



(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) 
1-0021831

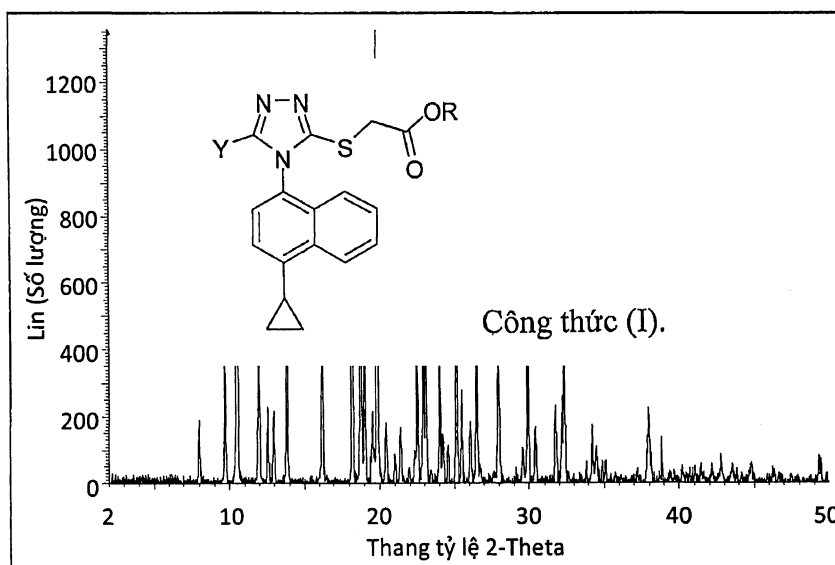
(51)⁷ **C07D 249/12, A61K 31/4196, A61P**
9/00, 29/00

(13) **B**

(21) 1-2015-00348 (22) 02.07.2013
(86) PCT/US2013/049135 02.07.2013 (87) WO2014/008295 09.01.2014
(30) 61/667,922 03.07.2012 US
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.05.2015 326
(73) ARDEA BIOSCIENCES, INC. (US)
9390 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121, United States of America
(72) GUNIC, Esmir (US), GALVIN, Gabriel (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **QUY TRÌNH, HỢP CHẤT TRUNG GIAN VÀ HỖN HỢP PHẢN ỨNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ AXIT 2-(5-BROMO-4-(4-XYCLOPROPYLNAPHTALEN-1-YL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO)AXETIC VÀ DẪN XUẤT CỦA NÓ**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)- 4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic, quy trình, hợp chất trung gian và hỗn hợp phản ứng để điều chế hợp chất này.**



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất axit 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic, quy trình, hợp chất trung gian và hỗn hợp phản ứng để điều chế hợp chất này.

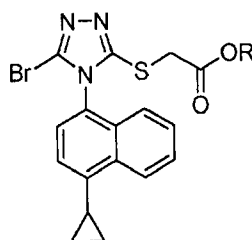
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit uric là kết quả của quá trình oxy hóa xanthin. Các rối loạn về chuyển hóa axit uric bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chứng tăng hồng cầu, dị sản tủy, bệnh gút, cơn gút tái phát, bệnh viêm khớp do gút, chứng tăng axit uric huyết, bệnh cao huyết áp, bệnh tim mạch, bệnh tim mạch vành, hội chứng Lesch-Nyhan, hội chứng Kelley-Seegmiller, bệnh thận, sỏi thận, suy thận, chứng viêm khớp, bệnh viêm khớp, sỏi tiết niệu, ngộ độc chì, chứng tăng năng tuyến cận giáp, bệnh vảy nến hoặc bệnh sáo.

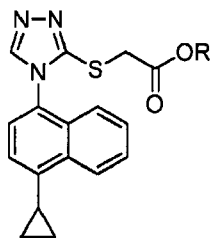
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các phương pháp tổng hợp hiệu quả thường cần thiết cho quá trình tổng hợp hợp chất hóa học trong các cơ sở sản xuất thử nghiệm quy mô lớn. Mục đích của sáng chế là đề xuất các quy trình và phương pháp tổng hợp khắc phục được một số hạn chế trong sản xuất và cho phép tổng hợp hợp chất với độ tinh khiết cao trong khi giảm bớt được chất thải và/hoặc các sản phẩm phụ và giảm bớt được việc sử dụng vật liệu ăn mòn. Các quy trình và phương pháp cải tiến để tổng hợp hợp chất có công thức (I) mô tả ở đây cho phép sản xuất trên quy mô rộng, phù hợp với hướng dẫn về thực hành sản xuất tốt (GMP).

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (III):



bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II):

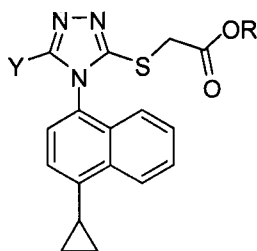


công thức (II)

trong đó R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl, hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl;

tiếp xúc với N-bromosuxinimit (NBS) và dung môi.

Sáng chế mô tả quy trình và phương pháp xác định có thể mở rộng được quy mô trong tổng hợp hợp chất có công thức (I):



công thức (I);

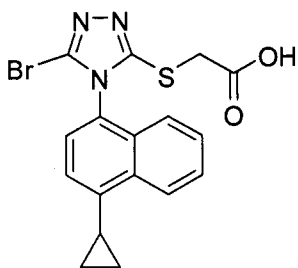
trong đó:

R là H, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl, -C₃-C₁₀ xycloalkenyl hoặc R là ion đối; và

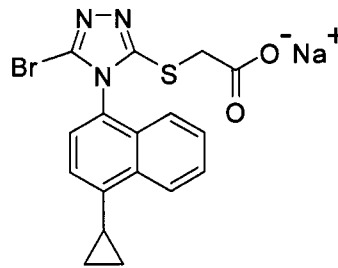
Y là H, OH, NH₂, F, Cl, Br hoặc I.

Hợp chất có công thức (I) bộc lộ trong bản mô tả này hữu dụng trong điều trị các rối loạn về chuyển hóa axit uric.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình (Quy trình 1) để điều chế:

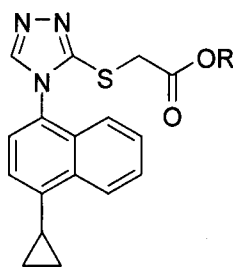


(Hợp chất 1) hoặc



(Hợp chất 4)

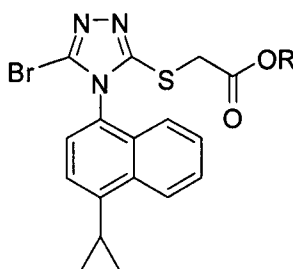
bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) hoặc muối của hợp chất này,



Công thức (II);

trong đó R là $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl hoặc $-C_3-C_{10}$ xycloalkenyl,

tiếp xúc với N-bromosuxinimit (NBS) và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



Công thức (III).

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, R là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, terpenyl, bornyl, alyl, linalyl hoặc geranyl.

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, R là metyl hoặc etyl. Theo một số phương án cụ thể về quy trình mô tả trên đây, R là metyl.

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian ít nhất là 12 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 32°C .

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, thử nghiệm phân tích hỗn hợp phản ứng thể hiện $\leq 1,5\%$ diện tích của hợp chất có công thức (II) theo phương pháp HPLC.

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, thử nghiệm phân tích hỗn hợp phản ứng thể hiện $\leq 0,2\%$ diện tích của hợp chất có công thức (II) theo phương pháp HPLC.

Theo một phương án về quy trình mô tả trên đây, quy trình còn bao gồm bước:

(i) cho hợp chất có công thức (III) tiếp xúc với dung dịch natri hydroxit để tạo ra hợp chất 4; và

(ii) tùy ý cho hợp chất 4 tiếp xúc với axit để tạo ra hợp chất 1.

Theo phương án khác về quy trình mô tả trên đây, bước (i) còn bao gồm bước tùy ý kết tinh hợp chất 4 từ dung dịch nước natri hydroxit.

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, quy trình còn bao gồm thêm bước:

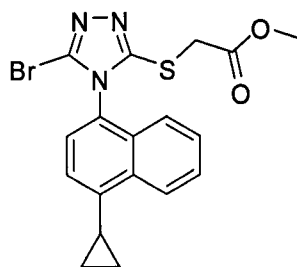
(a) hòa tan hợp chất 4 trong nước và bổ sung ethyl axetat vào hỗn hợp;

(b) cho hỗn hợp hai pha của bước (a) tiếp xúc với axit và tách pha hữu cơ để tạo ra hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, axit ở bước (b) là axit clohydric, axit bromhydric, axit axetic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric. Theo một số phương án cụ thể, axit ở bước (b) là axit bromhydric.

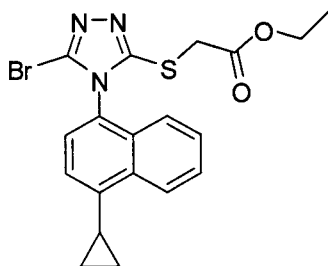
Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, quy trình còn bao gồm bước kết tinh lại hợp chất 1 từ ethyl axetat. Theo phương án này, quy trình còn bao gồm bước tùy ý bổ sung n-heptan vào hỗn hợp.

Sáng chế mô tả hợp chất 3, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây và có công thức:



(Hợp chất 3).

Sáng chế mô tả hợp chất 3-A, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây và có công thức:



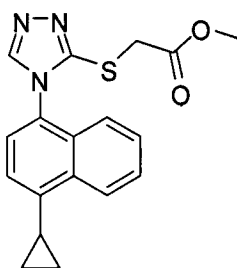
(Hợp chất 3-A).

Sáng chế mô tả hợp chất 4, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây. Trong một số trường hợp, hợp chất 4 là hợp chất dạng đa hình tinh thể đặc trưng bởi các đỉnh

tại 4,90, 9,83 và 25,29°20±0,1°20. Trong một số trường hợp, hợp chất 4 là hợp chất dạng đa hình tinh thể A.

Sáng chế mô tả hợp chất 1, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây.

Sáng chế mô tả hợp chất 1 không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 2 tính theo diện tích trên thử nghiệm phân tích HPLC



(Hợp chất 2).

Trong một trường hợp, hợp chất 1 không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 2 thu được bằng các quy trình mô tả trên đây.

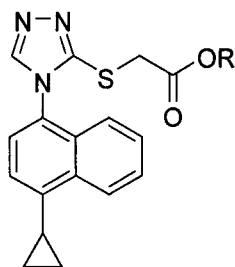
Trong một trường hợp, sáng chế mô tả hợp chất 1, không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 3 tính theo diện tích trên thử nghiệm phân tích HPLC.

Trong một trường hợp, hợp chất 1 không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 3 thu được bằng các quy trình mô tả trên đây.

Trong trường hợp khác, sáng chế mô tả hợp chất 1, không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 2 và không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 3 tính theo diện tích trên thử nghiệm phân tích HPLC.

