi tự tử), các vấn đề về tim (ví dụ, cơn đau tim, huyết áp thấp), sự tổn hại cơ quan bên trong khác, các vấn đề về máu (ví dụ, số lượng máu nằm trong giá trị thấp nguy hiểm), và bệnh tự miễn mới hoặc trầm trọng hơn (ví dụ, viêm khớp dạng thấp). Các tác dụng phụ của ribavirin bao gồm thiếu máu, mệt mỏi, tính dễ kích thích, chứng phát ban ở da, nghẹt mũi, viêm xoang, và ho. Ribavirin có thể cũng gây ra các khiếm khuyết khi sinh, vì vậy bệnh nhân nữ và bạn tình của bệnh nhân nam cần phải tránh có thai trong quá trình điều trị và trong 6 tháng sau đó.

Một số bệnh nhân không hoàn thành việc điều trị do các tác dụng phụ nghiêm trọng được đề cập ở trên; các bệnh nhân khác (người không đáp ứng) tiếp tục có mức HCV đo được dù được điều trị; và ở các bệnh nhân khác (người bị tái phát) virus dường như được tiêu diệt sạch trong quá trình điều trị, nhưng virus đôi khi quay trở lại sau khi kết thúc chế độ điều trị. Do đó, vẫn có nhu cầu đối với dược phẩm và phương pháp điều trị khác (được sử dụng kết hợp với, hoặc thay cho, hoạt chất interferon và/hoặc ribavirin) để ngăn cản sự tiến triển của sự phá hủy gan từ bệnh viêm gan C.

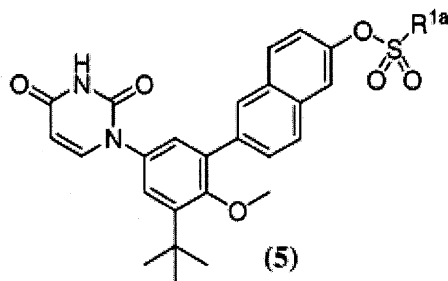
### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)), và muối của nó.



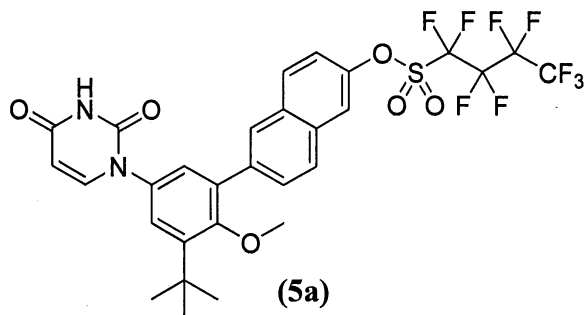
(A)

Cụ thể, sáng chế đề xuất quy trình điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)) hoặc muối của nó, trong đó quy trình bao gồm bước sulfonamit hóa sulfonat (hợp chất (5)).



(5)

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất (5a) và muối của nó.



Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất (5).

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm (bao gồm dược phẩm) mà chứa hợp chất (5a) hoặc muối của nó. Tùy ý, dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều chất có tác dụng điều trị khác.

Phần mô tả cũng bộc lộ phương pháp sử dụng các hợp chất trên đây và dược phẩm, ví dụ, để ức chế sự sao chép virus axit ribonucleic (ARN) (bao gồm HCV) hoặc để điều trị bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế ARN polymeraza của HCV (bao gồm viêm gan C).

Các lợi ích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

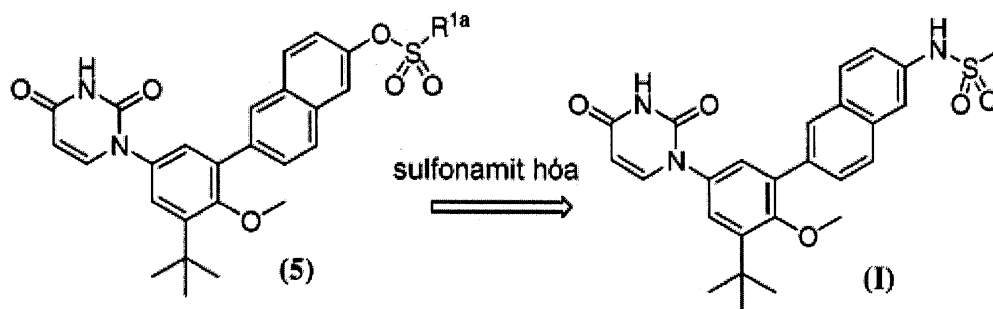
### Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả này giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế hiểu được nguyên lý và ứng dụng thực tiễn của sáng chế để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể phỏng theo và áp dụng sáng chế theo nhiều dạng của nó, như các dạng có thể phù hợp nhất với các yêu cầu của việc sử dụng cụ thể. Phần mô tả này và các ví dụ cụ thể của nó được dùng chỉ với mục đích để minh họa cho sáng chế. Do đó, sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án minh họa được mô tả này, và có thể được biến đổi theo nhiều cách khác nhau.

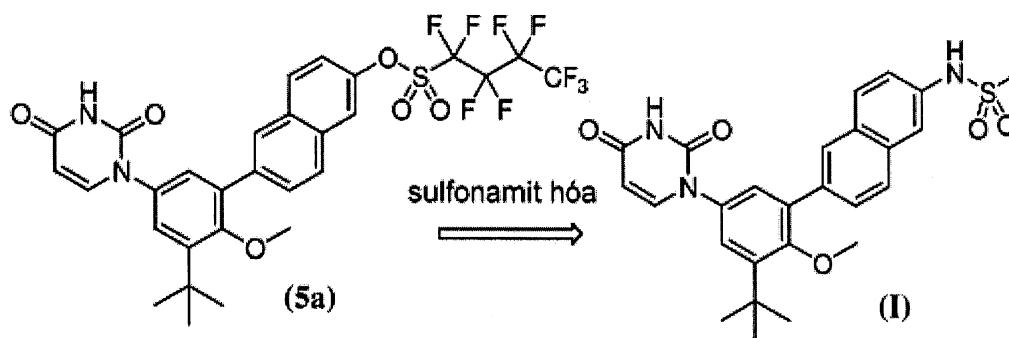
A. Quy trình điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphthalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất A) và muối tương ứng.

Như được đề cập ở trên, sáng chế một phần đề cập đến quy trình điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)

naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)) hoặc muối của nó. Muối của hợp chất (A) có thể là muối kali, muối natri hoặc muối thích hợp khác bất kỳ. Theo các phương án, muối của hợp chất (A) là muối kali. Theo các phương án, muối của hợp chất (A) là muối natri. Quy trình bao gồm quá trình sulfonamit hóa hợp chất (5), trong đó R<sup>1a</sup> là perflobutyl:

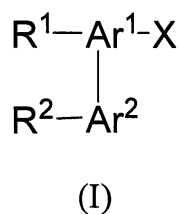


Quy trình bao gồm quá trình sulfonamid hóa hợp chất 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxa-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl) naphtalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat (hợp chất (5a)):



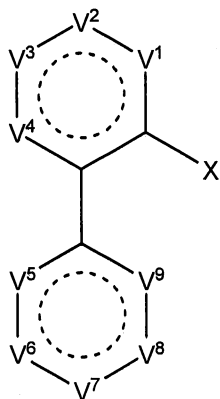
Hợp chất (5) có thể được sulfonamid hóa bằng cách sử dụng tiền chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và phối tử.

Theo các phương án, phối tử có công thức (I),

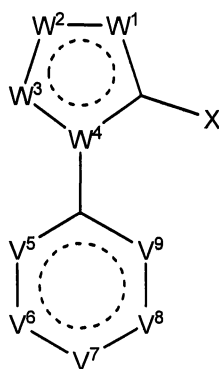


trong đó X là vòng dị vòng chứa phospho.

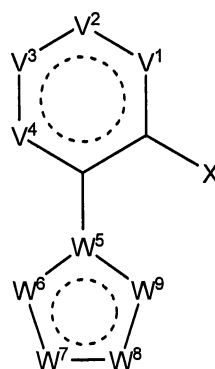
Ar<sup>1</sup> và Ar<sup>2</sup> mỗi nhóm độc lập là aryl hoặc heteroaryl. Các ví dụ về nhóm Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup> là các nhóm có công thức (I-1)-(I-42) dưới đây:



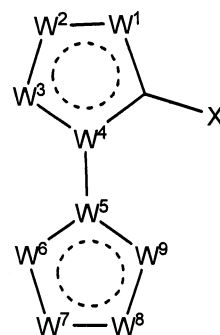
(I-1)



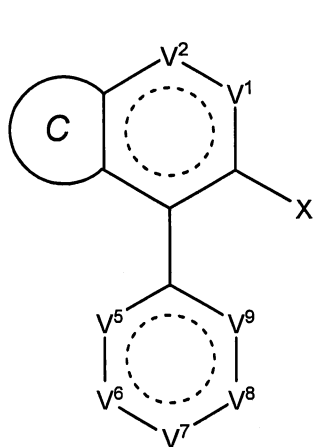
(I-2)



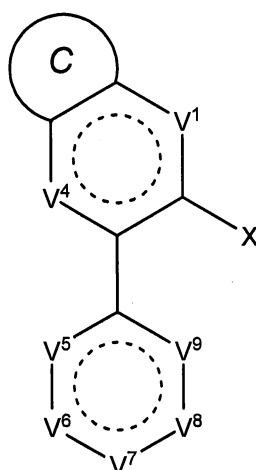
(I-3)



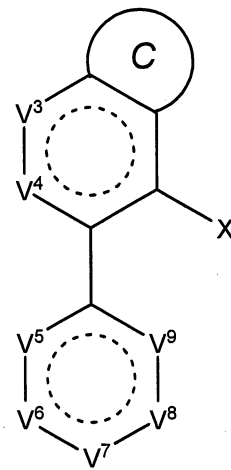
(I-4)



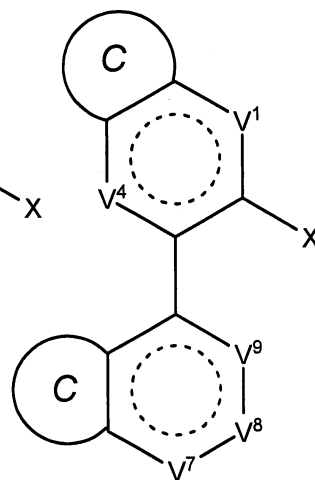
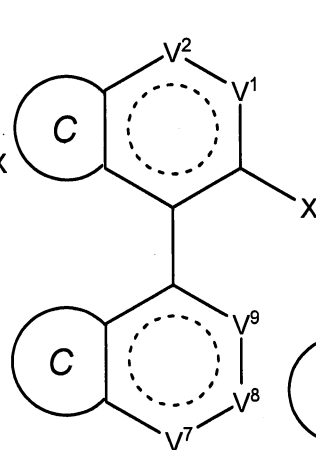
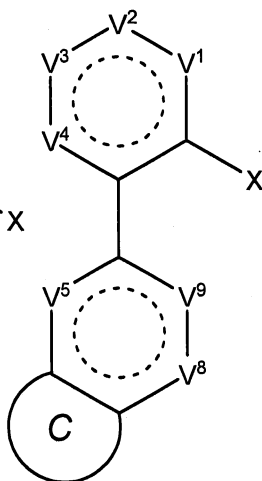
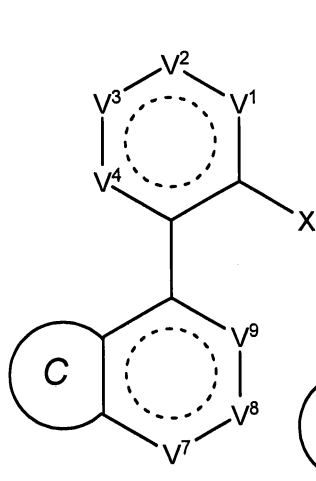
(I-5)



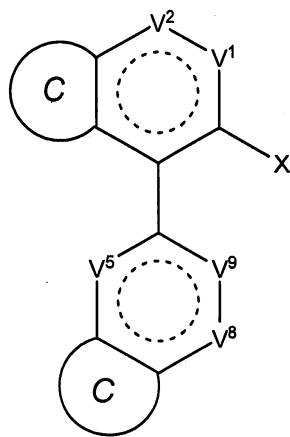
(I-6)



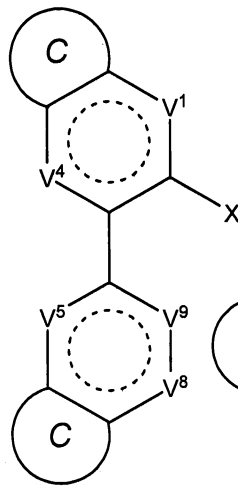
(I-7)



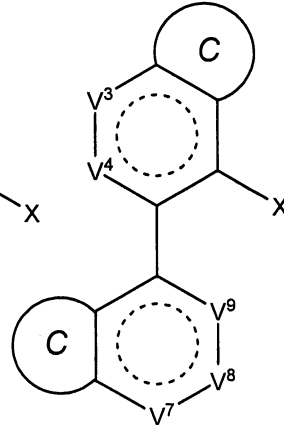
(I-8)



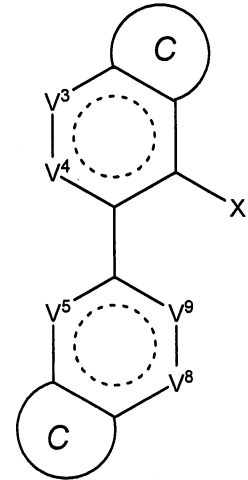
(I-9)



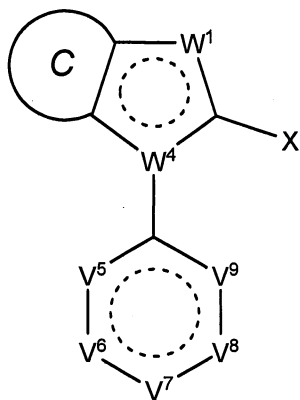
(I-10)



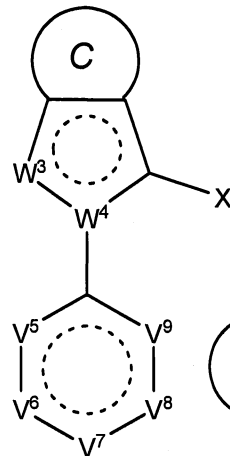
(I-11)



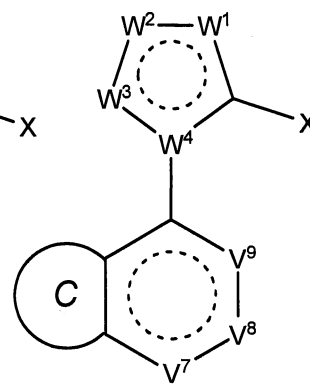
(I-12)



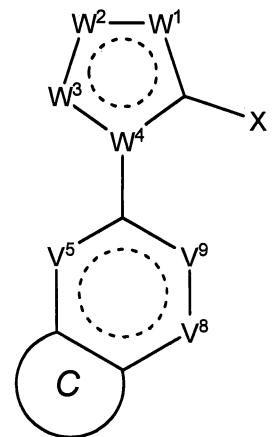
(I-13)



(I-14)



(I-15)

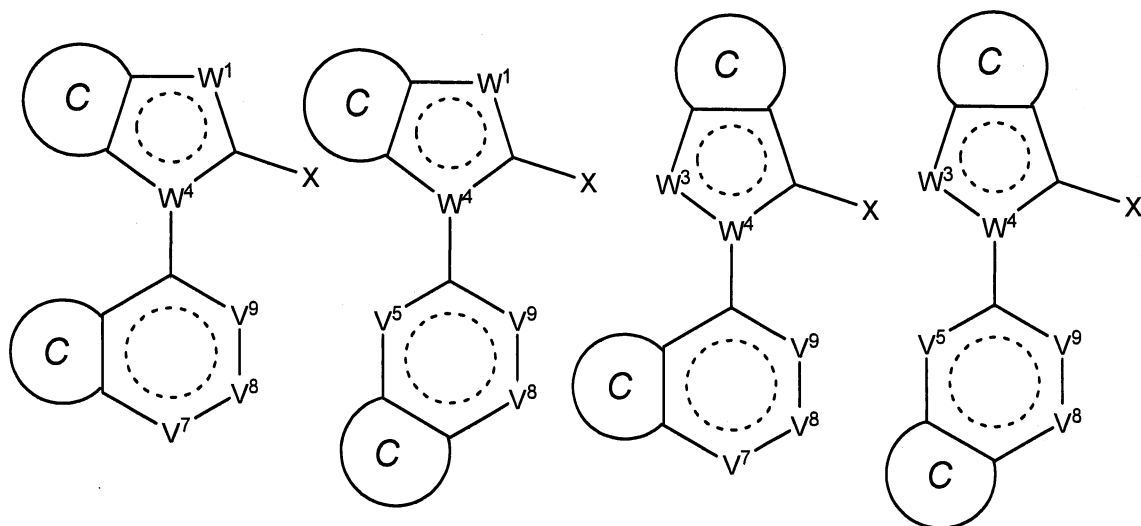


(I-16)

(I-17)

(I-18)

(I-19)

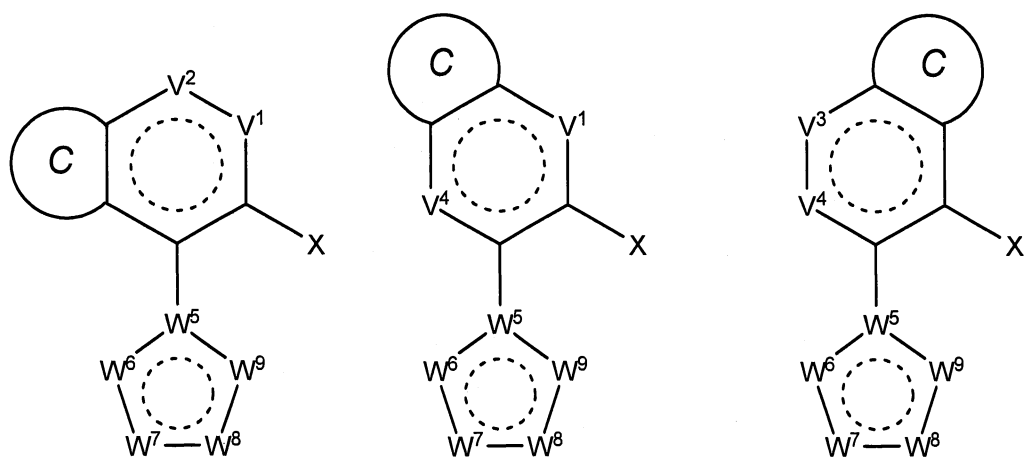


(I-20)

