



(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)   
**1-0021309**

(51)<sup>7</sup> **C07D 471/04, A61K 31/506, A61P 9/00** (13) **B**

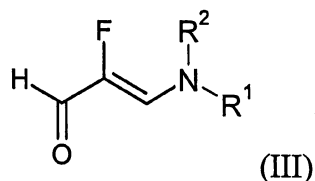
---

(21) 1-2018-02318 (22) 21.11.2012  
(62) 1-2014-01986  
(86) PCT/EP2012/073276 21.11.2012 (87) WO2013/076168 30.05.2013  
(30) 11190789.5 25.11.2011 EP  
11192301.7 07.12.2011 EP  
(45) 25.07.2019 376 (43) 27.08.2018 365  
(73) ADVERIO PHARMA GMBH (DE)  
Willy-Brandt-Platz 2, 12529 Schonefeld, Germany  
(72) FEY, Peter (DE), Alfons GRUNENBERG (DE), Donald BIERER (US)  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

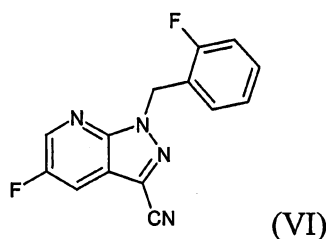
---

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ (Z)-ALPHA-FLO-BETA-AMINO-ACRYLALDEHYT ĐƯỢC THỂ VÀ HỢP CHẤT TRUNG GIAN CỦA QUY TRÌNH NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế (Z)-alpha-flo-beta-amino-acrylaldehyt được thể có công thức (III):



mà có tác dụng làm hợp chất trung gian để điều chế hợp chất 5-flo-1H-pyrazolopyridin có công thức (VI):

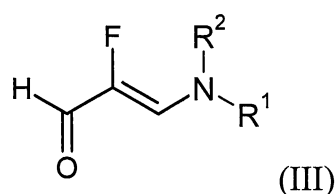


mà là hợp chất trung gian để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tim mạch.

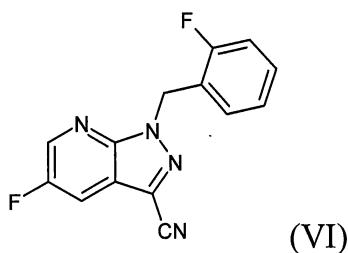
Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất trung gian của quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) này.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế (Z)-alpha-fluoro-beta-amino-acrylaldehyt được thể có công thức (III):



mà có tác dụng làm hợp chất trung gian để điều chế hợp chất 5-fluoro-1H-pyrazolopyridin có công thức (VI):



mà là hợp chất trung gian để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tim mạch.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoạt động như chất kích thích của guanylat xyclaza có thể hoà tan và có thể được sử dụng làm chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn tim mạch, ví dụ, để điều trị bệnh cao huyết áp và chứng suy tim, chứng đau thắt ngực ổn định và không ổn định, các rối loạn mạch ngoại vi và tim, chứng loạn nhịp tim, để điều trị các rối loạn truyền tắc huyết khối và thiếu máu cục bộ như chứng nhồi máu cơ tim, chứng đột quỵ, các cơn ngán và cơn thiếu máu cục bộ, các rối loạn bơm máu ngoại vi, ngăn ngừa chứng hẹp trở lại như sau liệu pháp điều trị huyết khối, tạo hình mạch bằng thủ thuật nong mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasty-PTA), tạo hình mạch vành bằng thủ thuật nong động mạch qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasty-PTCA), tim nhân tạo và để điều trị chứng xơ cứng động mạch, các rối loạn do bệnh hen và bệnh của hệ niệu-sinh dục, ví dụ, chứng phì đại tuyến tiền liệt,

rối loạn chức năng cương cứng, rối loạn chức năng giới tính nữ, chứng loãng xương, bệnh tăng nhãn áp, bệnh cao huyết áp phổi, liệt dạ dày, bệnh cứng da và chứng tiểu tiện không tự chủ.

Hợp chất có công thức (I) có thể có mặt ở nhiều dạng tinh thể khác nhau và solvat. Hợp chất có công thức (I) tồn tại ở năm dạng đa hình có điểm nóng chảy 257°C (dạng đa hình I), 253°C (dạng đa hình II), 247°C (dạng đa hình III), 246°C (dạng đa hình IV), 234°C (dạng đa hình V), dimetylformamit/solvat trong nước (hàm lượng DMF 13,6%, hàm lượng nước 0,9%), di-dimetyl sulphoxit solvat (giá trị hệ số tỷ lệ: 26,8% DMSO), solvat của axit triaxetic (29,7% axetat), monohydrat (4,1% nước) và dihydrat (7,8% nước). Kỹ thuật hiện nay, WO 2011/147809, mô tả hợp chất có công thức (I) trong Ví dụ 1 ở dạng chất.

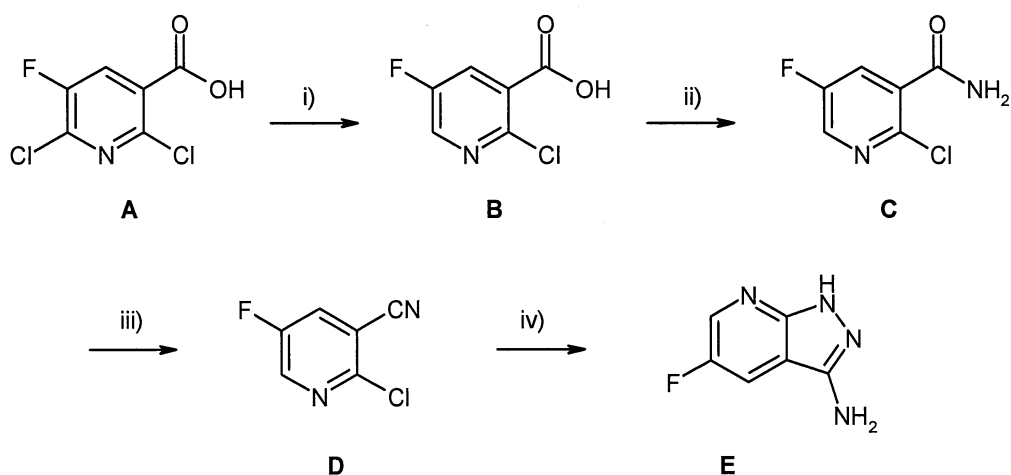
Dạng đa hình tinh thể của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) có độ ổn định đáng kể và đặc biệt là trên thực tế dạng này là ổn định thậm chí trong quy trình micron hoá và do đó, không có sự chuyển hoá và kết tinh lại nào xảy ra.

Di-dimetyl sulphoxit solvat của hợp chất có công thức (I) có ưu điểm là tính lọc được tốt hơn nhiều so với chất trong các giải pháp kỹ thuật đã biết. Hơn nữa, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) qua di-dimetyl sulphoxit solvat tạo ra hợp chất có công thức (I) với độ tinh khiết rất cao.

WO 03/095451, WO 2011/064156 và WO 2011/064171 bộc lộ quy trình tổng hợp pyrazolopyridin không được thể trên vòng pyridin. Trong các tài liệu được bộc lộ này, hệ vòng hai vòng được xây dựng nhờ phản ứng của phenylbenzyl hydrazin với etyl xyanopyruvat. Phương pháp tổng hợp này là không thích hợp để tạo thành 5-flo-1H-pyrazolopyridin.

WO 2009/018415 mô tả quy trình tổng hợp 5-flo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin E. Quy trình clo hoá khử chọn lọc của axit nicotinic A để thu được hợp chất B, sự chuyển hoá tiếp theo thành amit C, sự khử của nó thành nitril và sự đóng vòng sau cùng với hydrazin hydrat tạo ra lõi 5-flo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin. Sơ đồ 1 dưới đây minh hoạ quy trình tổng hợp này.

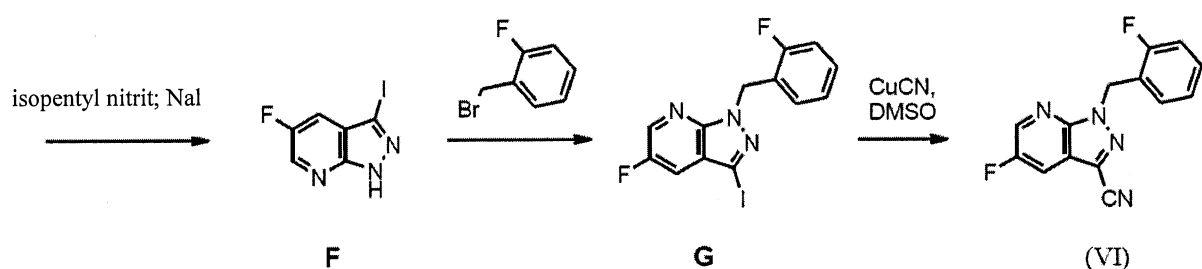
Sơ đồ 1:



[i)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; ii) 1)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , xúc tác DMF, 2)  $\text{NH}_3$  (g), dioxan, iii) TFAA,  $\text{NEt}_3$ ; iv)  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ , n-BuOH].

Nhược điểm của quy trình này là, việc xử lý từ 5-fluoro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin có công thức E, các bước tiếp theo như phản ứng diazo hoá và sự chuyển hoá thành hợp chất iodo, tiếp theo alkyl hoá bằng dẫn xuất benzyl và quy trình chức năng hoá tiếp theo để đưa vào nhóm xyano là cần có để thu được 5-fluoro-1H-pyrazolopyridin mong muốn có công thức (VI). Việc này được minh hoạ bằng cách ví dụ trên Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2:



Nhược điểm khác là quy trình diazo hoá được thực hiện trong các điều kiện khan và muối diazon cần phải tách, là điều cần phải xem xét biện pháp an toàn đối với việc chuyển hoá đối ở quy mô công nghiệp và do đó, dẫn đến chi phí sản xuất lớn.

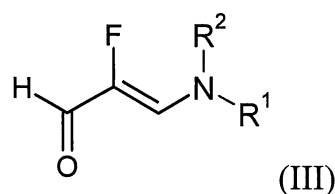
Nhược điểm khác là việc alkyl hoá với dẫn xuất benzyl xảy ra không chọn lọc và sản phẩm thu được chỉ có hiệu suất thấp sau khi tinh chế phức tạp và tách các chất đồng phân.

Nhược điểm khác nữa là, trong quá trình xyanua hoá, đồng xyanua độc cần phải được xử lý, là việc cần phải có biện pháp an toàn bổ sung trong quá trình điều chế và trong quá trình thải dịch nước cái và các pha nước và do đó, dẫn đến chi phí sản xuất lớn.

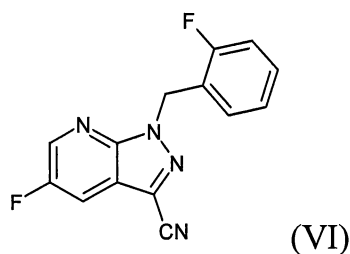
Nhược điểm khác nữa là việc điều chế 5-flo-1H-pyrazolopyridin có công thức (VI), theo quy trình được mô tả trên Sơ đồ 1, đòi hỏi việc điều chế và tinh chế bảy hợp chất trung gian và chỉ thu được hiệu suất chung thấp.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

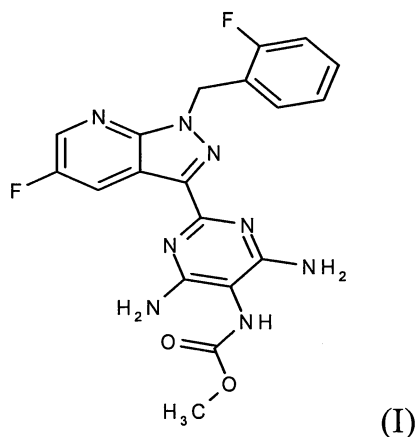
Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế (Z)-alpha-flo-beta-amino-acrylaldehyt được thể có công thức (III):



mà có tác dụng làm hợp chất trung gian để điều chế hợp chất 5-flo-1H-pyrazolopyridin có công thức (VI):



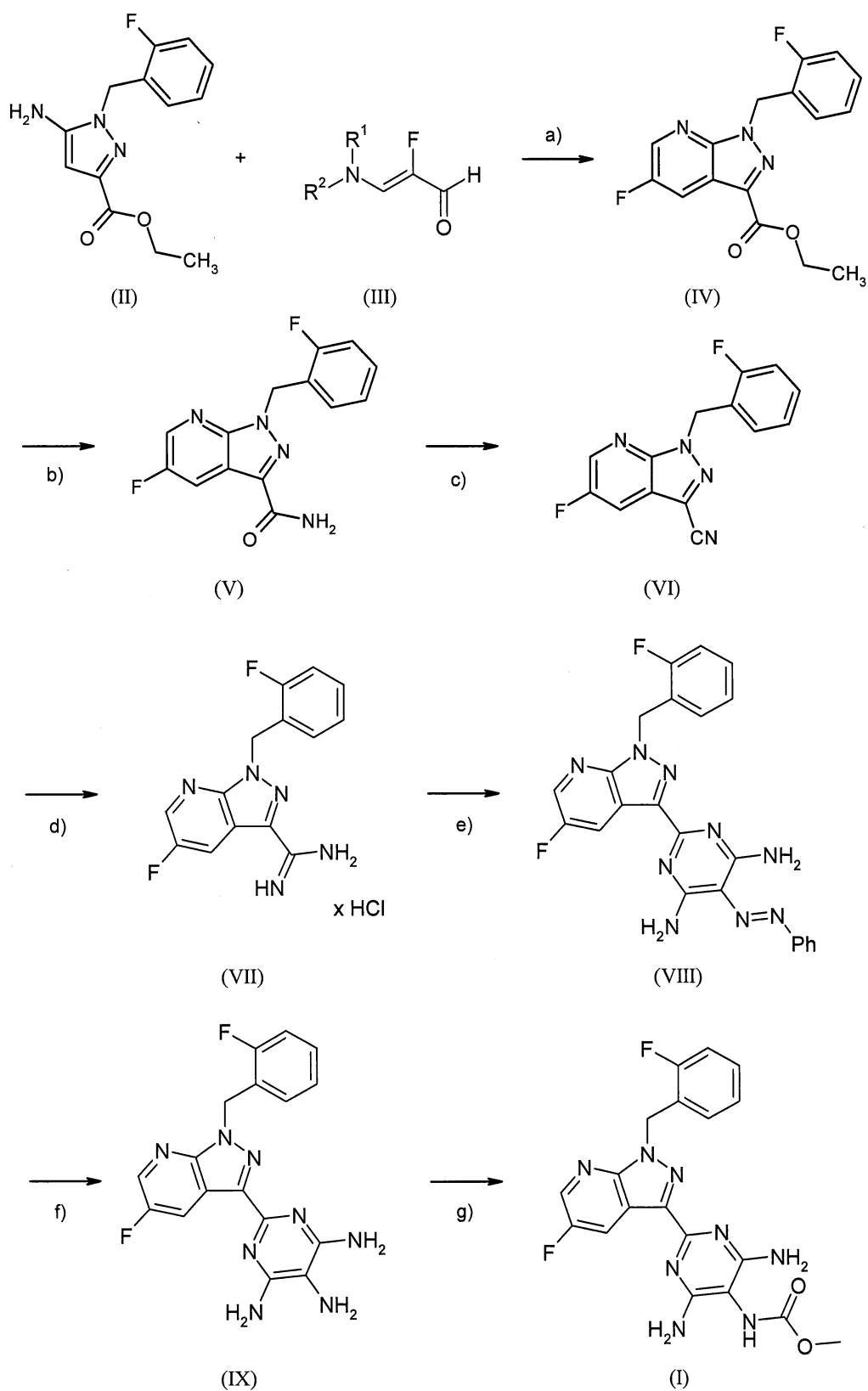
là thành phần then chốt đối với quy trình có hiệu quả với hiệu suất cao để điều chế hợp chất có công thức (I):



Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất trung gian của quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) này.

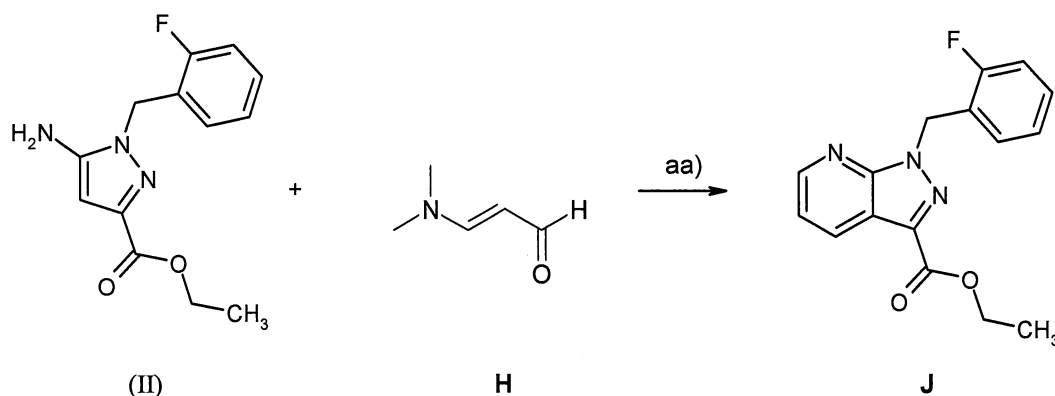
Mục đích này đạt được theo sáng chế, như sau. Sơ đồ 3 dưới đây minh họa các bước phản ứng riêng rẽ bằng cách ví dụ.

Sơ đồ 3:



[a):  $LiCl$ ,  $MeSO_3H$ ,  $EtOH$ ; b) formamit,  $NaOMe/MeOH$ ,  $EtOH$ ; c)  $POCl_3$ ,  $CH_3CN$ , sulpholan; d) 1.  $NaOMe/MeOH$ , 2.  $NH_4Cl/EtOH$ ; e)  $DMF$ ,  $NEt_3$ , phenylazomalononitril; f)  $Pd/C$ ,  $H_2$ ,  $DMF$ ; g)  $iPrOH$ , metyl cloformat,  $NEt_3$ ].

Bước a) là đã được biết đến đối với pyrazolopyridin không được thể (WO 03/004503 (Ví dụ IIIb) và WO 03/095451 (Ví dụ 2A)):



[aa): CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, hồi lưu trong 3 ngày, sắc ký, hiệu suất 49,9%].

So với các giải pháp kỹ thuật đã biết (WO 03/004503, Ví dụ IIIb và WO 03/095451, Ví dụ 2A), việc điều chế hợp chất IV xảy ra với hiệu suất cao hơn nhiều.

Thuận lợi khác là, thay cho axit trifloaxetic có tính ăn mòn, etanol, là chất rẻ tiền hơn nhiều, được sử dụng làm dung môi.

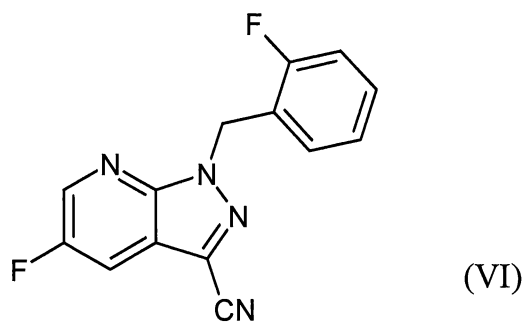
Thuận lợi khác là, thời gian phản ứng là ngắn hơn một cách đáng kể so với các giải pháp kỹ thuật đã biết.

Thuận lợi khác là, việc điều chế hợp chất IV xảy ra với tính chọn lọc ở mức cao và sản phẩm được tạo ra với độ tinh khiết ở mức cao mà không có sự hình thành sản phẩm phụ đáng kể và không đòi hỏi quy trình tinh chế phức tạp nào.

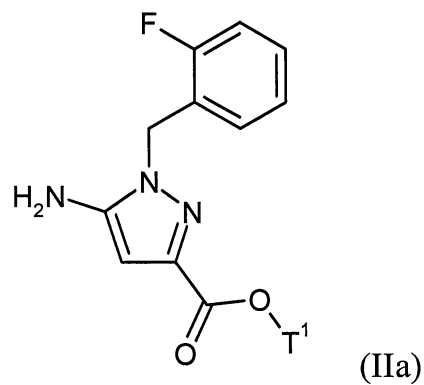
Thuận lợi khác là, hợp chất IV thu được nhờ sự kết tinh với hiệu suất và độ tinh khiết ở mức cao.

Các bước từ d) đến g) là đã được biết đến đối với pyrazolopyridin không được thể qua WO 03/095451, WO 2011/064156 và WO 2011/064171 và có thể được sử dụng theo cách tương tự.

Cụ thể là, quy trình theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (VI):



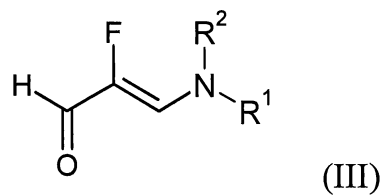
bao gồm bước đóng vòng dẫn xuất 5-aminopyrazol (IIa):



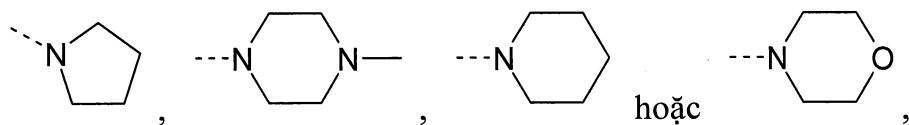
trong đó,

T<sup>1</sup> là (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,

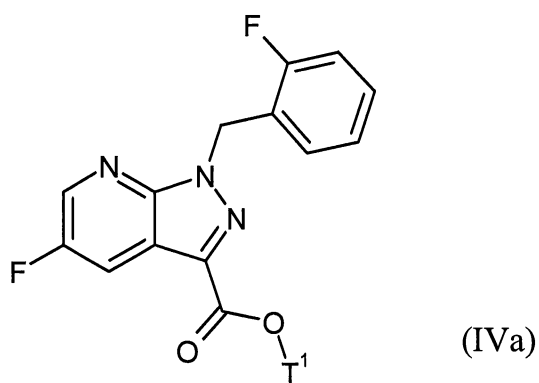
với sự có mặt của axit thích hợp với aldehyt (III):



trong đó, R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> độc lập là metyl, etyl, isopropyl, phenyl hoặc, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, là:

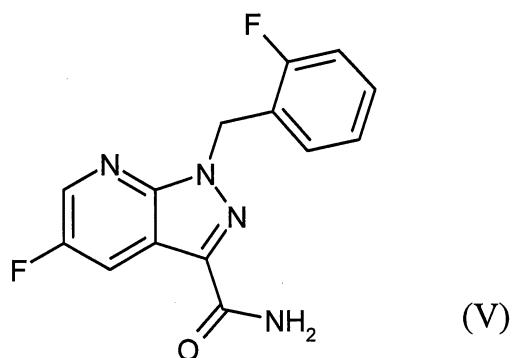


để thu được este có công thức (IVa):



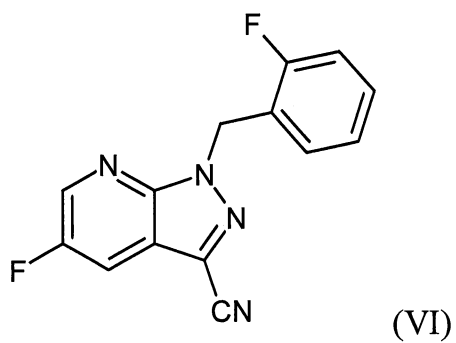
trong đó, T<sup>1</sup> là như được xác định trên đây,

phản ứng tiếp theo của nó với amoniac hoặc formamit để thu được amit có công thức (V):

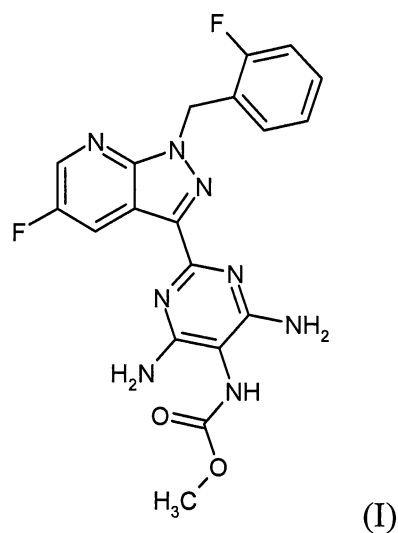


và bước khử nước tiếp theo để thu được nitril (VI).