Trong một số trường hợp, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể được đặc trưng bởi các đỉnh tại 10,32, 18,84 và 20,75°20±0,1°20. Trong một số trường hợp, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể 1. Trong trường hợp khác, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể được đặc trưng bởi các đỉnh tại 10,46, 18,76 và 19,83°20±0,1°20. Trong một số trường hợp, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể 2.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức (II) hoặc muối của hợp chất này

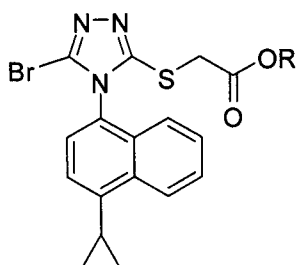


Công thức (II);

trong đó R là H, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl;

chất brom hóa; và dung môi.

Theo các phương án nhất định, tác nhân brom hóa là N-bromosuxinimit (NBS). Theo một số phương án, dung môi là THF, DMF, axetonitril hoặc MTBE. Theo một số phương án, dung môi là THF. Theo các phương án khác hoặc phương án bổ sung về hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây, hợp chất có công thức (III) được tạo ra.



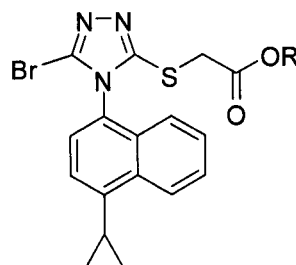
Công thức (III);

trong đó R là H, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl;

dung môi; và bazơ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (III) được tạo ra, trong đó R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl.

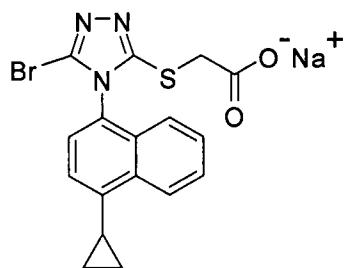
Một số trường hợp được đưa ra mô tả hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức (III)



Công thức (III);

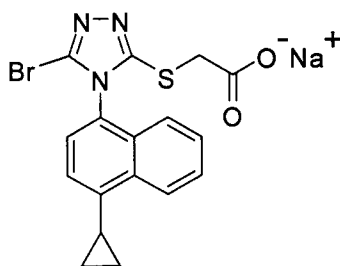
trong đó R là H, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl.

Trong một số trường hợp về hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây, R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl. Trong một số trường hợp, dung môi là nước. Trong các trường hợp khác hoặc trường hợp bổ sung, axit là axit bromhydric. Trong các trường hợp khác hoặc trường hợp bổ sung về hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây, hợp chất 4 được tạo ra.



(Hợp chất 4)

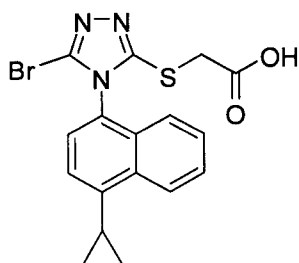
Các trường hợp được đưa ra khác mô tả hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 4



(Hợp chất 4);

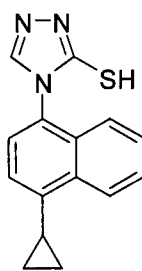
dung môi; và axit.

Trong một số trường hợp về hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây, axit là axit bromhydric. Trong một số trường hợp, dung môi là nước. Trong các trường hợp khác hoặc trường hợp bổ sung về hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây, hợp chất 1 được tạo ra.



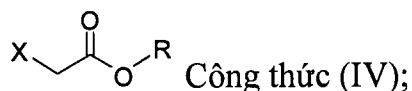
(Hợp chất 1)

Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (II) được sử dụng trong quy trình 1 nêu trên được điều chế bằng quy trình (Quy trình 2) bao gồm bước cho hợp chất có công thức cấu trúc:



(Hợp chất 5)

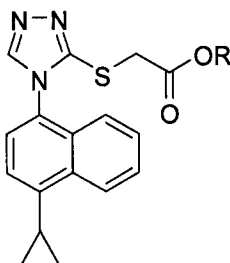
tiếp xúc với bazơ, dung môi và hợp chất có công thức (IV):



Công thức (IV);

trong đó X là halo, tosylat, mesylat, triflat hoặc besylat và R là $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl hoặc $-C_3-C_{10}$ xycloalkenyl;

để tạo ra hợp chất có công thức (II):



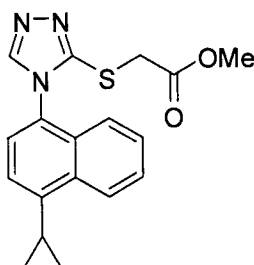
Công thức (II).

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, hợp chất có công thức (IV) được chọn từ methyl bromoaxetat, ethyl bromoaxetat, methyl cloaxetat và ethyl cloaxetat.

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, quy trình còn bao gồm bước khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 40°C trong thời gian ít nhất một giờ.

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, sản phẩm phản ứng thô chứa hợp chất có công thức (II) được rửa bằng hỗn hợp ethyl axetat (EtOAc) và isopropanol đã làm lạnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:

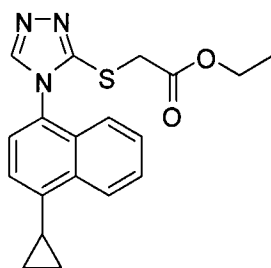


(Hợp chất 2).

Sáng chế đề xuất hợp chất 2, có độ tinh khiết theo HPLC ít nhất là 98%. Sáng chế đề xuất hợp chất 2, có độ tinh khiết theo HPLC ít nhất là 99%.

Theo một phương án, hợp chất 2, hợp chất 2 có độ tinh khiết theo HPLC ít nhất là 98% hoặc hợp chất 2 có độ tinh khiết theo HPLC ít nhất là 99%, thu được bằng các quy trình mô tả trên đây.

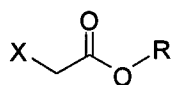
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



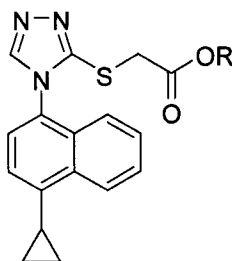
(Hợp chất 2-A).

Theo một phương án, hợp chất 2-A thu được bằng quy trình mô tả trên đây.

Trong một số trường hợp, sáng chế mô tả hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức (IV):

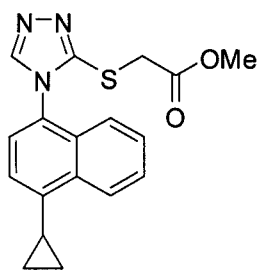


trong đó X là nhóm rời chuyển; R là H, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl; hợp chất 5; bazơ; và dung môi. Trong một số trường hợp về hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây, hợp chất có công thức (IV) là methyl bromoaxetat, ethyl bromoaxetat, methylcloaxetat hoặc ethyl cloaxetat. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (II)

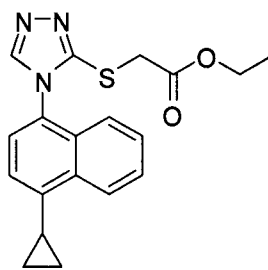


Công thức (II);

trong đó R là H, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, hợp chất 2 hoặc 2-A được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây.



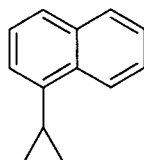
(Hợp chất 2)



(Hợp chất 2-A)

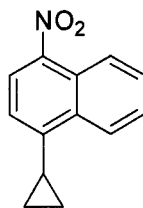
Theo một khía cạnh, hợp chất 5 được sử dụng trong quy trình 2 mô tả trên đây được điều chế bằng quy trình (Quy trình 3) bao gồm các bước

(5-i) cho hợp chất có công thức:



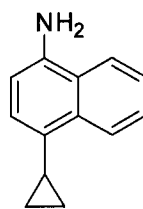
(Hợp chất 6)

tiếp xúc với axit nitric, nước và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



(Hợp chất 7);

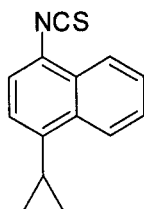
(5-ii) cho hợp chất 7 tiếp xúc với hydro, paladi trên than và một hoặc nhiều dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



(Hợp chất 8);

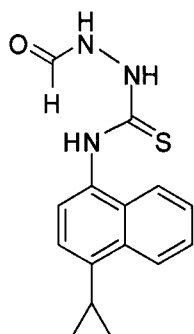
(5-iii) cho hợp chất 8 tiếp xúc với axit để tạo ra muối của hợp chất 8;

(5-iv) cho muối của hợp chất 8 ở bước (5-iii) tiếp xúc với bazơ, thiophosgen và dung môi và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 5°C để tạo ra hợp chất có công thức:



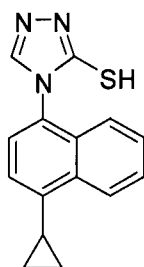
(Hợp chất 9);

(5-v) cho hợp chất 9 tiếp xúc với formyl hydrazin và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



(Hợp chất 10); và

(5-vi) cho hợp chất 10 tiếp xúc với bazơ, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 5:

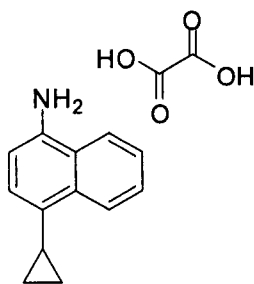


(Hợp chất 5).

Theo một số phương án về quy trình mô tả trên đây, axit ở bước (5-iii) được chọn từ axit clohydric, axit oxalic và axit tartaric. Theo phương án cụ thể về quy trình mô tả trên đây, axit ở bước (5-iii) là axit oxalic.

Theo một phương án về quy trình mô tả trên đây, muối của hợp chất 8 ở bước (5-iv) là muối oxalat.

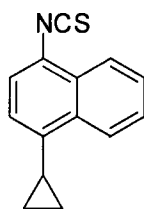
Sáng chế mô tả muối oxalat của hợp chất 8 và có công thức:



(Hợp chất 8-A).

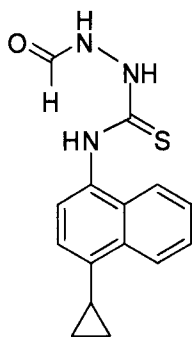
Trong một trường hợp, hợp chất 8-A thu được bằng các quy trình mô tả trên đây.

Trong một số trường hợp, sáng chế mô tả hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 9, chất ái nhân và dung môi.



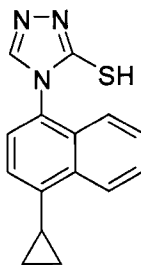
(Hợp chất 9)

Trong một số trường hợp về hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây, chất ái nhân là formyl hydrazin. Trong các trường hợp nhất định, hợp chất 10 được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng mô tả trên đây.



(Hợp chất 10)

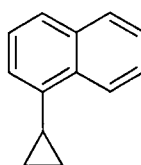
Sáng chế cũng mô tả hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 10, bazơ và dung môi. Trong một số trường hợp, bazơ là kali bicacbonat, kali cacbonat, natri bicacbonat, natri cacbonat hoặc xesi cacbonat. Trong các trường hợp nhất định, hợp chất 5 được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng mô tả ở đây.