(I-21)

(I-22)

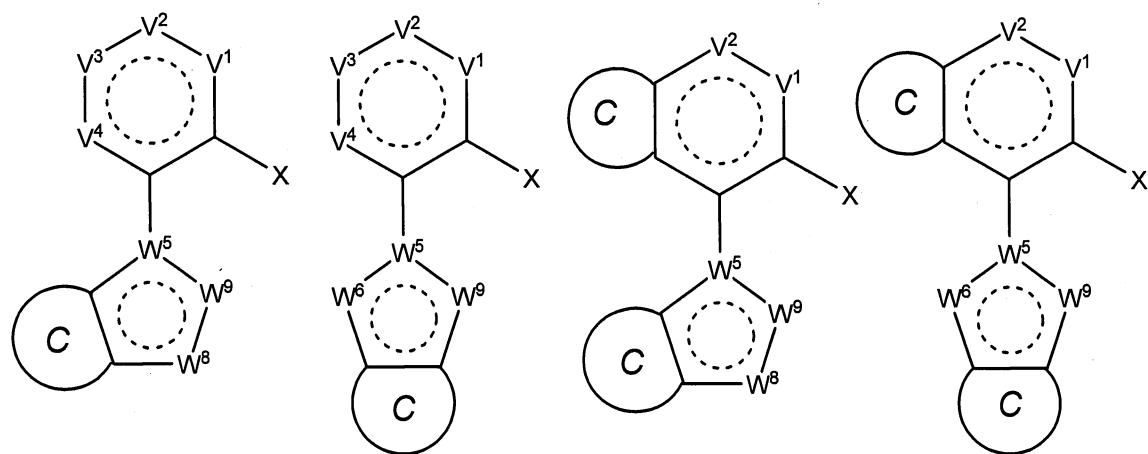
(I-23)



(I-24)

(I-25)

(I-26)

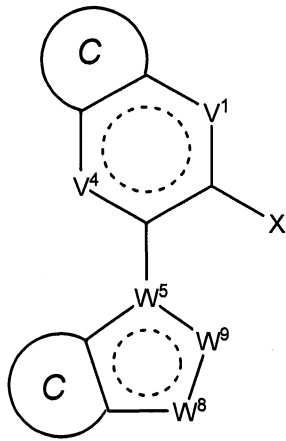


(I-27)

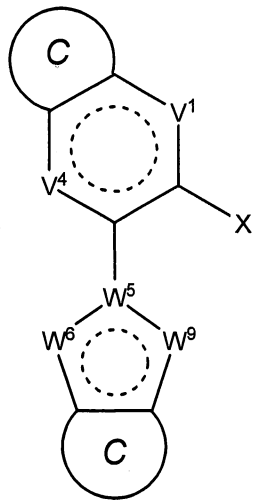
(I-28)

(I-29)

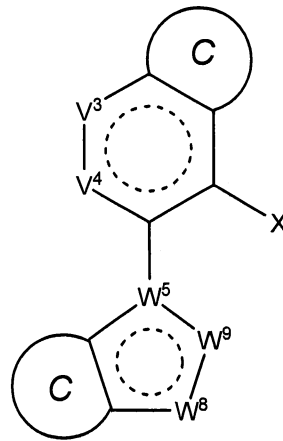
(I-30)



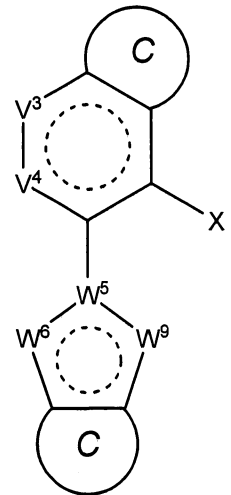
(I-31)



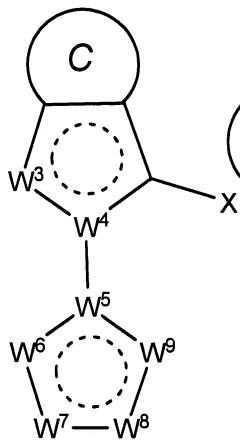
(I-32)



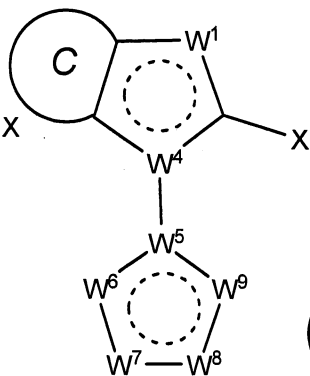
(I-33)



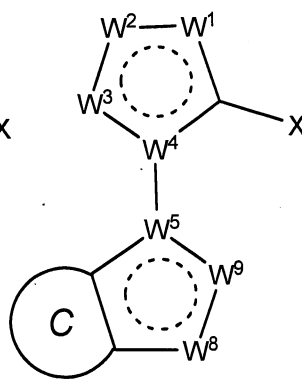
(I-34)



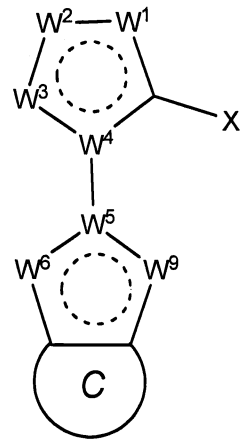
(I-35)



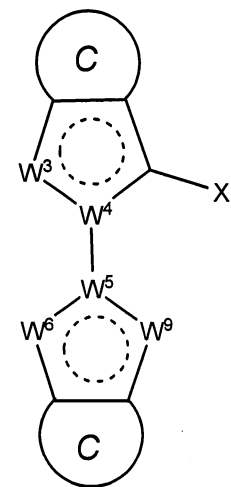
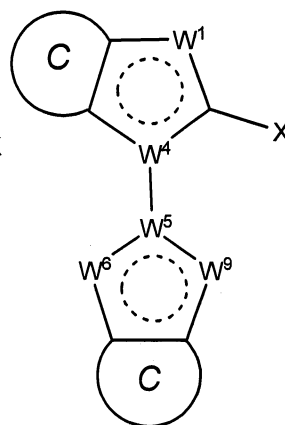
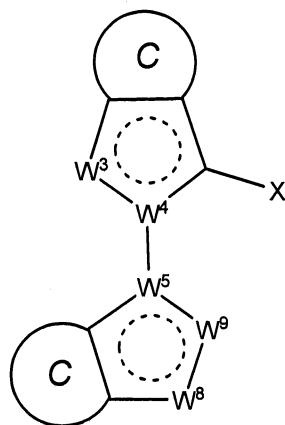
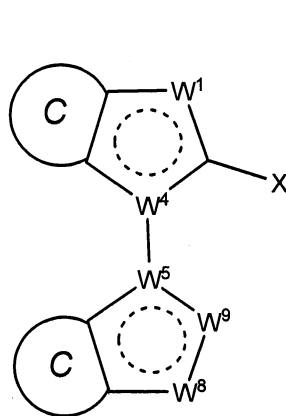
(I-36)



(I-37)



(I-38)



(I-39)

(I-40)

(I-41)

(I-42)

trong đó X là phosphin;

$V^1$ ,  $V^2$ ,  $V^3$ , và  $V^4$  độc lập được chọn từ  $CR^1$  hoặc N;

$V^5$ ,  $V^6$ ,  $V^7$ ,  $V^8$  và  $V^9$  độc lập được chọn từ  $CR^2$  hoặc N;

$W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  độc lập được chọn từ  $CR^1$ ,  $NR^1$ , N hoặc O;

$W^4$  là C hoặc N;

$W^5$  là C hoặc N;

$W^6$ ,  $W^7$ ,  $W^8$  và  $W^9$  độc lập được chọn từ  $CR^2$ ,  $NR^2$ , N hoặc O; và

vòng C, mỗi lần xuất hiện, độc lập là aryl ngưng tụ hoặc heteroaryl ngưng tụ không được thế hoặc được thế lần lượt bằng  $R^1$  và  $R^2$ , trong đó số lần thế là bất kỳ phụ thuộc vào, ví dụ, độ ổn định và nguyên tắc về mặt hóa trị.



nghĩa là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh.

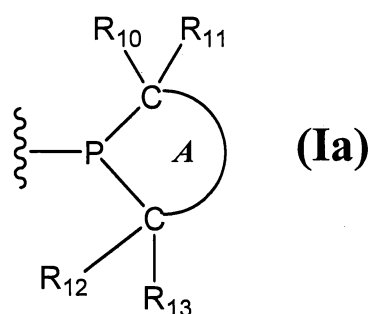
$Ar^1$  và  $Ar^2$  mỗi nhóm độc lập là được thế tùy ý bằng các nhóm như là một hoặc nhiều  $R^1$  và  $R^2$ , tương ứng.  $Ar^1$  và  $Ar^2$  có thể được thế độc lập lần lượt bằng  $R^1$  và  $R^2$ , trong đó số lần thế là bất kỳ tùy theo, ví dụ, độ ổn định và nguyên tắc về mặt hóa trị. Theo nghĩa thông thường, nhóm R không có mặt trong công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I-1)-(I-42) nghĩa là vị trí này bị chiếm bởi nguyên tử hydro.

Theo các phương án, các nhóm  $R^1$  và  $R^2$  có thể là các nhóm thế tùy ý mà không gây cản trở tác dụng xúc tác của các phối tử khi chúng được sử dụng trong chế phẩm xúc tác kết hợp với các hợp chất kim loại chuyển tiếp. Theo các phương án, mỗi lần xuất hiện,  $R^1$  và  $R^2$  là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; amino; hydroxyl; xyano; halo; alkyl; alkenyl; alkynyl; haloalkyl; haloalkoxy; oxoalkyl; alkoxy; alkylamino; dialkylamino; xycloalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; xycloalkyloxy được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; phenyl được thế tùy ý bằng các nhóm

như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; hydroxyalkyl; hydroxyalkoxy; alkoxyalkyl; aminoalkyl; N-alkylaminoalkyl; N,N-đialkylaminoalkyl; N,N,N-trialkylamonialkyl;  $L^1-C(O)-OR^{1'}$ ,  $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$ , hoặc  $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$ , trong đó  $L^1$  là liên kết hoặc alkylene, và  $R^{1'}$  được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl và hydroxyalkyl;  $L^2-O-C(O)-R^{2'}$ , trong đó  $L^2$  là liên kết hoặc alkylene, và  $R^{2'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl;  $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$ , trong đó  $L^3$  là liên kết hoặc alkylene, và  $R^{3'}$  và  $R^{4'}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, và hydroxyalkyl;  $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$ , trong đó  $L^4$  là liên kết hoặc alkylene,  $R^{5'}$  là hydro hoặc alkyl, và  $R^{6'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl; sulfamoyl; N-(alkyl)sulfamoyl; N,N-(đialkyl)sulfamoyl; sulfonamit; sulfat; alkylthio; và thioalkyl; hoặc  $R^1$  và  $R^2$  liên kết với nhau tạo thành alkylene hoặc  $-O-(CH_2)_m-O-$ , trong đó  $m$  là 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo các phương án,  $R^1$  hoặc  $R^2$  được thể như được trình bày trong mỗi công thức trong số các công thức từ (I-1)-(I-42) độc lập là alkyl, alkoxy, đialkylamino, haloalkyl, floalkyl, hoặc phenyl. Theo các phương án, các nhóm alkyl là  $C_1-C_3$  alkyl, các nhóm alkoxy là  $C_1-C_3$  alkoxy, và các nhóm alkyl của haloalkyl và floalkyl là  $C_1-C_3$  alkyl. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, và isopropyl. Các ví dụ về alkoxy bao gồm metoxy và isopropoxy. Ví dụ về haloalkyl bao gồm triflometyl. Ví dụ về đialkylamino bao gồm đimetylamino.

Theo các phương án, X là vòng dị vòng chứa phospho có công thức (Ia).



Trong các phối tử này, dị vòng chứa phospho được đánh dấu ở trên là vòng A ( “vòng chứa phospho”) được liên kết qua nguyên tử phospho với vòng thơm được thể mà, nói cách khác, được thể bằng một vòng thơm khác ở nguyên tử cacbon gần kề hoặc ortho của vòng chứa phospho. Vòng chứa phospho chứa ba nguyên tử trên vòng hoặc nhiều hơn bao gồm nguyên tử phospho và hai nguyên tử cacbon trên vòng được

liên kết trực tiếp với nguyên tử phospho. Vòng A có thể là vòng dị vòng đơn vòng chứa phospho, vòng dị vòng hai vòng, hoặc vòng dị vòng ba vòng. Vòng A bao gồm từ 0 đến 9 nguyên tử trên vòng ngoài phospho và 2 nguyên tử cacbon trên vòng có công thức (Ia). Mỗi nguyên tử trên vòng có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ và lưu huỳnh. Hai cacbon trên vòng được liên kết với nguyên tử phospho có thể được liên kết với các nhóm thế  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  qua nguyên tử cacbon, nghĩa là, các nhóm thế  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  có thể được liên kết với vòng chứa phospho qua nguyên tử cacbon của các nhóm thế tương ứng. Vòng chứa phospho có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm thế trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm alkenyl; alkoxy; alkoxyalkyl; alkyl; alkylamino; alkylthio; alkynyl; aminoalkyl; N-alkylaminoalkyl; N,N-đialkylaminoalkyl; N,N,N-trialkylamonialkyl; arylalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; xycloalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; đialkylamino; halo; haloalkyl; floalkyl;  $C_{5-6}$  heteroaryl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; hydroxy; hydroxyalkyl; oxo; liên kết đôi ngoài vòng được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl; vòng xoắn có từ 3 đến 7 cạnh chứa 0, 1, hoặc 2 dị nguyên tử; phenyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy;  $L^1-C(O)-OR^{1'}$ ,  $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$ , hoặc  $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$ , trong đó  $L^1$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{1'}$  được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl và hydroxyalkyl;  $L^2-O-C(O)-R^{2'}$ , trong đó  $L^2$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{2'}$  is alkyl hoặc hydroxyalkyl;  $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$ , trong đó  $L^3$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{3'}$  và  $R^{4'}$  mỗi nhóm độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, và hydroxyalkyl;  $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$ , trong đó  $L^4$  là liên kết hoặc alkylen,  $R^{5'}$  là hydro hoặc alkyl, và  $R^{6'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl; và  $L^7-NR^{8'}-S(O)_2-R^{9'}$ , trong đó  $L^7$  là liên kết hoặc alkylen,  $R^{8'}$  là hydro hoặc alkyl, và  $R^{9'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl.

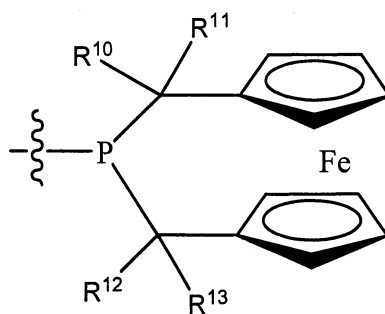
Theo nhiều phương án, vòng A là vòng có 4, 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh không chứa các nguyên tử dị vòng ngoại trừ nguyên tử P được trình bày trong công thức (Ia).

Vòng A có thể là vòng đơn không chứa nguyên tử cầu nối, hoặc vòng A có thể là vòng đa vòng như là vòng hai vòng hoặc ba vòng chứa nguyên tử cầu nối.

Theo các phương án,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  mỗi nhóm là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; alkyl; alkenyl; haloalkyl; alkynyl; oxoalkyl; xycloalkyl được thể tùy ý bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; heterocyclyl được thể tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy;  $C_{5-6}$  heteroaryl được thể tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; phenyl được thể tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; N-alkylaminoalkyl; N,N-di-alkylaminoalkyl; N,N,N-trialkylamoni-alkyl; thioalkyl;  $L^{13}-C(O)-OR^{14'}$ ,  $L^{13}-P(O)-(OR^{14'})_2$ , hoặc  $L^{13}-S(O)_2-OR^{14'}$ , trong đó  $L^{13}$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{14'}$  được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl và hydroxyalkyl;  $L^{15}-O-C(O)-R^{16'}$ , trong đó  $L^{15}$  là alkylen và  $R^{16'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl;  $L^{17}-C(O)-NR^{18'}R^{19'}$ , trong đó  $L^{17}$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{18'}$  và  $R^{19'}$  mỗi nhóm là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, và hydroxyalkyl; và  $L^{20}-NR^{21'}-C(O)-R^{22'}$ , trong đó  $L^{20}$  là alkylen,  $R^{21'}$  là hydro hoặc alkyl, và  $R^{22'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl.

Ngoài các nhóm thể được xác định ở trên đối với  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$ , hoặc theo một phương án khác, mỗi nhóm trong số  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  có thể là độc lập tham gia vào sự tạo vòng. Ví dụ,  $R^{10}$  hoặc  $R^{11}$  cùng với  $R^{12}$  hoặc  $R^{13}$  có thể tạo vòng.  $R^{10}$  và  $R^{11}$  cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng xoắn vòng và/hoặc  $R^{12}$  và  $R^{13}$  cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng xoắn vòng. Một hoặc nhiều nhóm trong số  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  và  $R^{13}$  có thể tạo thành vòng cùng với nhóm thể trên vòng của vòng A.

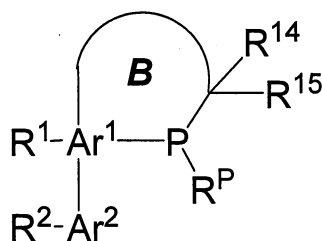
Theo các phương án, X là vòng dị vòng chứa phospho có công thức (Ib).



(Ib)

Các vòng chứa phospho có công thức Ib được liên kết thông qua nguyên tử phospho với vòng thơm được thế tùy ý mà, nói cách khác, được thế bằng một vòng thơm khác ở nguyên tử cacbon gần kề hoặc ở vị trí ortho của nguyên tử phospho. Vòng chứa phospho chứa gốc feroxyenyl cùng với ngoài nguyên tử phospho và hai cacbon trên vòng được liên kết trực tiếp với nguyên tử phospho. Hai cacbon trên vòng được liên kết với nguyên tử phospho nói cách khác được liên kết với các nhóm thế  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  thông qua nguyên tử cacbon, nghĩa là, các nhóm thế  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  được liên kết với vòng chứa phospho thông qua nguyên tử cacbon của các nhóm thế tương ứng.  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  là như được mô tả ở trên.