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (VI):

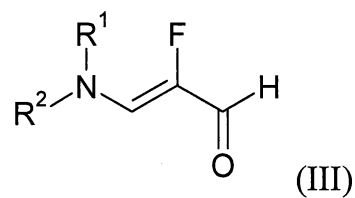


để điều chế hợp chất có công thức (I):

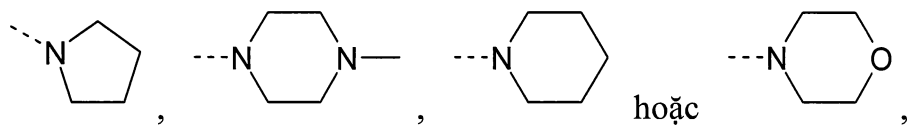


và N-oxit, muối, solvat, muối của N-oxit và solvat của N-oxit và muối của nó.

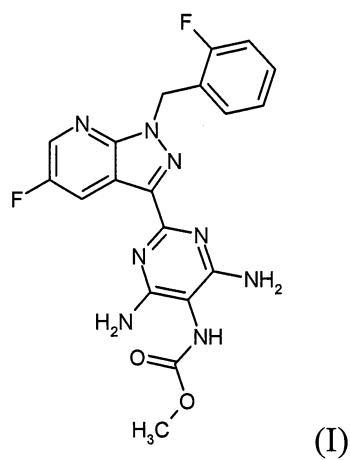
Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (III):



trong đó R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> độc lập là metyl, etyl, isopropyl, phenyl hoặc, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, là:

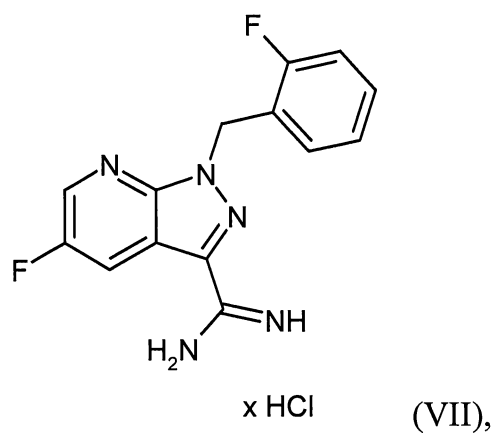


để điều chế hợp chất có công thức (I):

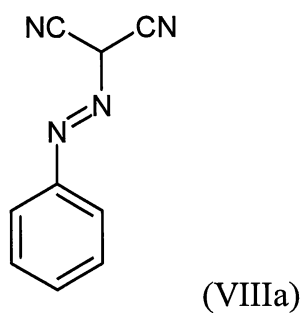


và N-oxit, muối, solvat, muối của N-oxit và solvat của N-oxit và muối của nó.

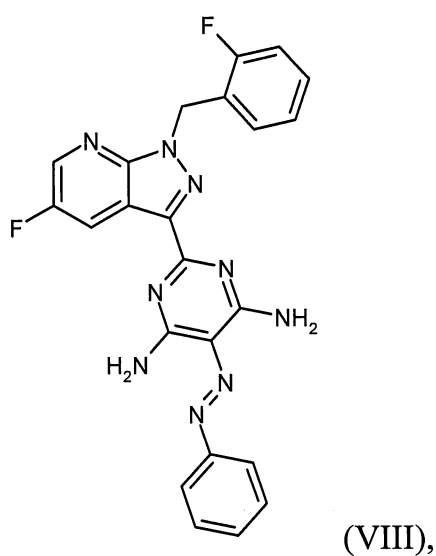
Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (VI) để điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, trong đó hợp chất có công thức (VI) được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (VII):



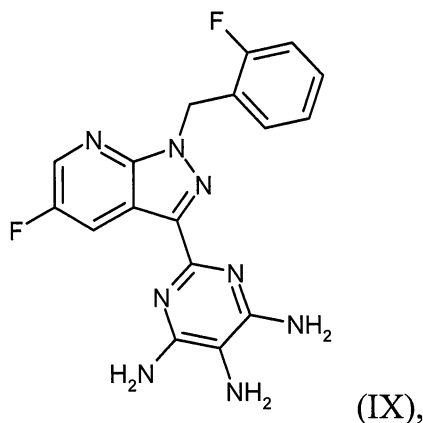
hợp chất vừa thu được được cho phản ứng tiếp trong dung môi tro với sự có mặt của bazơ thích hợp với hợp chất có công thức (VIIIa):



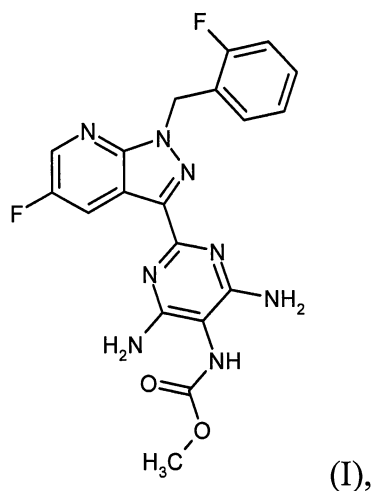
để thu được hợp chất có công thức (VIII):



và sau đó hợp chất vừa thu được được khử trong dung môi trơ với sự có mặt của chất khử thích hợp để thu được hợp chất (IX):



sau đó hợp chất vừa thu được được cho phản ứng với sự có mặt của bazơ thích hợp với sự có mặt hoặc không có mặt của dung môi với methyl cloformat hoặc với dimethyl dicacbonat để thu được hợp chất có công thức (I):



và hợp chất thu được có công thức (I) là tùy ý được chuyển hoá với (i) các dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

#### Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức (I) ở các dạng đa hình I, II và III

Fig.2: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức (I) ở các dạng đa hình IV, V và ở dạng solvat của axit triaxetic

Fig.3: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức (I) ở dạng di-DMSO solvat, DMF/nước solvat và monohydrat

Fig.4: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức (I) ở dạng dihydrat

Fig.5: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình I

Fig.6: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình II

Fig.7: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình III

Fig.8: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình IV

Fig.9: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình V

Fig.10: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng solvat của axit triaxetic

Fig.11: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng di-DMSO solvat

Fig.12: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng DMF-nước solvat

Fig.13: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng monohydrat

Fig.14: Biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng dihydrat

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sự chuyển hoá từ hợp chất có công thức (VI)  $\rightarrow$  (VII) được thực hiện bằng các phương pháp đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trong quy trình hai giai đoạn, thứ nhất để tạo ra imino este với natri metoxit trong metanol ở nhiệt độ từ 0°C đến +40°C và sau đó bổ sung ái nhân một đương lượng amoniac, ví dụ, amoniac hoặc amoni clorua, trong axit axetic hoặc rượu để tạo ra amidin (VII) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +50 đến +150°C.

Các rượu thích hợp dùng cho việc chuyển hoá từ hợp chất có công thức (VI)  $\rightarrow$  (VII) là các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol hoặc tert-butanol.

Các dung môi trợ dùng cho bước quy trình (VII) + (VIIIa)  $\rightarrow$  (VIII) là các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol hoặc tert-butanol, các ete như diethyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete,

các hydrocacbon như benzen, xylen, toluen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng hoặc các dung môi khác như dimetylformamit (DMF), dimetyl sulphoxit (DMSO), sulpholan, *N,N'*-dimetylpropylenure (DMPU), *N*-metylpyrrolidon (NMP), pyridin, axetonitril hoặc cả nước. Tương tự, cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi được kể đến. Sự ưu tiên được dành cho DMF và sulpholan.

Các bazơ thích hợp dùng cho bước quy trình (VII) + (VIIIa)  $\rightarrow$  (VIII) là các hydroxit kim loại kiềm, ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit, cacbonat kim loại kiềm như lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, hydrocacbonat kim loại kiềm như natri hydrocacbonat hoặc kali hydrocacbonat, alkoxit kim loại kiềm như natri metoxit hoặc kali metoxit, natri etoxit hoặc kali etoxit hoặc kali tert-butoxit, hoặc các amin hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Sự ưu tiên được dành cho trietylamin.

Thông thường, phản ứng (VII) + (VIIIa)  $\rightarrow$  (VIII) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +20°C đến +150°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +80°C đến +120°C, tùy ý trong lò vi sóng. Việc chuyển hoá này có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, tăng hoặc giảm (ví dụ, từ 0,5 đến 5 bar (50-500kPa)). Nói chung, áp suất tiêu chuẩn là được áp dụng.

Hợp chất có công thức (VIIIa) có thể được tạo ra theo cách tương tự với quy trình được nêu trong ấn phẩm: L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533.

Việc khử từ hợp chất có công thức (VIII)  $\rightarrow$  (IX) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp trong dung môi trơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +20°C đến +100°C dưới áp suất hydro (ví dụ, từ 1 đến 100bar ( $10^2$ - $10^4$ kPa)). Sự ưu tiên được dành cho nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C và áp suất hydro nằm trong khoảng từ 5 đến 70bar ( $5 \cdot 10^2$ - $7 \cdot 10^3$ kPa).

Các dung môi trơ dùng cho việc khử từ hợp chất có công thức (VIII)  $\rightarrow$  (IX) là, ví dụ, các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol hoặc tert-butanol, ete như dietyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, hoặc các dung môi khác như dimetylformamit (DMF), dimetyl

sulphoxit (DMSO), *N,N'*-dimetylpropylenure (DMPU), *N*-metylpyrrolidon (NMP), pyridin, axetonitril hoặc cả nước. Tương tự, cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi được kể đến. Sự ưu tiên được dành cho DMF và pyridin.

Các chất xúc tác dùng cho sự chuyển hoá từ (VIII)  $\rightarrow$  (IX) là, ví dụ, paladi trên than hoạt tính, platin trên than, paladi hydroxit hoặc Raney niken.

Theo cách khác, việc khử từ hợp chất có công thức (VIII)  $\rightarrow$  (IX) có thể được thực hiện với kim loại hoặc muối kim loại, ví dụ, sắt, kẽm hoặc thiếc(II) clorua trong axit thích hợp, ví dụ, hydro clorua/axit clohydric, axit sulphuric, axit phosphoric hoặc axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $+20^{\circ}\text{C}$  đến  $+140^{\circ}\text{C}$ .

Các dung môi trơ dùng cho bước quy trình từ (IX)  $\rightarrow$  (I) là, ví dụ, các rượu như metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol hoặc *tert*-butanol, ete như dietyl ete, diisopropyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, hydrocacbon được halogen hoá như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorea, tricloetylen hoặc clobenzen, hydrocacbon như benzen, xylen, toluen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng hoặc các dung môi khác như dimetylformamit (DMF), dimetyl sulphoxit (DMSO), *N,N'*-dimetylpropylenure (DMPU), *N*-metylpyrrolidon (NMP), axetonitril, etyl axetat hoặc cả nước. Tương tự, cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi được kể đến. Sự ưu tiên được dành cho isopropanol và tetrahydrofuran, và hỗn hợp gồm isopropanol và tetrahydrofuran.

Các bazơ thích hợp dùng cho bước quy trình từ (IX)  $\rightarrow$  (I) là các hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, hydroxit kim loại kiềm, ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit, cacbonat kim loại kiềm như lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, các hydrocacbonat kim loại kiềm như natri hydrocacbonat hoặc kali hydrocacbonat, alkoxit kim loại kiềm như natri metoxit hoặc kali metoxit, natri etoxit hoặc kali etoxit hoặc kali *tert*-butoxit hoặc các amin hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Sự ưu tiên được dành cho trietylamin.

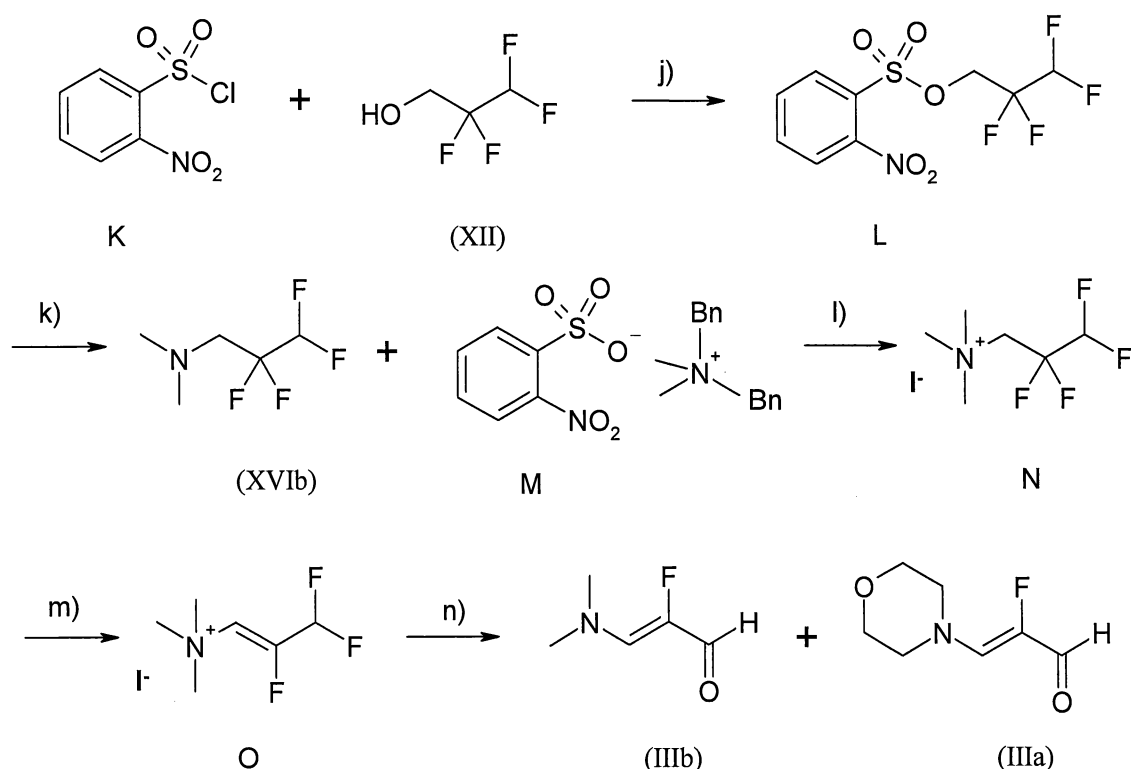
Thông thường, phản ứng từ (IX)  $\rightarrow$  (I) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến  $+70^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến

+50°C. Việc chuyển hoá này có thể được thực hiện ở áp suất tiêu chuẩn, cao hoặc thấp (ví dụ, từ 0,5 đến 5bar (50-500kPa)). Nói chung, áp suất tiêu chuẩn là được áp dụng.

Hợp chất có công thức (IIa) đã được biết đến từ tài liệu chuyên ngành và có thể được tạo ra theo cách tương tự với Ví dụ 20A trong WO 00/06569.

Hợp chất có công thức (III) là đã được biết đến từ ấn phẩm: H. Yamanaka, S. Yamashita and T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993). Quy trình tổng hợp được bộc lộ trong đó được minh hoạ trên Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4:



[k) 3 đương lượng dimethylbenzylamin, từ 130 đến 140°C; l) 10 đương lượng  $\text{CH}_3\text{I}$ , hồi lưu, m) 1M NaOH, 20°C; n) DMSO-H<sub>2</sub>O (1:1), morpholin, 40°C, 3 giờ].

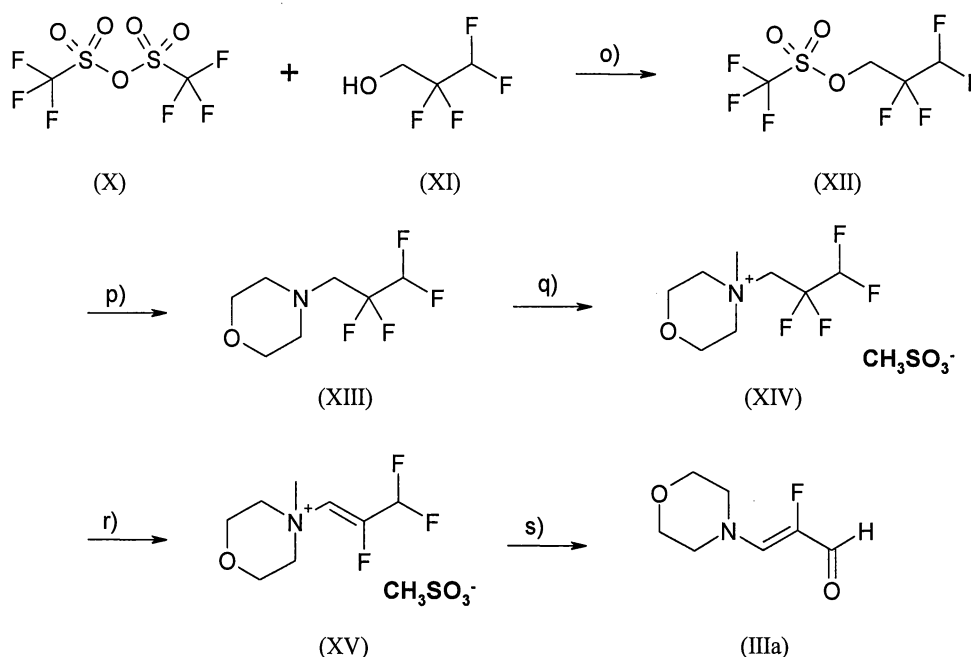
Nhược điểm của quy trình này là, trong quá trình điều chế (**XVIb**), theo ấn phẩm: H. Yamanaka, M. Kuwabara, M. Okudo, K. Fukunishi và M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (10) 1988-1994 (1985), chỉ đạt được hiệu suất 66% và, trong quy trình này, thu được lượng rất lớn (2,79kg/kg (**XVIb**)) sản phẩm phụ (dimetyldibenzyl nitrobenzensulphonat), mà cần phải tách ra và loại bỏ.

Nhược điểm khác của quy trình này, theo ấn phẩm: H. Yamanaka, H. Ganbayashi, M. Kuwabara, K. Fukunishi and M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (7) 1036-1043 (1988), bắt đầu từ hợp chất có công thức (XVIb), việc alkyl hoá đòi hỏi 10 đương lượng chất alkyl hoá gây ung thư metyl iodua.

Nhược điểm khác của quy trình này là, theo ấn phẩm: H. Yamanaka, S. Yamashita and T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993), phản ứng của O với morpholin không chỉ tạo ra sản phẩm mong muốn (IIIb) mà còn cả 11% sản phẩm phụ (IIIa), mà đòi hỏi việc tinh chế rất phức tạp, kết quả là quy trình tổng hợp chung để điều chế (IIIb) chỉ thu được hiệu suất chung thấp và dẫn đến chi phí sản xuất cao.

Tuy nhiên, quy trình tổng hợp được mô tả trong đó, là không thích hợp để điều chế aldehyt có công thức (III) ở quy mô công nghiệp và do đó, quy trình tổng hợp mới và có hiệu quả được phát triển, được minh hoạ bằng cách ví dụ trên Sơ đồ 5.

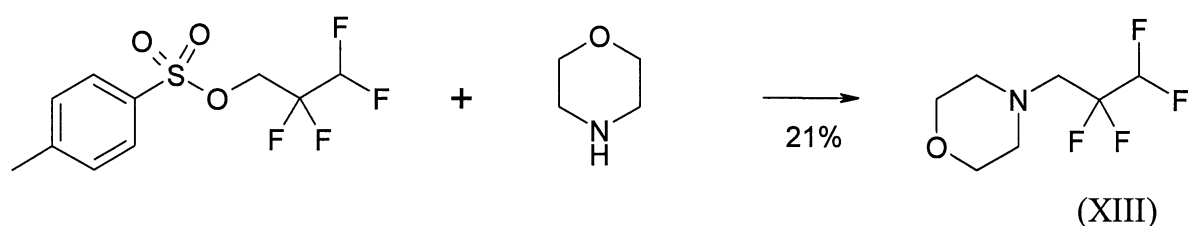
Sơ đồ 5:



[o) không cần dung môi; p) diclometan hoặc không cần dung môi, morpholin; q) không cần dung môi, metyl metansulphonat; r) NaOH, nước; s) morpholin/trietylamin.]

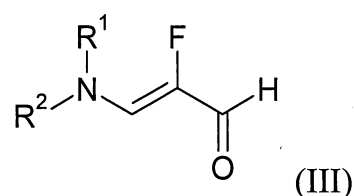
Hợp chất có công thức (XIII) là đã được biết đến theo ấn phẩm: Markovskii, L. N.; Kolesnik, N. P.; Shermolovich, Yu. G Zhurnal Obshchei Khimii (1980), 50(4), 826-829. Quy trình tổng hợp được bộc lộ trong đó được minh hoạ trên Sơ đồ 6.

Sơ đồ 6:

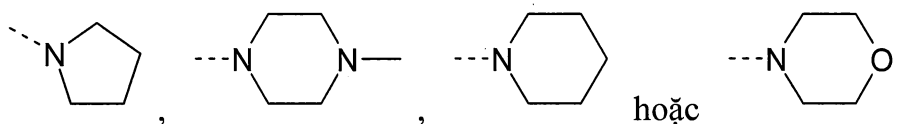


Tuy nhiên, quy trình tổng hợp được mô tả trong đó vì các lý do bao gồm hiệu suất thấp, là không thích hợp để điều chế aldehyt có công thức (III) ở quy mô công nghiệp.