(Hợp chất 5)

Theo một khía cạnh, hợp chất 5 được sử dụng trong quy trình 2 mô tả trên đây được điều chế bằng quy trình (Quy trình 4) bao gồm các bước:

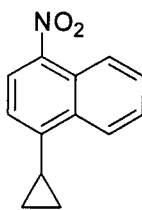
(5-i) cho hợp chất có công thức:



(Hợp chất 6)

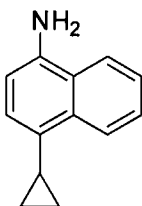
tiếp xúc với axit nitric, nước và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:

21831



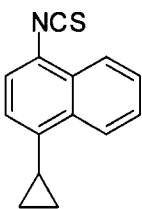
(Hợp chất 7);

(5-ii) cho hợp chất 7 tiếp xúc với hydro, paladi trên than và một hoặc nhiều dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



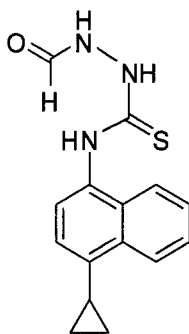
(Hợp chất 8);

(5-iii-A) cho hợp chất 8 tiếp xúc với natri thioxyanat, nước và dung môi và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ ít nhất là 130°C để tạo ra hợp chất có công thức:



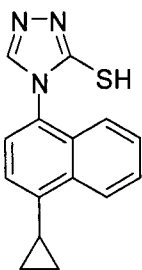
(Hợp chất 9);

(5-iv-A) cho hợp chất 9 ở bước (5-iii-A) tiếp xúc với formyl hydrazin và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



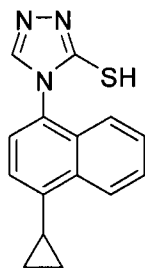
(Hợp chất 10); và

(5-vi) cho hợp chất 10 ở bước (5-iv-A) tiếp xúc với bazơ, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 5:



(Hợp chất 5).

Sáng chế mô tả hợp chất có công thức:



(Hợp chất 5).

Sáng chế mô tả hợp chất 5, có thể thu được bằng quy trình 3 hoặc quy trình 4 mô tả trên đây.

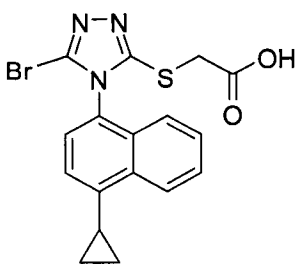
Sáng chế mô tả hợp chất 9, có thể thu được bằng quy trình 3 hoặc quy trình 4 mô tả trên đây.

Sáng chế mô tả hợp chất 10, có thể thu được bằng quy trình 3 hoặc quy trình 4 mô tả trên đây.

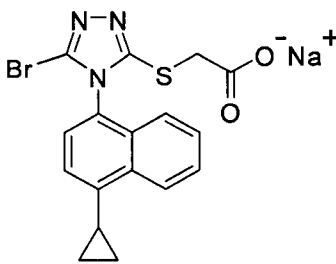
Sáng chế mô tả hợp chất 1, có độ tinh khiết ít nhất là 98% tính theo diện tích trên thử nghiệm phân tích HPLC.

Sáng chế mô tả hợp chất 1, có độ tinh khiết ít nhất là 98% tính theo diện tích trên thử nghiệm phân tích HPLC và thu được bằng các quy trình mô tả trên đây. Trong một trường hợp, hợp chất 1 được điều chế bằng quy trình 1, quy trình 2 và quy trình 3 mô tả trên đây. Trong trường hợp khác, hợp chất 1 được điều chế bằng quy trình 1, quy trình 2 và quy trình 4 mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả quy trình (Quy trình 5) để điều chế



(Hợp chất 1) hoặc

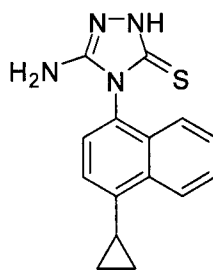


(Hợp chất 4)

bao gồm các bước:

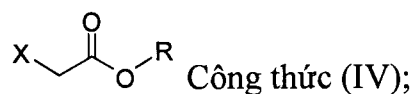
(i) cho hợp chất có công thức

21831



(Hợp chất 11)

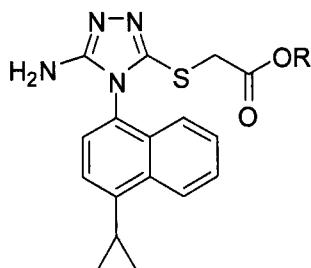
tiếp xúc với bazơ, dung môi và hợp chất có công thức (IV):



Công thức (IV);

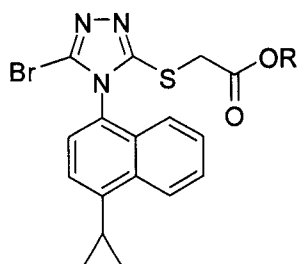
trong đó X là halo, tosylat, mesylat, triflat hoặc besylat và R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl;

để tạo ra hợp chất có công thức (II):



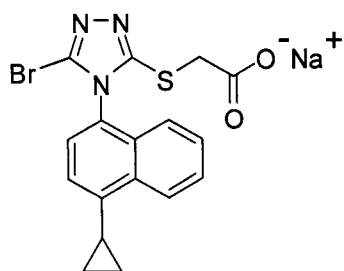
Công thức (V);

(ii) cho hợp chất có công thức (V) tiếp xúc với đồng (II) bromua, kali nitrit và dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 14°C đến 22°C để tạo ra hợp chất có công thức:



Công thức (III);

(iii) cho dung dịch của hợp chất có công thức (III) ở bước (ii) trong dung môi tiếp xúc với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức:



(Hợp chất 4); và

(iv) tùy ý cho dung dịch nước của hợp chất 4 ở bước (iii) tiếp xúc với axit để tạo ra hỗn hợp chứa hợp chất 1.

Trong một số trường hợp về quy trình mô tả trên đây, R là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, terpenyl, bornyl, alyl, linalyl hoặc geranyl.

Trong các trường hợp nhất định về quy trình mô tả trên đây, R là metyl hoặc etyl. Trong một số trường hợp cụ thể về quy trình mô tả trên đây, R là metyl.

Trong một số trường hợp về quy trình mô tả trên đây, hợp chất có công thức (IV) ở bước (i) được chọn từ metyl bromoaxetat, etyl bromoaxetat, metyl cloaxetat và etyl cloaxetat.

Trong một số trường hợp về quy trình mô tả trên đây, axit ở bước (iv) là axit clohydric, axit bromhydric, axit axetic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric. Trong một số trường hợp cụ thể về quy trình mô tả trên đây, axit ở bước (iv) là axit bromhydric.

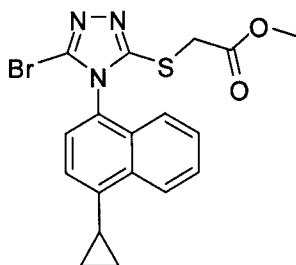
Trong một số trường hợp về quy trình mô tả trên đây, quy trình còn bao gồm bước lọc hỗn hợp ở bước (iv) để tạo ra hợp chất 1 là chất rắn.

Trong một số trường hợp về quy trình mô tả trên đây, quy trình còn bao gồm bước chiết hỗn hợp ở bước (iv) bằng etyl axetat và loại bỏ etyl axetat để tạo ra hợp chất 1 là chất rắn.

Trong một số trường hợp về quy trình mô tả trên đây, quy trình còn bao gồm bước kết tinh lại hợp chất 1 từ etyl axetat.

Sáng chế mô tả hợp chất 1, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây.

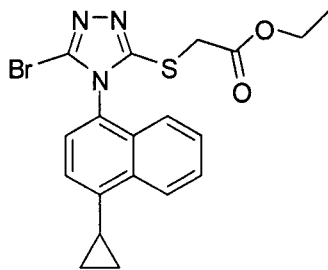
Sáng chế mô tả hợp chất 3, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây và có công thức:



(Hợp chất 3).

Sáng chế mô tả hợp chất 3-A, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây và có công thức:

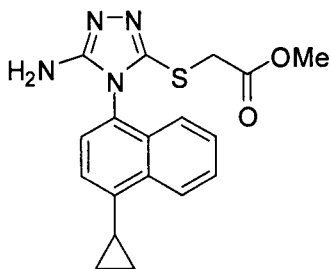
21831



(Hợp chất 3-A).

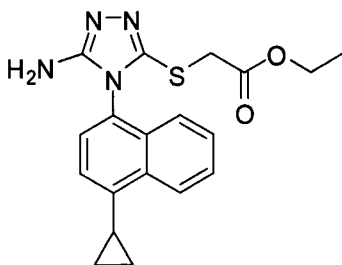
Sáng chế mô tả hợp chất 4, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây.

Sáng chế mô tả hợp chất 12, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây và có công thức:



(Hợp chất 12).

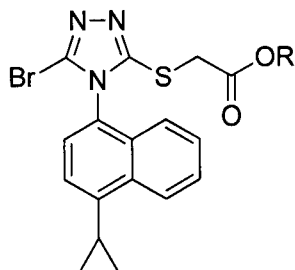
Sáng chế mô tả hợp chất 12-A, có thể thu được bằng quy trình mô tả trên đây và có công thức:



(Hợp chất 12-A).

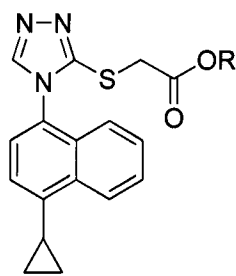
Theo khía cạnh khác, quy trình bất kỳ trong số các quy trình mô tả trên đây thích hợp để tổng hợp hợp chất có công thức (I) bất kỳ.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình (Quy trình 1a) để điều chế hợp chất có công thức (III):



Công thức (III);

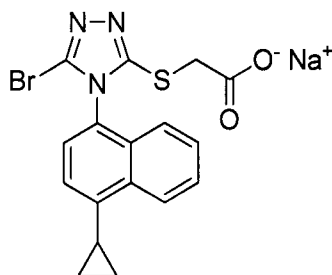
bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II):



Công thức (II);

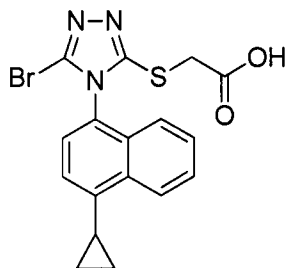
trong đó R là $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl hoặc $-C_3-C_{10}$ xycloalkenyl; tiếp xúc với N-bromosuxinimit (NBS) và dung môi. Theo một số phương án, R là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, terpenyl, bornyl, alyl, linalyl hoặc geranyl. Theo các phương án nhất định, R là metyl hoặc etyl. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II), NBS và dung môi được khuấy trong thời gian ít nhất 12 giờ và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 32°C .

Theo một số phương án, quy trình 1a mô tả trên đây còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức (III) tiếp xúc với dung dịch natri hydroxit để tạo ra hợp chất 4:



(Hợp chất 4).

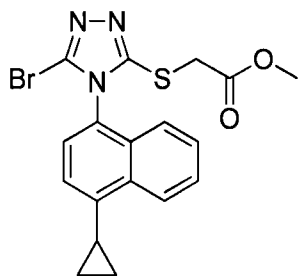
Theo các phương án nhất định, quy trình bao gồm bước kết tinh hợp chất 4 từ dung dịch nước natri hydroxit. Theo các phương án khác, quy trình còn bao gồm bước cho hợp chất 4 tiếp xúc với axit để tạo ra hợp chất 1:



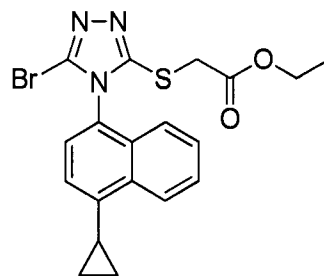
(Hợp chất 1).