Theo các phương án, X được ngưng tụ với  $Ar^1$  để thu được hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

Vòng B là vòng dị vòng phospho (vòng chứa phospho) có từ 0 đến 5 nguyên tử vòng ngoài nguyên tử trên vòng phospho và cacbon có công thức (Ic). Mỗi nguyên tử trên vòng có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ và lưu huỳnh. Vòng chứa phospho có thể cũng tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm thế trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm alkenyl; alkoxy; alkoxyalkyl; alkyl; alkylamino; alkylthio; alkynyl; aminoalkyl; N-alkylaminoalkyl; N,N-di-alkylaminoalkyl;

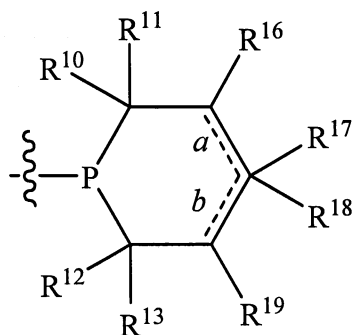
N,N,N-trialkylamoniakyl; arylalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; xycloalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; đialkylamino; halo; haloalkyl; floalkyl; C<sub>5-6</sub> heteroaryl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; hydroxy; hydroxyalkyl; oxo; liên kết đôi ngoài vòng được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl; vòng xoắn có từ 3 đến 7 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 dị nguyên tử; phenyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy;  $L^1-C(O)-OR^{1'}$ ,  $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$ , hoặc  $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$ , trong đó  $L^1$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{1'}$  được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl hoặc hydroxyalkyl;  $L^2-O-C(O)-R^{2'}$ , trong đó  $L^2$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{2'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl;  $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$ , trong đó  $L^3$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{3'}$  và  $R^{4'}$  mỗi nhóm là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, và hydroxyalkyl;  $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$ , trong đó  $L^4$  là liên kết hoặc alkylen,  $R^{5'}$  là hydro hoặc alkyl, và  $R^{6'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl; và  $L^7-NR^{8'}-S(O)_2-R^{9'}$ , trong đó  $L^7$  là liên kết hoặc alkylen,  $R^{8'}$  là hydro hoặc alkyl, và  $R^{9'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl.

$R^{14}$  và  $R^{15}$ , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng xoắn vòng. Một hoặc nhiều nhóm trong số  $R^{14}$  và  $R^{15}$  có thể tạo thành vòng cùng với nhóm thế trên vòng của vòng B. Mỗi nhóm trong số  $R^{14}$  và  $R^{15}$  có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro; alkyl; alkenyl; haloalkyl; alkynyl; oxoalkyl; xycloalkyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl; heteroxyclyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; C<sub>5-6</sub> heteroaryl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; phenyl được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl hoặc haloalkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; N-alkylaminoalkyl; N,N-đialkylaminoalkyl; N,N,N-trialkylamoniakyl; thioalkyl;  $L^{13}-C(O)-OR^{14'}$ ,  $L^{13}-P(O)-(OR^{14'})_2$ , hoặc  $L^{13}-$

$S(O)_2-OR^{14'}$  trong đó  $L^{13}$  là liên kết hoặc alkylen, và  $R^{14'}$  được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl và hydroxyalkyl;  $L^{15}-O-C(O)-R^{16'}$  trong đó  $L^{15}$  là alkylen, và  $R^{16'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl;  $L^{17}-C(O)-NR^{18'}R^{19'}$ , trong đó  $L^{17}$  là liên kết hoặc alkylen và  $R^{18'}$  và  $R^{19'}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, và hydroxyalkyl; và  $L^{20}-NR^{21'}-C(O)-R^{22'}$ , trong đó  $L^{20}$  là alkylen,  $R^{21'}$  là hydro hoặc alkyl, và  $R^{22'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl.

$R^P$  có thể được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, và heteroaryl.  $R^P$  có thể được chọn từ nhóm bao gồm alkylen, alkenylen, alkynylen, hoặc  $-(CR^{41}R^{42}-O)_q-$  trong đó một đầu được gắn vào nguyên tử phospho của vòng chứa phospho và đầu khác được gắn vào nguyên tử vòng B, trong đó  $R^{41}$  và  $R^{42}$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc alkyl, và trong đó  $q$  là 1 hoặc 2. Nói cách khác, khi  $R^P$  là alkylen, alkenylen, alkynylen, hoặc  $-(CR^{41}R^{42}-O)_q-$ ,  $R^P$  có thể là nhóm cầu nối giữa nguyên tử phospho của vòng chứa phospho và một nguyên tử vòng khác của vòng B.

Theo các phương án, vòng chứa phospho X có công thức (Id):



(Id)

trong đó các nhóm  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  là như được mô tả ở trên. Vòng chứa phospho có công thức (Id) là vòng có 6 cạnh, trong đó liên kết a và b là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, miễn là a và b không đồng thời là liên kết đôi. --- biểu thị liên kết là liên kết đơn hoặc đôi.

Trong các vòng chứa phospho có công thức (Id), một hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm thế  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , và  $R^{19}$  có thể tùy ý tạo thành vòng với các nhóm thế  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , hoặc  $R^{13}$ . Ngoài ra, hoặc theo một phương án khác,  $R^{16}$  và  $R^{19}$  có thể

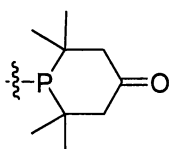
độc lập được chọn từ hydro halo, alkyl, haloalkyl, floalkyl, alkenyl, và alkoxy. Theo các phương án, mỗi nhóm trong số  $R^{16}$  và  $R^{19}$  là hydro.

$R^{17}$  và  $R^{18}$  cùng với nhau có thể tạo thành cacbonyl; liên kết đôi ngoài vòng được thể tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycyl, hoặc heteroaryl; hoặc vòng xoắn có từ 3 đến 7 cạnh chứa 0, 1, hoặc 2 dị nguyên tử. Theo các phương án, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycyl, hoặc heteroaryl với liên kết đôi ngoài vòng được thể, cũng như vòng xoắn ngoài vòng tùy ý được tạo thành bởi  $R^{17}$  và  $R^{18}$ , được thể tùy ý bằng các nhóm như là các nhóm thể mà không xen vào một cách không thích hợp của hoạt động xúc tác của phối tử tương ứng khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất kim loại chuyển tiếp. Theo các phương án, các nhóm thể tùy ý này được chọn từ các nhóm được mô tả cho  $R^1$  và  $R^2$ .

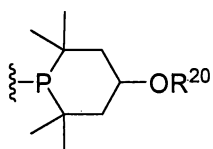
Ngoài ra, hoặc theo cách khác, mỗi nhóm trong số  $R^{17}$  và  $R^{18}$  có thể độc lập được chọn từ các gốc mà không xen vào một cách không thích hợp của hoạt động xúc tác của phối tử tương ứng khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất kim loại chuyển tiếp. Mỗi nhóm trong số  $R^{17}$  và  $R^{18}$  có thể độc lập được chọn từ hydro, halo, flo, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, floalkyl, alkyloxy, alkylthio, N-alkylamino, N,N-đialkylamino, xycloalkyl được thể hoặc không được thể, heteroxycloalkyl được thể hoặc không được thể,  $C_{5-6}$  heteroaryl được thể hoặc không được thể, phenyl được thể hoặc không được thể; arylalkyl được thể hoặc không được thể; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; N-alkylaminoalkyl; N,N-đialkylaminoalkyl; N,N,N-trialkylamonialkyl;  $L^1-C(O)-OR^{1'}$ ,  $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$ , hoặc  $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$  trong đó  $R^{1'}$  là hydro, alkyl hoặc hydroxyalkyl và  $L^1$  là liên kết hoặc alkylen;  $L^2-O-C(O)-R^{2'}$  trong đó  $R^{2'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl và  $L^2$  là liên kết hoặc alkylen;  $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$  trong đó  $R^{3'}$  và  $R^{4'}$  là hydro, alkyl, hoặc hydroxyalkyl và trong đó  $L^3$  là liên kết hoặc alkylen;  $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$  trong đó  $R^{5'}$  là hydro hoặc alkyl,  $R^{6'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl, và  $L^4$  là liên kết hoặc alkylen.

Vòng chứa phospho có thể bao gồm các vòng đa vòng với các nguyên tử cầu nối.

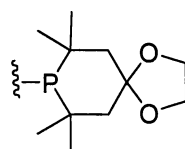
Các ví dụ về vòng chứa phospho có công thức (Id) là các vòng sau đây:



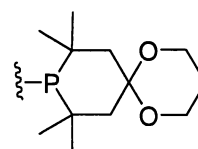
1-1



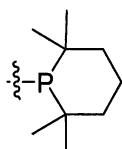
1-2



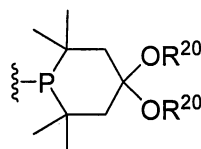
1-3



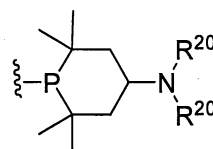
1-4



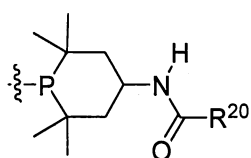
1-5



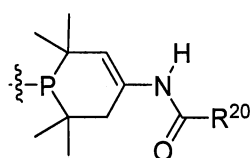
1-6



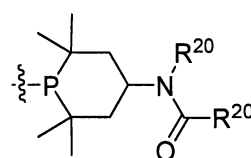
1-7



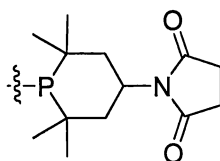
1-8



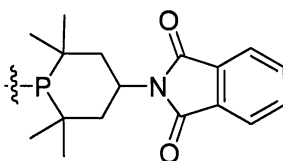
1-9



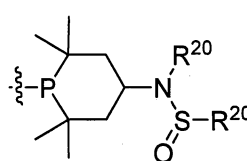
1-10



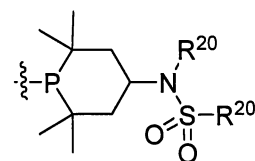
1-11



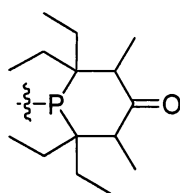
1-12



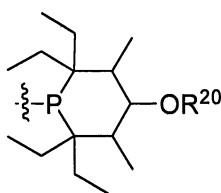
1-13



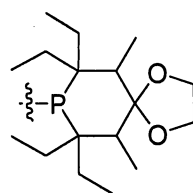
1-14



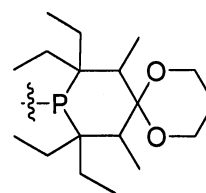
1-15



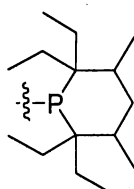
1-16



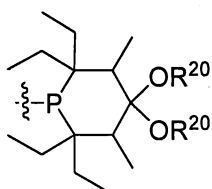
1-17



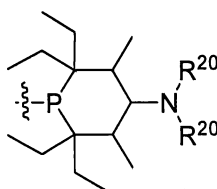
1-18



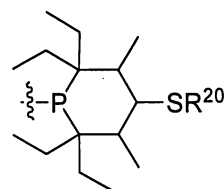
1-19



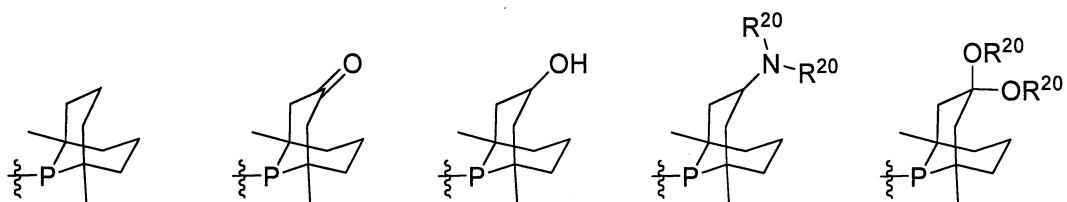
1-20



1-21



1-22



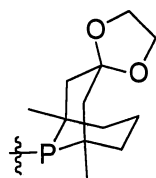
1-23

1-24

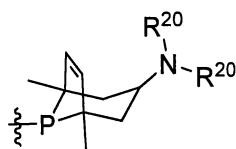
1-25

1-26

1-27



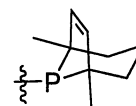
1-28



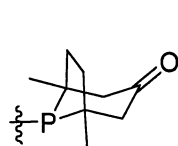
1-29



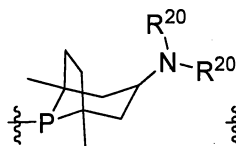
1-30



1-31



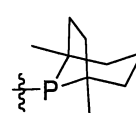
1-32



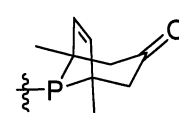
1-33



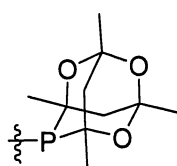
1-34



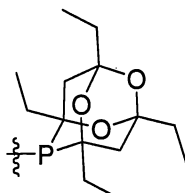
1-35



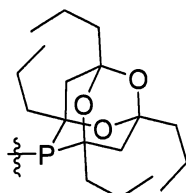
1-36



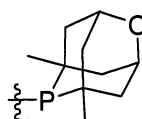
1-37



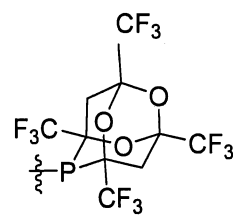
1-38



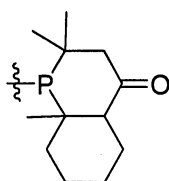
1-39



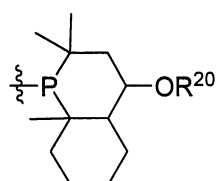
1-40



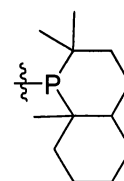
1-41



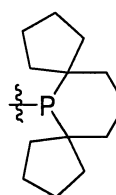
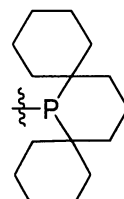
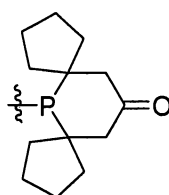
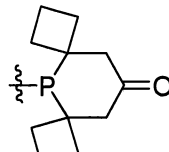
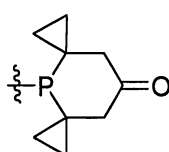
1-42

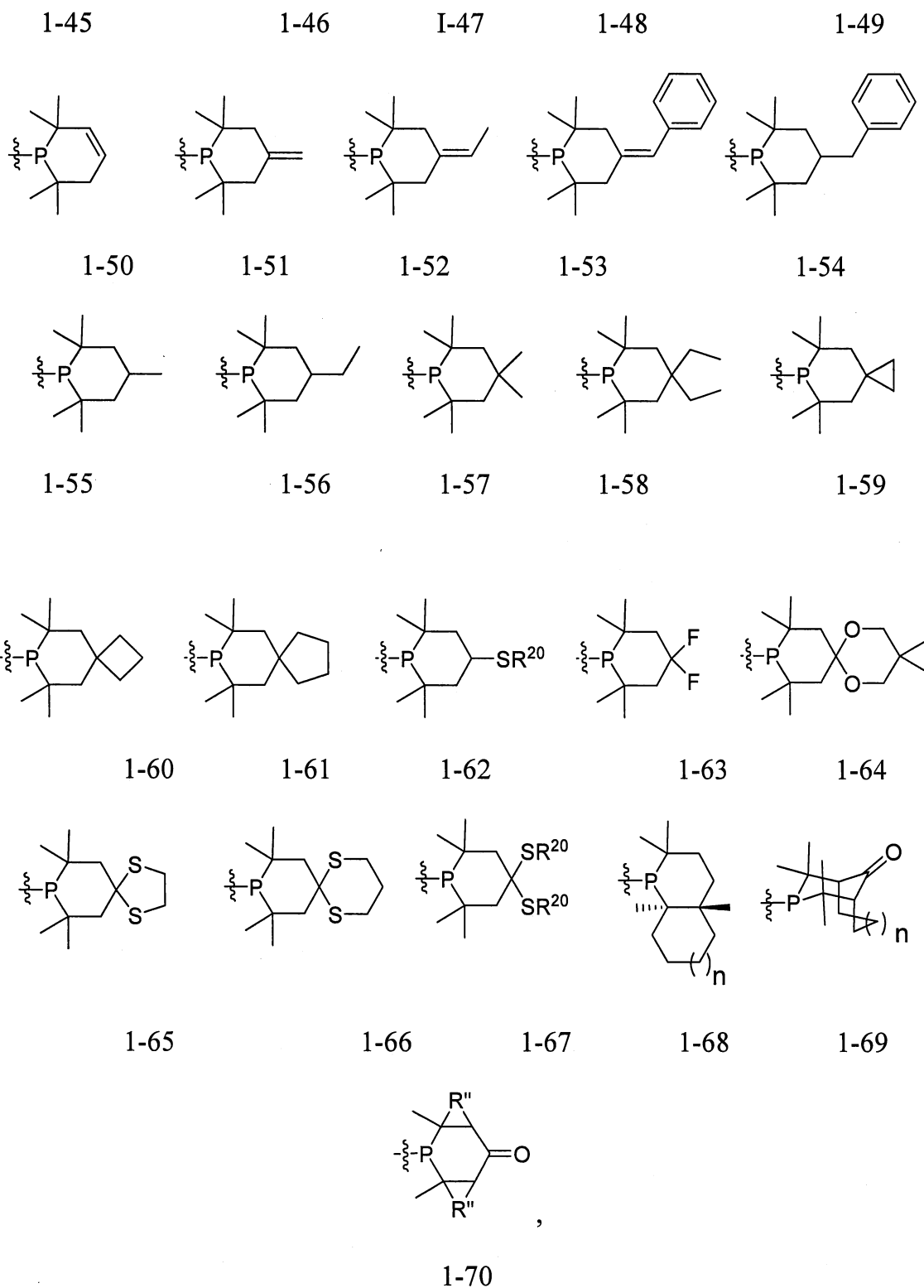


1-43



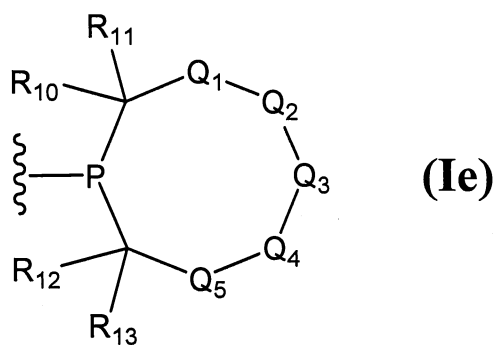
1-44





Các vòng chứa phospho có thể có các tâm không đối xứng ví dụ, như là các vòng chứa phospho 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-42, 1-43, và 1-44.