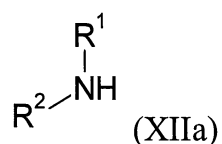
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (III):



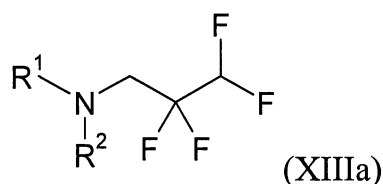
trong đó,  $R^1$  và  $R^2$  độc lập là metyl, etyl, isopropyl, phenyl hoặc, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, là



trong đó, triflometansulphonic anhydrit có công thức (X) được cho phản ứng với 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol có công thức (XI) không cần dung môi và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulphonat thu được có công thức (XII) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (XIIa):

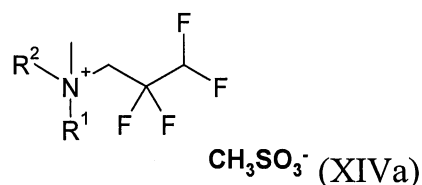


trong đó,  $R^1$  và  $R^2$  là như được xác định trên đây,  
để thu được hợp chất có công thức (XIIIa):



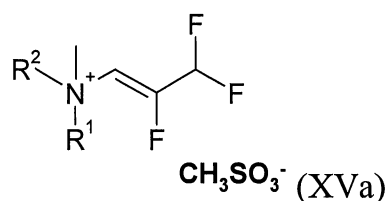
trong đó,  $R^1$  và  $R^2$  là như được xác định trên đây,

và với metyl metansulphonat để thu được hợp chất có công thức (XIVa):



trong đó,  $R^1$  và  $R^2$  là như được xác định trên đây,

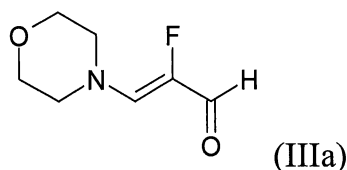
và với natri hydroxit để thu được hợp chất có công thức (XVa):



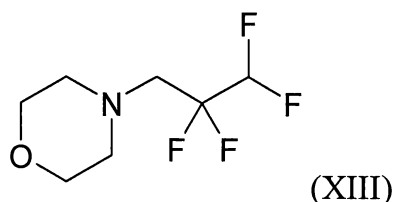
trong đó,  $R^1$  và  $R^2$  là như được xác định trên đây,

và cuối cùng được chuyển hoá trong các điều kiện bazơ để thu được hợp chất có công thức (III).

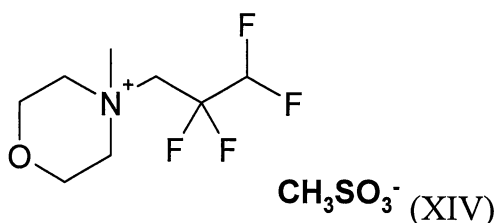
Theo cách ưu tiên, sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (IIIa):



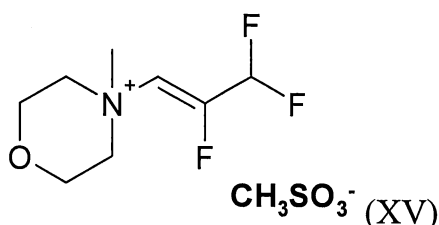
trong đó, triflometansulphonic anhydrit có công thức (X) được cho phản ứng với 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol có công thức (XI) không cần dung môi và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulphonat thu được có công thức (XII) được cho phản ứng với morpholin để thu được hợp chất có công thức (XIII):



và với metyl metansulphonat để thu được hợp chất có công thức (XIV):



và với natri hydroxit để thu được hợp chất có công thức (XV):



và cuối cùng với việc bổ sung morpholin để thu được hợp chất có công thức (III).

Quy trình tổng hợp mới có thuận lợi so với các giải pháp kỹ thuật đã biết là không cần phải tách hợp chất trung gian (XII) và hợp chất trung gian (XIV) và (XV) là chưa được biết đến cho đến nay, nhờ đó làm giảm đáng kể mức độ phức tạp ở quy mô công nghiệp của quy trình tổng hợp này.

Hiệu suất của aldehyt thu được có công thức (III) với quy trình tổng hợp mới là cao hơn nhiều so với các giải pháp kỹ thuật đã biết.

"Các điều kiện bazơ" trong sáng chế đối với bước quy trình từ (XIVa) đến (XVa) có nghĩa là axit được tạo ra trong phản ứng được phân huỷ bởi các bazơ hỗ trợ, ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, natri cacbonat, hoặc triethylamin để tạo ra các muối tương ứng.

So với các giải pháp kỹ thuật đã biết, việc điều chế (XIII) xảy ra với hiệu suất cao hơn nhiều. Sẽ có lợi nếu không có dung môi nào được đòi hỏi để điều chế (XII) và hợp chất trung gian XII được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong công đoạn tiếp theo để thu được hợp chất có công thức (XIII).

Thuận lợi khác của quy trình này là không tạo ra các chất thải đáng kể trong quá trình điều chế hợp chất có công thức (XIII). Cũng có lợi là axit triflometansulphonic và morpholin có thể được thu hồi từ morpholin triflometansulphonat được tạo ra.

So với các giải pháp kỹ thuật đã biết, việc điều chế (XIV) chỉ đòi hỏi một đương lượng chất alkyl hoá. Phản ứng này được thực hiện không cần dung môi và xảy ra hầu như theo cách định lượng, nhờ đó đạt được hiệu suất không gian-thời gian ở mức cao.

Thuận lợi khác của quy trình này là sản phẩm (XIV) không được tách, hợp chất có công thức (XIV) được hoà tan trong nước và dung dịch này được cho phản ứng với dung dịch natri hydroxit để thu được hợp chất có công thức (XV).

Thuận lợi khác của quy trình này là sản phẩm (XV) cũng không được tách; phản ứng của dung dịch trong nước với morpholin thu được (IIIa) ở dạng sản phẩm duy nhất với hiệu suất cao.

Thuận lợi khác của quy trình này là hợp chất có công thức (IIIa) thu được với hiệu suất chung và độ tinh khiết theo sự kết tinh cao.

Việc đóng vòng dẫn xuất 5-aminopyrazol của hợp chất (IIa) với aldehyt của hợp chất (III) để thu được hợp chất có công thức (IV) được thực hiện trong dung môi trơ, tùy ý với sự có mặt của axit và tùy ý muối kim loại kiềm, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +10°C đến +200°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +20°C đến +100°C, ở áp suất tiêu chuẩn, trong thời gian, ví dụ, từ 2 đến 50 giờ, tốt hơn là từ 2 đến 20 giờ.

Các axit, ví dụ, là axit clohydric, axit trifloaxetic và axit metansulphonic. Sự ưu tiên được dành cho axit metansulphonic và axit clohydric.

Các muối kim loại kiềm là natri clorua hoặc lithi clorua. Muối kim loại kiềm được ưu tiên là lithi clorua.

Các dung môi trơ, ví dụ, là các rượu như metanol, etanol, n-propanol hoặc *iso*-propanol, n-butanol, ete như dietyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng hoặc các dung môi khác, axetonitril hoặc

*N,N*-dimethylformamit hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này. Sự ưu tiên được dành cho etanol, dietylen glycol dimetyl ete hoặc dioxan.

Sự hình thành được ưu tiên của amit có công thức (IVa)  $\rightarrow$  (V) được thực hiện bằng phản ứng trong dung môi trơ với formamit với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến + 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ +20°C đến +130°C, ở áp suất tiêu chuẩn hoặc áp suất cao, trong thời gian từ 2 đến 24 giờ.

Các dung môi trơ, ví dụ, là các rượu như metanol, etanol, *n*-propanol hoặc *iso*-propanol. Sự ưu tiên được dành cho etanol.

Các bazơ thích hợp đối với bước quy trình được ưu tiên từ (IVa)  $\rightarrow$  (V) là các cacbonat kim loại kiềm như lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, các hydrocacbonat kim loại kiềm như natri hydrocacbonat hoặc kali hydrocacbonat, alkoxit kim loại kiềm như natri metoxit hoặc kali metoxit, natri etoxit hoặc kali etoxit hoặc kali tert-butoxit hoặc các amin hữu cơ như trietylamín, diisopropyletylamín, pyridin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Sự ưu tiên được dành cho natri metoxit và natri etoxit.

Theo cách khác, sự hình thành của amit (IVa)  $\rightarrow$  (V) được thực hiện bằng phản ứng với amoniác ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến + 50°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ +20°C đến +30°C, ở áp suất tiêu chuẩn hoặc áp suất cao, trong thời gian từ 24 đến 72 giờ.

Các dung môi trơ, ví dụ, là các rượu như metanol, etanol, *n*-propanol hoặc *iso*-propanol. Sự ưu tiên được dành cho việc sử dụng dung dịch chứa amoniác trong metanol với nồng độ nằm trong khoảng từ 5N đến 7N.

Việc khử nước của amit (V) thành nitril (VI) được thực hiện trong dung môi trơ, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp, với chất khử nước thích hợp, ví dụ, phospho oxyclorua, trifloaxetic anhydrit, axetic anhydrit hoặc triflometansulphonic anhydrit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ +50°C đến +110°C, trong thời gian từ 1 đến 12 giờ.

Sự ưu tiên được dành cho phospho oxyclorua.

Các dung môi trơ là các este như diethyl ete, dioxan, tetrahydrofuran (THF), glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexane hoặc các phân đoạn dầu khoáng hoặc các dung môi khác, pyridin, sulpholan, axetonitril hoặc *N,N*-dimetylformamit hoặc hỗn hợp gồm các dung môi. Sự ưu tiên được dành cho sulpholan và axetonitril.

Các bazơ thích hợp là, ví dụ, các amin hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Sự ưu tiên được dành cho pyridin.

Các hợp chất được mô tả trong quy trình theo sáng chế cũng có thể ở dạng muối, solvat hoặc solvat của muối của nó.

Các hợp chất được mô tả trong quy trình theo sáng chế, phụ thuộc vào cấu trúc, cũng có thể ở dạng tautome của nó.

Các muối được ưu tiên theo sáng chế là các muối chấp được về mặt sinh lý của hợp chất được sử dụng và được điều chế trong quy trình theo sáng chế.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất được sử dụng và được điều chế trong quy trình theo sáng chế bao gồm các muối cộng axit của các axit khoáng, axit carboxylic và axit sulphonic, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit etansulphonic, axit toluensulphonic, axit benzensulphonic, axit naphthalendisulphonic, axit axetic, axit propionic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất được sử dụng và được điều chế trong quy trình theo sáng chế cũng bao gồm các muối của bazơ thông thường, bằng cách ví dụ và với sự ưu tiên các muối kim loại kiềm (ví dụ, các muối natri và kali), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, các muối canxi và magie) và các muối amoni thu được từ amoniac hoặc các amin hữu cơ có từ 1 đến 16 nguyên tử cacbon, bằng cách ví dụ và với sự ưu tiên etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminioetanol, procain, dibenzylamin, *N*-metylmorpholin, dihydroabietylamin, arginin, lysin, etylenediamin và metylpiperidin.

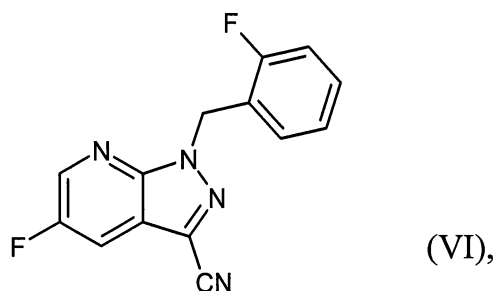
Theo sáng chế, solvat là để chỉ các dạng của hợp chất được sử dụng và được điều chế trong quy trình theo sáng chế mà, ở trạng thái rắn hoặc lỏng, tạo ra phức nhờ sự phối hợp với các phân tử dung môi. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat, trong đó sự phối hợp là với nước.

Theo sáng chế, các phân tử thể, trừ khi có quy định khác, là được xác định như sau:

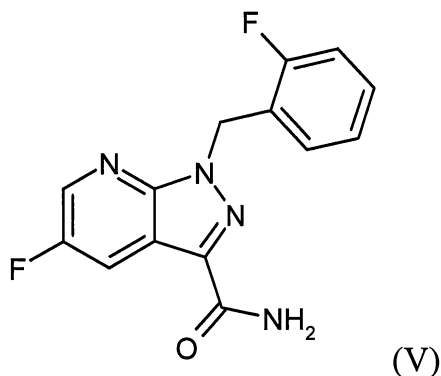
Alkyl theo sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm: metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl và *tert*-butyl.

Sáng chế được minh họa chi tiết dưới đây bằng các ví dụ được ưu tiên không hạn chế và các ví dụ so sánh. Trừ khi có quy định khác, tất cả các lượng đưa ra là để chỉ tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng.

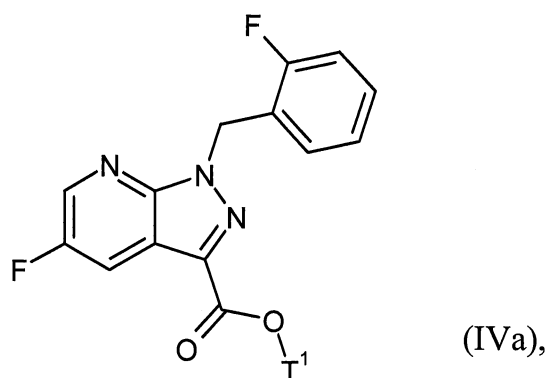
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (VI):



được đặc trưng ở chỗ, hợp chất có công thức (V):



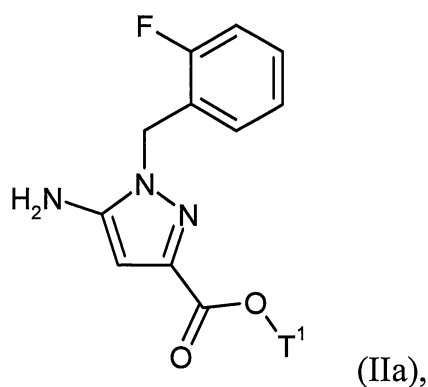
được điều chế bằng phản ứng của este có công thức (IVa):



trong đó T<sup>1</sup> là (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,

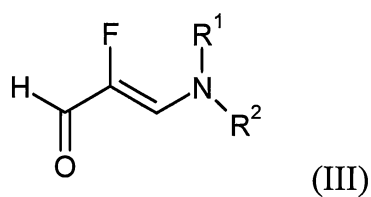
với formamit.

Sáng chế còn đề xuất quy trình như được mô tả trên đây, được đặc trưng ở chỗ, este có công thức (IVa) là được tạo ra nhờ sự đóng vòng của dẫn xuất 5-aminopyrazol (IIa):

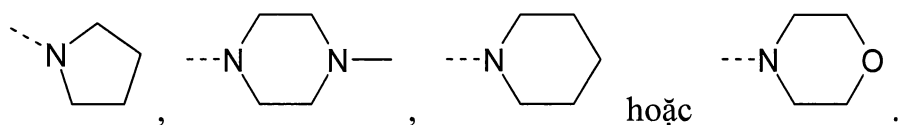


trong đó T<sup>1</sup> là (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,

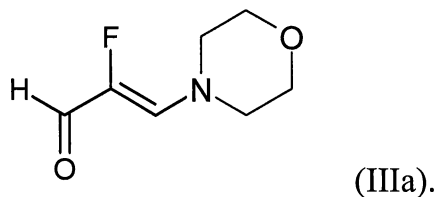
với sự có mặt của axit và muối kim loại kiềm với aldehyt có công thức (III):



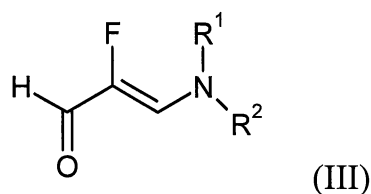
trong đó R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> độc lập là metyl, etyl, isopropyl, phenyl hoặc, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, là:



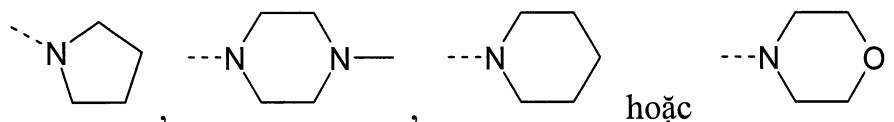
Sáng chế còn đề xuất quy trình như được mô tả trên đây, được đặc trưng ở chỗ, aldehyt được sử dụng trong phản ứng đóng vòng là hợp chất có công thức (IIIa):



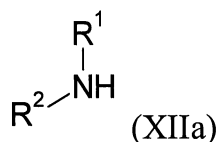
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế aldehyt có công thức (III):



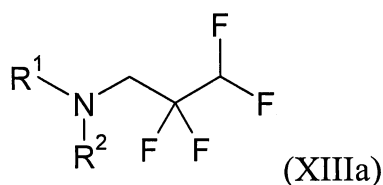
trong đó, R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> độc lập là metyl, etyl, isopropyl, phenyl hoặc, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, là:



được đặc trưng ở chỗ, triflometansulphonic anhydrit được cho phản ứng với 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol không cần dung môi và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulphonat thu được được cho phản ứng với hợp chất có công thức (XIIa):

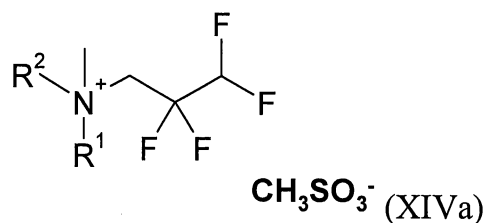


trong đó, R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> là như được xác định trên đây, để thu được hợp chất có công thức (XIIIa):



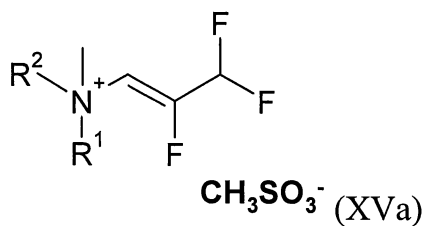
trong đó, R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> là như được xác định trên đây

và với metyl metansulphonat để thu được hợp chất có công thức (XIVa):



trong đó,  $\text{R}^1$  và  $\text{R}^2$  là như được xác định trên đây

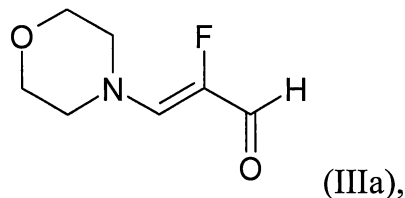
và với natri hydroxit để thu được hợp chất có công thức (XVa):



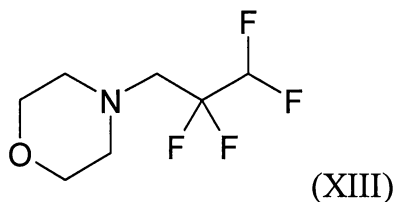
trong đó,  $\text{R}^1$  và  $\text{R}^2$  là như được xác định trên đây

và cuối cùng được chuyển hóa trong các điều kiện bazơ để thu được hợp chất có công thức (III).

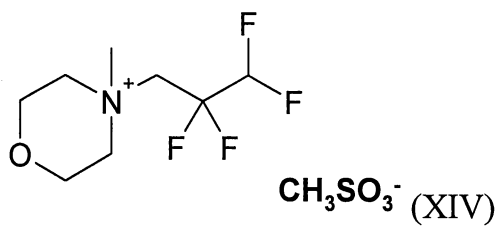
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (IIIa):



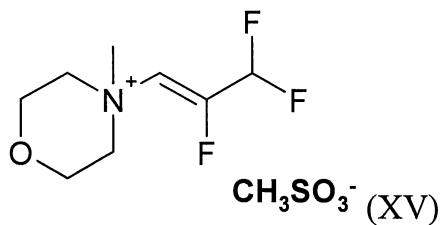
trong đó, triflometansulphonic anhydrit có công thức (X) được cho phản ứng với 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol có công thức (XI) không cần dung môi và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulphonat thu được có công thức (XII) được cho phản ứng với morpholin để thu được hợp chất có công thức (XIII):



và với metyl metansulphonat để thu được hợp chất có công thức (XIV):

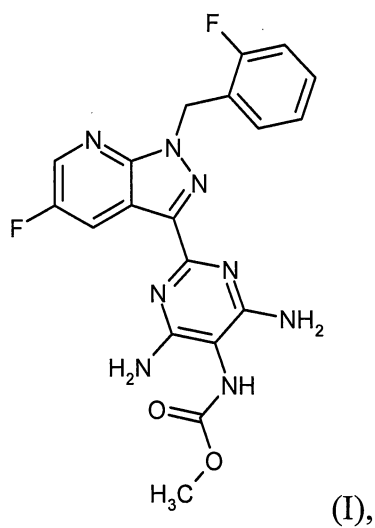


và với natri hydroxit để thu được hợp chất có công thức (XV):

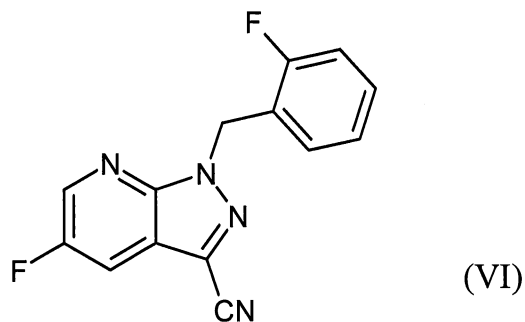


và cuối cùng, với việc bổ sung morpholin để thu được hợp chất có công thức (IIIa).