Theo các phương án nhất định, axit là axit bromhydric. Theo phương án khác, quy trình còn bao gồm bước (a) hòa tan hợp chất 4 trong nước và bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp; và bước (b) cho hỗn hợp hai pha của bước (a) tiếp xúc với axit và tách pha hữu cơ để tạo ra hợp chất 1.

Sáng chế mô tả hợp chất 3 hoặc hợp chất 3-A:



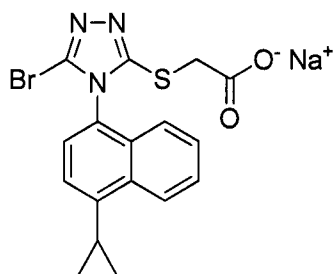
(Hợp chất 3)



(Hợp chất 3-A)

thu được bằng quy trình theo quy trình 1a mô tả trên đây.

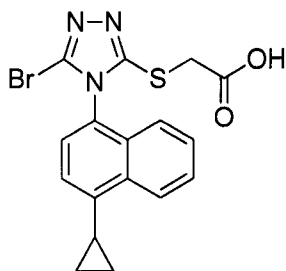
Sáng chế mô tả hợp chất 4:



(Hợp chất 4)

thu được bằng quy trình theo quy trình 1a mô tả trên đây.

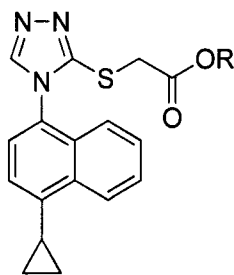
Sáng chế mô tả hợp chất 1:



(Hợp chất 1)

thu được bằng quy trình 1a mô tả trên đây. Trong một số trường hợp, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể được đặc trưng bởi các đỉnh tại 10,46, 18,76 và 19,83°2θ±0,1°2θ. Trong các trường hợp nhất định, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể 2.

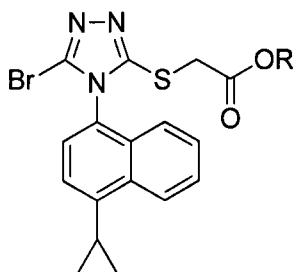
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức (II):



Công thức (II);

trong đó R là $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl hoặc $-C_3-C_{10}$ xycloalkenyl; tác nhân brom hóa; và dung môi. Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là N-bromosuxinimit (NBS).

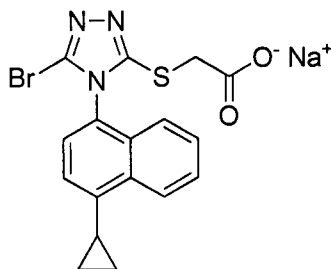
Sáng chế mô tả hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức (III)



Công thức (III);

trong đó R là $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl hoặc $-C_3-C_{10}$ xycloalkenyl; bazơ; và dung môi. Theo một số phương án, bazơ là natri hydroxit.

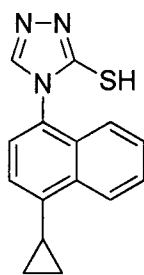
Sáng chế mô tả hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 4:



(Hợp chất 4);

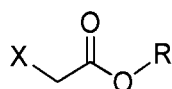
axit; và dung môi. Trong một số trường hợp, axit là axit bromhydric.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình (Quy trình 2a) trong đó hợp chất có công thức (II) được sử dụng trong quy trình 1a trên đây được điều chế bằng quy trình bao gồm bước cho hợp chất 5:



(Hợp chất 5);

tiếp xúc với bazơ, dung môi và hợp chất có công thức (IV):



Công thức (IV);

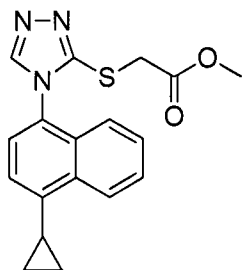
trong đó:

X là halo, tosylat, mesylat, triflat hoặc besylat; và

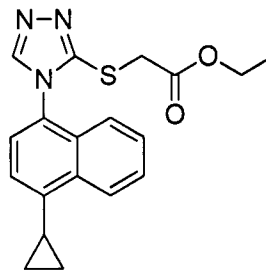
R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IV) được chọn từ methyl bromoaxetat, etyl bromoaxetat, methyl cloaxetat và etyl cloaxetat. Theo các phương án nhất định, sản phẩm phản ứng thô chứa hợp chất có công thức (II) được rửa bằng hỗn hợp etyl axetat và isopropanol đã làm lạnh.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất 2 hoặc hợp chất 2-A:



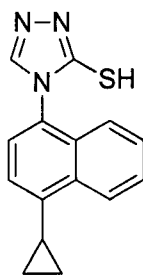
(Hợp chất 2)



(Hợp chất 2-A).

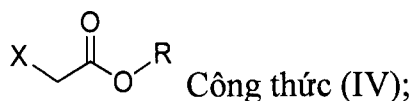
Theo các phương án nhất định, hợp chất 2 hoặc hợp chất 2-A thu được bằng quy trình theo quy trình 2a mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 5:



(Hợp chất 5);

hợp chất có công thức (IV):



Công thức (IV);

trong đó:

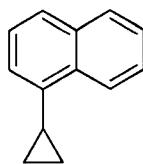
X là nhóm rời chuyển; và

R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl;

bazơ; và dung môi. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IV) là metyl bromoaxetat, etyl bromoaxetat, metyl cloaxetat hoặc etyl cloaxetat.

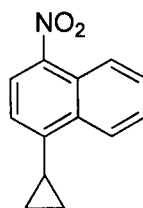
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình (Quy trình 3a) trong đó hợp chất 5 được sử dụng trong quy trình 2a trên đây được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước:

(5-i) cho hợp chất 6:



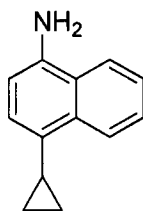
(Hợp chất 6);

tiếp xúc với axit nitric, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 7:



(Hợp chất 7);

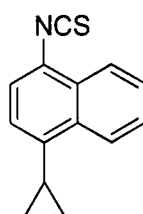
(5-ii) cho hợp chất 7 tiếp xúc với hydro, paladi trên than và một hoặc nhiều dung môi để tạo ra hợp chất 8:



(Hợp chất 8);

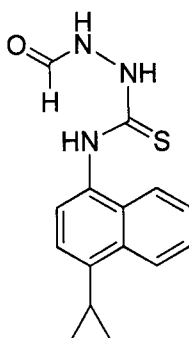
(5-iii) cho hợp chất 8 tiếp xúc với axit để tạo ra muối của hợp chất 8;

(5-iv) cho muối của hợp chất 8 ở bước (5-iii) tiếp xúc với bazơ, thiophosgen và dung môi để tạo ra hợp chất 9:



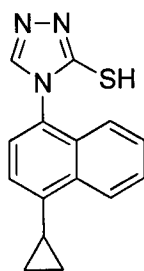
(Hợp chất 9);

(5-v) cho hợp chất 9 tiếp xúc với formyl hydrazin và dung môi để tạo ra hợp chất 10:



(Hợp chất 10); và

(5-vi) cho hợp chất 10 tiếp xúc với bazơ, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 5:



(Hợp chất 5).

Sáng chế cũng mô tả hợp chất được chọn từ các hợp chất từ hợp chất I đến hợp chất X:

axit 2-(4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất I);

axit 2-(4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-5-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất II);

axit 2-(5-amino-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất III);

axit 2-(5-bromo-4-(1-xyclopropylnaphtalen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất IV);

axit 2-(5-bromo-4-(4-metylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất V);

axit 2-(5-bromo-4-(4-propylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất VI);

axit 2-(5-bromo-4-(5-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất VII);

axit 2-(5-bromo-4-(naphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất VIII);

axit 2-(5-clo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (Hợp chất IX); và

axit 4-(5-(cacboxymetylthio)-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylamino)-4-oxobutanoic (Hợp chất X).

Theo một số phương án, mẫu của axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic chứa ít hơn 2%, ít hơn 1,5%, ít hơn 1,0%, ít hơn 0,5%, ít hơn 0,4%, ít hơn 0,3%, ít hơn 0,2%, ít hơn 0,1%, ít hơn 0,05%, ít hơn 0,02% lượng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ hợp chất I đến hợp chất X. Trong các trường hợp ưu tiên, mẫu của axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic chứa ít hơn 0,5% lượng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ hợp chất I đến hợp chất X.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu kỹ thuật mới của sáng chế được xác định cụ thể trong phần yêu cầu bảo hộ. Có thể hiểu rõ hơn về các dấu hiệu kỹ thuật và lợi ích của sáng chế này bằng việc tham khảo phần mô tả chi tiết sau đây nêu trong các phương án minh họa, trong đó các nguyên lý cơ bản của sáng chế được sử dụng và các hình vẽ kèm theo trong đó:

Fig.1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình 1 (dữ liệu thô).

Fig.2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình 1 (đã trừ đi tín hiệu nền và tách dải $K\alpha_2$).

Fig.3 thể hiện mẫu phân tích nhiệt lượng quét vi sai của dạng đa hình 1.

Fig.4 thể hiện các phân tích nhiệt trọng lượng (a) Rep 1 và (b) Rep 2 của dạng đa hình 1.

Fig.5 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình 2 (dữ liệu thô).

Fig.6 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình 2 (đã trừ đi tín hiệu nền và tách dải $K\alpha_2$).

Fig.7 thể hiện phần phủ chồng của các mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình 1 (phía dưới) và dạng đa hình 2 (phía trên).

Fig.8 thể hiện mẫu phân tích nhiệt lượng quét vi sai của dạng đa hình 2.

Fig.9 thể hiện phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) của dạng đa hình 2.

Fig.10 thể hiện vết HPLC của dạng đa hình 2.

Fig.11 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng lượng của dạng đa hình 2.

Fig.12 thể hiện nghiên cứu phân tích hấp phụ hơi trọng lượng của dạng đa hình 1 và 2.

Fig.13 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình A.

Fig.14 thể hiện mẫu phân tích nhiệt quét vi sai của dạng đa hình A.

Fig.15 thể hiện phổ hồng ngoại của dạng đa hình A.

Fig.16 thể hiện phổ Raman của dạng đa hình A.

Fig.17 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình B.

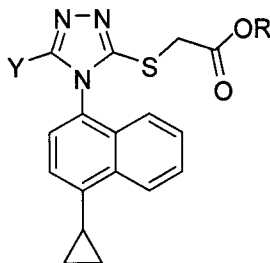
Fig.18 thể hiện mẫu phân tích nhiệt lượng quét vi sai của dạng đa hình B.

Fig.19 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình B'.