Theo các phương án, các vòng chứa phospho X trên cơ sở các vòng không phải là vòng có 6 cạnh. Các vòng chứa phospho này có công thức (Ie):



Vòng chứa phospho X có công thức (Ie) có thể là vòng có 4 cạnh, 5 cạnh, 7 cạnh, hoặc 8 cạnh, tùy ý chứa cầu nối để tạo thành vòng đa vòng.

Q<sup>1</sup> có thể là liên kết, -O-, -S-, -N(R<sup>21</sup>)-, =C(R<sup>22</sup>)-, hoặc -C(R<sup>23</sup>)(R<sup>24</sup>)-; Q<sup>2</sup> có thể là liên kết, -O-, -S-, -N(R<sup>25</sup>)-, =C(R<sup>26</sup>)-, hoặc -C(R<sup>27</sup>)(R<sup>28</sup>)-; Q<sup>3</sup> có thể là liên kết, -O-, -S-, -N(R<sup>29</sup>)-, =C(R<sup>30</sup>)-, hoặc -C(R<sup>32</sup>)(R<sup>30</sup>)-; Q<sup>4</sup> có thể là liên kết, -O-, -S-, -N(R<sup>33</sup>)-, =C(R<sup>34</sup>)-, hoặc -C(R<sup>35</sup>)(R<sup>36</sup>)-; và Q<sup>5</sup> có thể là liên kết, -O-, -S-, -N(R<sup>37</sup>)-, =C(R<sup>38</sup>)-, hoặc -C(R<sup>39</sup>)(R<sup>40</sup>)-; trong đó R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, và R<sup>21</sup> đến R<sup>40</sup> là các nhóm thế trên vòng. Theo các phương án, ít nhất Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>4</sup>, và Q<sup>5</sup> không phải là liên kết, sao cho vòng chứa phospho có ít nhất bốn cạnh.

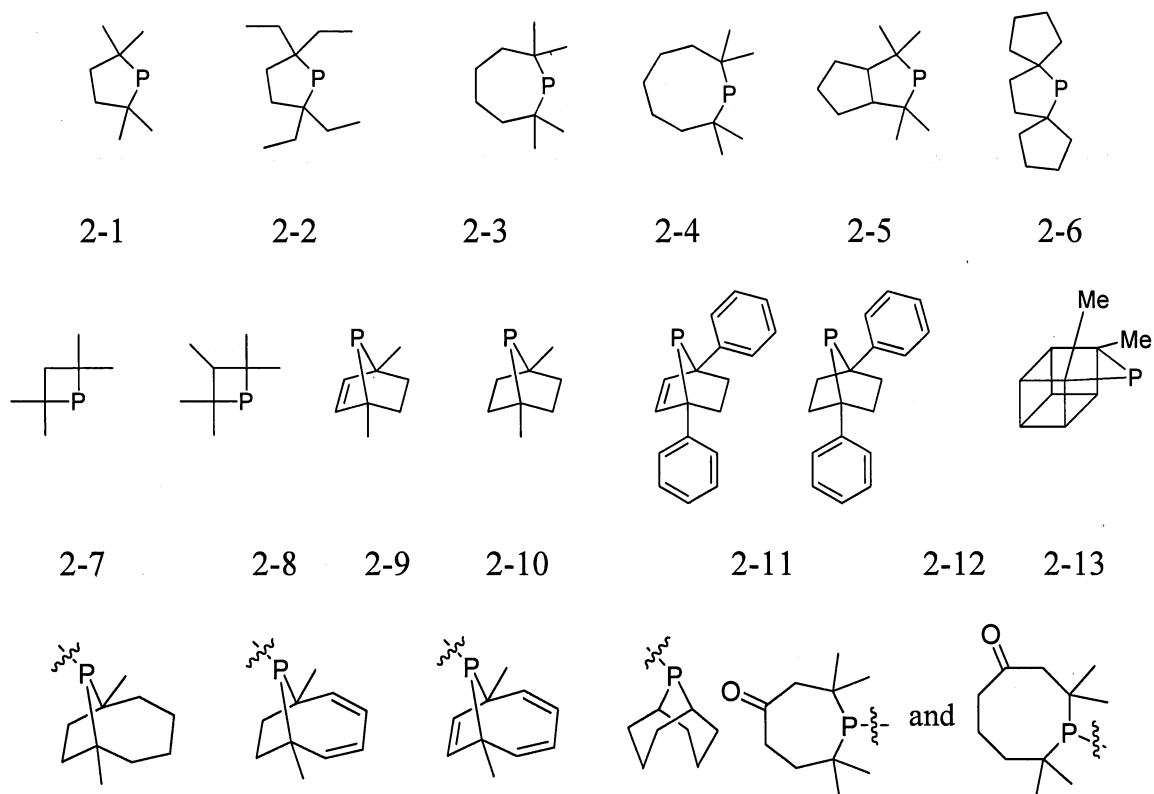
Một hoặc nhiều nhóm thế trên vòng từ R<sup>21</sup> đến R<sup>40</sup> có thể tạo thành vòng với một nhóm thế trên vòng khác. Ngoài ra, hoặc theo một phương án khác, mỗi nhóm thế trên vòng từ R<sup>21</sup> đến R<sup>40</sup> độc lập được chọn từ hydro halo, flo, alkyl, haloalkyl, floalkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, N-alkylamino, N,N-đialkylamino, N,N,N-trialkylamonialkyl; xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, C<sub>5-6</sub> heteroaryl được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; N-alkylaminoalkyl; N,N-đialkylaminoalkyl; N,N,N-trialkylamonialkyl; L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1'</sup>, L<sup>1</sup>-P(O)-(OR<sup>1'</sup>)<sub>2</sub>, hoặc L<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-OR<sup>1'</sup> trong đó R<sup>1'</sup> là hydro, alkyl hoặc hydroxyalkyl và L<sup>1</sup> là liên kết hoặc alkylen; L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2'</sup> trong đó R<sup>2'</sup> là alkyl hoặc hydroxyalkyl và L<sup>2</sup> là liên kết hoặc alkylen; L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3'</sup>R<sup>4'</sup> trong đó R<sup>3'</sup> và R<sup>4'</sup> mỗi nhóm độc lập là hydro, alkyl hoặc hydroxyalkyl, và L<sup>3</sup> là liên kết hoặc

alkylen;  $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$  trong đó  $R^{5'}$  là hydro hoặc alkyl,  $R^{6'}$  là alkyl hoặc hydroxyalkyl, và  $L^4$  là liên kết hoặc alkylen; và alkylthio.

Ngoài ra, hoặc theo một phương án khác, hai nhóm thế trên vòng trên cùng một nguyên tử vòng Q1, Q2, Q3, Q4, hoặc Q5 cùng với nhau có thể tạo thành cacbonyl; liên kết đôi ngoài vòng được thế tùy ý bằng các nhóm như là alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl; hoặc vòng xoắn có từ 3 đến 7 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử dị vòng. Theo các phương án, các nhóm thế tùy ý trên liên kết đôi ngoài vòng hoặc vòng xoắn được chọn từ các nhóm thế được mô tả ở trên cho các nhóm R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup>.

Theo các phương án trong đó vòng chứa phospho có công thức (Ie) được thể như nhóm X trên nhóm  $Ar^1$ - $Ar^2$  có công thức (I), mỗi  $R^1$  và  $R^2$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aminoalkyl, và alkoxy; và mỗi  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $R^{13}$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, aryl, và heteroaryl, và/hoặc  $R^{10}$  hoặc  $R^{11}$  cùng với  $R^{12}$  hoặc  $R^{13}$  tạo thành vòng.

Các ví dụ về vòng chứa phospho có công thức (Ie) là, nhưng không chỉ giới hạn ở, các vòng có công thức sau:



2-14

2-15

2-16

2-17

2-18

2-19

Theo các phương án, các vòng chứa phospho có công thức (Ia), (Id), và (Ie), được thể như nhóm X trên nhóm  $Ar^1$ - $Ar^2$  có công thức (I), trong đó các nhóm  $R^1$  và  $R^2$  là hydro hoặc nhóm thế không phải hydro.

Các phối tử phosphin có thể bao gồm, ví dụ, 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan; 8,8,10,10-tetrametyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-đioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecan; 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol; 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 1,3,5,7-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan; di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametylbiphenyl-2-yl)phosphin; di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin; di-tert-butyl(2'-isopropoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)phosphin; 2,2,5,5-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametylbiphenyl-2-yl)phospholan; 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametylbiphenyl-2-yl)phosphinan; 2,2,7,7-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametylbiphenyl-2-yl)phosphhepan; 2,2,8,8-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametylbiphenyl-2-yl)phosphocan; 1,3,5,7-tetrametyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>] đecan; 8-(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro [4.5]đecan; 6-metoxy-N,N-đimetyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2-amin; 8-(2'-metoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 8-(1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphtalen-1-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphtalen-2-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-on; 3,3,8,8,10,10-hexametyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-đioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecan; 1-(2'-(đimetylamin)-6'-metoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(2',6'-bis(đimetylamin)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-

tetrametylphosphinan-4-on; 1-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(2'-(dimethylamino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(1,1'-binaphtyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(2'-metoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-on; 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-4,5-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-on; 1-(3',5'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; 1-(4'-tert-butylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on; N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-tetrametyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2,6-diamin;N,N-đimetyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2-amin; 8-(biphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 8-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; 8-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; hoặc phosphin thích hợp khác bất kỳ. Theo các phương án, phối tử phosphin là 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8,8,10,10-tetrametyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-đioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1,3,5,7-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphin. Theo các phương án, phối tử phosphin là di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin. Theo các phương án, phối tử phosphin là di-tert-butyl(2'-isopropoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)phosphin. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,5,5-tetrametyl-1-(2',4',6'-

triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phospholan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphinan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,7,7-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphopan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,8,8-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphocan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1,3,5,7-tetrametyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8-(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 6-metoxy-N,N-dimetyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2-amin. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8-(2'-metoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8-(1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphtalen-1-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphtalen-2-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 3,3,8,8,10,10-hexametyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-đioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(2'-(đimetyl-amino)-6'-metoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(2',6'-bis(đimetyl-amino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(2'-(đimetyl-amino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(1,1'-binaphtyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(2'-metoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)-2,2,6,6-tetrametylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(3,6-

dimetoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-on; 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-4,5-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-on; 1-(3',5'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là 1-(4'-tert-butylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-on. Theo các phương án, phối tử phosphin là  $N^2, N^2, N^6, N^6$ -tetrametyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2,6-diamin. Theo các phương án, phối tử phosphin là N,N-đimetyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2-amin. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8-(biphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan. Theo các phương án, phối tử phosphin là 8-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan.

Hợp chất (5) có thể được sulfonamit hóa với sự có mặt của tiền chất xúc tác kim loại chuyển tiếp. Theo các phương án, tiền chất xúc tác kim loại chuyển tiếp là hợp chất kim loại chuyển tiếp. Theo các phương án, tiền chất xúc tác kim loại chuyển tiếp là tiền chất xúc tác paladi. Các tiền chất xúc tác paladi có thể bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(tri-o-tolylphosphin)paladi(II), paladi(II) axetat, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0), diclo(đibenzylidenaxeton)đipaladi(II), diclotris(xyclohexylphosphin)paladi(II), diclobis(triphenyl-phosphin) paladi(II), clo( $\eta^3$ -allyl)paladi(II) đime-triphenylphosphin, paladi(II) clorua, paladi(II) bromua, bis(axetonitril)diclopaladi(II) và tiền chất xúc tác paladi thích hợp khác bất kỳ. Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là diclobis(tri-o-tolylphosphin) paladi(II). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là paladi(II) axetat. Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclo paladi(II). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là tris(đibenzylidenaxeton) đipaladi(0). Theo các phương án, tiền chất

xúc tác paladi là paladi(II) bromua. Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là paladi(II) clorua. Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là bis(axetonitril)diclopaladi(II). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là diclo(đibenzylidenaxeton) đipaladi(II). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là diclotris(xyclohexylphosphin) paladi(II). Theo một phương án, tiền chất xúc tác paladi là diclobis(triphenylphosphin) paladi(II). Theo một phương án, tiền chất xúc tác paladi là clo( $\eta^3$ -allyl)paladi(II) dime-triphenylphosphin.

Theo các phương án, hợp chất (5) được sulfonamit hóa với sự có mặt của dung môi. Dung môi có thể bao gồm, ví dụ, tetrahydrofuran, N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit, N-metyl-pyrrolidon, đimetyl sulfoxit, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, xyclopentyl metyl ete, toluen, benzen, rượu tert-amyl, và rượu tert-butyl, 2-metyl tetrahydrofuran, etyl axetat, isopropyl axetat, anisol, triflotoluen và dung môi thích hợp khác bất kỳ và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, dung môi là tetrahydrofuran. Theo các phương án, dung môi là N,N-đimetylformamit. Theo các phương án, dung môi là N,N-đimetylaxetamit. Theo các phương án, dung môi là N-metylpyrrolidon. Theo các phương án, dung môi là đimetyl sulfoxit. Theo các phương án, dung môi là 1,2-dimetoxyetan. Theo các phương án, dung môi là 1,4-dioxan. Theo các phương án, dung môi là axetonitril. Theo các phương án, dung môi là xyclopentyl metyl ete. Theo các phương án, dung môi là toluen. Theo các phương án, dung môi là benzen. Theo các phương án, dung môi là rượu tert-amyl. Theo các phương án, dung môi là rượu tert-butyl. Theo các phương án, dung môi là 2-metyl tetrahydrofuran. Theo các phương án, dung môi là etyl axetat. Theo các phương án, dung môi là isopropyl axetat. Theo các phương án, dung môi là anisol. Theo các phương án, dung môi là triflotoluen.

Hợp chất (5) có thể được sulfonamit hóa với sự có mặt của bazơ. Các bazơ có thể bao gồm, ví dụ, kali phosphat ba lần, xesi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, natri phenoxit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi diisopropylamit và bazơ thích hợp bất kỳ khác và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, bazơ là kali phosphat ba lần. Theo các phương án, bazơ là xesi cacbonat. Theo các phương án, bazơ là kali cacbonat. Theo các phương án, bazơ là natri

cacbonat. Theo các phương án, bazơ là natri tert-butoxit. Theo các phương án, bazơ là kali tert-butoxit. Theo các phương án, bazơ là natri phenoxit. Theo các phương án, bazơ là lithi bis(trimetylsilyl)amit. Theo các phương án, bazơ là lithi diisopropylamit.

Hợp chất (5) có thể được sulfonamit hóa ở nhiệt độ từ khoảng 20°C đến khoảng 130°C hoặc từ khoảng 60°C đến khoảng 100°C. Theo các phương án, hợp chất (5) được sulfonamit hóa ở nhiệt độ khoảng 60°C, sau đó khoảng 85°C, và cuối cùng là khoảng 95°C.

Hợp chất (5) có thể được sulfonamit hóa trong khí trơ. Theo các phương án, khí trơ được dùng là nitơ. Theo các phương án, khí trơ được dùng là argon.

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong khí argon trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametylbiphenyl-2-yl)phosphin để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong khí argon trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 8,8,10,10-tetrametyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-đioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol để thu được

hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 1,3,5,7-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 8-(2',6'-dimetoxibiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 6-metoxi-N,N-đimetyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2-amin để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 8-(2'-metoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan để thu được hợp chất (A).

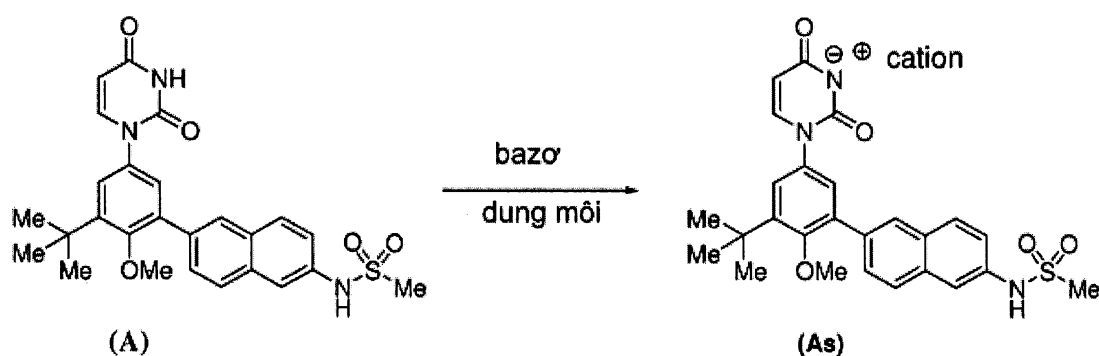
Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 8-(1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amyllic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphtalen-1-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan để thu được hợp chất (A).

Theo một phương án, hợp chất (5) phản ứng với metansulfonamit trong rượu t-amylic với sự có mặt của kali phosphat ba lần, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) và 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphthalen-2-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan để thu được hợp chất (A).

Các hợp chất có công thức (A) có thể được chuyển thành muối tương ứng. Muối của hợp chất (A) có thể có ích do một hoặc nhiều tính chất của muối, như là, ví dụ, làm tăng độ ổn định dược phẩm tăng lên trong các nhiệt độ và độ ẩm khác nhau, hoặc có độ hòa tan mong muốn trong nước hoặc các dung môi khác. Trong đó muối dự định được dùng cho bệnh nhân (trái với, ví dụ, việc sử dụng trong điều kiện in vitro), muối được coi là dược dụng và/hoặc tương thích về sinh lý. Do đó, thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng như một tính từ trong sáng chế nghĩa là danh từ biến đổi là thích hợp để sử dụng làm dược phẩm hoặc làm một phần trong dược phẩm. Muối dược dụng bao gồm muối thông thường được sử dụng để tạo thành muối kim loại kiềm và tạo thành muối cộng của các axit tự do hoặc bazơ tự do. Nói chung, các muối thông thường này có thể được điều chế bằng các cách thông thường bằng cách cho, ví dụ, axit hoặc bazơ thích hợp phản ứng với hợp chất theo sáng chế. Muối cộng bazơ dược dụng của các hợp chất có công thức (A) bao gồm, ví dụ, muối kim loại và muối hữu cơ. Muối kim loại có thể bao gồm muối kim loại kiềm (nhóm Ia), muối kim loại kiềm thổ (nhóm IIa), và muối kim loại phù hợp sinh lý khác. Muối này có thể được tạo ra từ nhôm, canxi, liti, magie, kali, natri, và kẽm.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (A) có thể được chuyển thành muối tương ứng, hợp chất (As), bằng cách xử lý với bazơ, dung môi hoặc bazơ trong dung môi.