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



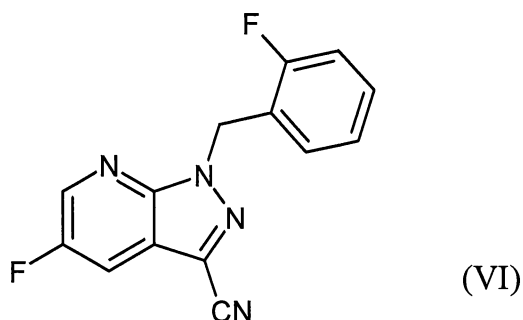
được đặc trưng ở chỗ, hợp chất có công thức (VI):



là được sử dụng,

các hợp chất này được đặc trưng ở chỗ, chúng được điều chế bằng quy trình được xác định trên đây và hợp chất có công thức (I) thu được tùy ý được chuyển hoá với (i) các dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

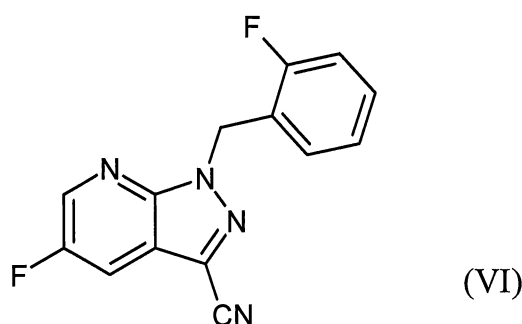
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), được đặc trưng ở chỗ, hợp chất có công thức (VI):



là được sử dụng,

các hợp chất này được đặc trưng ở chỗ, chúng được điều chế bằng các quy trình được xác định trên đây và hợp chất có công thức (I) thu được tùy ý được chuyển hoá với (i) các dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

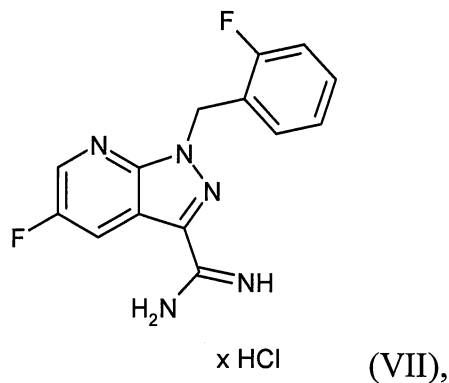
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), được đặc trưng ở chỗ, hợp chất có công thức (VI):



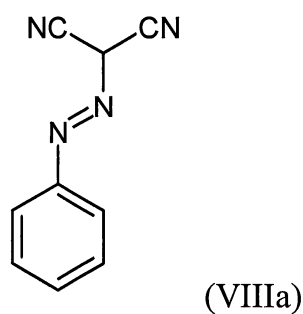
là được sử dụng,

các hợp chất này được đặc trưng ở chỗ, chúng được điều chế bằng các quy trình được xác định trên đây và hợp chất có công thức (I) thu được tùy ý được chuyển hoá với (i) các dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

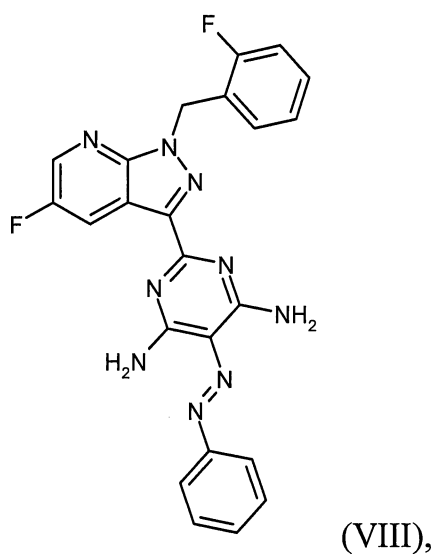
Sáng chế còn đề xuất a quy trình điều chế hợp chất (I), được đặc trưng ở chỗ, hợp chất có công thức (VI) là được sử dụng, hợp chất này được tạo ra bằng các quy trình được xác định trên đây, bằng cách chuyển hoá hợp chất có công thức (VI) thành hợp chất có công thức (VII):



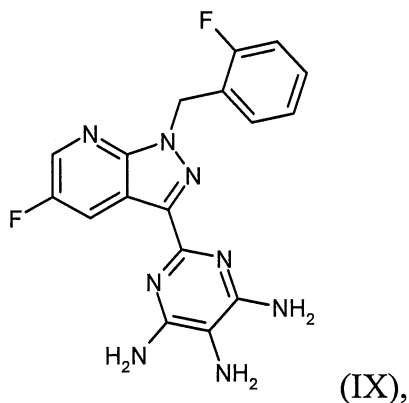
tiếp theo cho phản ứng hợp chất sau trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ thích hợp với hợp chất có công thức (VIIIa):



để thu được hợp chất có công thức (VIII):

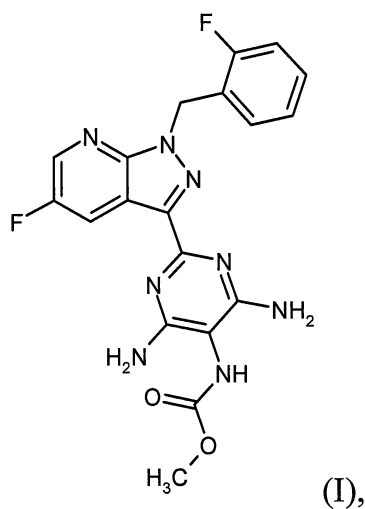


và sau đó, khử hợp chất sau trong dung môi trơ với sự có mặt của chất khử thích hợp để thu được hợp chất (IX):



và sau đó, cho hợp chất sau phản ứng với metyl cloformat hoặc với dimetyl dicacbonat với sự có mặt của bazơ thích hợp với hoặc không cần dung môi để thu được hợp chất có công thức (I), và tùy ý chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thu được với (i) các dung môi và/hoặc (ii) axit hoặc bazơ thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của nó.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể của dạng đa hình I:

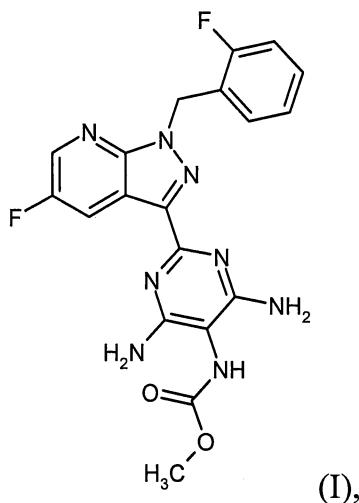


được đặc trưng ở chỗ, biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất thể hiện trị số cực đại đỉnh có góc 2 theta ở 5,9; 6,9; 22,7.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây, được đặc trưng ở chỗ, biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất thể hiện trị số cực đại đỉnh có góc 2 theta ở 5,9; 6,9; 16,2; 16,5; 24,1; 22,7; 24,7.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể của dạng đa hình

I:



được đặc trưng ở chỗ, quang phổ hồng ngoại của hợp chất thể hiện trị số cực đại dải ở 1707, 1633, 1475 $\text{cm}^{-1}$ .

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây, được đặc trưng ở chỗ, quang phổ hồng ngoại của hợp chất thể hiện trị số cực đại dải ở 1707, 1633, 1566, 1475, 1255, 1223 $\text{cm}^{-1}$ .

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể của dạng đa hình I, được đặc trưng ở chỗ, hợp chất có công thức (I), có mặt trong một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc ở dạng solvat trong dung môi trơ, được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 120°C và hợp chất có công thức (I) được tách ở dạng đa hình tinh thể I.

Các dung môi được ưu tiên dùng cho quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể của dạng đa hình I là hỗn hợp gồm ethyl axetat/etanol/nước, isopropanol, hỗn hợp gồm isopropanol/nước, metanol, hỗn hợp gồm metanol/nước, axetonitril, axeton, tetrahydrofuran và methyl tert-butyl ete.

Khoảng nhiệt độ được ưu tiên đối với quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể của dạng đa hình I là khoảng từ 20°C đến 90°C.

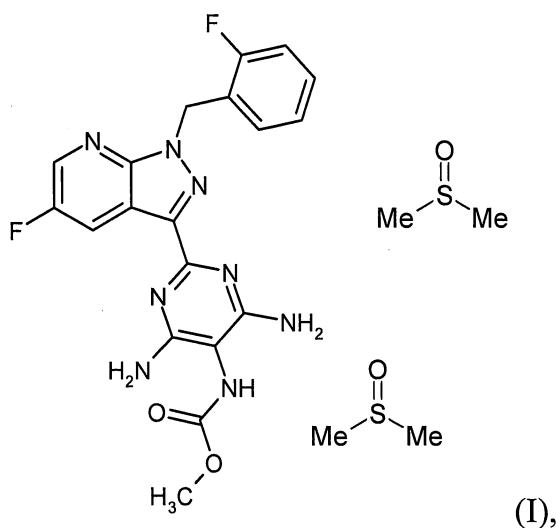
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây để điều trị các rối loạn.

Sáng chế còn đề xuất thuốc bao gồm hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây và không có tỷ lệ lớn hơn của dạng khác bất kỳ của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây. Sáng chế còn đề xuất thuốc bao gồm hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây lớn hơn 90% trọng lượng tính theo tổng lượng hợp chất có công thức (I) có mặt ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây để sản xuất thuốc để điều trị các rối loạn tim mạch.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị các rối loạn tim mạch bằng cách cho dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình (I) như được mô tả trên đây.

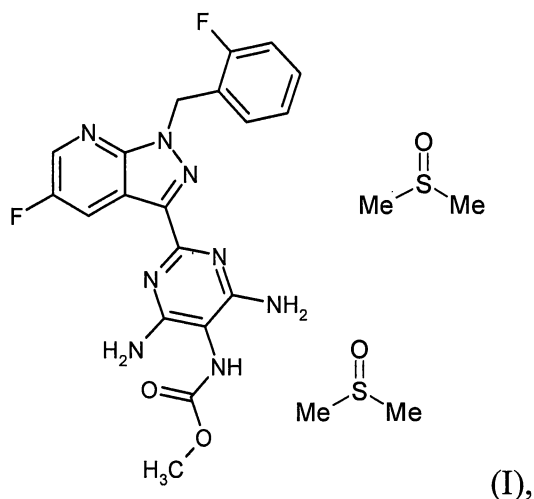
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như di-dimetyl sulphoxit solvat:



được đặc trưng ở chỗ, biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất thể hiện trị số cực đại đỉnh có góc 2 theta ở 18,8; 20,3; 21,7.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như di-dimetyl sulphoxit solvat, được đặc trưng ở chỗ, biểu đồ nhiễu xạ tia X của hợp chất thể hiện trị số cực đại đỉnh có góc 2 theta ở 12,0; 16,6; 17,8; 18,8; 20,3; 21,7.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như di-dimetyl sulphoxit solvat:

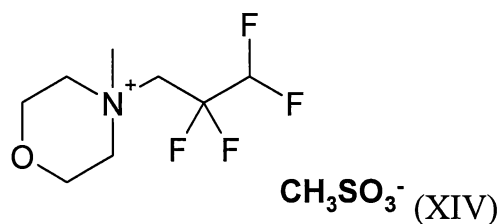


được đặc trưng ở chỗ, quang phổ hồng ngoại của hợp chất thể hiện trị số cực đại dải ở 1720, 1628, 1481 $\text{cm}^{-1}$ .

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) như di-dimetyl sulphoxit solvat, được đặc trưng ở chỗ, quang phổ hồng ngoại của hợp chất thể hiện trị số cực đại dải ở 1720, 1628, 1481, 1234, 1041, 1017 $\text{cm}^{-1}$ .

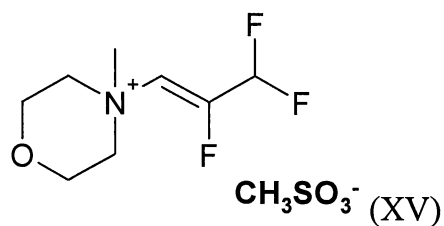
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như di-dimetyl sulphoxit solvat ở dạng tinh thể, được đặc trưng ở chỗ, hợp chất có công thức (I), có mặt trong một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc như solvat trong dimetyl sulphoxit hoặc hỗn hợp gồm dimetyl sulphoxit và dung môi trơ, ví dụ, etyl axetat, được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 120°C và di-dimetyl sulphoxit solvat là được tách. Sự ưu tiên được dành cho nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 90°C.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (XIV):



và muối, solvat và solvat của muối của nó.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (XV):



và muối, solvat và solvat của muối của nó.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt:

|                |                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| Ac             | axetyl                                                 |
| CI             | sự ion hóa hóa học (theo MS)                           |
| DCI            | sự ion hóa hóa học trực tiếp (theo MS)                 |
| DMF            | dimethylformamit                                       |
| DMSO           | dimethyl sulphoxit                                     |
| eq.            | (các) đương lượng                                      |
| ESI            | sự ion hóa tia điện (theo MS)                          |
| Et             | etyl                                                   |
| GC/MS          | sắc ký khí-phép đo phổ khối cặp đôi                    |
| sat.           | bão hòa                                                |
| h              | (các) giờ                                              |
| HPLC           | sắc ký lỏng hiệu năng cao áp suất cao                  |
| HV             | chân không ở mức cao                                   |
| conc.          | được cô đặc                                            |
| LC/MS          | sắc ký lỏng-phép đo phổ khối cặp đôi                   |
| Me             | metyl                                                  |
| min            | (các) phút                                             |
| MS             | phép đo phổ khối                                       |
| NMR            | quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân                       |
| rac            | raxemic / raxemat                                      |
| R <sub>f</sub> | nhân tố duy trì (trong sắc ký lớp mỏng trên silicagel) |
| RT             | nhiệt độ trong phòng                                   |
| R <sub>t</sub> | thời gian duy trì (theo HPLC)                          |

|     |                                                |
|-----|------------------------------------------------|
| SFC | sắc ký lỏng siêu tới hạn                       |
| THF | tetrahydrofuran                                |
| UV  | phép đo phổ cực tím                            |
| v/v | tỷ lệ thể tích so với thể tích (của dung dịch) |

Tất cả các dữ liệu của phép đo nhiễu xạ tia X thu được với các tham số đạt được sau đây:

|                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| Hệ thống nhiễu xạ kế | PANalytical XPERT-PRO |
| Trục xạ hình         | Gonio                 |
| Nguyên liệu anot     | Cu                    |
| K-Alpha1 [Å]         | 1,54060               |
| K-Alpha2 [Å]         | 1,54443               |
| Tỷ lệ K-A2 / K-A1    | 0,50000               |
| Phương thức xạ hình: | sự truyền             |
| Kiểu xạ hình:        | 2theta:omega          |
| 2theta fig:          | $\pm 0,2^\circ$       |

Tất cả các dữ liệu quang phổ hồng ngoại thu được với các tham số đạt được như sau:

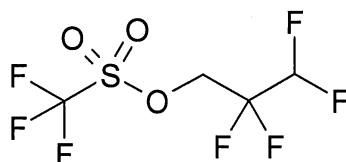
Quang phổ kế: Perkin Elmer Spectrum One with diamond ATR unit

Tham số: 32 xạ hình

Sự phân giải:  $2\text{ cm}^{-1}$

Ví dụ 1

2,2,3,3-tetrafluoropropyl triflometansulphonat



## Phương pháp A:

Gia nhiệt 252,5g (0,895mol) triflometansulphonic anhydrit đến 40°C và ở nhiệt độ này, đo 130,0g (0,984mol) 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol trong khi làm mát. Sau khi kết thúc việc bổ sung được đo, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70° đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp đến 20°C và hỗn hợp phản ứng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong ví dụ phản ứng 2.

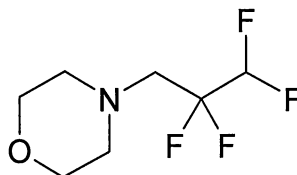
## Phương pháp B:

Làm mát 50,0g (0,379mol) 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol đến 0°C và thêm nhỏ giọt 106,8g (0,379mol) triflometansulphonic anhydrit vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 4°C. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 2 giờ, gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70° đến 75°C và khuấy trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp đến 20°C và chưng cất dung dịch phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 116° đến 118°C. Thu được 85,1g (85,1% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4,69 (t,  $J$ =11,86 Hz, 2 H) 5,54 – 6,23 (m, 1 H) ppm.

## Ví dụ 2

## 4-(2,2,3,3-tetraflopropyl)morpholin



## Phương pháp A:

Hòa tan 311,9g (3,58mol) morpholin trong 290ml diclometan và làm lạnh đến -15°C. Ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -15° đến 0°C, thêm nhỏ giọt 371,4g (tối đa 0,895mol) dung dịch phản ứng từ Ví dụ 1 trong khi làm mát và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 30 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C và khuấy trong 4,5 giờ. Sau khi làm mát đến 20°C, thêm 320ml nước vào và tách các pha. Rửa pha hữu cơ ba lần bằng 190ml mỗi lần nước và cô đặc trong thiết bị bay hơi quay ở 30°C/30mbar. Chưng cất phần còn lại (160,7g) ở nhiệt độ nằm

trong khoảng từ 67° đến 68°C/18mbar. Thu được 151,7g (84,3% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

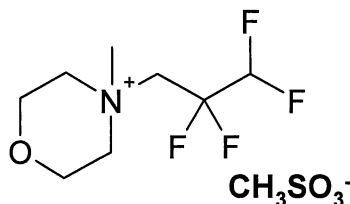
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,53 - 2,70 (m, 4 H) 2,89 (tt,  $J=14,03$ , 1,74 Hz, 2 H) 3,61 - 3,78 (m, 4 H) 5,83 - 6,22 (m, 1 H) ppm.

Phương pháp B:

Làm mát 158,5g (1,82mol) morpholin đến 5°C. Ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5° đến 10°C, thêm nhỏ giọt 189,5g (tối đa 0,455mol) dung dịch phản ứng từ Ví dụ 1 vào trong khi làm mát và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5° đến 10°C trong 30 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C và khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm mát đến 20°C, thêm 160ml nước và 160ml toluen vào và tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng 160ml nước và cô đặc trên thiết bị bay hơi quay ở 50°C/50mbar. Chung cất phần còn lại (81,0g) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 67° đến 68°C/18mbar. Thu được 77,0g (84,1% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 3

4-metyl-4-(2,2,3,3-tetraflopropyl)morpholin-4-ium metansulphonat



Phương pháp A:

Gia nhiệt 143,7g (1,31mol) methyl metansulphonat đến 135°C và, ở nhiệt độ này, thêm nhỏ giọt 250,0g (1,243mol) hợp chất từ Ví dụ 2 vào. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 22 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 85°C và thêm 375ml isopropanol vào. Sau khi làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C, khuấy hỗn hợp này trong 30 phút nữa và lọc bỏ sản phẩm bằng cách hút. Rửa sản phẩm ba lần, mỗi lần bằng 125ml isopropanol và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở nhiệt độ 45°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 336,8g (87,1% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

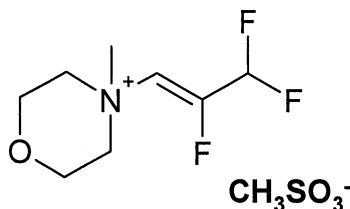
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2,81 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,68 - 3,93 (m, 4 H) 4,01 - 4,24 (m, 4 H) 4,33 - 4,51 (m, 2 H) 6,13 - 6,48 (m, 1 H) ppm.

Phương pháp B:

Gia nhiệt 20,0g (181,3mmol) metyl metansulphonat đến  $135^\circ\text{C}$  và, ở nhiệt độ này, thêm nhỏ giọt 35,1g (172,7mmol) hợp chất từ Ví dụ 2 vào. Khuấy hỗn hợp này ở  $135^\circ\text{C}$  trong 3 giờ và sau đó thêm 40ml nước vào. Sau khi làm mát đến  $50^\circ\text{C}$ , dung dịch trong nước chứa hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng trong công đoạn tiếp theo (xem Ví dụ 4).

Ví dụ 4

4-metyl-4-[2,3,3-trifloprop-1-en-1-yl]morpholin-4-ium metansulphonat



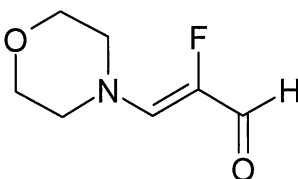
Đo 16,9g (189,9mmol) dung dịch natri hydroxit 45% vào dung dịch trong nước chứa hợp chất từ Ví dụ 3, Phương pháp B (tối đa 172,7mmol) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $50^\circ$  đến  $55^\circ\text{C}$ , và khuấy hỗn hợp ở  $50^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến  $20^\circ\text{C}$  và lọc bỏ muối kết tủa bằng cách hút và rửa bằng 5ml nước. Dung dịch chứa sản phẩm trong nước (102,1g; tối đa 172,7mmol) được sử dụng trong công đoạn tiếp theo (xem Ví dụ 5).

Đối với mục đích phân tích, mẫu được cô đặc và làm khô.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2,81 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,97 - 4,09 (m, 4 H) 4,12 - 4,20 (m, 2 H) 6,39 - 6,69 (m, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) ppm.

Ví dụ 5

2-flo-3-(morpholin-4-yl)acrylaldehyt



Phương pháp A:

Gia nhiệt dung dịch trong nước chứa hợp chất từ Ví dụ 4 (tối đa 251,5mmol) đến 75°C. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt 43,8g (503mmol) morpholin và 76,3g (755mmol) triethylamin vào. Khuấy hỗn hợp này ở 75°C trong 2 giờ và làm mát đến 23°C, và thêm 290ml diclometan và 100ml triethylamin vào. Tách các pha, rửa pha trong nước bằng hỗn hợp gồm 290ml diclometan và 100ml triethylamin và lọc các pha hữu cơ gom lại, rửa bằng 250ml dung dịch nước kali cacbonat bão hòa và cô đặc trên thiết bị bay hơi quay ở 40°C. Thêm 50ml toluen vào và cô đặc tiếp hỗn hợp này. Thu được 34,2g (81,9% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phương pháp B:

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 43,8g (503mmol) morpholin và 76,3g (755mmol) triethylamin đến 75°C và thêm nhỏ giọt dung dịch trong nước chứa hợp chất từ Ví dụ 4 (tối đa 251,5mmol) vào trong 25 phút. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở 75°C trong 2 giờ và làm mát đến 23°C, và thêm 290ml diclometan và 100ml triethylamin vào. Lọc hỗn hợp, tách các pha, rửa pha trong nước bằng hỗn hợp gồm 290ml diclometan và 100ml triethylamin và rửa các pha hữu cơ gom lại bằng 250ml dung dịch nước kali cacbonat bão hòa và cô đặc trên thiết bị bay hơi quay ở 40°C. Thêm 50ml toluen vào và cô đặc tiếp hỗn hợp. Thu được 35,3g (83,4% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,51 - 3,60 (m, 4 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 6,16 (d,  $J=27,1$  Hz, 1 H) 8,59 (d,  $J=18,9$  Hz, 1 H) ppm.

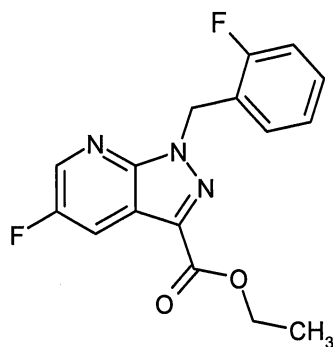
Phương pháp C:

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 30,2g (345,3mmol) morpholin và 52,5g (518,0mmol) triethylamin đến 75°C và thêm nhỏ giọt dung dịch trong nước chứa hợp chất từ Ví dụ 4, Phương pháp B (tối đa 172,7mmol) vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75° đến 80°C. Khuấy hỗn hợp trong hồi lưu trong 2 giờ, làm mát đến 23°C và rửa bằng 100ml diclometan. Rửa pha trong nước hai lần bằng hỗn hợp gồm 100ml diclometan và 15ml triethylamin và rửa các pha hữu cơ gom lại bằng 85ml dung dịch nước kali cacbonat bão hòa và cô đặc dưới áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45° đến 50°C. Chung cất 120ml toluen và 60ml toluen. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc bỏ sản phẩm bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng

chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 19,2g (68,3% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

#### Ví dụ 6

Etyl 5-flu-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxylat



#### Phương pháp A:

Ban đầu, nạp 22,3g (84,8mmol) etyl 5-amino-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (việc điều chế được mô tả ví dụ 20A trong WO 00/06569) vào 59,5ml etanol, và 11,0ml (169,6mmol) axit metansulphonic, thêm 9,0g (212,1mmol) lithi clorua và 15,0g (84,8mmol) hợp chất từ Ví dụ 5 vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 4,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, lọc bỏ sản phẩm bằng cách hút, rửa hai lần bằng 4,5ml etanol và khuấy bằng 325ml nước trong 1 giờ. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa hai lần bằng 11,5ml nước và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 21,8g (81,0% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (ESIpos):  $m/z = 318 (M+H)^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,37$  (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s br, 1H) ppm.