Fig.20 thể hiện mẫu phân tích nhiệt quét vi sai của dạng đa hình B'.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thực hành sản xuất tốt (GMP) luôn cần thiết cho quá trình sản xuất trên quy mô lớn các thuốc lựa chọn hữu dụng trên lâm sàng. Sáng chế mô tả một số quy trình và phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I):



Công thức (I);

trong đó:

R là H, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl, -C₃-C₁₀ xycloalkenyl hoặc R là ion đối; và

Y là H, OH, NH₂, F, Cl, Br hoặc I.

Một số thuật ngữ hóa học

Trừ khi được xác định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng ý nghĩa như được hiểu bởi người hiểu biết trung bình về lĩnh vực của đối tượng yêu cầu bảo hộ. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa về thuật ngữ trong bản mô tả, các định nghĩa ở phần này được ưu tiên sử dụng hơn.

Cần hiểu rằng, phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết sau đây chỉ mang tính minh họa và giải thích chứ không nhằm giới hạn đối tượng yêu cầu bảo hộ bất kỳ. Trong đơn này, việc sử dụng thuật ngữ số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi được quy định cụ thể theo cách khác. Lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ, các dạng số ít để chỉ "một" bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác. Cũng cần lưu ý rằng, việc sử dụng thuật ngữ "hoặc" có nghĩa là "và/hoặc" trừ khi được quy định theo cách khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ "bao gồm" cũng như các dạng khác như "gồm", "gồm có" và "được bao gồm" là không bị hạn chế.

Định nghĩa về các thuật ngữ hóa học chuẩn có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo, bao gồm tài liệu của tác giả Carey và Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) và B (2001), Plenum Press, New York. Trừ khi

được quy định theo cách khác, các phương pháp phổ khối thông thường NMR, HPLC, IR và UV/V là thuộc lĩnh vực quang phổ và được lý, thuộc phạm vi kỹ năng trong lĩnh vực được sử dụng. Trừ khi định nghĩa cụ thể được nêu ra, danh pháp sử dụng trong bản mô tả này là các định nghĩa chuẩn. Kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng trong tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, điều chế, bào chế và phân phối dược phẩm và điều trị cho các đối tượng. Các kỹ thuật phản ứng và tinh chế có thể được tiến hành thực hiện, ví dụ nhờ sử dụng các bộ kit về thông số kỹ thuật của nhà sản xuất hoặc theo cách hoàn thành thông thường trong lĩnh vực hoặc như được mô tả trong bản mô tả này. Các kỹ thuật và phương thức nêu trên thường có thể được tiến hành thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung và cụ thể khác được viện dẫn và thảo luận trong toàn bộ bản mô tả này. Trong toàn bộ bản mô tả, các nhóm và phần tử thế của các nhóm này có thể được lựa chọn bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Trường hợp các nhóm thế được xác định rõ bằng công thức hóa học thông thường của chúng, được viết theo chiều từ trái qua phải, các nhóm này tương đương bao gồm các nhóm thế giống nhau về mặt hóa học phát sinh từ việc viết công thức theo chiều từ phải qua trái. Ví dụ không mang tính giới hạn, $-\text{CH}_2\text{O}-$ là tương đương với $-\text{OCH}_2-$.

Trừ khi được lưu ý khác, việc sử dụng các thuật ngữ hóa học chung, mặc dù không bị giới hạn bởi, như "alkyl", "amin", "aryl" là tương đương với các dạng tùy ý được thế của chúng. Ví dụ, "alkyl," như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm cả alkyl tùy ý tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng. Trong một số trường hợp, nguyên tử cacbon không đối xứng là ở dạng cấu hình R, cấu hình S hoặc sự kết hợp của các cấu hình này. Trong một số trường hợp, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều liên kết đôi. Trong một số trường hợp, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều liên kết đôi trong đó mỗi liên kết đôi tồn tại ở dạng cấu hình E (*trans*) hoặc Z (*cis*) hoặc sự kết hợp của các cấu hình này. Việc biểu diễn một chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vị trí, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc epime cần được hiểu là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vị trí, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc epime có thể và hỗn hợp của chúng. Do đó, các hợp chất được trình bày trong bản mô

tả này bao gồm tất cả các dạng đồng phân lập thể, đồng phân vị trí, đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh và dạng epime cấu hình riêng của chúng cũng như các hỗn hợp tương ứng của chúng. Các kỹ thuật hoán vị hoặc rời chuyển không thay đổi nguyên tử cacbon không đối xứng cụ thể và các kỹ thuật tách các hỗn hợp của chất đồng phân lập thể được tìm thấy, ví dụ trong tài liệu của Furniss và *các đồng tác giả* (eds.), Vogel's Enxyclopedia of Practical Organic Chemistry 5th Ed., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, **1991**, 809-816; và trong tài liệu của Heller, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 128.

Thuật ngữ "gốc", "gốc hóa học", "nhóm" và "nhóm hóa học", như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ một đoạn hoặc nhóm chức cụ thể của một phân tử. Các gốc hóa học thường là các thực thể hóa học được thừa nhận gắn hoặc gắn kết vào một phân tử.

Thuật ngữ "chất phản ứng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ chất ái nhân hoặc chất ái điện tử được sử dụng để tạo ra các liên kết cộng hóa trị.

Thuật ngữ "liên kết" hoặc "liên kết đơn" dùng để chỉ liên kết hóa học giữa hai nguyên tử hoặc hai gốc khi các nguyên tử được kết nối bởi liên kết này được coi là một phần của cấu trúc nền lớn hơn.

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống mô tả tiếp sau có thể xuất hiện hoặc không và có nghĩa là phần mô tả bao gồm trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống nêu trên xuất hiện và trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống đã nêu không xuất hiện. Ví dụ, "alkyl tùy ý được thế" có nghĩa là "alkyl" hoặc "alkyl được thế" như được xác định dưới đây. Ngoài ra, nhóm tùy ý được thế có thể không được thế (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), được thế hoàn toàn (ví dụ, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), được thế một lần (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) hoặc được thế ở mức bất kỳ từ mức được thế hoàn toàn đến mức được thế một lần (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ và các nhóm tương tự khác). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, đối với nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều phần tử thế mà các nhóm này không dự định đưa vào phản ứng thế bất kỳ hoặc các mẫu thế (ví dụ, alkyl được thế bao gồm các nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, các nhóm này bản thân chúng được xác định là bao gồm các nhóm alkyl tùy ý được thế, tiềm năng không giới hạn) mà không khả thi về mặt sắp xếp trong không gian và/hoặc không thực hiện được về mặt tổng hợp. Do đó, phần tử thế bất kỳ được mô

tả cần được hiểu chung là có phân tử lượng tối đa khoảng 1000 đalton và tốt hơn là tối đa khoảng 500 đalton (ngoại trừ trong các trường hợp mà các phân tử thể đại phân tử rõ ràng được dự định, ví dụ, polypeptit, polysacarit, polyetylen glycol, ADN, ARN và tương tự).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, C_1-C_x bao gồm C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x . Chỉ nhằm mục đích minh họa, nhóm gọi là " C_1-C_4 " chỉ ra rằng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon trong gốc, tức là các nhóm chứa 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon hoặc 4 nguyên tử cacbon, cũng như nằm trong phạm vi C_1-C_2 và C_1-C_3 . Do đó, chỉ theo cách ví dụ, " C_1-C_4 alkyl" chỉ ra rằng, có từ một đến bốn nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, tức là, nhóm alkyl được chọn từ trong số metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl và *t*-butyl. Bất kể khi nào xuất hiện trong bản mô tả, phạm vi bằng số như "từ 1 đến 10" dùng để chỉ mỗi một số nguyên trong phạm vi xác định; ví dụ, "từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon" có nghĩa là nhóm có thể có 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon, 6 nguyên tử cacbon, 7 nguyên tử cacbon, 8 nguyên tử cacbon, 9 nguyên tử cacbon hoặc 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc hóa trị một hydrocacbon no mạch thẳng tùy ý được thế hoặc mạch nhánh tùy ý được thế có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-đimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-đimetyl-1-butyl, 3,3-đimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *tert*-amyl và hexyl và các nhóm alkyl dài hơn, như heptyl, octyl và các nhóm tương tự. Bất kể khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, phạm vi bằng số như " C_1-C_6 alkyl" hoặc " C_{1-6} alkyl" có nghĩa là, nhóm alkyl có thể bao gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao gồm cả sự xuất hiện của thuật ngữ "alkyl" trong đó không có phạm vi bằng số nào được chỉ dẫn.

Thuật ngữ "alkylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc hóa trị hai dẫn xuất từ gốc hóa trị một xác định trên đây, alkyl. Ví

dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metylen ($-\text{CH}_2-$), etylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isopropylen ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc hóa trị một hydrocacbon mạch thẳng tùy ý được thế hoặc mạch nhánh tùy ý được thế có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm này có thể ở dạng cấu hình *cis* hoặc *trans* về (các) liên kết đôi và cần được hiểu là bao gồm cả hai chất đồng phân. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở etenyl ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenyl [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], butenyl, 1,3-butadienyl và nhóm tương tự. Bất kể khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, phạm vi bằng số như "C₂-C₆ alkenyl" hoặc "C₂₋₆ alkenyl" có nghĩa là, nhóm alkenyl có thể bao gồm 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao gồm cả sự xuất hiện của thuật ngữ "alkenyl" trong đó không có phạm vi bằng số nào được chỉ dẫn.

Thuật ngữ "alkenylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc hóa trị hai dẫn xuất từ gốc hóa trị một alkenyl xác định trên đây. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở etenylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$), các chất đồng phân propenylen (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ và $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$) và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "béo" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ hydrocacbon không thơm no, không no một phần hoặc hoàn toàn không no, không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế. Do đó, thuật ngữ này bao gồm chung các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl.

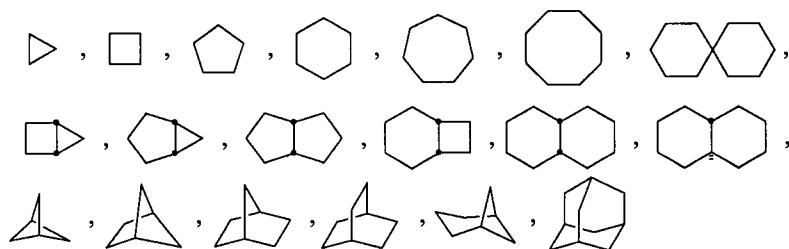
Thuật ngữ "mạch cacbon" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl hoặc heteroalkynyl bất kỳ, mạch thẳng, vòng hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Nếu như mạch là một phần của liên kết và liên kết này bao gồm một hoặc nhiều vòng là một phần của khung chính, nhằm mục đích tính toán độ dài mạch, "mạch" này chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon mà cấu thành đáy hoặc đỉnh của vòng xác định và không bao gồm cả hai và nếu đỉnh và đáy của (các) vòng không tương đương về độ dài, khoảng cách ngắn hơn sẽ được sử dụng để xác định độ dài mạch. Nếu như mạch chứa các nguyên tử khác loại là

một phần của khung, các nguyên tử này không được tính là phần của độ dài mạch cacbon.