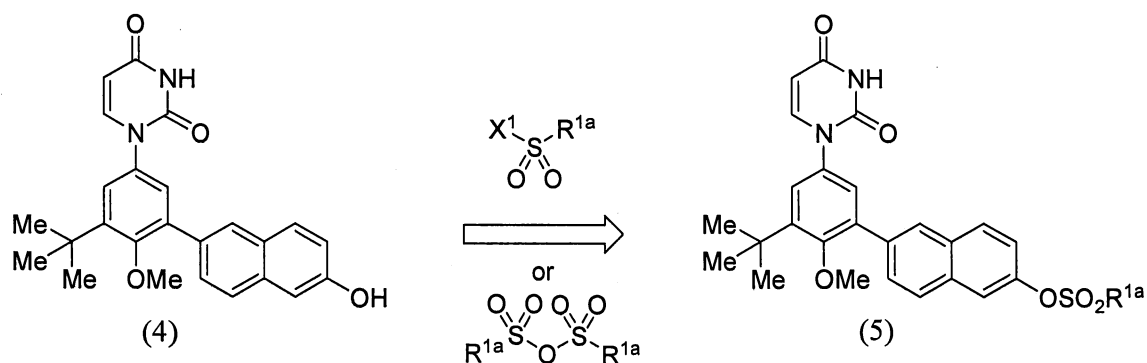
Các bazơ có thể bao gồm, ví dụ, kali hydroxit, natri hydroxit và bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo các phương án, bazơ là kali hydroxit. Theo các phương án, bazơ là natri hydroxit. Các dung môi có thể bao gồm, ví dụ, dimethyl sulfoxit, 2-propanol, nước, và dung môi thích hợp khác bất kỳ hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, hợp chất (A) phản ứng với natri hydroxit trong hỗn hợp của dimethyl sulfoxit, 2-propanol và nước để thu được hợp chất (As) là muối natri. Theo một phương án, sự chuyển thành muối tương ứng được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 68°C.

Muối hữu cơ của hợp chất (A) có thể được tạo ra từ các amin, như là trometamin, dietylamin, N,N'-đibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin), và procain. Các nhóm chứa nitơ bazơ có thể tạo thành bazơ bậc bốn với các chất như là các alkyl ( $C_1$ - $C_6$ ) halogenua bậc thấp (ví dụ, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua, và iodua), các dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, dibutyl, và diamyl sulfat), các halogenua chuỗi dài (ví dụ, dexyl, lauryl, myristyl, và stearyl clorua, bromua, và iodua), các arylalkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Sáng chế còn mô tả muối cụ thể và dạng đa hình của các hợp chất trên đây, bao gồm các chất trung gian của các quá trình trên đây, cũng như dược phẩm chứa hợp chất này, muối, và dạng đa hình của nó và quy trình điều chế nó. Ví dụ, sáng chế một phần đề xuất dạng tinh thể của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphthalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)) và muối natri và kali tương ứng, là dạng solvat, hydrat, và tinh thể không có dung được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số WO 2009/039134 và WO2009/039127.

B. Quy trình điều chế 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflöbutan-1-sulfonat (hợp chất 5).

Hợp chất (5) có thể được điều chế bằng cách cho 1-(3-tert-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (4)) phản ứng với sulfonyl florua, sulfonyl clorua, hoặc anhydrit của axit sulfonic, trong đó  $X^1$  là clo hoặc flo, và  $R^{1a}$  là perflobutyl:



Hợp chất (4) có thể được sulfonyl hóa khi có bazơ. Các bazơ có thể bao gồm, ví dụ, natri hydrua, natri hydroxit, natri metoxit, natri etoxit, natri tert-butoxit, kali hydrua, kali hydroxit, kali metoxit, kali etoxit, kali tert-butoxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri cacbonat, natri bicacbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin, pyridin, 2,6-đimetylpyridin, hoặc bazơ thích hợp bất kỳ khác. Theo các phương án, bazơ là natri hydrua. Theo các phương án, bazơ là natri hydroxit. Theo các phương án, bazơ là natri metoxit. Theo các phương án, bazơ là natri etoxit. Theo các phương án, bazơ là natri tert-butoxit. Theo các phương án, bazơ là kali hydrua. Theo các phương án, bazơ là kali hydroxit. Theo các phương án, bazơ là kali metoxit. Theo các phương án, bazơ là kali etoxit. Theo các phương án, bazơ là kali tert-butoxit. Theo các phương án, bazơ là kali cacbonat. Theo các phương án, bazơ là xesi cacbonat. Theo các phương án, bazơ là natri cacbonat. Theo các phương án, bazơ là natri bicacbonat. Theo các phương án, bazơ là trietylamin. Theo các phương án, bazơ là diisopropyletylamin. Theo các phương án, bazơ là 4-metylmorpholin. Theo các phương án, bazơ là pyridin. Theo các phương án, bazơ là 2,6-đimetylpyridin.

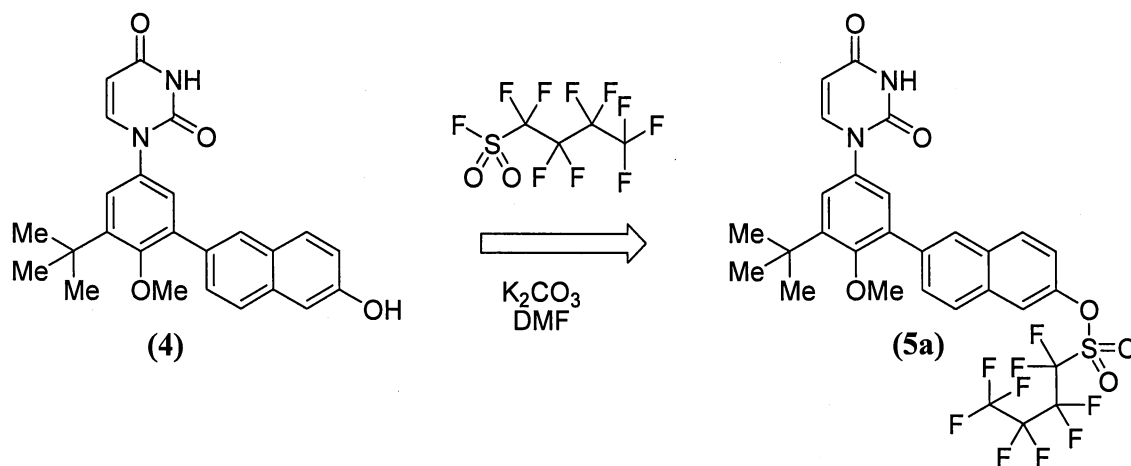
Hợp chất (4) có thể được sulfonyl hóa khi có dung môi. Các dung môi có thể bao gồm, ví dụ, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, đimetyl sulfoxit, N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon, 1,2-dimetoxietan, 1,4-dioxan, axetonitril, diclometan, clorofom, dietyl ete, hoặc dung môi thích hợp bất kỳ khác hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, dung môi là tetrahydrofuran. Theo các phương án, dung môi là 2-metyltetrahydrofuran. Theo các phương án, dung môi là đimetyl sulfoxit. Theo các phương án, dung môi là N,N-đimetylformamit. Theo các phương án, dung môi là N,N-đimetylaxetamit. Theo các phương án, dung môi là N-metylpyrrolidon. Theo các phương án, dung môi là 1,2-dimetoxietan. Theo các phương án, dung môi là 1,4-dioxan. Theo các phương án, dung môi là axetonitril. Theo các phương án, dung môi là diclometan. Theo các phương án, dung môi là clorofom. Theo các phương án, dung môi là dietyl ete.

môi là N-metylpyrrolidon. Theo các phương án, dung môi là 1,2-dimetoxyetan. Theo các phương án, dung môi là 1,4-dioxan. Theo các phương án, dung môi là axetonitril. Theo các phương án, dung môi là diclometan. Theo các phương án, dung môi là clorofom. Theo các phương án, dung môi là dietyl ete.

Hợp chất (4) có thể được sulfonyl hóa ở nhiệt độ từ khoảng  $-15^{\circ}\text{C}$  đến khoảng  $50^{\circ}\text{C}$  hoặc từ khoảng  $-5^{\circ}\text{C}$  đến khoảng  $30^{\circ}\text{C}$ . Theo một phương án, hợp chất (4) được sulfonyl hóa ở nhiệt độ xung quanh.

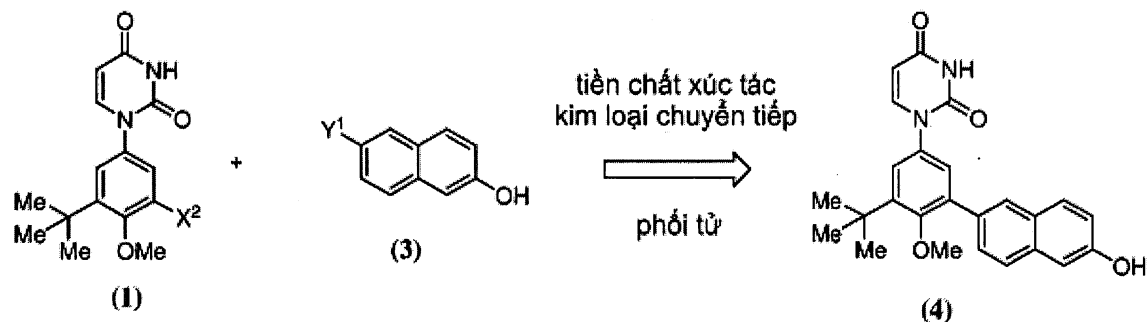
Hợp chất (4) có thể được sulfonyl hóa trong khí trơ. Theo các phương án, khí trơ được dùng là nitơ. Theo các phương án, khí trơ được dùng là argon.

Theo một phương án, hợp chất (4) phản ứng với perflobutansulfonyl florua trong khí trơ nitơ trong N,N-đimetylformamit ở nhiệt độ xung quanh khi có kali cacbonat để thu được hợp chất (5a).



C. Quy trình điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (4)).

1-(3-tert-butyl-5-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (4)) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (1) phản ứng với hợp chất (3) trong các điều kiện phản ứng Suzuki khi có tiền chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, bazơ, và phối tử.



$X^2$  của hợp chất (1) có thể là cloro, bromo, hoặc iodo. Theo các phương án,  $X^2$  là cloro. Theo các phương án,  $X^2$  là bromo. Theo một phương án khác,  $X^2$  là iodo. Hợp chất (1) có thể bao gồm, ví dụ, 1-(3-tert-butyl-5-clo-4-metoxypheyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (1a)), 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-metoxypheyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (1b)), hoặc 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxypheyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (1c)). Quy trình điều chế hợp chất (1) được mô tả trong Ví dụ 1 dưới đây cũng như trong công bố đơn patent quốc tế số WO 2009/039127.

$Y^1$  của hợp chất (3) có thể là axit boronic, este borat, hoặc muối borat. Theo các phương án,  $Y^1$  là axit boronic. Theo các phương án,  $Y^1$  là este borat. Theo các phương án,  $Y^1$  là muối borat. Hợp chất (3) có thể bao gồm, ví dụ, axit 6-hydroxynaphtalen-2-ylboronic (hợp chất (3a)), kali triflo(6-hydroxynaphtalen-2-yl)borat (hợp chất (3b)), và 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-2-ol (hợp chất (3c)), các chất này được bán sẵn trên thị trường.

Phản ứng ghép đôi chéo có thể được thực hiện khi có tiền chất xúc tác. Chất xúc tác có thể, ví dụ, là silicon, boron, tin, kẽm hoặc chất xúc tác thích hợp bất kỳ khác. Theo các phương án, chất xúc tác là tiền chất xúc tác kim loại chuyển tiếp. Theo các phương án, tiền chất xúc tác kim loại chuyển tiếp là tiền chất xúc tác paladi. Các tiền chất xúc tác paladi có thể bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), tris(đibenzylidinaxeton)đipaladi(0), paladi(II) diaxetat, diclobis(triphenylphosphin)paladi, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức hợp với diclometan, hoặc tiền chất xúc tác paladi thích hợp bất kỳ khác. Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là

diclobis(triphenylphosphin)paladi(II). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là tris(đibenzylidinaxeton)đipaladi(0). Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là paladi(II) diacetat. Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là diclobis(triphenylphosphin)paladi. Theo các phương án, tiền chất xúc tác paladi là [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan.

Phản ứng ghép đôi chéo có thể được thực hiện khi có phối tử. Theo các phương án phối tử là phosphin. Các phối tử có thể bao gồm, ví dụ, tri-*t*-butylphosphin, trixylcohexylphosphin, tris(2-furyl)phosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 1,3,5,7-tetrametyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan, biphenyl-2-ylđixyclohexylphosphin, đixyclohexyl(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin, đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin, hoặc phối tử thích hợp khác bất kỳ. Theo các phương án, phối tử là tri-*t*-butylphosphin. Theo các phương án, phối tử là trixylcohexylphosphin. Theo các phương án, phối tử là tris(2-furyl)phosphin. Theo các phương án, phối tử là 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl. Theo các phương án, phối tử là 1,3,5,7-tetrametyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan. Theo các phương án, phối tử là biphenyl-2-ylđixyclohexylphosphin. Theo các phương án, phối tử là đixyclohexyl(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin. Theo các phương án, phối tử là đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin.

Hợp chất (1) có thể phản ứng với hợp chất (3) khi có bazơ. Các bazơ có thể bao gồm, ví dụ, kali phosphat ba lần, xesi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, kali tert-butoxit, xesi florua hoặc bazơ thích hợp bất kỳ khác. Theo các phương án, bazơ là kali phosphat ba lần. Theo các phương án, bazơ là xesi cacbonat. Theo các phương án, bazơ là kali cacbonat. Theo các phương án, bazơ là natri cacbonat. Theo các phương án, bazơ là kali tert-butoxit. Theo các phương án, bazơ là xesi florua.

Hợp chất (1) có thể phản ứng với hợp chất (3) khi có dung môi. Các dung môi có thể bao gồm, ví dụ, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, N,N-đimetylformamit, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, etanol, toluen, nước, hoặc dung môi thích hợp bất kỳ khác hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, dung môi là

tetrahydrofuran. Theo các phương án, dung môi là 2-metyltetrahydrofuran. Theo các phương án, dung môi là N,N-dimetylformamit. Theo các phương án, dung môi là 1,2-dimetoxyetan. Theo các phương án, dung môi là 1,4-dioxan. Theo các phương án, dung môi là etanol. Theo các phương án, dung môi là toluen. Theo các phương án, dung môi là nước.

Hợp chất (1) có thể phản ứng với hợp chất (3) ở nhiệt độ từ khoảng 20°C đến khoảng 130°C, hoặc từ khoảng 40°C đến khoảng 80°C. Theo một phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ xung quanh hoặc nhiệt độ cao hơn. Theo một phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 65°C. Nhiệt độ có thể được kiểm soát thông qua việc gia nhiệt thông thường hoặc bằng vi sóng.

Hợp chất (1) có thể phản ứng với hợp chất (3) trong khí trơ. Theo các phương án, khí trơ được dùng là nitơ. Theo các phương án, khí trơ được dùng là argon.

Theo một phương án, 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxypheyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (1c)) phản ứng với axit 6-hydroxynaphtalen-2-ylboronic (hợp chất (3a)) trong tetrahydrofuran khi có kali phosphat ba lần, 1,3,5,7-tetrametyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan, và tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) để thu được 1-(3-tert-butyl-5-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)-4-metoxypheyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (4)).

#### D. Định nghĩa

Như được sử dụng trong phần mô tả này và yêu cầu bảo hộ đính kèm, trừ khi được chỉ ra ngược lại, các thuật ngữ dưới đây có nghĩa như sau:

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ 2 đến 10 cacbon và có ít nhất một liên đôi cacbon-cacbon đôi được tạo thành bằng cách loại hai hydro. Các ví dụ cụ thể về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-metyl-1-heptenyl, và 3-dexenyl.

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy. Các ví dụ

cụ thể về alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, và hexyloxy.

Thuật ngữ "alkoxyalkyl" như được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm alkoxy, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về alkoxyalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tert-butoxymethyl, 2-etoxyethyl, 2-metoxylethyl, và metoxymethyl.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là chuỗi hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc nhánh, có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "alkyl bậc thấp" hoặc "C<sub>1-6</sub> alkyl" nghĩa là chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C<sub>1-3</sub> alkyl" nghĩa là chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, và n-dexyl.

Thuật ngữ "alkylamino" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm amino, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về alkylamino bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methylamino, ethylamino, và sec-butylamino.

Thuật ngữ "N-alkylaminoalkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm aminoalkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về N-alkylaminoalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methylaminoethyl và methylamino-2-propyl.

Thuật ngữ "alkylcarbonyl" nghĩa là nhóm alkyl được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm carbonyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về alkylcarbonyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl, 1-oxopropyl, 2,2-dimethyl-1-oxopropyl, 1-oxobutyl, và 1-oxopentyl.

Thuật ngữ "alkylen" nghĩa là nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ

thể về alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , và  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

Thuật ngữ "N-(alkyl)sulfamoyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm sulfamoyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về N-(alkyl)sulfamoyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, N-metylsulfamoyl và N-etylsulfamoyl.

Thuật ngữ "alkylthio" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ cụ thể về alkylthio bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylthio, etylthio, tert-butylthio, và hexylthio.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các ví dụ cụ thể về alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butylnyl, 2-pentylnyl, và 1-butylnyl.

Thuật ngữ "amino" như được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm  $-\text{NH}_2$ .

Thuật ngữ "aminoalkyl" như được sử dụng ở đây nghĩa là ít nhất nhóm amino, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về aminoalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aminometyl, 2-aminoetyl, 2-metyl-2-hydroxyetyl, và 2-aminopropyl.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là phenyl hoặc aryl hai vòng. Aryl hai vòng là nhóm naphtyl, hoặc phenyl được ngưng tụ với xycloalkyl đơn vòng, hoặc phenyl được ngưng tụ với xycloalkenyl đơn vòng. Các ví dụ cụ thể về các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dihydroindenyl, indenyl, naphtyl, dihydronaphtalenyl, và tetrahydronaphtalenyl. Aryl hai vòng được gắn với phần phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ được chứa trong hệ mạch vòng hai vòng. Các nhóm aryl trong bản mô tả này có thể không được thể hoặc được thể.

Thuật ngữ "xyano" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm  $-\text{CN}$ .

Thuật ngữ "xycloalkoxy" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm xycloalkyl, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nguyên tử ôxy.

Các ví dụ cụ thể về xycloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclohexyloxy và xyclopropoxy.