#### Phương pháp B:

Ban đầu, nạp 27,0g (635,2mmol) lithi clorua và 42,2g (254,1mmol) hợp chất từ Ví dụ 5 vào 75ml etanol và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Ở nhiệt độ này, thêm dung dịch chứa 66,9g (254,1mmol) etyl 5-amino-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (việc điều chế được mô tả ví dụ 20A trong WO 00/06569) và 33,0ml (508,2mmol) axit metansulphonic trong 180ml nước etanol vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở

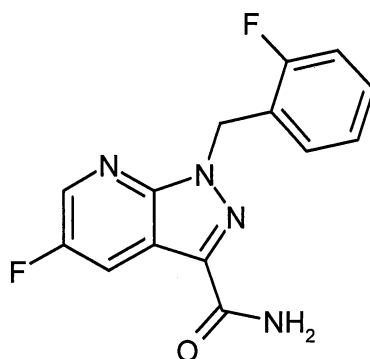
nhệt độ hồi lưu trong 2 giờ, sau đó thêm 120ml isopropanol vào, làm mát hỗn hợp đến 62°C, 0,6g hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng để tạo hạt và làm mát hỗn hợp đến 5°C trong 4 giờ. Lọc bỏ sản phẩm bằng cách hút, khuấy bằng 120ml isopropanol, lọc bỏ bằng cách hút, rửa bằng 180ml nước, khuấy bằng 300ml nước trong 0,5 giờ, lọc bỏ bằng cách hút, rửa bằng 300ml nước và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 65,1g (80,7% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phương pháp C:

Ban đầu, nạp 5,42g (20,6mmol) ethyl 5-amino-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (việc điều chế được mô tả ví dụ 20A trong WO 00/06569) vào 20ml etanol, và đưa 1,5g (41,1mmol) hydro clorua vào. Đo dung dịch này vào 3,42g (20,6mmol) hợp chất từ Ví dụ 5 trong 50ml etanol ở nhiệt độ hồi lưu trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ, sau đó thêm 10ml isopropanol vào và làm mát hỗn hợp đến 5°C. Lọc bỏ sản phẩm bằng cách hút, rửa bằng 10ml isopropanol và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 4,84g (74,2% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 7

5-flo-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamit



Thêm 10ml etanol, 14,9ml (441,2mmol) formamit và 3,6g (66,2mmol) dung dịch natri metoxit trong metanol (30%) vào 7,0g (22,1mmol) hợp chất thu được trong Ví dụ 6. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 95° đến 100°C và các chất có nhiệt độ sôi thấp được chưng cất ra. Khuấy hỗn hợp này ở 125°C trong 1,5 giờ, thêm 30ml nước vào và làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy

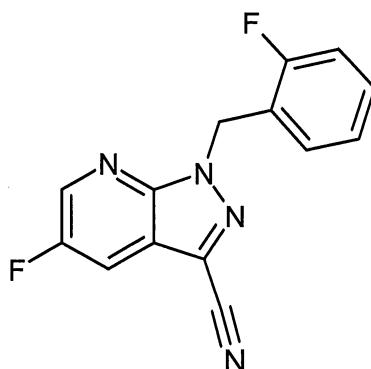
trong 1 giờ. Lọc bỏ chất rắn kết tủa bằng cách hút, rửa ba lần, mỗi lần bằng 8,5ml nước và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 45°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 6,2g (97,5% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (ESIpos):  $m/z = 289$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,87$  (s, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 3H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,60 (s br., 1H), 7,87 (s br., 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H) ppm.

Ví dụ 8

5-flo-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



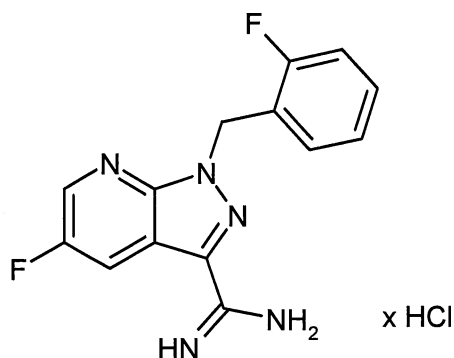
Gia nhiệt 17,3g (60,0mmol) hợp chất thu được trong Ví dụ 7 đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 103° đến 107°C trong 40,5ml sulpholan và 5,4ml axetonitril. Sau đó, thêm nhỏ giọt từ từ 6,9g (45,0mmol) phospho oxyclorea vào trong khi khuấy, rửa phễu nhỏ giọt bằng 2,8ml axetonitril, sau đó khuấy hỗn hợp ở 107°C trong 1,5 giờ cho đến khi sự chuyển hóa xảy ra hoàn thành (HPLC). Sau đó, làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và thêm nhỏ giọt 2,8ml sulpholan/axetonitril (5:1 thể tích) và sau đó 17,8ml nước vào. Khuấy hỗn hợp trong 0,5 giờ, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 9,4g nước amoniac (28%) trong 22,7ml nước vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ nữa. Lọc bỏ chất rắn kết tủa bằng cách hút, rửa ba lần, mỗi lần bằng 20,5ml nước và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 14,7g (91,9% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (ESIpos):  $m/z = 271$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 5,87$  (s, 2H), 7,17 - 7,42 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H) ppm.

## Ví dụ 9

## 5-flu-1-(2-flubenzy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamit hydroclorua



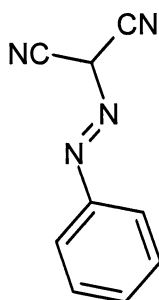
Tạo huyền phù 406,0g (1,50mol) hợp chất từ Ví dụ 8 trong 2,08l etanol. Tiếp theo, thêm 54,1g (0,30mol) natri metoxit trong metanol (30%) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm 88,4g (1,65mol) amoni clorua vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 65°C và khuấy ở 65°C trong 3,5 giờ. Lọc bỏ dung môi và khuấy phần còn lại bằng 1,6l etyl axetat qua đêm. Lọc bỏ chất rắn kết tủa bằng cách hút, rửa hai lần, mỗi lần bằng 140ml etyl axetat và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 441,4g (90,7% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (ESIpos):  $m/z = 288 (M+H)^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 5,90$  (s, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,35 (br, s, 3H) ppm.

## Ví dụ 10

## [(E)-phenyldiazenyl]malononitril



Phương pháp A:

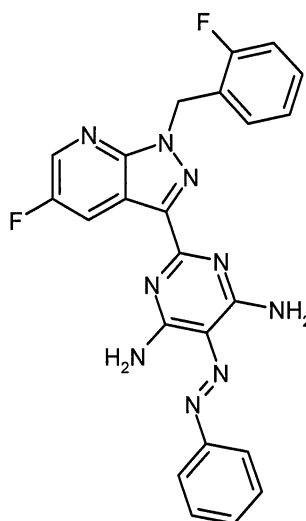
Thêm nhỏ giọt 262g axit clohydric đậm đặc (2,59mol) và 117,5ml nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C vào 1525ml nước và 117,5g (1,26mol) anilin. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 87,1g (1,26mol) natri nitrit trong 222,5ml nước và trong 1 giờ và rửa bằng 60ml nước và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 15 phút. Sau đó, ở nhiệt độ này, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 131,4g (1,60mol) natri axetat trong 665ml nước (19ml) vào trong 45 phút và rửa bằng 60ml nước và thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 83,4g (1,26mol) malononitril trong 233ml etanol vào trong 1 giờ. 68,5ml etanol được sử dụng để rửa nó và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 2 giờ. Lọc bỏ chất rắn màu vàng bằng cách hút và rửa ba lần, mỗi lần bằng 625ml nước và bằng 488ml toluen lạnh. Hòa tan phần còn lại vẫn còn ẩm trong 872g DMF. Thu được 1117,0g dung dịch DMF chứa hợp chất nêu ở đề mục này.

#### Phương pháp B:

Thêm nhỏ giọt 87,4g axit clohydric đậm đặc (0,86mol) và 39,5ml nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C vào 508,5ml nước và 39,2g (0,42mol) anilin. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 29,0g (0,42mol) natri nitrit trong 74,5ml nước vào trong 1 giờ và rửa bằng 20ml nước và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 15 phút. Sau đó, ở nhiệt độ này, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 43,8g (0,54mol) natri axetat trong 221,5ml nước vào trong 45 phút và rửa bằng 20ml nước và thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 27,8g (0,42mol) malononitril trong 77,5ml etanol vào trong 1 giờ. 23ml etanol được sử dụng để rửa nó và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 2 giờ. Lọc bỏ chất rắn màu vàng bằng cách hút và rửa ba lần, mỗi lần bằng 208,5ml nước và bằng 162,5ml toluen lạnh. Thu được 103,1g sản phẩm ẩm. Hòa tan 13,8g sản phẩm ẩm trong 13,9g sulpholan. Thu được 27,7g dung dịch sulpholan chứa hợp chất nêu ở đề mục này.

#### Ví dụ 11

2-[5-flo-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]pyrimidin-4,6-diamin



Ví dụ A:

Tạo huyền phù 448,2g (1,38mol) hợp chất từ Ví dụ 9 trong 1059ml DMF. Gia nhiệt hỗn hợp đến 85°C và thêm nhỏ giọt 212ml (1,52mol) triethylamin vào ở nhiệt độ này. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt 1751g dung dịch DMF từ Ví dụ 10 vào trong 20 phút và rửa bằng 490ml DMF, và khuấy hỗn hợp ở 100°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm nhỏ giọt 656ml nước vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C và khuấy trong 1 giờ nữa. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa hai lần, mỗi lần bằng dung dịch chứa 1443g nước và 236g metanol, và sau đó rửa bằng 586ml metanol, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 522,2g (82,5% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 5,84 (s, 2 H) 7,14 - 7,28 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,95 (br, s, 2 H) 8,02 (dd, 2 H) 8,50 (br, s, 2 H) 8,70 - 8,73 (m, 1 H) 9,02 - 9,06 (m, 1 H) ppm.

Phương pháp B:

Tạo huyền phù 30,0g (92,7mmol) hợp chất từ Ví dụ 9 trong 72ml DMF. Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C và thêm nhỏ giọt hỗn hợp gồm 14,2ml (101,9mmol) triethylamin và 150g dung dịch DMF từ Ví dụ 10 ở nhiệt độ này trong 30 phút. 30ml DMF được sử dụng để rửa nó và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 20 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 95° đến 90°C, thêm nhỏ giọt 24ml

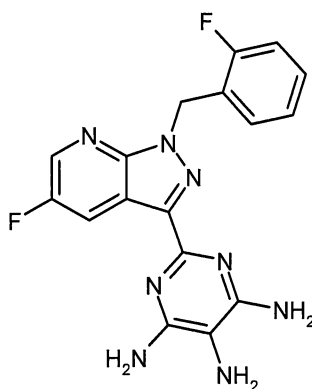
nước vào trong 10 phút, sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 1,5 giờ và khuấy trong 1 giờ. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa bằng dung dịch chứa 60g nước và 60g dimethylformamit, rửa hai lần, mỗi lần bằng dung dịch chứa 50g nước và 50g metanol, và sau đó bằng 40ml metanol, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 35,5g (83,7% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

#### Phương pháp C:

Tạo huyền phù 11,7g (36,0mmol) hợp chất từ Ví dụ 9 trong 15,6ml sulpholan. Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C và thêm nhỏ giọt hỗn hợp gồm 5,5ml (39,6mmol) triethylamin và 27,7g dung dịch sulpholan từ Ví dụ 10 Phương pháp B vào ở nhiệt độ này trong 35 phút. 2ml sulpholan được sử dụng để rửa nó và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 60°C, thêm nhỏ giọt 90ml isopropanol vào, sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 15 phút và khuấy trong 2,5 giờ. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa ba lần, mỗi lần bằng 50g nước và 24ml isopropanol, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 14,2g (85,9% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

#### Ví dụ 12

2-[5-flu-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,5,6-triamin



#### Phương pháp A:

Ban đầu, nạp 182,0g (0,39mol) hợp chất từ Ví dụ 11 vào 1,82 l DMF và sau đó thêm 4,2g paladi (5% trên cacbon, 50% hơi ẩm nước) vào. Quá trình hydro hóa được thực hiện ở 60°C và áp suất hydro 60bar ( $6 \cdot 10^3$  kPa) trong khi khuấy qua đêm. Lọc

hỗn hợp này qua đất tảo cát và rửa bằng 150ml DMF và sau đó bằng 150ml metanol, và cô đặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60° đến 70°C đến trọng lượng 425g cặn chưng cất. Gia nhiệt phần còn lại đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75° đến 80°C, thêm nhỏ giọt 300ml metanol ở nhiệt độ này và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó thêm nhỏ giọt 1290ml nước vào và khuấy hỗn hợp qua đêm. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa hai lần, mỗi lần bằng 500ml nước, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 159,7g hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm có hàm lượng 73,7% trọng lượng và 12,4% trọng lượng DMF (80,3% theo lý thuyết) và do đó, được sử dụng trong công đoạn tiếp theo. Theo cường độ nước rửa, hàm lượng DMF là nằm trong khoảng từ 10 đến 17% trọng lượng.

Phương pháp B:

Tạo huyền phù 25,0g chất rắn chứa DMF từ Phương pháp A trong 220ml nước và lọc bằng cách hút qua bộ lọc hút. Rửa chất rắn thu được bốn lần trên bộ lọc hút, mỗi lần bằng 100ml ở 95°C, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 21,2g hợp chất nêu ở đề mục này không chứa DMF.

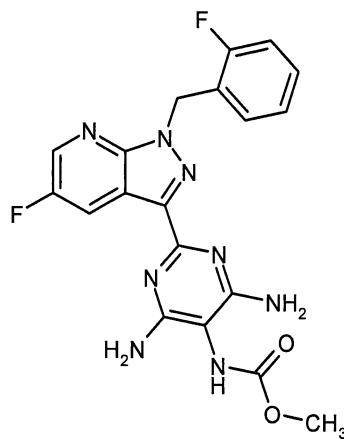
MS (ESIpos):  $m/z = 369 (M+H)^+$

Đối với mục đích phân tích, mẫu được tinh chế bằng cách lọc silicagel:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4,04$  (br, s, 2 H) 5,75 (s, 2 H) 5,86 (br, s, 4 H) 7,10 - 7,26 (m, 3 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,85 (dd, 1 H) ppm.

Ví dụ 13

Metyl {4,6-diamino-2-[5-flo-1-(2-flobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamate



#### Phương pháp A:

Gia nhiệt 4,0g (77,0% trọng lượng, 8,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 12 trong 37,9ml isopropanol đến 35°C và sau đó thêm nhỏ giọt 0,84ml (10,87mmol) metyl cloformat vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35° đến 40°C trong 20 giờ và gia nhiệt đến 50°C, và thêm 9,5ml metanol vào. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt 1,9ml triethylamin vào trong 0,5 giờ và rửa bằng 1,3ml metanol, và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 1 giờ. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa ba lần, mỗi lần bằng 8ml etanol, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 3,4g sản phẩm thô. Khuấy 3,0g sản phẩm thô trong 8ml DMSO trong 5 phút, thêm 13,0ml etyl axetat và 50mg cacbon hoạt tính vào và gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu (84°C) trong 15 phút. Lọc nóng huyền phù và rửa phần còn lại trên bộ lọc bằng 1,9ml etyl axetat<sup>1)</sup>. Gia nhiệt 60ml etyl axetat và 16ml etanol đến 60°C, và thêm nhỏ giọt phần lọc gom lại vào và khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Làm mát huyền phù đến nhiệt độ trong phòng trong 25 phút, khuấy trong 1,5 giờ nữa, làm mát tiếp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C và khuấy trong 1 giờ nữa. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa hai lần, mỗi lần bằng 6,4ml etyl axetat, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 2,2g (70,0% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (ESIpos):  $m/z = 427 (M+H)^+$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3,62$  (br s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (br s, 4H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,67 và 7,99 (2 br s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H) ppm.

1) Theo quy trình điều chế được mô tả, di-dimetyl sulphoxit solvat thu được tại điểm này và được mô tả đặc điểm trong các Bảng 2 và 4 theo sự phản xạ trong biểu đồ nhiễu xạ tia X và các dải trong quang phổ hồng ngoại.

Di-dimetyl sulphoxit solvat của hợp chất có công thức (I) có ưu điểm về khả năng lọc tốt hơn nhiều so với chất trong các giải pháp kỹ thuật đã biết. Hơn nữa, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) qua di-dimetyl sulphoxit solvat tạo ra hợp chất có công thức (I) với độ tinh khiết rất cao.

#### Phương pháp B:

Gia nhiệt 4,0g (10,8mmol) hợp chất từ Ví dụ 12 Phương pháp B trong 37,9ml isopropanol đến 35°C và sau đó thêm nhỏ giọt 1,1ml (14,1mmol) metyl cloformat vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35° đến 40°C trong 16,5 giờ và làm mát đến nhiệt độ trong phòng và thêm 2,1ml nước amoniac (28%) vào. Tiếp theo, thêm 4,2ml nước vào và khuấy hỗn hợp này trong 2,5 giờ. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa hai lần, mỗi lần bằng 5ml nước, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 4,4g sản phẩm thô.

#### Phương pháp C:

Gia nhiệt 4,0g (10,8mmol) hợp chất từ Ví dụ 12 Phương pháp B trong 37,9ml isopropanol đến 35°C và sau đó thêm nhỏ giọt 1,1ml (14,1mmol) metyl cloformat vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35° đến 40°C trong 16,5 giờ, và thêm 9,5ml metanol vào ở 50°C. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt 2,42ml triethylamin vào trong 20 phút và rửa bằng 1,3ml metanol, và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 1 giờ. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa ba lần, mỗi lần bằng 8ml metanol, làm khô bằng cách hút và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 4,3g sản phẩm thô.

#### Phương pháp D:

Khuấy 6,9g sản phẩm thô trong 18,4ml DMSO trong 5 phút, thêm 30,0ml etyl axetat và 115mg cacbon hoạt tính vào và gia nhiệt hỗn hợp ở hồi lưu (84°C) trong 15 phút. Lọc nóng huyền phù và rửa phần còn lại trên bộ lọc bằng 4,4ml etyl axetat. Gia nhiệt 138ml etyl axetat đến 50°C và thêm nhỏ giọt phần lọc gom lại vào và khuấy ở

nhệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 50°C trong 1 giờ. Làm mát huyền phù đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 5°C trong 1,5 giờ và khuấy trong 1 giờ nữa. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa hai lần, mỗi lần bằng 14,8ml etyl axetat và làm khô bằng cách hút trong 1 giờ. Thu được 6,4g di-dimetyl sulphoxit là sản phẩm ẩm ướt<sup>1)</sup>.

Phương pháp E:

Khuấy 2,0g di-dimetyl sulphoxit solvat ở nhiệt độ hồi lưu trong 40ml etyl axetat và 11,1ml etanol trong 17 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ nữa. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa bốn lần, mỗi lần bằng 1,4ml etyl axetat và làm khô trong tủ làm khô bằng chân không ở 50°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thu được 1,4g hợp chất nêu ở đề mục này có mặt ở dạng đa hình I.

Phương pháp F:

Khuấy 0,5g di-dimetyl sulphoxit solvat ở nhiệt độ hồi lưu trong 12,5ml dung môi trong 17 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ nữa. Lọc bỏ chất rắn bằng cách hút, rửa bằng 2ml dung môi và làm khô bằng cách hút trong 30 phút. Thu được 0,3g hợp chất nêu ở đề mục này có mặt ở dạng đa hình I.

Các dung môi sau đây được sử dụng:

- 1.) 9ml etyl axetat/3,5ml etanol/0,3ml nước
- 2.) 12,5ml isopropanol
- 3.) 12,5ml isopropanol/0,3ml nước
- 4.) 12,5ml metanol
- 5.) 12,5ml metanol/0,3ml nước
- 6.) 12,5ml nước axetonitril
- 7.) 12,5ml axeton
- 8.) 12,5ml tetrahydrofuran,
- 9.) 12,5ml metyl tert-butyl ete

Bảng 1 cho biết sự phản xạ của biểu đồ nhiễu xạ tia X. Bảng 3 thể hiện các dải của quang phổ hồng ngoại.

Hợp chất (I) ở dạng đa hình tinh thể I là đáng chú ý vì có độ ổn định cao hơn và cụ thể hơn là đối với thực tế rằng nó là ổn định trong quy trình micron hóa và do đó không có sự chuyển hóa và kết tinh lại nào xảy ra.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng các quy trình được mô tả trên đây. Thu được hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình tinh thể được đề cập đến sau đây như dạng đa hình I. Dạng đa hình I có điểm nóng chảy  $257^{\circ}\text{C}$  và biểu đồ nhiễu xạ tia X đặc trưng mô tả đặc điểm sự phản xạ ( $2\theta$ ) 5,9; 6,9; 16,2; 16,5; 24,1 và 24,7 và quang phổ hồng ngoại đặc trưng mô tả đặc điểm trị số cực đại của dải (theo  $\text{cm}^{-1}$ ) 1707, 1633, 1566, 1475, 1255 và 1223 (các Bảng 1 và 3, các Fig.1 và 5).

Ngạc nhiên là, bốn dạng đa hình khác, monohydrat, dihydrat, DMF/nước solvat và di-dimetyl sulphoxit solvat và cả solvat của axit triaxetic của hợp chất có công thức (I) đều được phát hiện. Hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình II nóng chảy ở nhiệt độ khoảng  $253^{\circ}\text{C}$ ; hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình III có điểm nóng chảy ở nhiệt độ khoảng  $127^{\circ}\text{C}$ . Dạng đa hình IV của hợp chất có công thức I nóng chảy ở nhiệt độ  $246^{\circ}\text{C}$ , trong khi dạng đa hình V có điểm nóng chảy là  $234^{\circ}\text{C}$ . Monohydrat chứa khoảng 4,1% nước, dihydrat chứa 7,8% nước, DMF/nước solvat chứa 13,6% dimetylformamit và 0,9% nước, di-DMSO solvat chứa 26,8% dimetyl sulphoxit và solvat của axit triaxetic chứa 29,7% axetat. Mỗi trong số các dạng tinh thể được kể đến có biểu đồ nhiễu xạ tia X đặc trưng và quang phổ hồng ngoại (các Bảng 2 và 3, các Fig. từ 1 đến 4, từ 6 đến 14).