Thuật ngữ "vòng" và "có vòng" và "vòng nhiều cạnh" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ cấu trúc đóng vòng theo cách cộng hóa trị bất kỳ, bao gồm các hệ vòng béo, dị vòng, vòng thơm, dị vòng thơm và đa vòng ngưng tụ hoặc vòng không ngưng tụ như được mô tả trong bản mô tả này. Các vòng này có thể tùy ý được thể. Các vòng này có thể tạo thành một phần của hệ vòng ngưng tụ. Thuật ngữ "cạnh" dùng để chỉ số lượng nguyên tử của khung cấu thành vòng. Do đó, chỉ theo cách ví dụ, xyclohexan, pyridin, pyran và pyrimidin là các vòng 6 cạnh và xyclopentan, pyrol, tetrahydrofuran và thiophen là các vòng 5 cạnh.

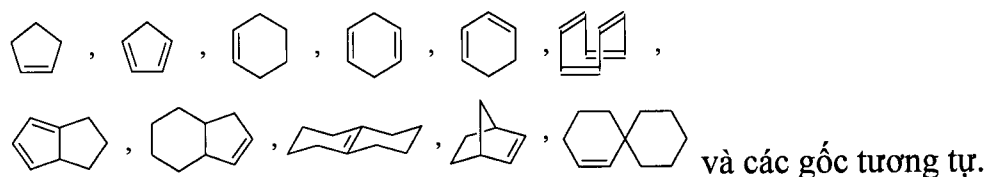
Thuật ngữ "ngưng tụ" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ các cấu trúc vòng trong đó hai hoặc nhiều vòng có chung một hoặc nhiều liên kết.

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ vòng hydrocacbon no hóa trị một tùy ý được thể, chứa 3 đến khoảng 15 nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon tạo vòng, mặc dù có thể chứa thêm các nguyên tử cacbon không tạo vòng dưới dạng phần tử thể (ví dụ, methylxyclopropyl). Bất kể khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, phạm vi bằng số như "C₃-C₆ xycloalkyl" hoặc "C₃₋₆ xycloalkyl", có nghĩa là nhóm xycloalkyl có thể bao gồm 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, tức là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xycloheptyl, mặc dù định nghĩa này cũng bao gồm cả sự xuất hiện của thuật ngữ "xycloalkyl" trong đó không có phạm vi bằng số nào được chỉ dẫn. Thuật ngữ này bao gồm các gốc ngưng tụ, không ngưng tụ, bắc cầu và xoắn. Xycloalkyl ngưng tụ có thể chứa từ 2 đến 4 vòng ngưng tụ trong đó vòng liên kết là vòng xycloalkyl và từng vòng riêng biệt khác có thể là vòng béo, dị vòng, vòng thơm, dị vòng thơm hoặc tổ hợp bất kỳ của các vòng này. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hệ vòng xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, decalinyl và bixyclo [2.2.1] heptyl và adamantyl. Ví dụ minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các gốc sau:



và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ vòng hydrocacbon tùy ý được thế không thơm, hóa trị một, có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon tạo vòng, từ 3 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon tạo vòng. Thuật ngữ này bao gồm các gốc ngưng tụ, không ngưng tụ, bắc cầu và xoắn. Xycloalkenyl ngưng tụ có thể chứa từ 2 đến 4 vòng ngưng tụ trong đó vòng liên kết là vòng xycloalkenyl và từng vòng riêng biệt khác có thể là vòng béo, dị vòng, vòng thơm, dị vòng thơm hoặc tổ hợp bất kỳ của các vòng này. Các hệ vòng ngưng tụ có thể được ngưng tụ thông qua liên kết đơn cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ về xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hệ vòng xyclohexenyl, xyclopentadienyl và bixyclo[2.2.1]hept-2-en. Ví dụ minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các gốc sau:



và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "vòng béo" hoặc "thuộc loại vòng béo" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ các hệ vòng hydrocacbon không thơm no, không no một phần hoặc hoàn toàn không no, tùy ý được thế, chứa từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon tạo vòng, từ 3 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon tạo vòng. Do đó, thuật ngữ này bao gồm chung các nhóm xycloalkyl và xycloalkenyl.

Thuật ngữ "cacboxycyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ chung các nhóm vòng béo và aryl; tức là tất cả các cấu trúc đóng vòng theo cách cộng hóa trị bằng nguyên tử cacbon, các cấu trúc này có thể là no, không no một phần, hoàn toàn không no hoặc thơm. Các vòng cacbon có thể được tạo thành bởi 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc nhiều hơn 9 nguyên tử cacbon. Các vòng cacbon có thể tùy ý

được thể. Thuật ngữ này phân biệt vòng cacbon với dị vòng trong đó khung vòng chứa ít nhất một nguyên tử không phải là nguyên tử cacbon.

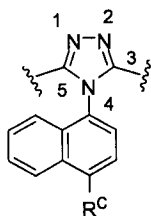
Thuật ngữ "halogen", "halo" hoặc "halogenua" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ flo, clo, brom và iốt.

Thuật ngữ "hydroxy" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc hóa trị một -OH.

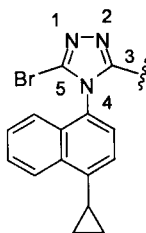
Thuật ngữ "cacboxy" hoặc "cacboxyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, đơn độc hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc -C(O)OH, gốc này cũng có thể được viết là -COOH. "Anion cacboxylat" là cacboxyl được khử proton và được viết là -COO hoặc -COO⁻.

Cần hiểu rằng, trong các trường hợp mà 2 hoặc nhiều gốc được sử dụng liên tiếp để xác định phần tử thế gắn vào cấu trúc, gốc gọi tên đầu tiên được coi là gốc tận cùng và gốc gọi tên sau cùng được coi là gắn với cấu trúc đang đề cập. Do đó, ví dụ, gốc arylalkyl được gắn vào cấu trúc đang đề cập bởi nhóm alkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "4-(4-R^C-naphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol được thế hai lần tại vị trí 3,5" dùng để chỉ:



Như được sử dụng trong bản mô tả này, "5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol được thế tại vị trí 3" dùng để chỉ:



Thuật ngữ "dạng đa hình 1" dùng để chỉ dạng tinh thể của axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropyl naphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1, và/hoặc Fig.2

và/hoặc profin nhiệt lượng quét vi sai cơ bản tương tự như profin nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.3.

Thuật ngữ "dạng đa hình 2" dùng để chỉ dạng tinh thể của axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropyl naphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.5 và/hoặc Fig.6 và/hoặc profin nhiệt lượng quét vi sai cơ bản tương tự như profin nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.8.

Thuật ngữ "dạng đa hình A" dùng để chỉ dạng tinh thể của natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.13 và/hoặc profin nhiệt lượng quét vi sai cơ bản tương tự như profin nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.14.

Thuật ngữ "dạng đa hình B" dùng để chỉ dạng tinh thể của natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.17 và/hoặc profin nhiệt lượng quét vi sai cơ bản tương tự như profin nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.18.

Thuật ngữ "dạng đa hình B' " dùng để chỉ dạng tinh thể của natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.19 và/hoặc profin nhiệt lượng quét vi sai cơ bản tương tự như profin nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên Fig.20.

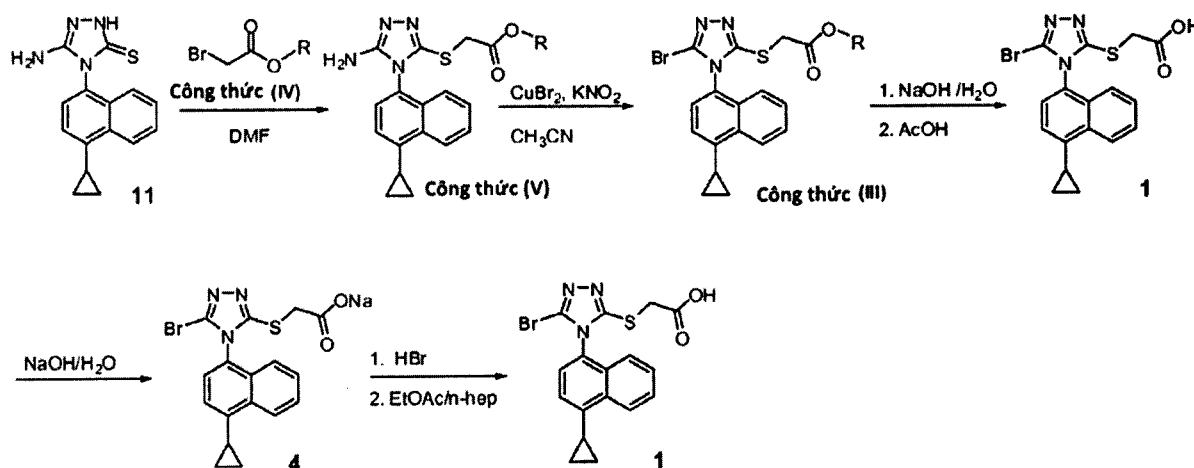
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "ion đối" là một ion mà sự có mặt của nó cho phép tạo ra các chất về tổng thể mang điện tích trung tính. Do đó, theo một ví dụ, ion đối là ion mang điện dương, ví dụ, đối với hợp chất có công thức (I), nó cân bằng điện tích âm có liên quan đến anion cacboxylat của hợp chất có công thức (I) và cho phép hình thành các chất về tổng thể mang điện tích trung tính. Ví dụ về các ion đối của hợp chất có công thức (I) bao gồm và không chỉ giới hạn ở Na^+ , K^+ , Li^+ , Cs^+ , Mg^{++} , Fe^{+++} , Al^{+++} hoặc cation hữu cơ hoặc vô cơ được dùng khác bất kỳ. Trường hợp cation có hơn một điện tích đơn vị (ví dụ, Mg^{++}), có thể hiểu rằng, cần có một hoặc nhiều gốc anion cacboxylat (ví dụ, các gốc cacboxylat của hợp chất có công thức (I)) để tạo ra các

chất về tổng thể mang điện tích trung tính. Trong trường hợp khác, ion đối là ion mang điện tích âm. Ví dụ, đối với hợp chất 8, ion đối mang điện tích âm cân bằng điện tích dương có liên quan đến dạng proton hóa của hợp chất 8. Ví dụ về các ion đối mang điện tích âm như vậy bao gồm và không chỉ giới hạn ở oxalat, xitrat, tartarat, axetat, clorua, bromua, florua hoặc anion hữu cơ hoặc vô cơ được dùng khác bất kỳ.

Các thử nghiệm ban đầu

Những thử nghiệm ban đầu để nhận diện các điều kiện tối ưu cho việc tổng hợp các hợp chất có công thức (I) bao gồm, ví dụ, hợp chất 1 và hợp chất 4, tập trung vào hợp chất 11 (3-amino-4-(4-cyclopropyl-naphthalen-1-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-thion) làm nguyên liệu khởi đầu. Sơ đồ 1 thể hiện quá trình minh họa tổng hợp hợp chất 1 và hợp chất 4.