Thuật ngữ "xycloalkyl" hoặc "xycloalkan" như được sử dụng ở đây, nghĩa là xycloalkyl đơn vòng, hai vòng, hoặc ba vòng. Xycloalkyl đơn vòng là hệ mạch vòng cacboxyclic chứa từ ba đến tám nguyên tử cacbon, không chứa dị nguyên tử và không chứa liên kết đôi. Các ví dụ về hệ mạch vòng đơn vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Xycloalkyl hai vòng là xycloalkyl đơn vòng được ngưng tụ với vòng xycloalkyl đơn vòng, hoặc hệ mạch vòng đơn vòng được nối với nhau, trong đó hai nguyên tử cacbon không cạnh nhau của vòng đơn vòng được nối bởi cầu nối alkylen chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về hệ mạch vòng hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.2]nonan, bixyclo[3.3.1]nonan, và bixyclo[4.2.1]nonan. Các xycloalkyl ba vòng được tạo bởi nhóm xycloalkyl hai vòng được ngưng tụ với xycloalkyl đơn vòng, hoặc xycloalkyl hai vòng trong đó hai nguyên tử cacbon không cạnh nhau của hệ mạch vòng được liên kết với nhau bởi cầu nối alkylen chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về hệ mạch vòng ba vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trixyclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonan (octahydro-2,5-metanopentalen hoặc noradamantan), và trixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan (adamantan). Nhóm xycloalkyl đơn vòng, hai vòng, và ba vòng có thể không được thế hoặc được thế, và được gắn với phần phân tử gốc thông qua nguyên tử có thể thế được bất kỳ trong hệ mạch vòng.

Thuật ngữ "đialkylamino" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hai nhóm alkyl được chọn độc lập, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm amino, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về đialkylamino bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-đimetyl-amino, N-etyl-N-metyl-amino, và N-isopropyl-N-metyl-amino.

Thuật ngữ "N,N-đialkylaminoalkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hai nhóm alkyl được chọn độc lập, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm aminoalkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về

N,N-đialkylaminoalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-đimetylaminoethyl và N,N-metyl(2-propyl)aminoethyl.

Thuật ngữ "N,N-(đialkyl)sulfamoyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là hai nhóm alkyl được chọn độc lập, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua một nhóm sulfamoyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về N,N-(đialkyl)sulfamoyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-đimetylsulfamoyl và N-metyl-N-etyl-sulfamoyl.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" như được sử dụng ở đây, nghĩa là Cl, Br, I, hoặc F.

Thuật ngữ "haloalkoxy" như được sử dụng ở đây, nghĩa là ít nhất một nhóm halogen, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm alkoxy nhóm, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clometoxy, 2-floetoxi, triflometoxy, và pentaflorotoxi.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu nguyên tử được thế bởi nhóm halogen. Các ví dụ cụ thể về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clometyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, triflometyl, điflometyl, pentafloretyl, 2-clo-3-flopentyl, và triflopropyl như là 3,3,3-triflopropyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc nhóm heteroaryl hai vòng. Nhóm heteroaryl đơn vòng là vòng gồm năm hoặc sáu cạnh. Vòng năm cạnh chứa hai liên kết đôi. Vòng năm cạnh có thể bao gồm một dị nguyên tử được chọn từ O hoặc S; hoặc tùy ý một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử nitơ và một nguyên tử ôxy hoặc lưu huỳnh. Vòng sáu cạnh chứa ba liên kết đôi và một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử nitơ. Các ví dụ cụ thể về heteroaryl đơn vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl, triazolyl, và triazinyl. Nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm nhóm heteroaryl đơn vòng được ngưng tụ với nhóm phenyl, hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng được ngưng tụ với nhóm xycloalkyl đơn vòng, hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng được ngưng tụ với nhóm xycloalkenyl đơn

vòng, hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng được ngưng tụ với nhóm heteroaryl đơn vòng, hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng được ngưng tụ với nhóm dị vòng đơn vòng. Các ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, 6,7-dihydro-1,3-benzothiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, pyridoimidazolyl, quinazolinyl, quinolinyl, thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, thiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl, và 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl. Các nhóm heteroaryl đơn vòng và hai vòng trong bản mô tả này có thể được thế hoặc không được thế và được nối với phần phân tử gốc thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ chứa trong hệ mạch vòng.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc "heterocyclic" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm dị vòng đơn vòng, nhóm dị vòng hai vòng, hoặc nhóm dị vòng ba vòng. Nhóm dị vòng đơn vòng là một vòng gồm ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám cạnh chứa ít nhất một dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, phospho và lưu huỳnh. Vòng ba hoặc bốn cạnh chứa, không chứa hoặc chỉ chứa một liên kết đôi, và một dị nguyên tử, được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, phospho và lưu huỳnh. Vòng năm cạnh không chứa hoặc chứa một liên kết đôi, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, phospho và lưu huỳnh. Vòng sáu cạnh chứa không, một hoặc hai liên kết đôi và một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, phospho và lưu huỳnh. Vòng bảy hoặc tám cạnh chứa không, một, hai, ba hoặc bốn liên kết đôi và một, hai, ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, phospho và lưu huỳnh. Các ví dụ cụ thể về dị vòng đơn vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidiny, azepanyl, aziridiny, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazoliny, imidazolidiny, isothiazoliny, isothiazolidiny, isoxazoliny, isoxazolidiny, morpholiny, oxadiazoliny, oxadiazolidiny, oxazoliny, oxazolidiny, phosphinan, piperaziny, piperidiny, pyranly, pyrazoliny, pyrazolidiny, pyrroliny, pyrrolidiny, tetrahydrofurany, tetrahydropyranly, tetrahydropyridiny, tetrahydropyrimidiny, tetrahydrothienyl, thiadiazoliny, thiadiazolidiny, thiazoliny, thiazolidiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxidothiomorpholiny (thiomorpholin sulfon), thiopyranly, và trithianyl. Nhóm dị vòng hai vòng là nhóm dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với

nhóm phenyl, hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với nhóm xycloalkyl đơn vòng, hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với nhóm xycloalkenyl đơn vòng, hoặc nhóm dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với nhóm dị vòng đơn vòng, hoặc hệ mạch vòng dị vòng đơn vòng được nối với nhau trong đó hai nguyên tử không cạnh nhau trong vòng được liên kết bởi nhóm cầu nối alkylen của 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm cầu nối alkenylen của 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về dị vòng hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzopyranyl, benzothiopyranyl, chromanyl, 2,3-đihydrobenzofuranyl, 2,3-đihydrobenzothienyl, azabixyclo[2.2.1]heptyl (bao gồm 2-azabixyclo[2.2.1]hept-2-yl), 2,3-đihydro-1H-indolyl, isoindolyl, octahydroxyclopenta[c]pyrolyl, octahydropyrolopyridinyl, 9-phosphabixyclo[3.3.1]nonan, 8-phosphabixyclo[3.2.1]octan, và tetrahydroisoquinolyl. Các dị vòng ba vòng là nhóm dị vòng hai vòng được ngưng tụ với nhóm phenyl, hoặc nhóm dị vòng hai vòng được ngưng tụ với nhóm xycloalkyl đơn vòng, hoặc nhóm dị vòng hai vòng được ngưng tụ với nhóm đơn vòng xycloalkenyl, hoặc nhóm dị vòng hai vòng được ngưng tụ với nhóm dị vòng đơn vòng, hoặc nhóm dị vòng hai vòng trong đó hai nguyên tử không cạnh nhau trong vòng hai vòng được nối với nhau bởi nhóm cầu nối alkylen với 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm cầu nối alkenylen với hai, ba hoặc bốn nguyên tử cacbon. Các ví dụ về dị vòng ba vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, octahydro-2,5-epoxypentalen, hexahydro-2H-2,5-metanoxyclopenta[b]furan, hexahydro-1H-1,4-metanoxyclopenta[c]furan, aza-admantan (1-azatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan), oxa-adamantan (2-oxatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan), và 2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.13,7]đecan. Nhóm dị vòng đơn vòng, hai vòng, và ba vòng được nối với phần phân tử gốc thông qua nguyên tố cacbon hoặc nitơ bất kỳ chứa trong vòng, và có thể không được thế hoặc được thế.

Thuật ngữ "hydroxyl" hoặc "hydroxy" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm -OH.

Thuật ngữ "hydroxyalkoxy" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm hydroxy, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm alkoxy,

nếu được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về hydroxyalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxyetoxy, và 2-hydroxypropoxy.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" như được sử dụng ở đây nghĩa là ít nhất một nhóm hydroxy, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về hydroxyalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-metyl-2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2,3-di-hydroxypentyl, và 2-etyl-4-hydroxyheptyl.

Thuật ngữ "oxo" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm  $=O$ .

Thuật ngữ "sulfamoyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm  $-S(O)_2NH_2$ .

Thuật ngữ "sulfat" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm  $Z^1OS(O)_2O^-$ , trong đó  $Z^1$  là nhóm alkyl, aryl, haloalkyl, hoặc heteroaryl được thể tùy ý, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về sulfonat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfat, triflometylsulfat, và phenylsulfat.

Thuật ngữ "sulfonamit" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm  $Z^1S(O)_2NZ^2-$ , như được định nghĩa ở đây, trong đó  $Z^1$  là nhóm alkyl, aryl, haloalkyl, hoặc heteroaryl được thể tùy ý, như được định nghĩa ở đây, và  $Z^2$  là hydro hoặc alkyl. Các ví dụ cụ thể về sulfonamit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metansulfonamit, triflometansulfonamit, và benzensulfonamit.

Thuật ngữ "sulfonat" như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm  $Z^1S(O)_2O^-$ , như được định nghĩa ở đây, trong đó  $Z^1$  là nhóm alkyl, aryl, haloalkyl, hoặc heteroaryl được thể tùy ý, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về sulfonamit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metansulfonat, triflometansulfonat, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat và p-toluensulfonat.

Thuật ngữ "thio" hoặc "mercapto" nghĩa là nhóm  $-SH$ .

Thuật ngữ "thioalkyl" như được sử dụng ở đây, nghĩa là ít nhất một nhóm thio, như được định nghĩa ở đây, được gắn với phần phân tử gốc thông qua nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về thioalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiometyl hoặc mercaptometyl và, 2-thioetyl hoặc 2-mercaptoetyl.

Một nhóm thế "có thể được thế" nếu nó chứa ít nhất một nguyên tử cacbon hoặc nitơ mà liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử hydro. Do đó, ví dụ, hydro, halogen, và xyano sẽ không nằm trong định nghĩa này. Ngoài ra, nguyên tử lưu huỳnh trong nhóm heterocyclyl chứa nguyên tử đó, có thể thế bằng một hoặc hai nhóm thế oxo.

Nếu một nhóm thế được mô tả là "có thể được thế", thì gốc không phải hydro sẽ được đặt tại gốc hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ của nhóm thế. Do đó, ví dụ, nhóm thế alkyl đã được thế là nhóm thế alkyl mà trong đó ít nhất một gốc không phải hydro được đặt tại gốc hydro trên nhóm thế alkyl. Để minh họa, monofloalkyl là nhóm alkyl được thế bằng một gốc flo, và difloalkyl là nhóm alkyl được thế bằng hai gốc flo. Nên biết rằng, nếu có nhiều hơn một sự thế trên một nhóm thế, thì mỗi gốc không phải hydro có thể giống hoặc khác nhau (trừ khi có quy định khác).

Nếu nhóm thế được mô tả là "được thế tùy ý", thì nhóm thế có thể hoặc (1) không được thế hoặc (2) được thế. Nếu nhóm thế được mô tả là được thế tùy ý tới một số lượng gốc không phải hydro cụ thể, thì nhóm thế có thể hoặc (1) không được thế; hoặc (2) được thế tới số lượng gốc không phải hydro cụ thể hoặc tới số lượng tối đa của vị trí có thể thế được trên nhóm thế, nếu một trong hai ít hơn. Do đó, ví dụ, nếu nhóm thế được mô tả là heteroaryl được thế tùy ý tới 3 gốc không phải hydro, thì heteroaryl bất kỳ có ít hơn 3 vị trí có thể thế được sẽ được thế tùy ý gốc không phải hydro tới tối đa là số lượng vị trí thế mà heteroaryl có. Để minh họa, tetrazolyl (có 4 vị trí thế) có thể được thế tùy ý gốc không phải hydro radical. Để minh họa thêm, nếu gốc amino nitơ được mô tả là được thế tùy ý tới 2 gốc không phải hydro, thì amino nitơ ban đầu sẽ được thế tùy ý tới 2 gốc không phải hydro, trong khi amino nitơ thứ hai sẽ chỉ được thế tùy ý tới 1 gốc không phải hydro.

Các thuật ngữ "nhóm thế" và "gốc" ở đây sẽ được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Tiền tố "halo" chỉ ra rằng nhóm thế mà tiền tố được gắn vào sẽ được thế bởi một hoặc nhiều gốc halogen được chọn độc lập. Ví dụ, haloalkyl nghĩa là nhóm thế alkyl trong đó ít nhất một gốc hydro được thế bởi gốc halogen. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm clometyl, 1-bromoetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, và 1,1,1-trifloetyl.

Nên biết rằng nếu nhóm thế được thế bởi nhiều hơn một gốc halogen, thì các gốc halogen đó có thể giống hoặc khác nhau (trừ khi được quy định khác).

Tiền tố "perhalo" chỉ ra rằng mỗi gốc hydro mà tiền tố được gắn vào sẽ được thế bởi một hoặc nhiều gốc halogen được chọn độc lập., nghĩa là, mỗi gốc hydro trên nhóm thế sẽ được thế bởi một gốc halogen. Nếu tất cả gốc halogen đều giống nhau, thì tiền tố thông thường sẽ xác định gốc halogen đó. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "perflo" nghĩa là mỗi gốc hydro trên nhóm thế mà nhóm tiền tố gắn vào được thế bằng gốc flo. Để minh họa, thuật ngữ "perfloalkyl" nghĩa là nhóm thế alkyl trong đó gốc flo sẽ được thay cho mỗi gốc hydro.

Tiền tố gắn với các nhóm thế đa thành phần chỉ được áp dụng cho thành phần đầu tiên. Để minh họa, thuật ngữ "alkylxycloalkyl" chứa 2 thành phần là: alkyl và xycloalkyl. Do đó, tiền tố C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- trong C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylxycloalkyl nghĩa là thành phần alkyl trong alkylxycloalkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; tiền tố C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- không miêu tả thành phần xycloalkyl. Để minh họa thêm, tiền tố "halo" trong haloalkoxyalkyl chỉ ra rằng chỉ thành phần alkoxy trong nhóm thế alkoxyalkyl được thế bằng một hoặc nhiều gốc halogen. Nếu halogen được thế thêm vào hoặc bằng một cách khác trong thành phần alkyl, thì nhóm thế sẽ được gọi là: "alkoxyalkyl được thế bởi halogen" thay vì "haloalkoxyalkyl". Nếu halogen thế chỉ xuất hiện trong thành phần alkyl, thì thay vào đó, nhóm thế sẽ được gọi là: "alkoxyhaloalkyl."

Nếu các nhóm thế được miêu tả là "được chọn độc lập" từ một nhóm, thì mỗi nhóm thế đều được chọn độc lập. Do đó, mỗi nhóm thế có thể giống hoặc khác các nhóm thế khác.

Khi mô tả nhóm thế, thì thành phần được mô tả ngay bên phải của nhóm thế là thành phần có hóa trị tự do.

#### E. Dược phẩm.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất (5a) theo sáng chế hoặc muối của nó, và dược phẩm chứa hợp chất (5a) hoặc muối của nó được điều chế theo quy trình đề xuất. Các dược phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mang, tá dược, và/hoặc tá dược lỏng (mà gọi chung là "các tá dược") được dụng.

Dược phẩm có thể bao gồm dạng liều rắn. Dạng liều rắn có thể bao gồm, ví dụ, viên nang, viên nén, thuốc viên, thuốc bột dạng hạt hoặc dạng liều rắn thích hợp bất kỳ khác. Trong các dạng liều rắn này, các hợp chất hoặc muối có thể được trộn với một hoặc nhiều tá dược. Nếu được dùng mỗi lần, các hợp chất hoặc muối có thể được trộn với, ví dụ, lactoza, sucroza, tinh bột, este xenluloza của axit alkanoic, este của xenluloza alkyl, đá talc, axit stearic, magie stearat, magie oxit, natri và muối canxi của phosphoric và axit sulfuric, gelatin, gôm acacia, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl hoặc bất kỳ tá dược thích hợp khác, và sau đó được tạo thành dưới dạng viên nén hoặc viên nang để thuận tiện cho việc sử dụng. Các viên nén hoặc viên nang có thể chứa dược phẩm giải phóng được kiểm soát, như được đưa ra trong, ví dụ, dạng phân tán của hợp chất hoặc muối trong hydroxypropylmetyl xenluloza. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và thuốc viên, thì các dạng liều cũng có thể chứa chất đệm, như là natri xitrat, hoặc magie hoặc canxi cacbonat, bicarbonat hoặc bất kỳ chất đệm thích hợp khác. Viên nén và thuốc viên có thể được tạo thêm màng bao tan trong ruột.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các ví dụ dưới đây chỉ với mục đích minh họa và không làm giới hạn sáng chế này theo bất kỳ cách nào.

Các từ viết tắt được sử dụng trong phần mô tả sơ đồ và phần các ví dụ sau đây là: DMF dùng cho N,N-đimetylformamit; DMSO dùng cho đimetyl sulfoxit; HPLC dùng cho phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography); Me dùng cho metyl; pa% dùng cho diện tích đỉnh (peak area) %; Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> dùng cho tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0); v/v dùng cho thể tích/thể tích (volume/volume); wt dùng cho cân nặng (weight); w/w dùng cho cân nặng/cân nặng (weight/weight).

Ví dụ điều chế 1. Điều chế hợp chất 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (hợp chất (1c)).

Phần A. Điều chế hợp chất 2-tert-butyl-4,6-điiodophenol.

Hòa tan 2-tert-butylphenol (99,95 g, 665,36 mmol) trong 1250 mL metanol và chuyển thành phenoxit tương ứng bằng 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 đương lượng) natri hydroxit bằng cách khuấy đều các viên natri hydroxit ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng trong bồn đá/muối. Thêm natri ioda (299,34 g, 1997,07 mmol, 3,0 đương lượng) và 8,3% chất tẩy trắng (1265,83 g, 1411,39 mmol, 2,1 đương lượng) vào dung dịch phản ứng lạnh thành bốn phần bằng nhau, chất tẩy trắng được thêm vào trong khi giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng  $<0^{\circ}\text{C}$ . Thêm 500 mL dung dịch natri thiosulfat 20% (w/w) vào trong khoảng thời gian 18 phút, với nhiệt độ tăng từ  $-0,6^{\circ}\text{C}$  đến  $2,5^{\circ}\text{C}$ . Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khoảng 3 bằng cách thêm vào 197,5 mL HCl đặc trong khoảng thời gian 97 phút với nhiệt độ phản ứng từ  $1,2^{\circ}\text{C}$  đến  $4,1^{\circ}\text{C}$ . Huyền phù đặc thu được được lọc và bánh ướt được rửa bằng khoảng 2 L nước. Bánh ướt được đặt trên phễu Buchner trong môi trường chân không qua đêm (khoảng 15 tiếng) để thu được 289,33 g hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất được điều chỉnh theo lượng = 254,61 g).