Bảng 1: Kết quả đo nhiễu xạ tia x đối với các dạng đa hình từ I đến V

| Sự phản xạ                  |                              |                               |                              |                             |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Dạng đa hình I<br>[2 theta] | Dạng đa hình II<br>[2 theta] | Dạng đa hình III<br>[2 theta] | Dạng đa hình IV<br>[2 theta] | Dạng đa hình V<br>[2 theta] |
| 5,9                         | 4,9                          | 6,2                           | 6,2                          | 3,2                         |
| 6,9                         | 7,3                          | 6,8                           | 8,7                          | 5,1                         |
| 8,3                         | 9,7                          | 8,7                           | 12,4                         | 5,4                         |
| 10,4                        | 9,9                          | 9,8                           | 15,8                         | 6,4                         |
| 10,5                        | 10,8                         | 12,4                          | 18,1                         | 6,6                         |
| 11,3                        | 14,3                         | 15,8                          | 18,6                         | 10,2                        |
| 11,6                        | 14,9                         | 17,5                          | 19,2                         | 10,7                        |
| 11,9                        | 15,6                         | 18,1                          | 19,6                         | 11,8                        |
| 12,2                        | 16,5                         | 18,6                          | 20,2                         | 12,8                        |
| 14,5                        | 18,1                         | 19,1                          | 20,9                         | 13,2                        |
| 14,7                        | 18,3                         | 19,6                          | 21,8                         | 15,2                        |
| 15,1                        | 19,6                         | 20,1                          | 22,3                         | 15,5                        |
| 16,2                        | 21,0                         | 21,0                          | 23,1                         | 15,7                        |
| 16,5                        | 21,8                         | 21,9                          | 23,7                         | 16,3                        |
| 20,0                        | 22,4                         | 22,8                          | 24,2                         | 17,0                        |
| 21,9                        | 23,1                         | 23,7                          | 26,0                         | 17,7                        |
| 22,7                        | 23,7                         | 24,5                          | 26,5                         | 17,9                        |
| 23,5                        | 27,1                         | 25,3                          | 29,2                         | 19,6                        |
| 24,1                        | 28,1                         | 25,7                          | 31,3                         | 22,1                        |
| 24,7                        |                              | 26,8                          | 33,8                         | 22,8                        |
| 25,4                        |                              | 27,5                          |                              | 23,5                        |
| 25,7                        |                              | 28,2                          |                              | 24,4                        |
| 26,6                        |                              | 29,6                          |                              | 26,3                        |
| 28,0                        |                              | 30,9                          |                              | 27,9                        |
| 30,2                        |                              | 31,3                          |                              | 28,3                        |
|                             |                              | 31,6                          |                              | 29,3                        |

|  |  |      |  |      |
|--|--|------|--|------|
|  |  | 32,8 |  | 30,3 |
|  |  | 33,8 |  |      |
|  |  | 34,6 |  |      |

Bảng 2: Kết quả đo nhiễu xạ tia X đối với dạng đa hình hydrat và solvat

| Sự phản xạ              |                       |                                 |                                |                                        |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| Monohydrat<br>[2 theta] | Dihydrat<br>[2 theta] | DMF/nước<br>solvat<br>[2 theta] | di-DMSO<br>solvat<br>[2 theta] | Solvat của<br>axit axetic<br>[2 theta] |
| 6,0                     | 5,9                   | 8,2                             | 6,9                            | 5,3                                    |
| 8,5                     | 7,9                   | 9,2                             | 11,0                           | 7,2                                    |
| 9,6                     | 8,7                   | 9,7                             | 12,0                           | 9,3                                    |
| 12,1                    | 9,0                   | 11,9                            | 13,8                           | 10,0                                   |
| 13,6                    | 11,8                  | 12,5                            | 14,1                           | 10,7                                   |
| 15,5                    | 13,7                  | 12,7                            | 15,7                           | 11,0                                   |
| 17,3                    | 14,7                  | 13,3                            | 16,1                           | 11,6                                   |
| 18,2                    | 15,8                  | 14,1                            | 16,2                           | 11,9                                   |
| 19,3                    | 16,4                  | 15,6                            | 16,6                           | 12,5                                   |
| 19,7                    | 18,1                  | 16,0                            | 17,1                           | 14,1                                   |
| 20,2                    | 19,3                  | 16,5                            | 17,7                           | 14,4                                   |
| 20,9                    | 19,8                  | 16,8                            | 17,8                           | 14,8                                   |
| 21,5                    | 20,6                  | 17,6                            | 18,8                           | 16,6                                   |
| 22,2                    | 21,7                  | 18,3                            | 19,9                           | 18,0                                   |
| 23,5                    | 21,7                  | 19,3                            | 20,3                           | 18,8                                   |
| 24,1                    | 22,5                  | 19,4                            | 20,7                           | 19,2                                   |
| 25,7                    | 22,7                  | 19,6                            | 21,3                           | 19,4                                   |
| 26,8                    | 22,9                  | 19,8                            | 21,7                           | 19,6                                   |
| 27,5                    | 23,4                  | 20,0                            | 21,9                           | 19,7                                   |
| 29,4                    | 23,7                  | 20,5                            | 22,4                           | 20,1                                   |
| 30,8                    | 24,9                  | 20,6                            | 22,8                           | 20,4                                   |

21309

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| 32,2 | 25,5 | 20,7 | 23,6 | 21,0 |
|      | 26,0 | 21,0 | 24,1 | 21,6 |
|      | 26,8 | 21,8 | 24,4 | 22,9 |
|      | 27,1 | 22,2 | 25,2 | 23,5 |
|      | 27,8 | 22,4 | 25,5 | 24,1 |
|      | 28,9 | 22,8 | 25,9 | 24,4 |
|      | 30,7 | 23,1 | 26,6 | 24,8 |
|      | 31,3 | 23,6 | 26,9 | 25,5 |
|      | 32,0 | 23,9 | 28,9 | 26,5 |
|      |      | 24,8 | 29,9 | 26,8 |
|      |      | 25,2 | 30,9 | 27,7 |
|      |      | 25,6 | 33,2 | 31,5 |
|      |      | 25,8 | 33,4 |      |
|      |      | 26,1 | 33,9 |      |
|      |      | 26,7 |      |      |
|      |      | 26,8 |      |      |
|      |      | 27,2 |      |      |
|      |      | 27,6 |      |      |
|      |      | 28,1 |      |      |
|      |      | 28,4 |      |      |
|      |      | 28,6 |      |      |
|      |      | 29,4 |      |      |
|      |      | 29,7 |      |      |
|      |      | 30,3 |      |      |
|      |      | 30,6 |      |      |
|      |      | 31,4 |      |      |
|      |      | 31,5 |      |      |
|      |      | 31,7 |      |      |
|      |      | 32,1 |      |      |
|      |      | 32,4 |      |      |

|  |  |      |  |  |
|--|--|------|--|--|
|  |  | 32,6 |  |  |
|  |  | 32,7 |  |  |
|  |  | 34,1 |  |  |
|  |  | 34,3 |  |  |
|  |  | 34,7 |  |  |
|  |  | 35,6 |  |  |
|  |  | 35,9 |  |  |
|  |  | 36,6 |  |  |

Bảng 3: Quang phổ hồng ngoại của các Dạng đa hình từ I đến V

| Trị số cực đại của dải                   |                                           |                                            |                                           |                                          |
|------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| Dạng đa hình<br>I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | Dạng đa hình<br>II<br>[cm <sup>-1</sup> ] | Dạng đa hình<br>III<br>[cm <sup>-1</sup> ] | Dạng đa hình<br>IV<br>[cm <sup>-1</sup> ] | Dạng đa hình<br>V<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 690                                      | 691                                       | 697                                        | 698                                       | 691                                      |
| 744                                      | 752                                       | 744                                        | 752                                       | 745                                      |
| 761                                      | 771                                       | 753                                        | 773                                       | 759                                      |
| 774                                      | 779                                       | 773                                        | 809                                       | 773                                      |
| 810                                      | 810                                       | 808                                        | 833                                       | 809                                      |
| 845                                      | 848                                       | 835                                        | 873                                       | 847                                      |
| 872                                      | 871                                       | 873                                        | 911                                       | 873                                      |
| 899                                      | 903                                       | 913                                        | 936                                       | 896                                      |
| 960                                      | 933                                       | 935                                        | 955                                       | 912                                      |
| 1059                                     | 958                                       | 954                                        | 1058                                      | 933                                      |
| 1072                                     | 1031                                      | 1034                                       | 1077                                      | 961                                      |
| 1112                                     | 1067                                      | 1059                                       | 1104                                      | 1033                                     |
| 1157                                     | 1082                                      | 1075                                       | 1161                                      | 1057                                     |
| 1208                                     | 1111                                      | 1103                                       | 1207                                      | 1083                                     |
| 1223                                     | 1202                                      | 1161                                       | 1225                                      | 1112                                     |
| 1255                                     | 1223                                      | 1206                                       | 1237                                      | 1152                                     |

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| 1305 | 1249 |      | 1256 | 1207 |
| 1319 | 1264 | 1237 | 1277 | 1224 |
| 1353 | 1305 | 1253 | 1317 | 1255 |
| 1370 | 1349 | 1278 | 1356 | 1305 |
| 1435 | 1368 | 1319 | 1370 | 1318 |
| 1475 | 1436 | 1355 | 1425 | 1351 |
| 1566 | 1456 | 1370 | 1457 | 1371 |
| 1620 | 1480 | 1424 | 1472 | 1436 |
| 1633 | 1566 | 1437 | 1490 | 1478 |
| 1707 | 1620 | 1458 | 1496 | 1567 |
| 2956 | 1704 | 1476 | 1573 | 1628 |
| 3130 | 2953 | 1489 | 1585 | 1707 |
| 3277 | 3132 | 1570 | 1618 | 2956 |
| 3332 | 3278 | 1587 | 1691 | 3143 |
| 3385 | 3361 | 1619 | 3208 | 3277 |
| 3490 | 3488 | 1695 | 3290 | 3319 |
|      | 3503 | 3203 | 3376 | 3452 |
|      |      | 3315 | 3482 | 3492 |
|      |      | 3379 |      |      |
|      |      | 3479 |      |      |

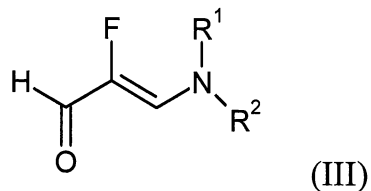
Bảng 4: Quang phổ hồng ngoại của hydrat và solvat

| Trị số cực đại của dải            |                                 |                                           |                                          |                                                  |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Monohydrat<br>[cm <sup>-1</sup> ] | Dihydrat<br>[cm <sup>-1</sup> ] | DMF/nước<br>solvat<br>[cm <sup>-1</sup> ] | di-DMSO<br>solvat<br>[cm <sup>-1</sup> ] | Solvat của<br>axit axetic<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 696                               | 745                             | 662                                       | 713                                      | 709                                              |
| 743                               | 752                             | 724                                       | 762                                      | 739                                              |
| 761                               | 760                             | 745                                       | 778                                      | 762                                              |
| 774                               | 774                             | 771                                       | 811                                      | 777                                              |

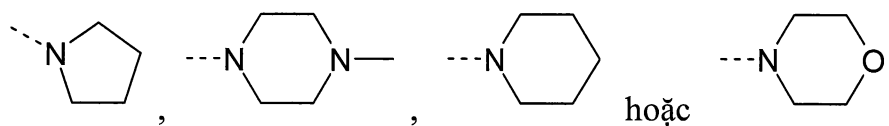
|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| 810  | 809  | 812  | 873  | 801  |
| 834  | 835  | 846  | 902  | 835  |
| 873  | 874  | 867  | 953  | 872  |
| 912  | 913  | 896  | 1017 | 918  |
| 953  | 937  | 932  | 1041 | 941  |
| 1066 | 955  | 965  | 1078 | 955  |
| 1079 | 1032 | 1054 | 1111 | 1059 |
| 1104 | 1061 | 1072 | 1164 | 1099 |
| 1160 | 1080 | 1096 | 1210 | 1113 |
| 1176 | 1105 | 1117 | 1234 | 1167 |
| 1205 | 1160 | 1160 | 1281 | 1236 |
| 1222 | 1174 | 1209 | 1321 | 1252 |
| 1236 | 1206 | 1243 | 1364 | 1357 |
| 1249 | 1224 | 1304 | 1432 | 1423 |
| 1278 | 1236 | 1356 | 1457 | 1456 |
| 1356 | 1259 | 1389 | 1481 | 1492 |
| 1370 | 1309 | 1434 | 1521 | 1577 |
| 1423 | 1356 | 1481 | 1569 | 1601 |
| 1456 | 1371 | 1561 | 1628 | 1643 |
| 1474 | 1422 | 1624 | 1720 | 1702 |
| 1491 | 1473 | 1654 | 3144 | 3342 |
| 1575 | 1497 | 1729 | 3288 |      |
| 1620 | 1575 | 3159 | 3423 |      |
| 1669 | 1622 | 3404 |      |      |
| 3294 | 1688 | 3498 |      |      |
| 3331 | 3195 |      |      |      |
| 3479 | 3304 |      |      |      |
|      | 3472 |      |      |      |
|      | 3676 |      |      |      |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

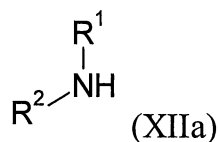
1. Quy trình điều chế hợp chất aldehyt có công thức (III):



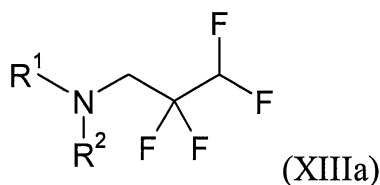
trong đó,  $\text{R}^1$  và  $\text{R}^2$  độc lập là metyl, etyl, isopropyl, phenyl hoặc, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, là



được đặc trưng ở chỗ, triflometansulphonic anhydrit được cho phản ứng với 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol không cần dung môi và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulphonat thu được được cho phản ứng với hợp chất có công thức (XIIa):

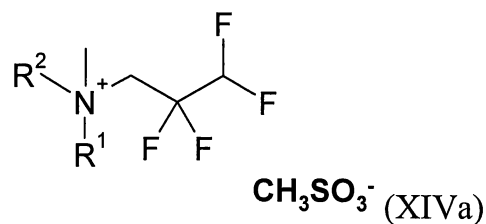


trong đó, mỗi  $\text{R}^1$  và  $\text{R}^2$  là như được xác định trên đây để thu được hợp chất có công thức (XIIIa):



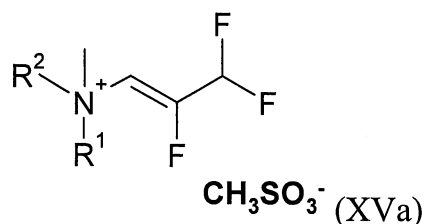
trong đó, mỗi  $\text{R}^1$  và  $\text{R}^2$  là như được xác định trên đây,

và với metyl metansulphonat để thu được hợp chất có công thức (XIVa):



trong đó,  $\text{R}^1$  và  $\text{R}^2$  là như được xác định trên đây,

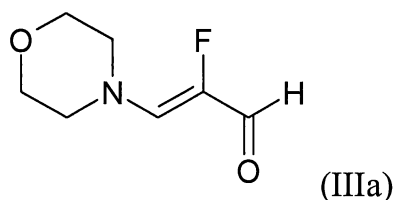
và với natri hydroxit để thu được hợp chất có công thức (XVa):



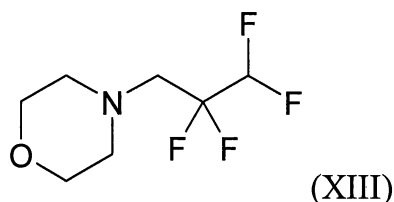
trong đó,  $\text{R}^1$  và  $\text{R}^2$  là như được xác định trên đây,

và cuối cùng, với hợp chất có công thức (XIIa) để thu được hợp chất có công thức (III).

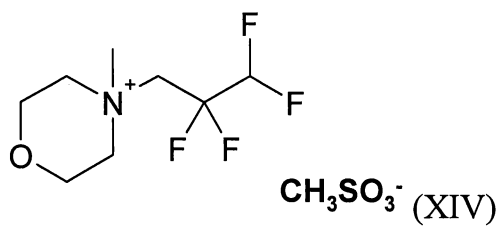
2. Quy trình theo điểm 1 để điều chế hợp chất có công thức (IIIa):



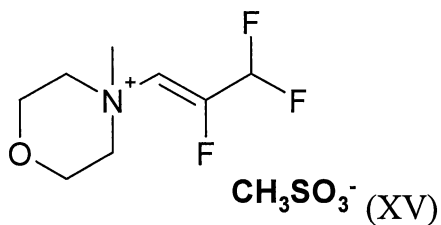
trong đó, triflometansulphonic anhydrit có công thức (X) được cho phản ứng với 2,2,3,3-tetraflo-1-propanol có công thức XI không cần dung môi và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulphonat thu được có công thức XII được cho phản ứng với morpholin để thu được hợp chất có công thức (XIII):



và với metyl metansulphonat để thu được hợp chất có công thức (XIV):

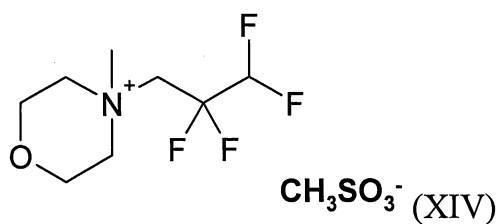


và với natri hydroxit để thu được hợp chất có công thức (XV):



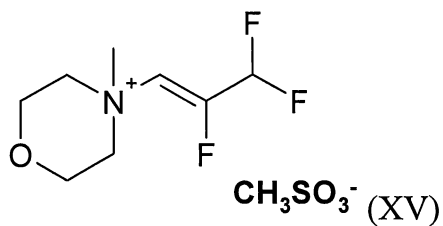
và cuối cùng với việc bổ sung morpholin để thu được hợp chất có công thức (IIIa).

3. Hợp chất có công thức (XIV):



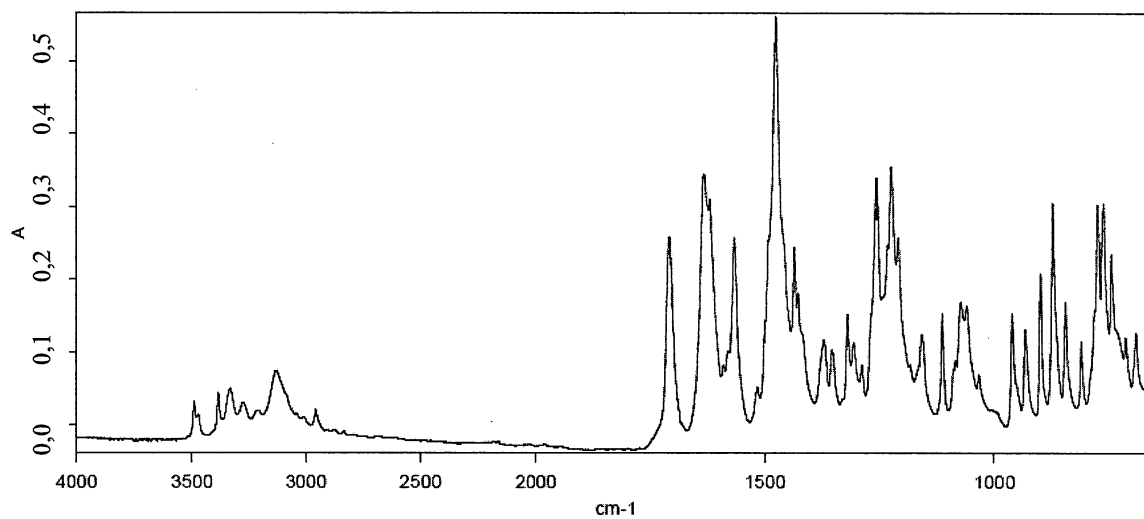
và muối, solvat và solvat của muối của nó.

4. Hợp chất có công thức (XV):

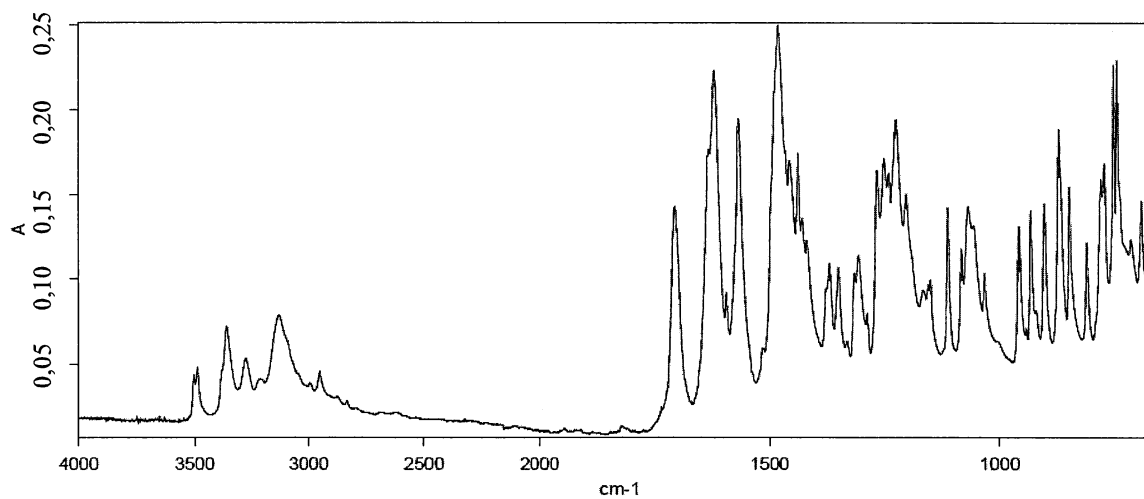


và muối, solvat và solvat của muối của nó.