Sơ đồ 1

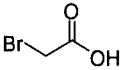


Khởi đầu bằng hợp chất 11, phản ứng với hợp chất có công thức (IV) với sự có mặt của DMF làm dung môi tạo ra hợp chất có công thức (V). Chất phản ứng bất kỳ có công thức (IV) có thể được sử dụng. Theo một trường hợp, phản ứng của hợp chất 11

được thực hiện với bromo metyl axetat BrCC(=O)OC hoặc clo metyl axetat ClCC(=O)OC để tạo ra hợp chất có công thức (V) trong đó R là metyl (Hợp chất 2). Trong trường hợp

khác, phản ứng của hợp chất 11 được thực hiện với bromo etyl axetat BrCC(=O)OCC hoặc

clo etyl axetat ClCC(=O)OCC để tạo ra hợp chất có công thức (V) trong đó R là etyl (Hợp chất 2-A). Trong trường hợp khác, phản ứng của hợp chất 11 được thực hiện với axit

bromoaxetic  để tạo ra hợp chất có công thức (V) trong đó R là H. Dung môi thích hợp bất kỳ được sử dụng. Theo một trường hợp, dung môi là DMF. Theo trường hợp khác, dung môi là đioxan, axetonitril, cloroform, điclorometan, tetrahydrofuran (THF), N-metyl pyrrolidon (NMP), dimetylsulfoxit (DMSO) và các dung môi tương tự.

Hợp chất có công thức (V) sau đó được cho phản ứng với đồng (II) bromua với sự có mặt của kali nitrit và dung môi và nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn, để tạo ra hợp chất có công thức (III). Trong một số trường hợp, hợp chất có công thức (V) được cho tiếp xúc với $\text{CuCl}_2/\text{KNO}_2$, $\text{CuCl}_2/\text{NaNO}_2$, $\text{CuBr}_2/\text{NaNO}_2$, $\text{pTsOH}/\text{NaNO}_2/\text{KBr}$ hoặc Br_2 . Trong một trường hợp, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 14°C đến 22°C . Trong trường hợp khác, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 12°C đến 25°C . Dung môi thích hợp bất kỳ được sử dụng. Trong một trường hợp, dung môi là axetonitril. Trong một trường hợp khác, dung môi là điclorometan, NMP, đioxan, THF và các dung môi tương tự. Trong một trường hợp, phản ứng tạo ra hợp chất có công thức (III) là hợp chất 3. Trong trường hợp khác, phản ứng tạo ra hợp chất có công thức (III) là hợp chất 3-A. Trong trường hợp khác trong đó R là H, phản ứng tạo ra hợp chất 1.

Được dự định nằm trong phạm vi của hợp chất có công thức (III) là các hợp chất este là tiền chất của hợp chất 1. Ví dụ về các este như vậy bao gồm và không chỉ giới hạn ở các este metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, terpenyl, bornyl, alyl, linalyl và/hoặc geranyl.

Nhóm este trong hợp chất có công thức (III) được thủy phân bằng cách sử dụng axit thích hợp bất kỳ bao gồm và không chỉ giới hạn ở các axit axetic, trifloaxetic, sulfuric, nitric, phosphoric, clohydric hoặc axit bromhydric để tạo ra hợp chất 1.

Hợp chất 1 sau đó được chuyển đổi thành muối. Trong một trường hợp, hợp chất 1 được khuấy trong dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất 4. Trong một số trường hợp, hợp chất 4 là hợp chất dạng đa hình tinh thể được đặc trưng bởi các đỉnh tại 4,90, 9,83 và $25,29^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. Theo một số trường hợp, hợp chất 4 là hợp chất dạng đa hình tinh thể A. Theo trường hợp khác, hợp chất 1 được khuấy trong dung dịch nước kali hydroxit, lithi hydroxit, xesi hydroxit hoặc dung dịch bazơ thích hợp khác bất kỳ để tạo ra hợp chất có công thức (I) trong đó R là ion đối. Theo một số trường hợp như vậy,

rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol) được sử dụng làm đồng dung môi cho bước phản ứng bao gồm việc chuyển đổi hợp chất 1 thành muối.

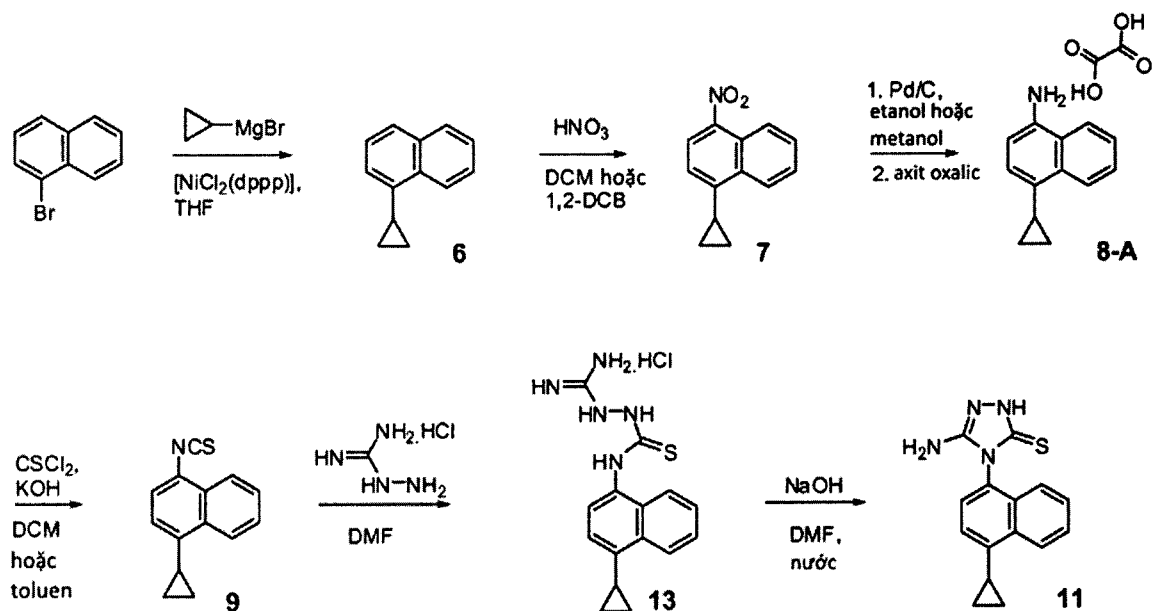
Dung dịch nước của hợp chất 4 (hoặc hợp chất có công thức (I) trong đó R là ion đối) được axit hóa sử dụng axit thích hợp như axit bromhydric. Các axit khác thích hợp cho bước này bao gồm và không chỉ giới hạn ở các axit axetic, trifloaxetic, sulfuric, nitric, phosphoric, axit clohydric và axit tương tự. Hỗn hợp được chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp như etyl axetat. Các dung môi khác thích hợp để chiết bao gồm và không chỉ giới hạn ở điclorometan, tert butyl metyl ete, tert-butanol và dung môi tương tự. Hợp chất 1 sau đó tùy ý được kết tinh lại từ EtOAc. Theo một số trường hợp, hợp chất 1 được kết tinh lại từ etyl axetat và sử dụng các n-heptan làm dung môi ngược đối. Cần hiểu rằng, dung môi thích hợp khác bất kỳ hoặc tổ hợp của các dung môi có thể được sử dụng để kết tinh lại hợp chất 1.

Theo một số trường hợp, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể được đặc trưng bởi các đỉnh tại 10,32, 18,84 và 20,75°2 θ ±0,1°2 θ . Theo một số trường hợp, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể 1. Theo trường hợp khác, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể được đặc trưng bởi các đỉnh tại 10,46, 18,76 và 19,83°2 θ ±0,1°2 θ . Theo một số trường hợp, hợp chất 1 là hợp chất dạng đa hình tinh thể 2.

Tổng hợp hợp chất 11 – phương pháp thứ nhất

Theo một trường hợp minh họa, việc tổng hợp hợp chất 11 như mô tả trong sơ đồ 1 được thực hiện bằng cách sử dụng trình tự phản ứng được mô tả trong sơ đồ 2.

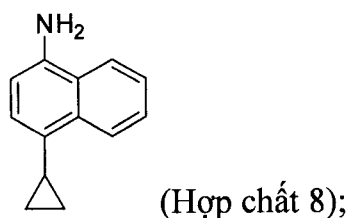
Sơ đồ 2



Khởi đầu bằng 1-bromonaphtalen, phản ứng với chất phản ứng Grignard thích hợp tạo ra hợp chất 6.

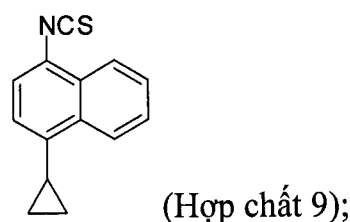
Hợp chất 11 sau đó được điều chế bằng quy trình (Quy trình 6) bao gồm bước:

(11-i) cho hợp chất 7 tiếp xúc với hydro, paladi trên than, trong một hoặc nhiều dung môi thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức:

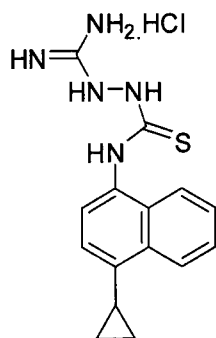


(11-ii) cho hợp chất 8 tiếp xúc với axit oxalic để tạo ra muối oxalat của hợp chất 8;

(11-iii) cho muối oxalat của hợp chất 8 ở bước (11-i) tiếp xúc với bazơ, thiophosgen và dung môi và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức:



(11-iv) cho hợp chất 9 ở bước (11-iii) tiếp xúc với aminoguanidin hydroclorua và bazơ và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



(Hợp chất 13); và

(11-v) cho hợp chất 13 ở bước (11-iv) tiếp xúc với bazơ, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 11.

Sáng chế mô tả hợp chất 9, được điều chế bằng quy trình 6 mô tả trên đây. Sáng chế mô tả hợp chất 11, được điều chế bằng quy trình 6 mô tả trên đây. Sáng chế mô tả hợp chất 13, được điều chế bằng quy trình 6 mô tả trên đây.

Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-i) của quy trình 6 mô tả trên đây là metanol, etanol hoặc điclobenzen hoặc hỗn hợp bất kỳ của các dung môi này. Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-i) của quy trình 6 là metanol. Theo trường hợp khác, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-i) của quy trình 6 là etanol. Các dung môi thay thế ví dụ như THF cũng được dự định nằm trong phạm vi của các trường hợp trình bày trong bản mô tả này.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các axit khác và/hoặc các muối axit ở bước (11-ii) và (11-iii) của quy trình 6 mô tả trên đây, bao gồm và không chỉ giới hạn ở việc sử dụng axit xitric, axit tartaric, axit axetic, axit clohydric và axit tương tự để điều chế các muối axit tương ứng của hợp chất 8.

Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-iii) của quy trình 6 là toluen. Theo trường hợp khác, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-iii) của quy trình 6 là điclobenzen, điclotetan, xylen hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng ở bước (11-iii) của quy trình 6 được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C, từ 5°C đến 15°C hoặc từ 5°C đến 25°C. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng ở bước (11-iii) của quy trình 6 được khuấy ở nhiệt độ 5°C. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng ở bước (11-iii) của quy trình 6 được khuấy ở nhiệt độ trong phòng.

Theo các trường hợp khác, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-iii) của quy trình 6 được chọn từ kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một số trường hợp, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-iii) của quy trình 6 là kali hydroxit.