Phần B. Điều chế 1-tert-butyl-3,5-diiodo-2-metoxybenzen.

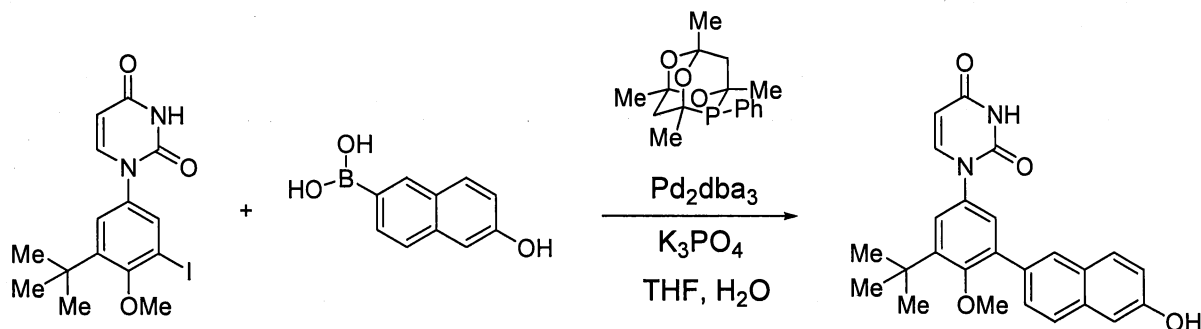
Hoà tan sản phẩm từ Phần A (93% chất phân tích, 21,6 g, 50 mmol) trong 140 mL axeton. Thêm metyl ioda (4,2 mL, 67,5 mmol, 1,35 đương lượng) vào, tiếp theo là dung dịch nước natri hydroxit 50% (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều qua đêm, sau đó cô xuống khoảng 50-60 mL. Thêm 80 mL heptan vào, sau đó thêm 50 mL nước vào, và các lớp được lắc và tách riêng, và lớp nước được chiết lại bằng 20 mL các heptan. Lớp hữu cơ được kết hợp và rửa lại hai lần, mỗi lần với 50 mL dung dịch nước NaCl 10% để thu được 91,1 gam dung dịch heptan, sau đó phân tích được 19,1 g hợp chất được nêu ở đề mục này.

Phần C. Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion.

Uraxil (33,3 g, 297 mmol, 1,2 đương lượng),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (106 g, 500 mmol, 2,1 đương lượng), CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 đương lượng), và N-(2-xyanophenyl)picolinamit (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 đương lượng) được nạp vào bình thí nghiệm, và hỗn hợp này được sục khí bằng argon. Chuyển dung môi 1-tert-butyl-3,5-diiodo-2-metoxybenzen thành axetonitril, hòa tan trong 1 L đimetyl sulfoxit và

sục khí bằng argon và thêm vào các chất rắn. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 60°C trong 16 tiếng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 2 L etyl axetat và rửa lại với 2,6 L nước (tái chiết với 3×1 L etyl axetat). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa lại bằng 2×1 L đồng(II) axetat 0,25 M, sau đó 2×830 mL của NH<sub>4</sub>Cl 15% và sau đó là 800 mL nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được cô và được nghiền với 1 L heptan, sau đó được tán nhỏ với hồi lưu 85:15 (v/v) của heptan:isopropyl axetat trong 4 tiếng. Sau khi làm nguội, sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc và rửa với 330 mL khác của 85:15 v/v các heptan:etyl axetat để thu được sản phẩm sau khi làm khô là 66,9 g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (70% hiệu suất), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,8, 3,2 Hz, 2H), 5,81 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 2. Điều chế 1-(3-tert-butyl-5-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (hợp chất (4)).



Phản ứng này nhạy với ôxy, và vì thế tất cả các bình phản ứng đều được làm kín bằng màng cao su. Tất cả các quá trình truyền nạp dung dịch đều được thực hiện thông qua kỹ thuật ống thông dò bằng cách sử dụng nitơ làm khí trợ. Tetrahydrofuran khan được sục bằng khí nitơ trong 2 tiếng trước khi sử dụng để làm cho hợp chất trở nên kỵ khí. Sau đây, nó được gọi là tetrahydrofuran khử khí.

Bình thí nghiệm đầy tròn 100-mL được nạp với 12,9 g kali phosphat tribazo (60,8 mmol, 2,0 đương lượng), thanh khuấy nam châm, và 60 mL nước, Hỗn hợp được khuấy để hòa tan chất rắn, và dung dịch nước được vẩy qua khí nitơ trong 2 tiếng trước khi sử dụng. Sau đây, nó sẽ được gọi là dung dịch phosphat.

Bình thí nghiệm đáy tròn 100-mL được làm sạch bằng khí nitơ và được nạp với 282 mg tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,31 mmol, 0,02 đương lượng Pd), 413 mg phối tử phosphin, 1,3,5,7-tetrametyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]đecan (1,4 mmol, 2,3 đương lượng so với Pd) và thanh khuấy nam châm. Bình thí nghiệm được hàn kín với màng ngăn và môi trường khí trên khối chất rắn được thổi bằng khí nitơ. Thêm 60 mL tetrahydrofuran khử khí vào bình thí nghiệm và hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ. Dung dịch này được sục khí trong vòng 15 phút trước khi sử dụng và sau đây dung dịch này còn được gọi là dung dịch chất xúc tác.

Lò phản ứng giữ nhiệt 500-mL được lắp đặt thanh khuấy treo và bình ngưng hồi lưu và môi trường không khí được thổi bằng khí nitơ. Lò phản ứng được nạp với 12,1 g 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxypheyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion, (30,3 mmol, 1,0 đương lượng) và 5,98 g axit 6-hydroxynaphtalen-2-ylboronic (31,8 mmol, 1,05 đương lượng). Môi trường khí được thổi bằng khí nitơ kèm khuấy chất rắn phản ứng trong 20 phút. Lò phản ứng được nạp với 120 mL khí khử tetrahydrofuran, và hỗn hợp được khuấy để hòa tan chất rắn. Dung dịch được sục bằng khí nitơ trong 10 phút. Dung dịch phosphat được thêm vào lò phản ứng bằng ống thông dò, sau đó thêm dung dịch chất xúc tác vào. Hỗn hợp hai pha thu được được khuấy mạnh để đảm bảo trộn đều các pha, và giữ nhiệt lên đến 65°C. Lò phản ứng có vỏ bọc được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng để dập tắt phản ứng.

Sau 2,5 tiếng, lò phản ứng có vỏ bọc được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng để dập tắt phản ứng.

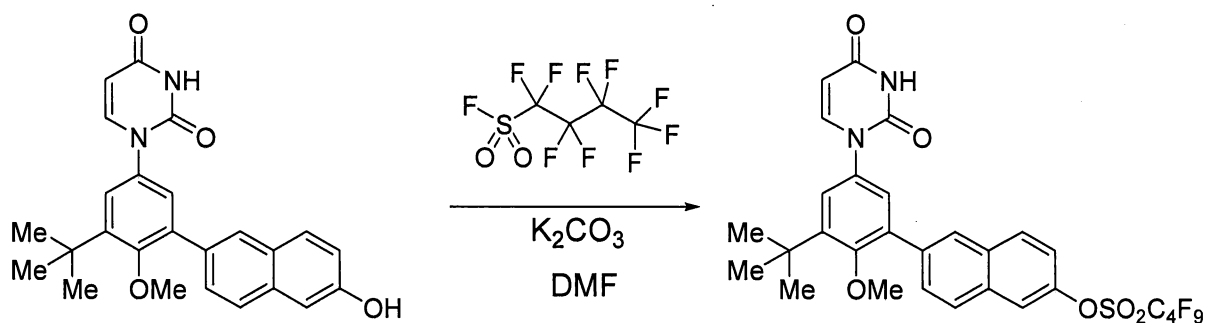
Bước phản ứng này được thực hiện dưới điều kiện kỵ khí. Hòa tan 57 gam natri clorua và 4,2 g xystein (15 đương lượng cân nặng tương ứng của chất xúc tác paladi) trong 300 mL nước, và dung dịch thu được được sục khí trong vòng 2 tiếng trước khi sử dụng. Để dập tắt phản ứng, khoảng 1/3 dung dịch này được truyền qua hỗn hợp phản ứng bằng ống thông dò trong khí nitơ và hỗn hợp hai pha thu được được khuấy mạnh liên tục trong 2 giờ. Sau khi dừng khuấy cơ học, hai dung dịch được tách riêng, và dung dịch nước được cho chảy qua van dưới đáy lò phản ứng. Khoảng 1/3 dung dịch dập tắt được truyền qua hỗn hợp phản ứng bằng ống thông dò

trong khí nitơ và hỗn hợp hai pha thu được được khuấy mạnh liên tục trong 45 phút. Sau khi dừng khuấy cơ học, hai dung dịch được tách riêng, và dung dịch nước được cho chảy qua van dưới đáy lò phản ứng. Phần cuối cùng của dung dịch đập tắt được truyền vào hỗn hợp phản ứng qua ống thông dò, hỗn hợp hai pha thu được được khuấy mạnh trong 45 phút và dung dịch chất lỏng được cho chảy qua van dưới đáy

Phần còn lại của bước kết thúc phản ứng không được thực hiện trong điều kiện kỵ khí. Dung dịch hữu cơ màu vàng nhạt được cho chảy từ lò phản ứng qua van dưới đáy và được lọc qua tấm cấp độ 4 Filtrol® (1 cm sâu, đường kính 4,5 cm). Lò phản ứng và bánh lọc được lọc sạch với 70 mL tetrahydrofuran. Phần lớn dung môi được chưng cất trong chân không (ca 12000-17300 Pa (90-130 torr)) tại ca 40°C và được khuấy đều từ thanh khuấy ở phía trên đỉnh. Dung dịch được cô tới thể tích khoảng 50 mL, trong khoảng thời gian đó, sản phẩm bắt đầu kết tủa. Thêm ethyl axetat (100 mL, 8 thể tích/khối lượng so với sản phẩm) vào hợp chất và huyền phù đặc thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nguyên liệu tinh thể được tách riêng bằng lọc và bánh lọc được rửa lại hai lần với các phần ethyl axetat có thể tích 20 mL. Bánh ướt được làm khô trong không khí trên màng lọc và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C với khoảng 33300 Pa (250 torr), quét nhẹ qua nitơ qua đêm.

Sản phẩm mong muốn được tách riêng dưới dạng chất rắn màu trắng (11,6 g, 96,4% hiệu suất so với tiêu chuẩn, 88% hiệu suất-sản lượng điều chỉnh). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm δ 11,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,91 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Ví dụ 3. Điều chế 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat (hợp chất (5a)).



Lò phản ứng được trang bị máy khuấy treo đỉnh tại chính giữa cổ lò phản ứng và được nạp 45,0g của hợp chất 1-(3-tert-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion (97,8% trọng lượng, 106 mmol, 1,0 đương lượng) và 21,9 g kali cacbonat cỡ hạt 325 (159 mmol, 1,5 đương lượng). Môi trường được làm sạch bằng khí nitơ trong khi chất rắn được khuấy đều. Bình thí nghiệm được nạp với 445 mL N,N-đimetylformamit, và huyền phù đặc được khuấy để hòa tan 1-(3-tert-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion. Quá trình làm sạch được dừng lại và phản ứng tiếp tục được thực hiện với áp suất dương tính nhỏ của khí nitơ. Thêm perflobutansulfonyl florua (35,2 g, 117 mmol, 1,1 đương lượng) vào trong một phần, và hỗn hợp được khuấy mạnh để trộn đều khối chất lỏng không trộn lẫn được qua đêm.

Chất lỏng vô cơ được tách ra bằng cách lọc, và bình thí nghiệm và bã lọc được rửa lại với khoảng 30 mL N,N-đimetylformamit. Dung dịch N,N-đimetylformamit được lọc trực tiếp vào bình thí nghiệm có thanh khuấy phía trên. Trong khi khuấy đều, 112 g nước (25% khối lượng của tổng N,N-đimetylformamit được dùng) được thêm vào dung dịch sản phẩm N,N-đimetylformamit trong khoảng 0,5 giờ để tạo ra kết tủa sản phẩm mong muốn, và hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ. Bã ướt được tách riêng bằng cách lọc với sự tái tuần hoàn của các phần dung dịch để thu hồi tất cả chất rắn. Bã ướt được rửa bằng 60 mL nước/N,N-đimetylformamit 25% (v/v), sau đó là 85 mL nước.

Chất rắn được hòa tan trong 760 mL isopropyl axetat. Dung dịch hữu cơ tạo thành được rửa một lần qua 200 mL nước, hai lần với 270 mL nước và một lần với 200 mL nước để loại bỏ N,N-đimetylformamit còn sót lại. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất ở khoảng 17300 Pa (130 torr) gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C đến

tổng thể tích khoảng 200 mL. Trong khi khuấy, heptan (450 mL) được thêm vào (55°C) huyền phù đặc ẩm. Huyền phù đặc được để nguội ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và vẫn được khuấy đều. Sản phẩm mong muốn được tách riêng qua lọc với sự tuân hoàn dung dịch để tách riêng nguyên liệu rắn. Bã ướt được rửa hai lần với 100 mL 20% (v/v) isopropyl axetat/heptan. Bã ướt được để khô trong không khí trên màng lọc và được để khô trong lò chân không tại nhiệt độ 50°C ở khoảng 33300 Pa (250 torr) được quét nhẹ qua nitor để qua đêm. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dưới dạng chất rắn màu trắng (64,0 g, 100% hiệu suất so với tiêu chuẩn, 87% sản lượng).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,42 (s, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 4H), 7,84 (dd,  $J$  = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J$  = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 5,66 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Ví dụ 3-1. Cách điều chế khác của 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat (hợp chất (5a)).

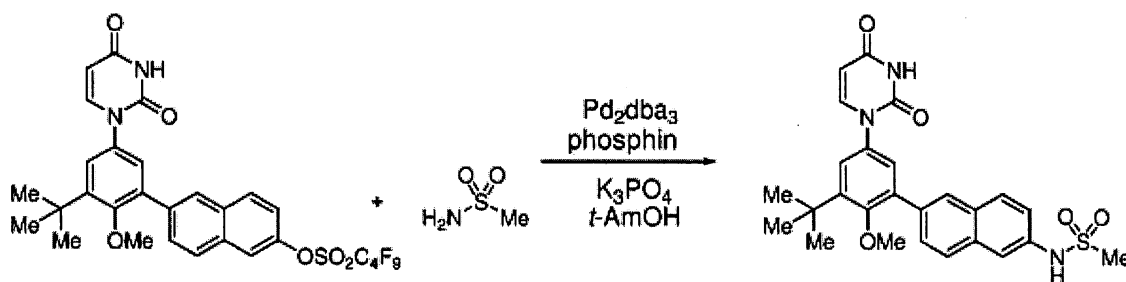
Bình thí nghiệm đáy tròn 3 cổ có thể tích 250-L được trang bị thanh khuấy treo đỉnh và được nạp 10 g của hợp chất 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (98 % trọng lượng, 23,5 mmol, 1,0 đương lượng) và 6,5 g kali cacbonat nghiền nhỏ (cỡ 325, 47,1 mmol, 2,0 đương lượng). Axetonitril (MeCN, 60 mL, 6 thể tích so với naphtol) và đimetylformamit (đimetylformit, 40 mL, 4 thể tích so với naphtol) được nạp vào lò phản ứng và huyền phù đặc được khuấy. Nạp perflobutansulfonyl florua (96 % trọng lượng, 8,3 g, 26 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp đã được khuấy đều trong vòng 60 phút bằng máy bơm vôi phụt. Vết (<0,1 diện tích%) của nguyên liệu ban đầu được phát hiện bằng phân tích HPLC của một phần ở thời điểm phản ứng được 20 phút. Dung dịch axetonitril/đimetylformamit được lọc qua ống thủy tinh thô để tách riêng các phần chất rắn vô cơ, và bình thí nghiệm và màng lọc được rửa lại với 15 mL axetonitril/đimetylformamit với tỷ lệ 3:2 (v/v). Tổng khối lượng dung môi được dùng là khoảng 92 g.

Quá trình tạo tinh thể đầu tiên: Dung dịch axetonitril/dimetylformamit được truyền vào bình thí nghiệm 3 cổ được trang bị thanh khuấy treo đỉnh. Thêm nước (50 g, 54 % trọng lượng so với tổng lượng dung dịch được nạp vào) vào dung dịch đã được khuấy đều trong 100 phút. Việc này điều chỉnh lượng dung môi lên 35% trọng lượng nước. Trong thời gian thêm nước vào, hỗn hợp được cho tự nảy mầm, và dung dịch được giữ nguyên trong khoảng 1 giờ sau khi hoàn thành việc thêm nước. Chất rắn được tách riêng bằng lọc và bánh ướt được rửa lại với hai phần 30 mL dung dịch 40% trọng lượng nước/27% trọng lượng dimetylformamit/33% trọng lượng axetonitril và sau đó được rửa lại một lần với 40 mL nước.

Rửa dung dịch: Lò phản ứng có vỏ bọc hình trụ có thể tích 500 L được trang bị thanh khuấy treo đỉnh và đệm Teflon để hỗ trợ việc pha khuấy theo chiều dọc được nạp thêm bánh ướt và 133 g etyl axetat (8× khối lượng lý thuyết của sản phẩm, 150 mL). Hợp chất được khuấy đến khi hòa tan cơ chất và dung dịch được rửa lại với hai lần 40ml nước.

Cô và kết tinh: Sự chưng cất trong môi trường thể tích không đổi được thực hiện với các heptan, trong môi trường chân không (ca 100 mmHg (13,3 kPa), nhiệt độ được giữ tại 50°C), để điều chỉnh thành phần dung môi tới khoảng 12% trọng lượng etyl axetat/88% trọng lượng các heptan. Trong thời gian chưng cất, chất rắn bắt đầu tạo thành tinh thể trong dung dịch. Khi kết thúc sự chưng cất, dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ xung quanh (23°C). Chất rắn được tách bằng lọc và bánh ướt được rửa với các phần 50-mL heptan. Bánh ướt được làm khô để thu được sản phẩm cuối cùng (14,0 g). Chất rắn là tinh khiết 98,1% bằng phân tích HPLC và hiệu lực 100% so với chuẩn đối chứng, cho hiệu suất tách là 85%.