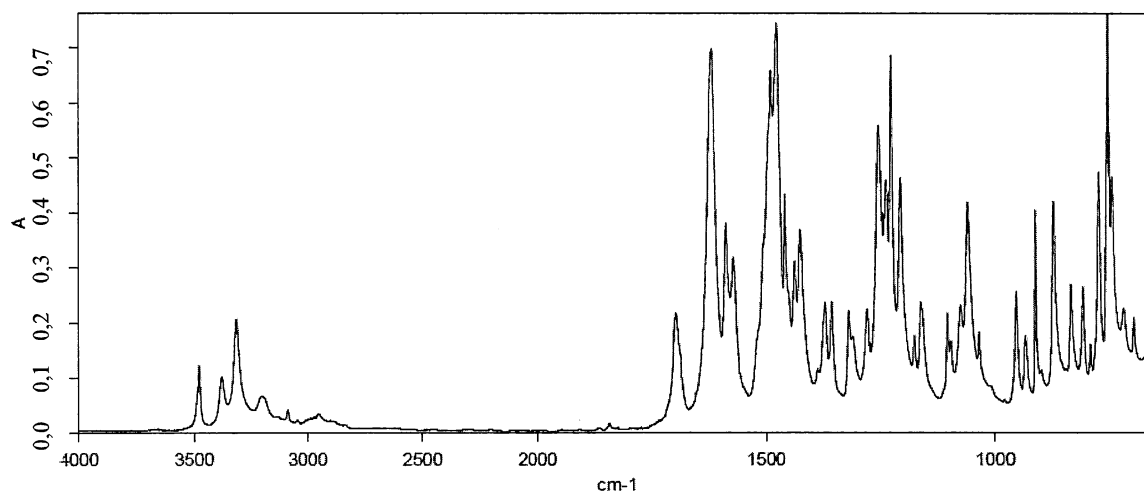
**Fig.1: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức I trong dạng đa hình I, II và III**



Dạng đa hình I

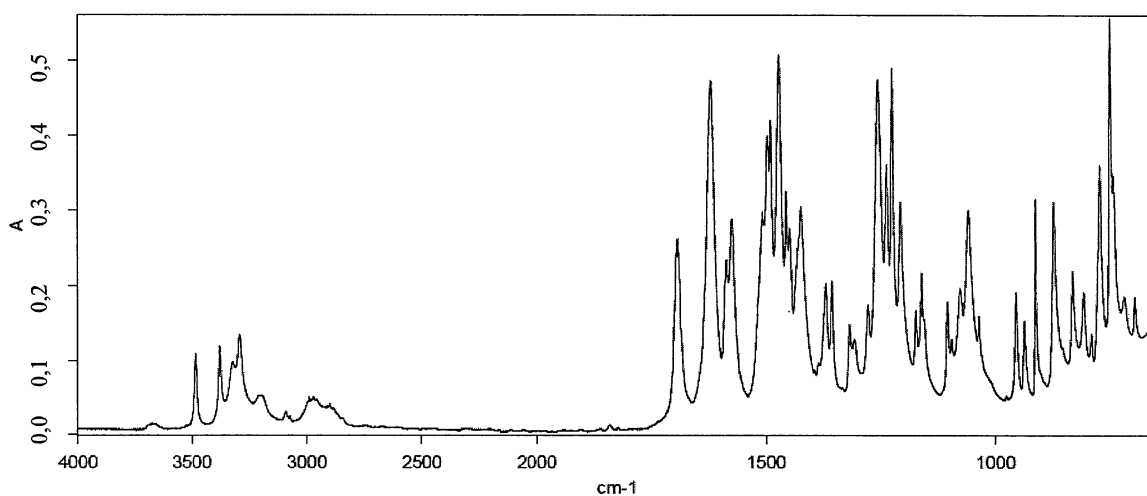


Dạng đa hình II

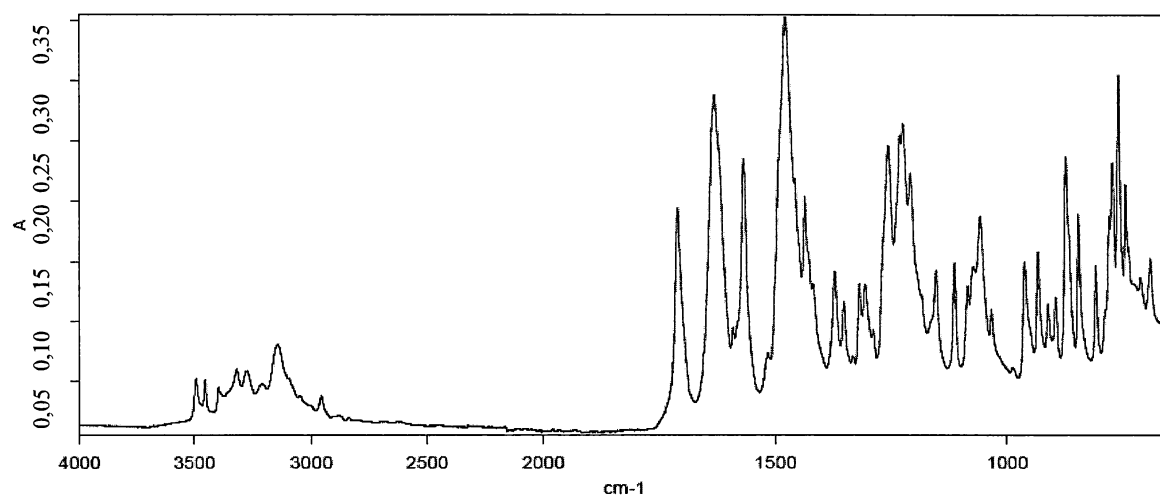


Dạng đa hình III

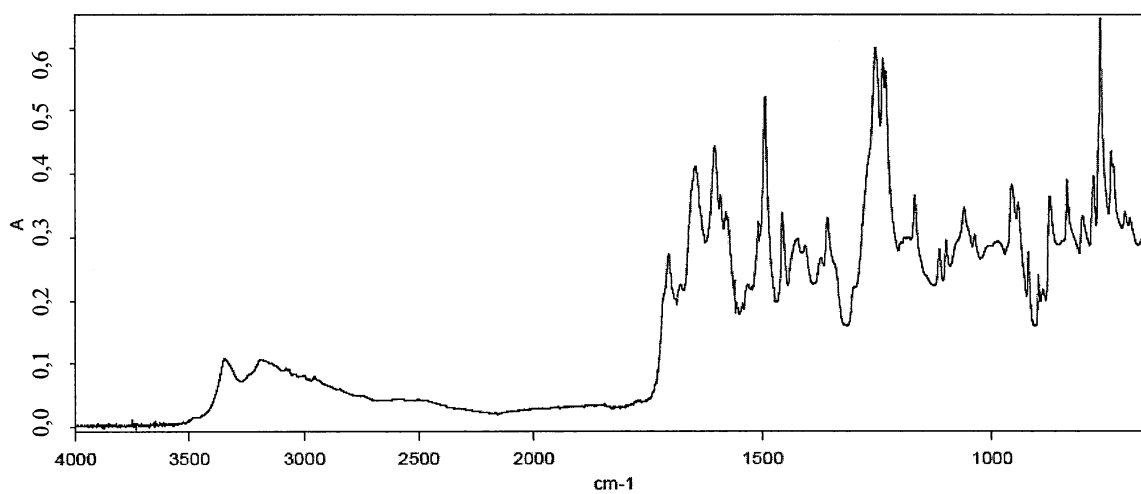
**Fig.2: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức I trong dạng đa hình IV, V và của solvat của axit triaxetic**



**Dạng đa hình IV**

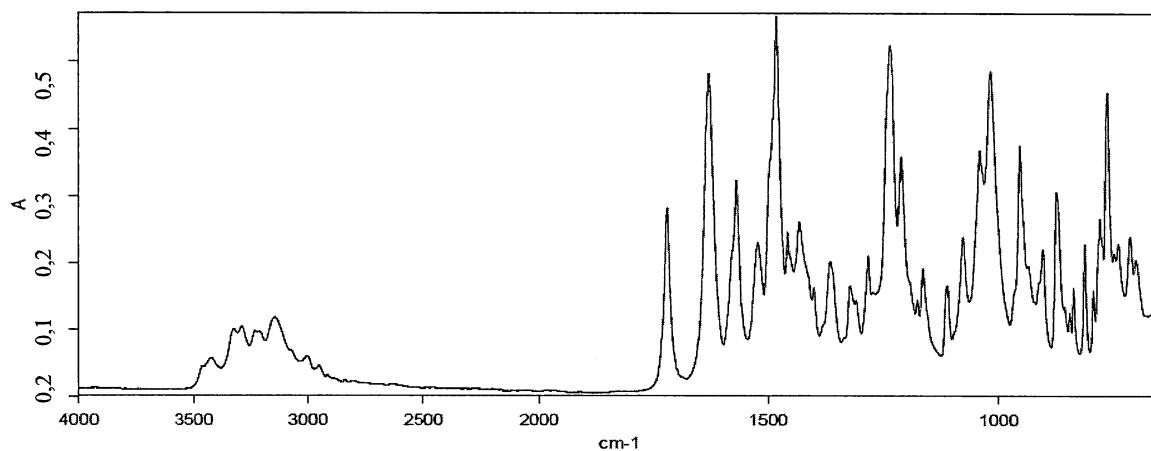


**Dạng đa hình V**

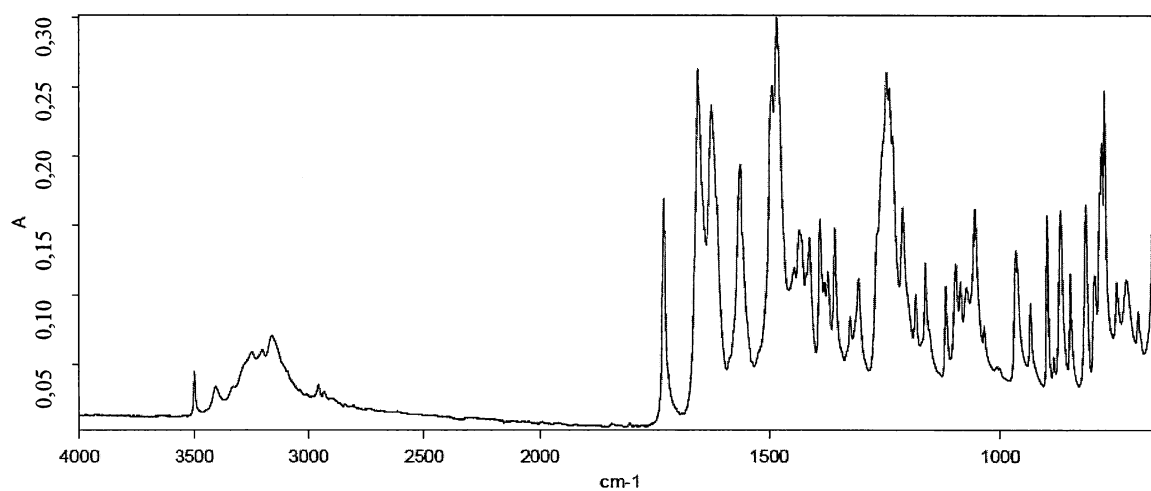


**Solvat của axit triaxetic**

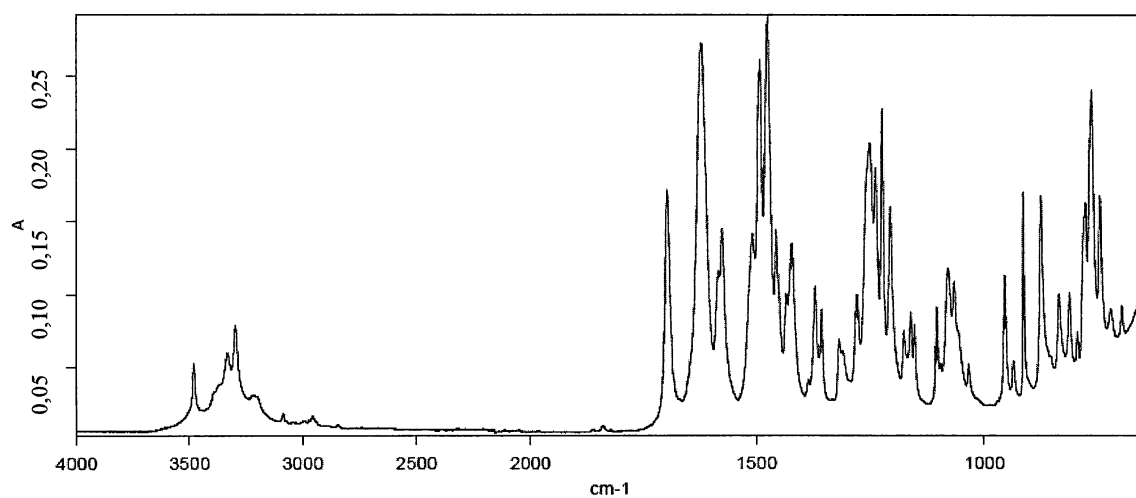
**Fig.3: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức I như di-DMSO solvat, DMF/nước solvat và monohydrat**



Di-DMSO solvat

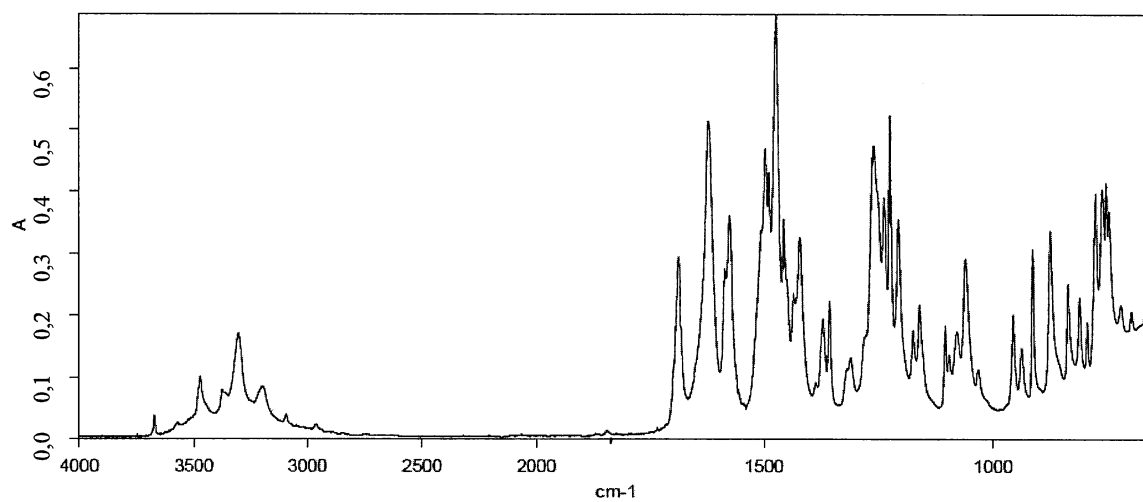


DMF/nước solvat



Monohydrat

**Fig.4: Quang phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức I như dihydrat**



Dihydrat

**Fig.5: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I trong dạng đa hình I**

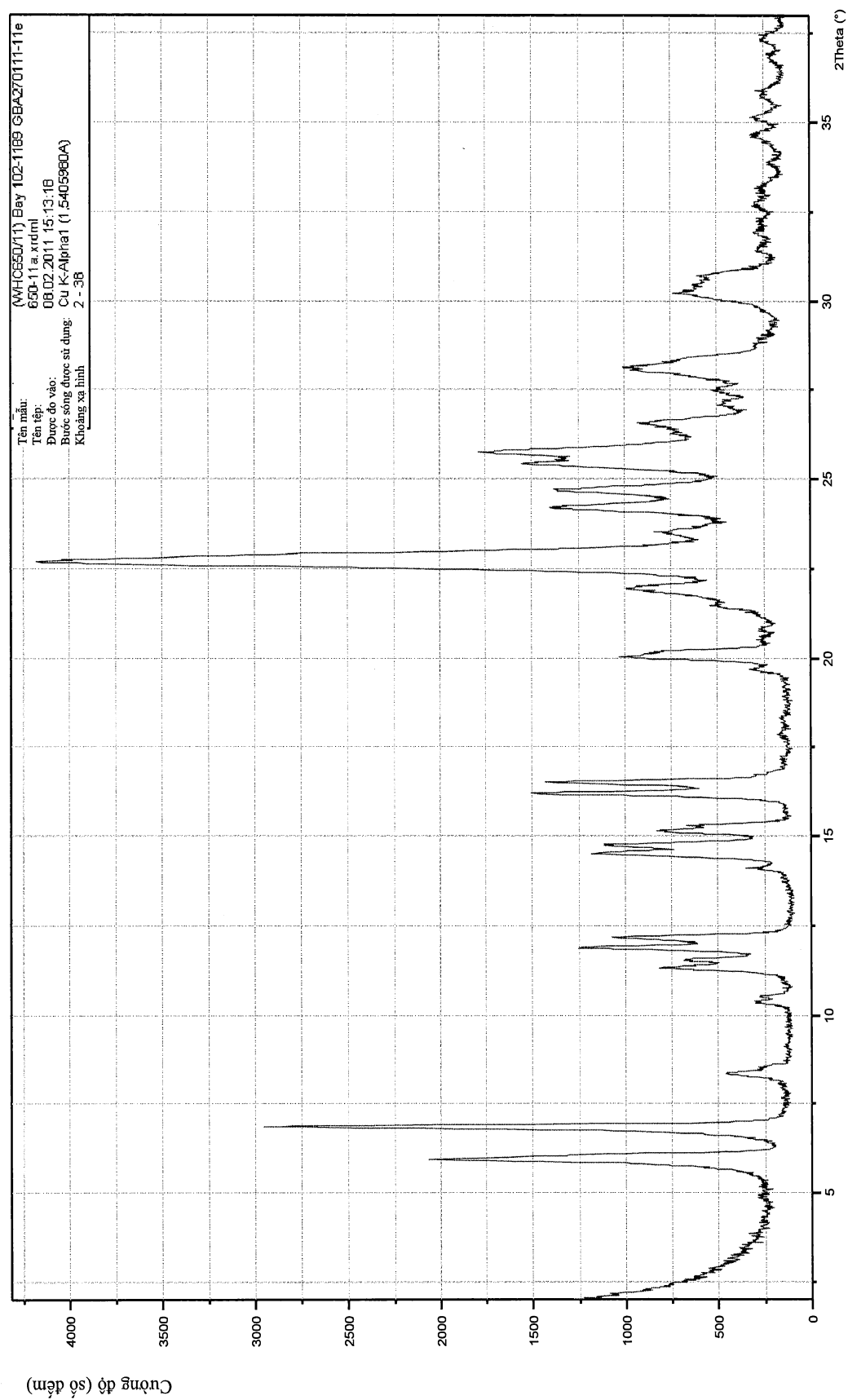


Fig.6: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I trong dạng đa hình II

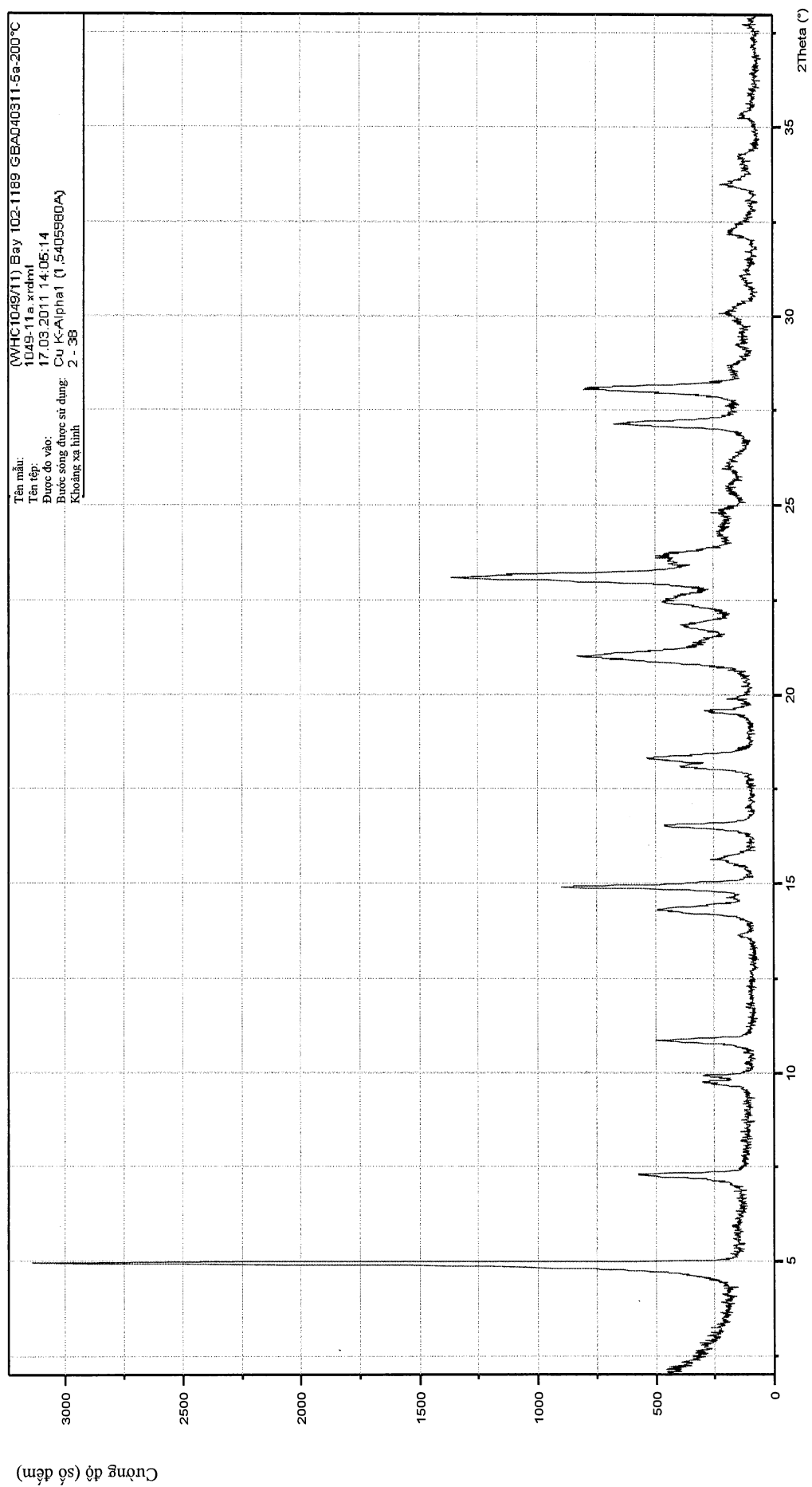
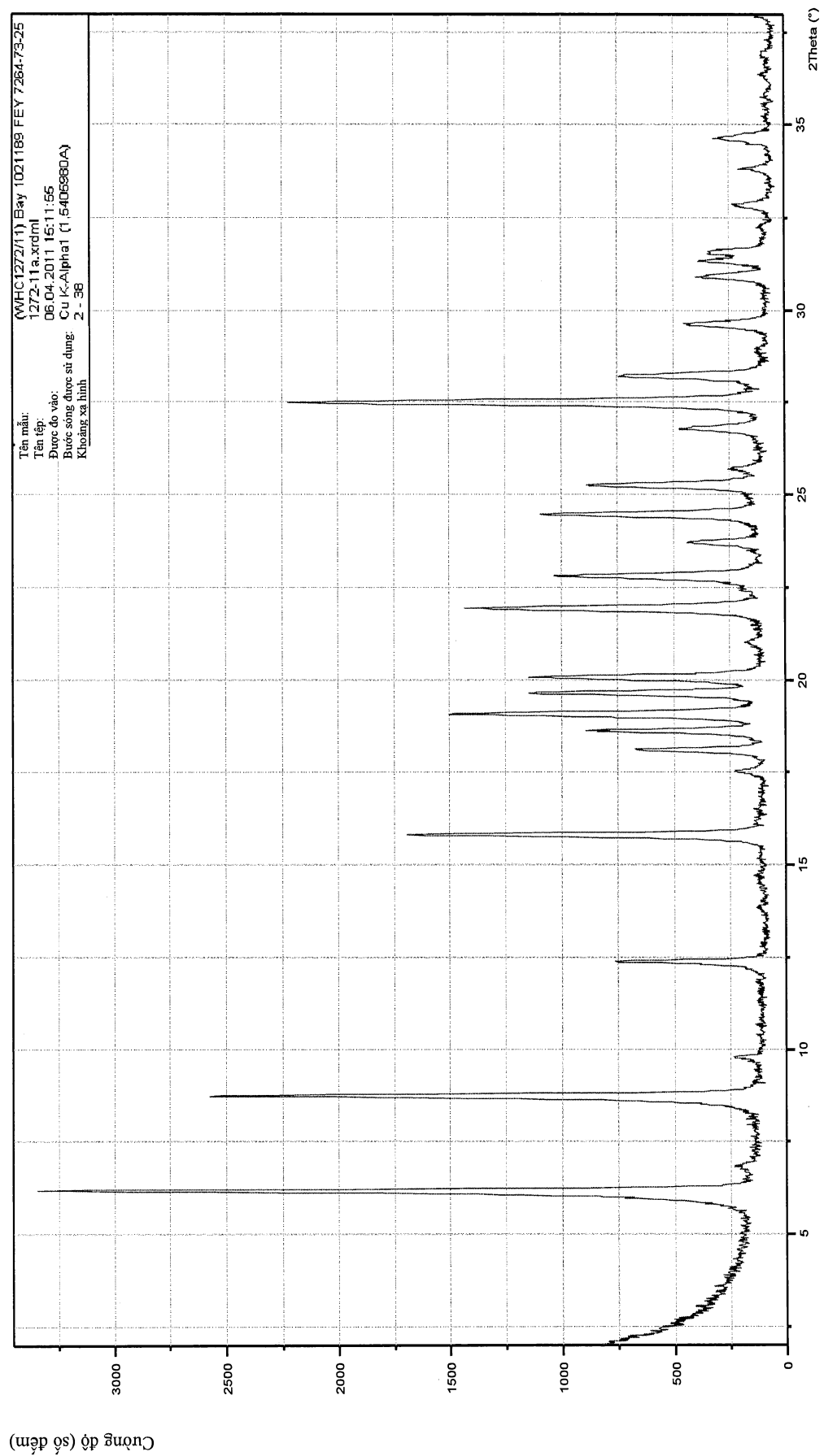