Ví dụ điều chế 4. Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)).



Bình thí nghiệm đáy tròn 3 cổ, 3 L, được trang bị thanh khuấy treo đỉnh, một cặp nhiệt điện, bình ngưng tụ Claisen và bình ngưng tụ hồi lưu. Tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,330 g, 0,360 mmol), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,416 g, 0,864 mmol) và bột kali phosphat tribazơ (21,0 g, 99,0 mmol) được nạp vào bình thí nghiệm 3-L. Bình thí nghiệm được làm sạch bằng argon trong thời gian không ít hơn 90 phút với việc khuấy hằng định chất rắn. Rượu t-amyllic (250 ml) được làm sạch bằng argon trong khoảng thời gian không ít hơn 30 phút và được chuyển vào bình thí nghiệm 3-L bằng cách sử dụng một ống dò trong môi trường argon. Các chất chứa trong bình thí nghiệm 3-L được gia nhiệt đến 80°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Bình đáy tròn 1-L được trang bị thanh khuấy nam châm được nạp với 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxypheyl)naphtalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat (62,9 g, 90 mmol), metansulfonamit (12,85 g, 135 mmol) và t-amyl rượu (505 mL), được làm sạch với argon và gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều trong môi trường argon trong khoảng thời gian không ít hơn 30 phút. Quan sát thấy dung dịch màu vàng trong. Dung dịch này được truyền vào bình thí nghiệm 3-L bằng thông qua ống thông dò dưới môi trường argon. Nhiệt độ của bình thí nghiệm 3-L được nâng lên đến 85°C và các chất chứa trong đó được khuấy đều trong vòng 14 giờ dưới áp suất argon dương. Nhiệt độ sau đó được nâng lên 95 °C và chất chứa trong đó được khuấy đều thêm 4 tiếng dưới áp suất argon dương. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng với tetrahydrofuran (2200 mL) và nước (800 mL) và được truyền vào ống dẫn riêng có thể tích 6-L. Lớp hữu cơ được rửa sạch ba lần với nước (2000 mL) chứa L-xystein (17,3 g) và NaCl (235 g). Lớp hữu cơ thu được, được lọc qua tấm đất diatomit và được cô trong môi trường chân không để thu được khoảng

250 mL. Thêm ethyl axetat (775 mL) vào trong 7 giờ và khuấy đều, và hỗn hợp được khuấy thêm 14 giờ. Chất rắn màu trắng được tách ra bằng lọc và chất rắn được rửa lại với ethyl axetat (1000 mL). Chất rắn được hòa tan trong tetrahydrofuran (1500 mL) và được lọc qua đất diatomit để thu được dung dịch trong suốt. Đất diatomit được rửa sạch với tetrahydrofuran (300 mL). Dung dịch tetrahydrofuran kết hợp được cô trong môi trường chân không xuống khoảng 250 mL, và sau đó thêm ethyl axetat (775 mL) vào trong 7 tiếng và khuấy đều. Dung dịch thu được được khuấy đều thêm 14 tiếng. Chất rắn trắng được tách ra bằng lọc. Chất rắn được rửa bằng ethyl axetat (1000 mL) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 60°C trong suốt 24 giờ. Chất rắn được được tạo huyền phù đặc trong 308 mL etanol có độ cồn 200 trong vòng 1,5 giờ, sau đó được tách riêng ra bằng lọc. Chất rắn được rửa với 132 mL etanol có độ cồn 200 và được làm khô trong môi trường chân không ở nhiệt độ 50°C trong vòng 18 giờ. Hợp chất đượ nêu ở đề mục này được tách riêng dưới dạng chất rắn trắng (32,6 g, 100% hiệu lực so với tiêu chuẩn, 73% sản lượng).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,41 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 8,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 5,65 (dd,  $J = 7,9, 2,2$  Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Các phối tử khác như là 2,2,7,7-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphapan; 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan; và 8-(2-(2-methoxynaphtalen-1-yl)phenyl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan được thử nghiệm dưới điều kiện được mô tả ở trên và tạo ra sản lượng thuận lợi lên tới hơn 50% sản phẩm sulfonamid hóa.

Bảng 1. Các phối tử khác trong quá trình sulfonamid hóa

| Pd (mol%) | Phối tử (mol%)                                                                                         |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan (1.2)     |
| 1         | 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan (1.2)                              |
| 1         | 8,8,10,10-tetrametyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-đioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecan (1.2) |
| 1         | 2,2,6,6-tetrametyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol                               |

|   |                                                                                                                              |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | (1.2)                                                                                                                        |
| 1 | 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan (1.2)                              |
| 1 | 1,3,5,7-tetrametyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatrixyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]đecan (1.2) |
| 1 | 8-(2',6'-dimetoxibiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan                                        |
| 1 | 6-metoxi-N,N-dimetyl-2'-(7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan-8-yl)biphenyl-2-amin                          |
| 1 | 8-(2'-metoxy-1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan                                      |
| 1 | 8-(1,1'-binaphtyl-2-yl)-7,7,9,9-tetrametyl-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan                                                |
| 1 | 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphtalen-1-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan                                           |
| 1 | 7,7,9,9-tetrametyl-8-(2-(naphtalen-2-yl)phenyl)-1,4-đioxa-8-phosphaspiro[4.5]đecan                                           |

Ví dụ điều chế 4-1. Cách điều chế khác của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)).

Lò phản ứng Parr thép không gỉ có thể tích 450-mL, được lắp đặt thanh khuấy treo đỉnh được nạp đầy với tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,131 g, 0,143 mmol), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimetoxibiphenyl-2-yl)phosphin (0,167 g, 0,344 mmol) và bột nghiền kali phosphat tribazơ (6,69 g, 31,5 mmol). Bình thí nghiệm được làm sạch bằng argon trong khoảng thời gian chưa tới 90 phút. Tetrahydrofuran (90 mL) được đưa vào 100-mL bình thí nghiệm đáy tròn, làm sạch bằng argon trong khoảng thời gian chưa tới 30 phút và được truyền vào lò phản ứng 450-mL bằng cách sử dụng ống thông dò trong môi trường argon. Các chất được chứa trong lò phản ứng 450-mL được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và khuấy đều ở nhiệt độ này trong vòng 30 phút. Bình thí nghiệm đáy tròn có thể tích 250-mL được trang bị thanh khuấy nam châm được nạp 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphtalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflöbutan-1-sulfonat (20,0 g, 28,6 mmol), metansulfonamit (3,27 g, 34,4 mmol) và tetrahydrofuran (160 mL) vào, làm sạch bằng argon trong khoảng thời gian không ít hơn 45 phút. Quan sát được dung dịch màu vàng trong suốt. Dung dịch này được truyền vào lò phản ứng

450-mL đã được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng ống thông dò trong môi trường argon. Nhiệt độ của bình thí nghiệm 450-mL được nâng lên đến 90°C và các chất chứa trong đó được khuấy đều trong vòng 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 50°C, pha loãng với tetrahydrofuran (70 mL) và nước (70 mL) chứa L-xystein (0,875 g) và natri clorua (7,7 g). Chất được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 50°C. Lớp dung dịch được bỏ đi và lớp hữu cơ được lọc bằng đất diatomit khoảng 2 inch và rửa sạch với tetrahydrofuran (45 mL) để thu được dung dịch trong suốt, màu vàng nhạt. Tổng khối lượng hỗn hợp phản ứng là 363,43 g. Phép phân tích HPLC của hỗn hợp phản ứng thu được 13,71 g (97%) của hợp chất được nêu ở đề mục này trong hỗn hợp phản ứng. Một phần của hỗn hợp phản ứng (50 g) được cô xuống thể tích 12-14 mL trong môi trường chân không. Etyl axetat (45 mL) được thêm vào từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy đều qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được huyền phù đặc. Sản phẩm thu được được lọc và rửa lại bằng etyl axetat (7 mL) và làm khô qua đêm bằng lò chân không tại nhiệt độ 50-60°C để thu được 2,02 g chất rắn màu trắng. Thêm etanol (14 mL) vào chất rắn và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm thu được bằng lọc và được rửa bằng etanol (4 mL) và làm khô qua đêm trong lò chân không ở nhiệt độ 50-60°C để thu được etanol solvat của hợp chất được nêu ở đề mục này (1,79 g, 95,4%, 99,53% nguyên chất của HPLC so với tiêu chuẩn).

Ví dụ điều chế 4-2. Điều chế N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphenyl)naphthalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)).

Lò phản ứng Parr thép không gỉ 450-mL được lắp đặt thanh khuấy treo đỉnh và được nạp với tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,105 g, 0,115 mmol), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (0,133 g, 0,275 mmol) và bột nghiền kali phosphat tribazơ (5,35 g, 25,2 mmol) vào. Bình thí nghiệm được làm sạch bằng argon trong khoảng thời gian không ít hơn 90 phút. Đưa 2-methyl-tetrahydrofuran (70 mL) vào bình thí nghiệm đầy tròn 100-mL, làm sạch bằng argon trong không ít hơn 30 phút và được chuyển vào lò phản ứng 450-mL bằng cách sử dụng ống thông dò dưới môi trường argon. Các chất chứa bên trong lò phản ứng 450-mL được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C và khuấy trong 30 phút. Bình thí nghiệm đầy tròn

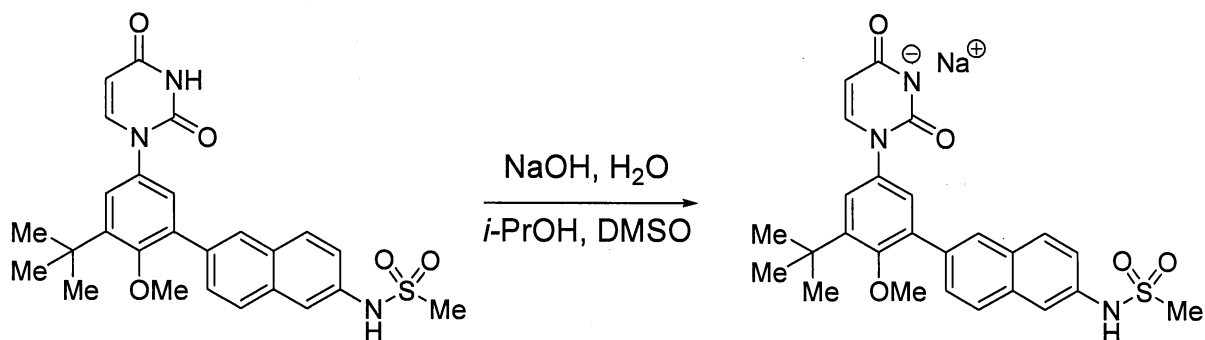
có thể tích 100 mL được trang bị thanh khuấy nam châm được nạp với 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxa-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphe-nyl)naphtalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat (16,0 g, 22,9 mmol), metansulfonamit (2,61 g, 27,5 mmol) và 2-metyl-tetrahydrofuran (155 mL), làm sạch bằng argon trong vòng không ít hơn 60 phút. Dung dịch này được truyền vào lò phản ứng 450-mL đã được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng thông qua ống thông dò trong môi trường khí argon. Nhiệt độ của bình thí nghiệm 450-mL được nâng lên 90°C và chất chứa trong đó được khuấy đều trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 70°C, pha loãng với etyl axetat (190 mL) và khuấy đều trong vòng 3 giờ ở nhiệt độ 70°C, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, khuấy đều thêm 4 giờ, lọc qua ống lọc thủy tinh mịn và rửa sạch bằng etyl axetat (90 mL) để thu được 29,4 g chất rắn màu nâu nhạt. Một phần của chất rắn này (13,04 g) được truyền vào bình thí nghiệm đáy tròn 3 cổ có thể tích 500-mL được trang bị thanh khuấy treo đỉnh và cặp nhiệt điện. Thêm tetrahydrofuran (175 mL) vào, sau đó thêm 50 mL nước chứa L-xystein (0,63 g) và natri clorua (5,5 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều trong 2 giờ ở nhiệt độ 50°C dưới áp suất argon dương nhẹ. Hỗn hợp phản ứng được truyền vào ống dẫn riêng 500-mL và lớp dung dịch nước được bỏ đi. Lớp hữu cơ được lọc thông qua tấm đất diatomit khoảng 2 inch và được rửa với tetrahydrofuran (45 mL) để thu được dung dịch trong suốt màu vàng nhạt. Lớp hữu cơ được cô xuống đến tổng khối lượng 45,59 g. Một phần dung dịch hữu cơ này (41,58 g) được nạp vào bình thí nghiệm đáy tròn 3 cổ, có thể tích 250-mL, gắn với thanh khuấy treo đỉnh và thêm một máy bơm chậm. Thêm etyl axetat (80 mL) vào trong 6 giờ và khuấy đều trong nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm thu được bằng lọc, rửa sạch với etyl axetat (20 mL) và làm khô trong lò chân không trong 2 giờ để thu được 3,17 hợp chất được nêu ở đề mục này (>99,8 nguyên chất và 94,6% hiệu lực so với tiêu chuẩn).

Ví dụ điều chế 4-3. Cách điều chế khác của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxa-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphe-nyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (A)).

Lò phản ứng Parr thép không gỉ 450-mL, được lắp đặt thanh khuấy treo đỉnh được nạp đầy với tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,131 g, 0,143 mmol), di-tert-

butyl(2 tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,131 g, 0,143 mmol), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (0,167 g, 0,344 mmol) và bột nghiền kali phosphat tribazơ (6,69 g, 31,5 mmol). Bình thí nghiệm được làm sạch bằng argon trong khoảng thời gian không ít hơn 90 phút. Đưa etyl axetat (80 mL) vào bình thí nghiệm đầy tròn 100-mL, được làm sạch bằng argon trong khoảng thời gian không ít hơn 30 phút và được truyền vào lò phản ứng 450-mL bằng thông qua ống thông dò trong môi trường argon. Các chất chứa trong lò phản ứng 450-mL được gia nhiệt lên tới 80°C và được khuấy đều ở nhiệt độ này trong 30 phút. Bình thí nghiệm đầy tròn 250-mL, được trang bị một thanh khuấy nam châm được nạp đầy với 6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphe-nyl)naphtalen-2-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflöbutan-1-sulfonát (20,0 g, 22,9 mmol), metansulfonamit (3,27 g, 34,4 mmol) và etyl axetat (160 mL), thổi sạch bằng argon trong khoảng thời gian không ít hơn 60 phút trong khi khuấy đều tại nhiệt độ 50°C. Dung dịch này được truyền nạp vào lò phản ứng 450-mL đã được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng ống thông dò trong môi trường argon. Nhiệt độ của bình thí nghiệm 450 mL được nâng lên tới 90°C và các chất trong đó được khuấy đều trong vòng 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc và rửa sạch bằng etyl axetat (120 mL). Chất rắn (26,76 g) thu được sau khi làm khô trong 2 giờ trong môi trường chân không cao.

Ví dụ điều chế 5. Điều chế muối natri của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-đioxo-3,4-đihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-metoxyphe-nyl)naphtalen-2-yl)metansulfonamit (hợp chất (As)).



Dung dịch 2-propanol và nước được điều chế bằng cách kết hợp 18,5 g nước và 512 g 2-propanol. Từ đây, dung dịch này được gọi là “dung dịch tạo kết tủa.”

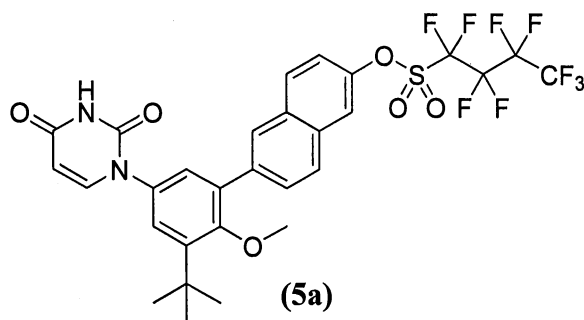
Dung dịch 2-propanol và nước được điều chế bằng cách kết hợp 23,94 g nước và 564 g 2-propanol. Dung dịch này được làm mát trong tủ lạnh trước khi sử dụng. Sau đây, dung dịch này được gọi là "dung dịch làm sạch lạnh".

Lò phản ứng có vỏ bọc được trang bị thanh khuấy treo đỉnh và được nạp với 32,0 g (64,8 mmol) của N-(6-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)metansulfonamid và 105,9 g dimetyl sulfoxit. Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 68°C. Dung dịch 2,66 g natri hydroxit (66,5 mmol, 1,026 đương lượng) trong 16 g nước được thêm vào lò phản ứng trong vài phút, sau đó thêm vào 12,4 g 2-propanol trong khi giữ nguyên nhiệt độ bên trong ở 68°C. Dung dịch tạo kết tủa (24,5 g) được thêm vào lò phản ứng trong khi giữ nguyên nhiệt độ bên trong ở 68°C. Huyền phù đặc của 0,32 g hạt tinh thể của sản phẩm cuối cùng trong 22,8 g dung dịch tạo kết tủa được thêm vào lò phản ứng, sau đó thêm 2,6 g dung dịch tạo kết tủa để rửa bình thí nghiệm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều trong 1,5 giờ trong khi giữ nguyên nhiệt độ bên trong ở 68°C. Dung dịch tạo kết tủa (354 g) được thêm vào lò phản ứng trong 7 giờ trong khi giữ nguyên nhiệt độ bên trong ở 68°C. Các chất bên trong lò phản ứng được làm lạnh đến khi nhiệt độ bên trong là 0°C trong 7 giờ và sau đó được trộn đều tại 0°C trong vòng 7 giờ. Chất rắn được tách riêng bằng cách lọc và được rửa sạch với 252 g dung dịch làm sạch lạnh. Chất rắn được tách ra và làm khô trong lò chân không ở 50°C trong vòng 19 tiếng. Hợp chất được nêu ở đề mục này được tách ra dưới dạng chất rắn trắng (30,7 g, hiệu suất 92% so với chuẩn axit tự do, 57,2 mmol đương lượng axit tự do, hiệu suất 88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Nói chung, quy trình theo sáng chế tạo ra sản phẩm mong muốn với độ tinh khiết cao hơn so với các quy trình đã được mô tả trước đây (công bố đơn quốc tế số WO 2009/039127) xét về cả tổng lượng tạp chất và vết tạp chất mà có thể gây độc cho gen.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này có công thức (5a):



2. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo điểm 1 và tá dược.