Fig.7: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I trong dạng đa hình III



**Fig.8: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I trong dạng đa hình IV**

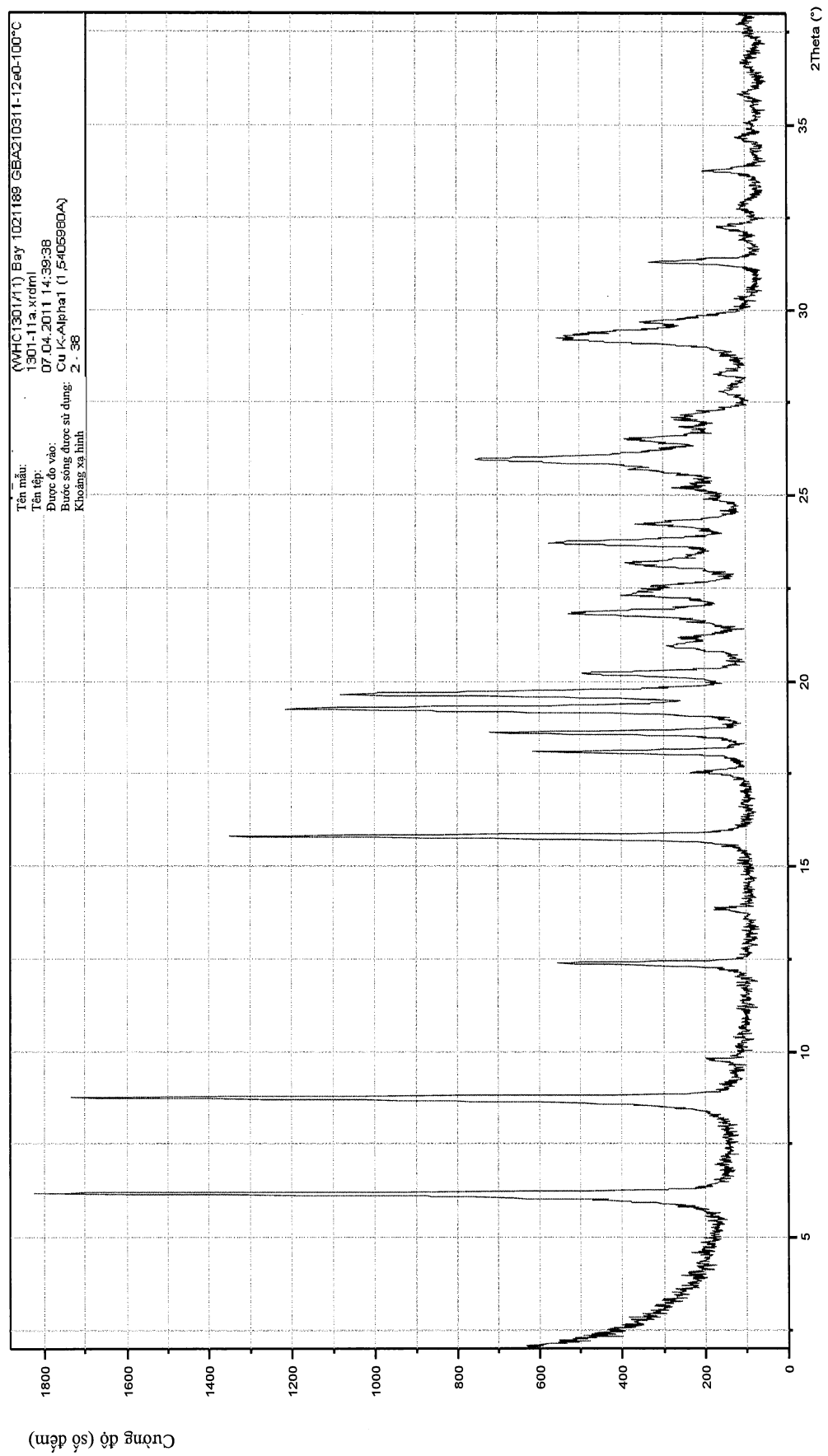


Fig.9: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I trong dạng đa hình V

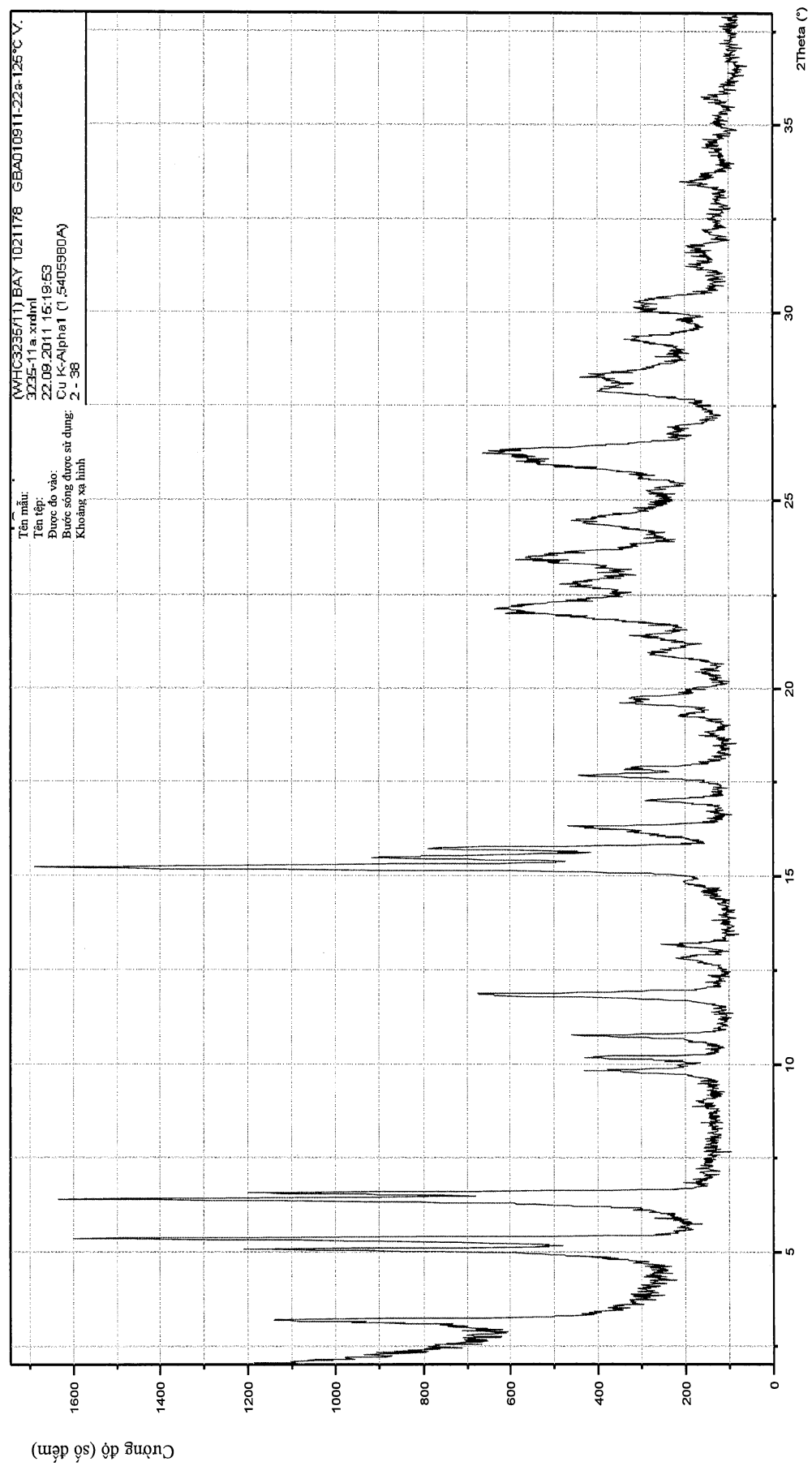


Fig.10: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I như solvat của axit triaxetic

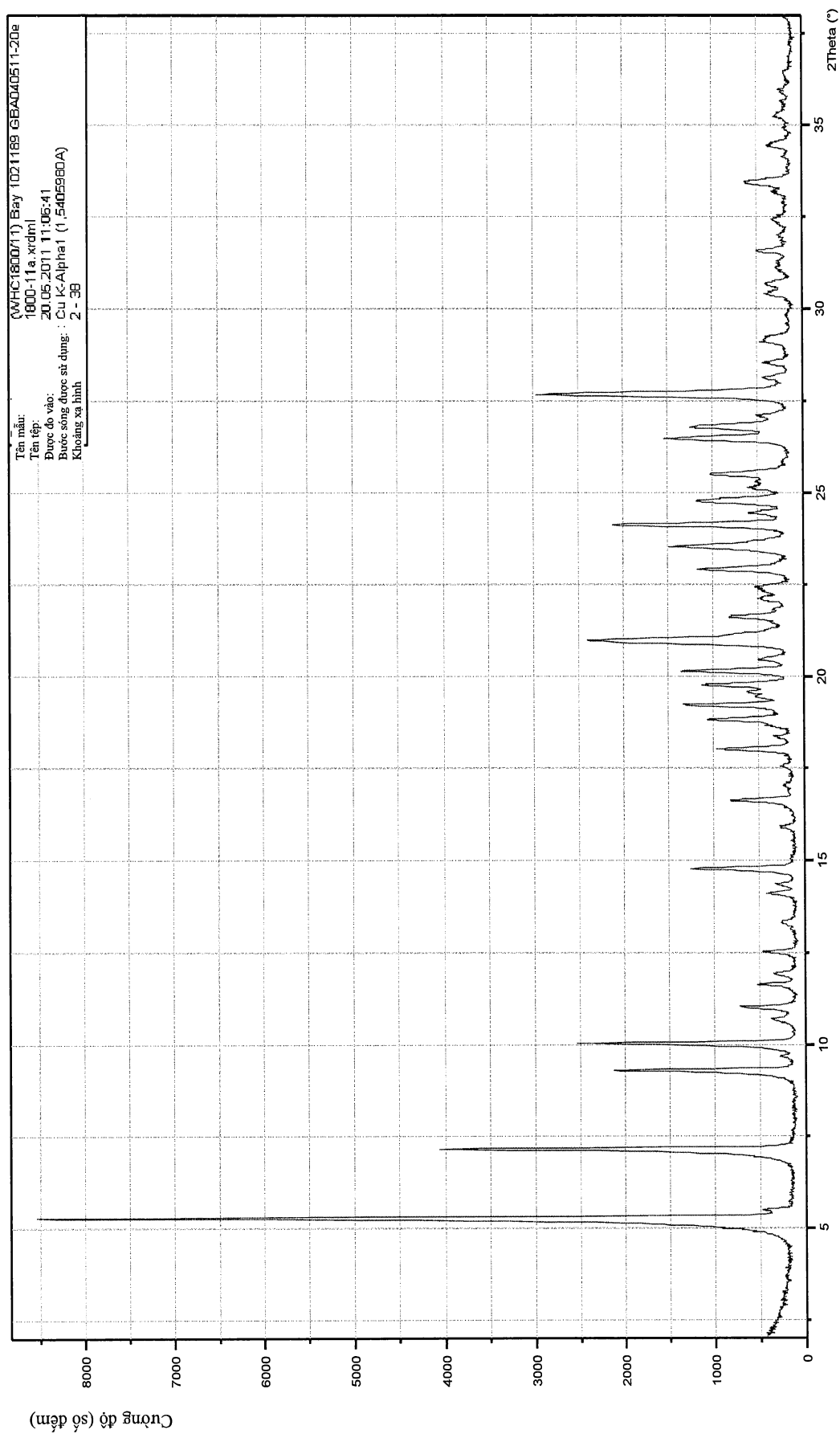


Fig.11: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I như di-DMSO solvat

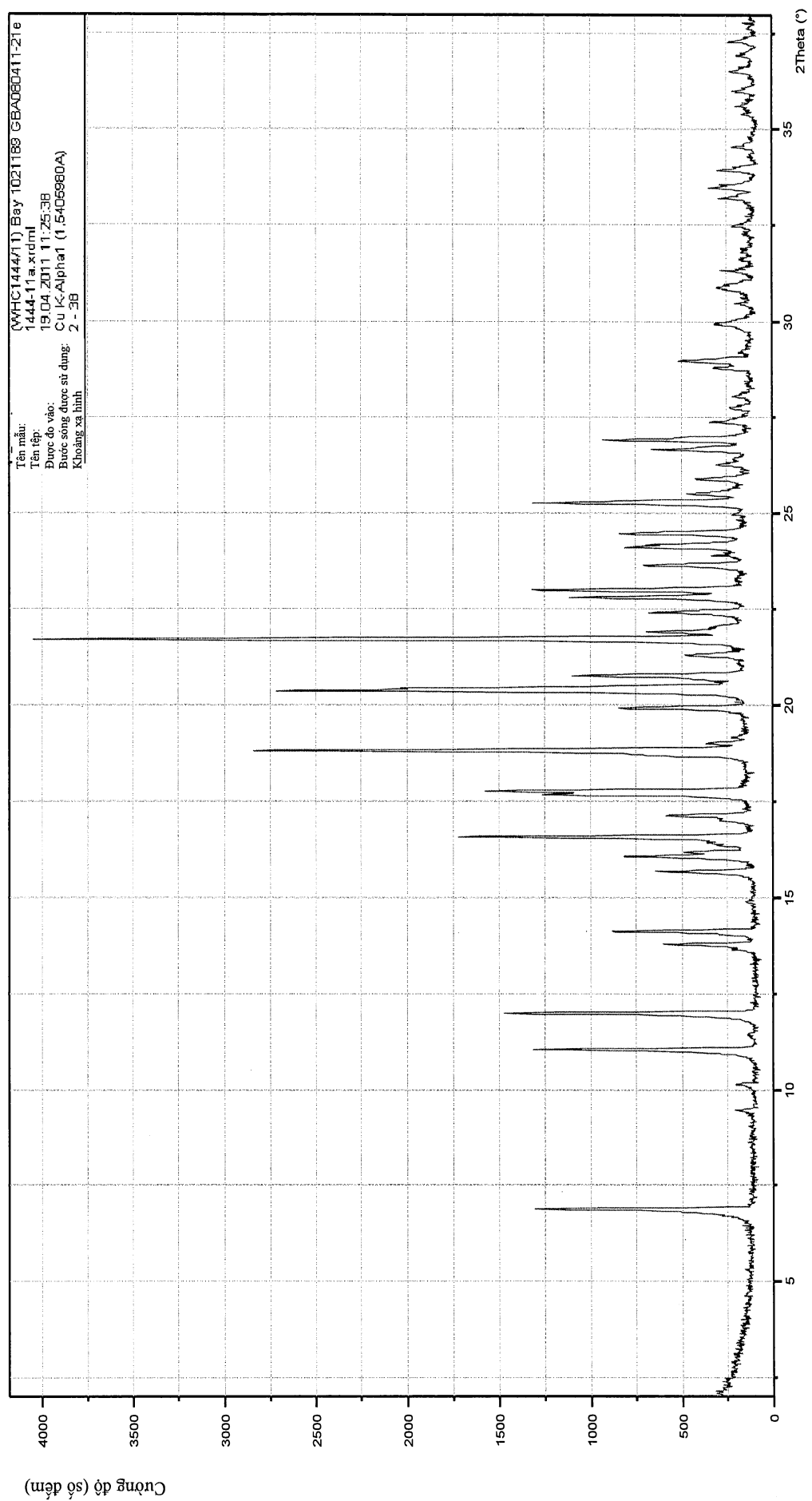


Fig.12: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I như DMF-nước solvat

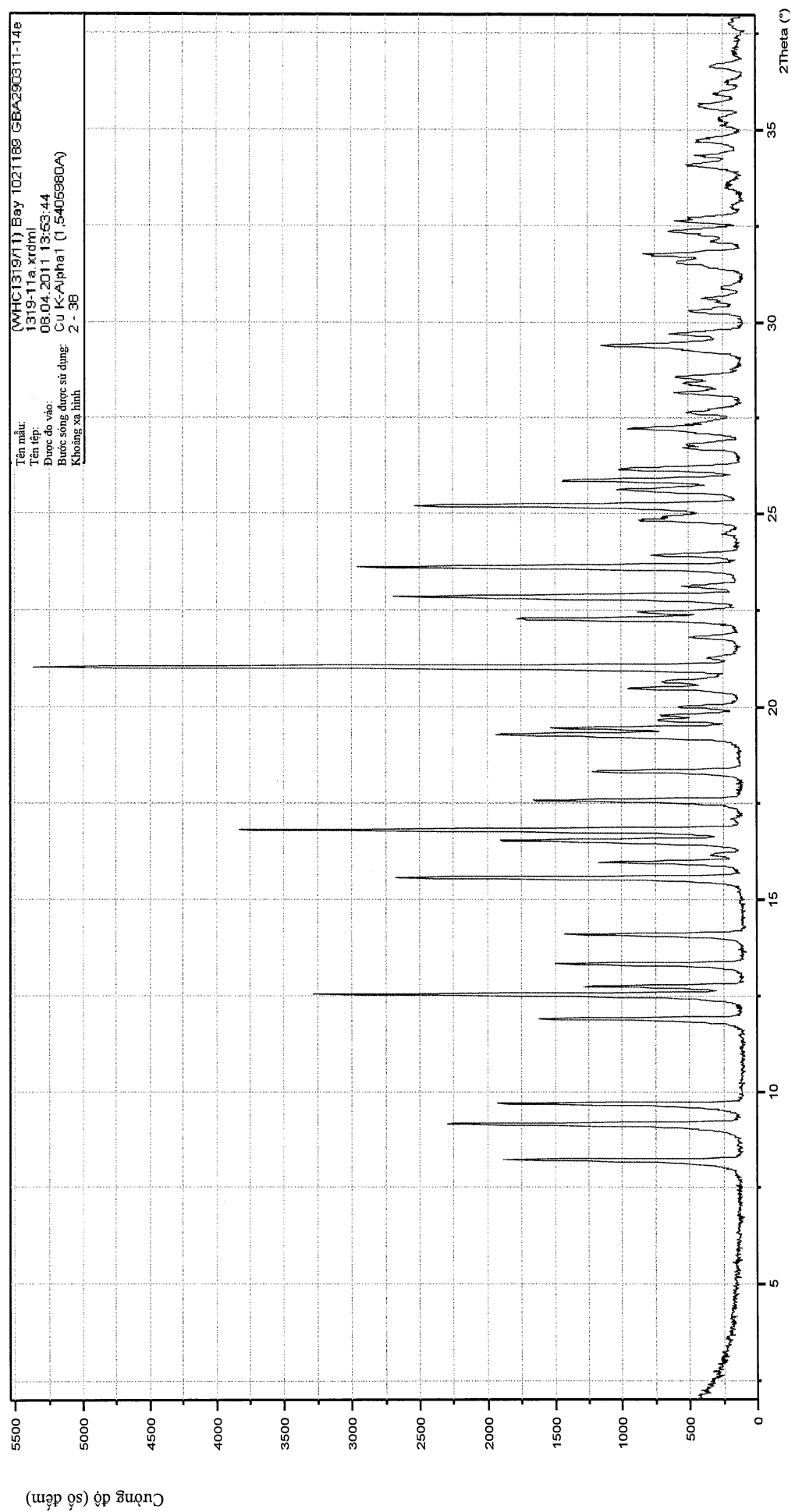


Fig.13: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I như monohydrat

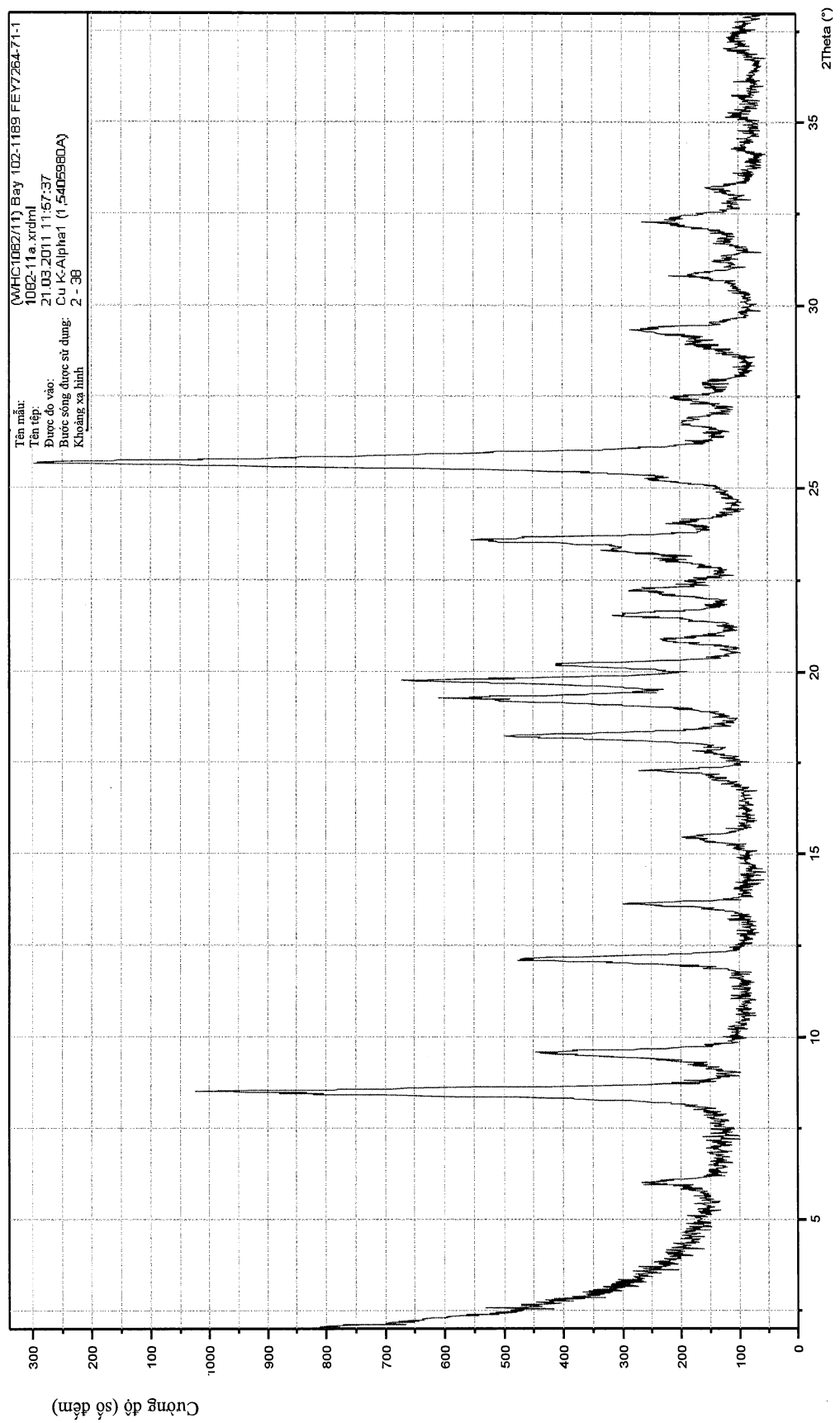


Fig.14: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I như dihydrat