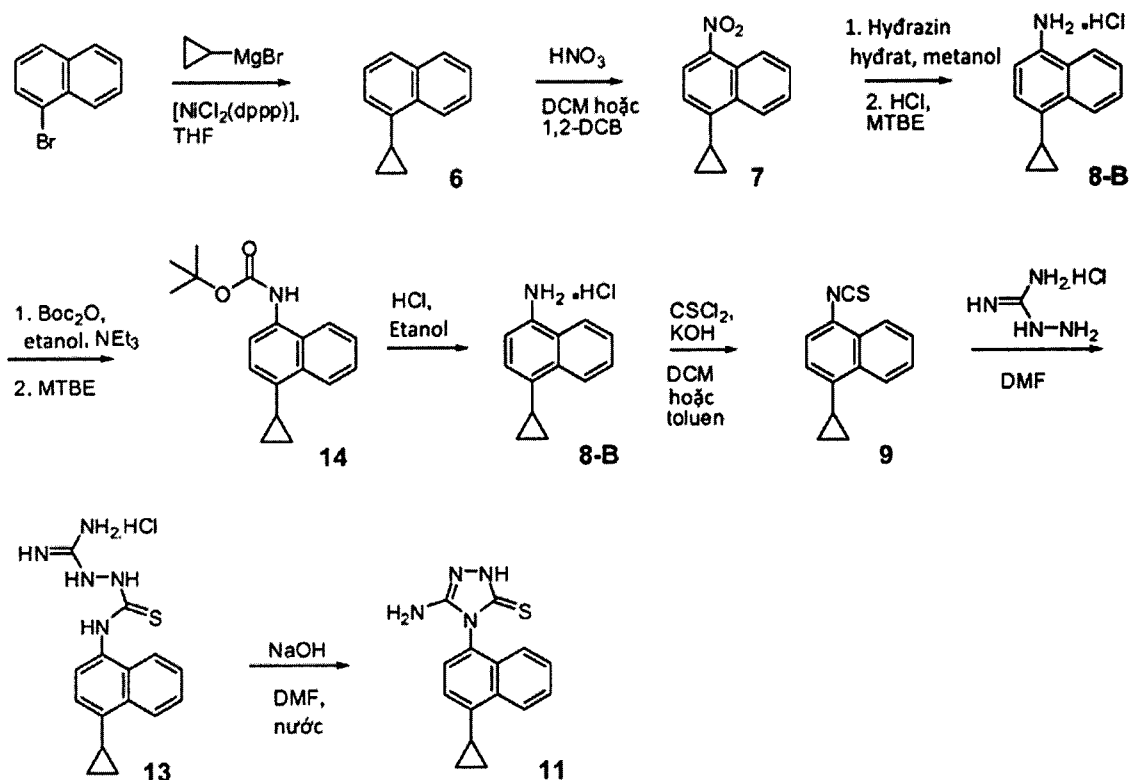
Theo các trường hợp khác, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-iv) của quy trình 6 là bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Ví dụ không giới hạn bao gồm triethylamin, diisopropyl amin, diisopropyletyl amin, kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một trường hợp, phản ứng ở bước (11-iv) của quy trình 6 mô tả trên đây được thực hiện với sự có mặt của diisopropyletyl amin (DIEA) hoặc natri hydroxit. Dung môi thích hợp bất kỳ được chọn cho phản ứng ở bước (11-iv) của quy trình 6 bao gồm, ví dụ, DMF, THF, axetonitril, dioxan, NMP hoặc các dung môi tương tự. Theo một trường hợp, phản ứng ở bước (11-iv) của quy trình 6 được thực hiện trong DMF.

Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-v) của quy trình 6 là DMF. Theo trường hợp khác, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-v) của quy trình 6 là toluen, diclobenzen, xylen, NMP, axetonitril, đioxan hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Theo các trường hợp khác, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-v) của quy trình 6 được chọn từ kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một số trường hợp, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-v) của quy trình 6 là natri hydroxit.

Tổng hợp hợp chất 11 – phương pháp thứ hai

Theo trường hợp khác, việc trình tổng hợp hợp chất 11 mô tả trong sơ đồ 1 được thực hiện bằng cách sử dụng trình tự phản ứng được mô tả trong sơ đồ 3.

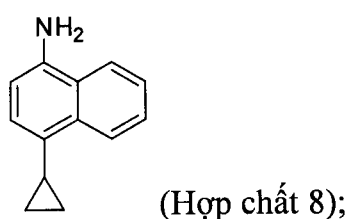
Sơ đồ 3



Khởi đầu bằng 1-bromonaphtalen, phản ứng với chất phản ứng Grignard thích hợp tạo ra hợp chất 6.

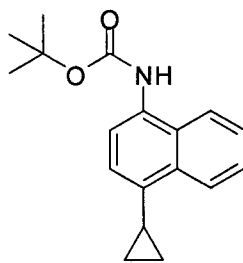
Hợp chất 11 sau đó được điều chế bằng quy trình (Quy trình 7) bao gồm bước:

(11-i-A) cho hợp chất 7 tiếp xúc với hydrazin hydrat và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



(11-ii-A) cho hợp chất 8 tiếp xúc với axit clohydric và dung môi để tạo ra muối hydroclorua của hợp chất 8;

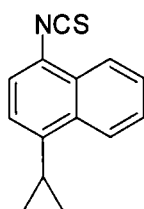
(11-iii-A) bảo vệ nhóm amin trong muối ở bước (11-ii-A) để tạo ra hợp chất có công thức:



(Hợp chất 14);

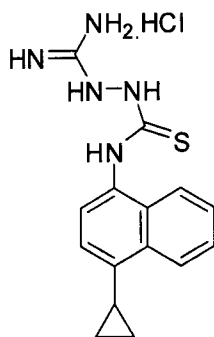
(11-iv-A) cho hợp chất 14 tiếp xúc với axit clohydric và etanol để tạo ra muối hydroclorua của hợp chất 8;

(11-v-A) cho muối hydroclorua của hợp chất 8 ở bước (11-iv-A) tiếp xúc với bazơ, thiophosgen và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:



(Hợp chất 9);

(11-vi-A) cho hợp chất 9 ở bước (11-v-A) tiếp xúc với aminoguanidin hydroclorua, bazơ và dung môi để tạo ra hợp chất có công thức:

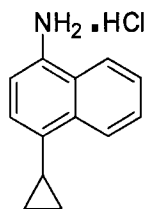


(Hợp chất 13); và

(11-vii-A) cho hợp chất 13 ở bước (11-vi-A) tiếp xúc với bazơ, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 11.

Sáng chế mô tả hợp chất 9, được điều chế bằng quy trình 7 mô tả trên đây. Sáng chế mô tả hợp chất 11, được điều chế bằng quy trình 7 mô tả trên đây. Sáng chế mô tả hợp chất 13, được điều chế bằng quy trình 7 mô tả trên đây. Sáng chế mô tả hợp chất 14, được điều chế bằng quy trình 7 mô tả trên đây.

Sáng chế mô tả muối hydro clorua của hợp chất 8, có thể thu được bằng quy trình 7 mô tả trên đây và có công thức:



(Hợp chất 8-B).

Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-i-A) của quy trình 7 mô tả trên đây là metanol, etanol hoặc điclobenzen hoặc hỗn hợp bất kỳ của các dung môi này. Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-i-A) của quy trình 7 là metanol. Theo trường hợp khác, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-i-A) của quy trình 7 là etanol. Các dung môi thay thế ví dụ như THF cũng được trình bày trong bản mô tả này.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các axit khác và/hoặc các muối axit ở bước (11-ii-A), (11-iii-A) và (11-v-A) của quy trình 7 mô tả trên đây, bao gồm và không chỉ giới hạn ở việc sử dụng axit xitric, axit tartaric, axit axetic, axit clohydric và axit tương tự để điều chế các muối axit tương ứng của hợp chất 8. Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng dung môi thích hợp ở bước (11-ii-A) của quy trình 7 bao gồm THF, đioxan, dietyl ete, mety tert butyl ete (MTBE) hoặc dung môi tương tự. Theo một trường hợp, dung môi sử dụng ở bước (11-ii-A) của quy trình 7 là MTBE.

Theo một trường hợp, nhóm bảo vệ sử dụng ở bước (11-iii-A) của quy trình 7 là tert butyloxy cacbonyl. Nhóm bảo vệ amin thích hợp khác bất kỳ có thể được sử dụng. Theo một trường hợp, phản ứng ở bước (11-iii-A) của quy trình 7 được thực hiện với sự có mặt của Butyloxycarbonyl anhydrit, etanol, trietyl amin và MTBE để tạo ra hợp chất 14.

Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-v-A) của quy trình 7 là điclometan. Theo trường hợp khác, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-v-A) của quy trình 7 là toluen, điclobenzen, xylen hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng ở bước (11-v-A) của quy trình 7 được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C, từ 5°C đến 15°C hoặc từ 5°C đến 25°C. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng ở bước (11-v-A) của quy trình 7 được khuấy ở nhiệt độ 5°C. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng ở bước (11-v-A) của quy trình 7 được khuấy ở nhiệt độ trong phòng.

Theo các trường hợp khác, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-v-A) của quy trình 7 được chọn từ kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một số trường hợp, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-v-A) của quy trình 7 là kali hydroxit.

Theo các trường hợp khác, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-vi-A) của quy trình 7 là bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Ví dụ không giới hạn bao gồm triethylamin, diisopropyl amin, diisopropyletyl amin, kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một trường hợp, phản ứng của bước (11-vi-A) của quy trình 7 mô tả trên đây được thực hiện với sự có mặt của diisopropyletyl amin (DIEA) hoặc natri hydroxit. Dung môi thích hợp bất kỳ được chọn cho phản ứng ở bước (11-vi-A) của quy trình 7 bao gồm, ví dụ, DMF, THF, axetonitril, đioxan, NMP hoặc dung môi tương tự. Theo một trường hợp, phản ứng ở bước (11-vi-A) của quy trình 7 được thực hiện trong DMF.

Theo một trường hợp, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-vii-A) của quy trình 7 là DMF. Theo trường hợp khác, dung môi thích hợp để sử dụng ở bước (11-vii-A) của quy trình 7 là toluen, diclobenzen, xylen, NMP, axetonitril, đioxan hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Theo các trường hợp khác, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-vii-A) của quy trình 7 được chọn từ kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một số trường hợp, bazơ thích hợp cho phản ứng ở bước (11-vii-A) của quy trình 7 là natri hydroxit.

Hạn chế ở các thử nghiệm ban đầu

Chuỗi phản ứng được mô tả trong sơ đồ 1 đòi hỏi việc sử dụng đồng (II) bromua, hợp chất này tạo ra chất phế thải và đòi hỏi chi phí bổ sung để loại bỏ chất thải. Trở ngại nữa của phương thức này là ở chỗ, hợp chất 1 được tách hai lần để đạt tới mức tinh khiết mong muốn.

Ngoài ra, quá trình tổng hợp hợp chất 11 đòi hỏi một chuỗi các bước dài như mô tả trong sơ đồ 2 và sơ đồ 3 trên đây và việc sử dụng aminoguanidin hydroclorua. Việc loại bỏ hợp chất 13 cũng đòi hỏi các bước tinh chế bổ sung. Ngoài ra, như được thể hiện ở sơ đồ 3, hợp chất 8-B được tách hai lần nhằm để đạt tới mức tinh khiết mong muốn của hợp chất 11.

Các quy trình cải tiến

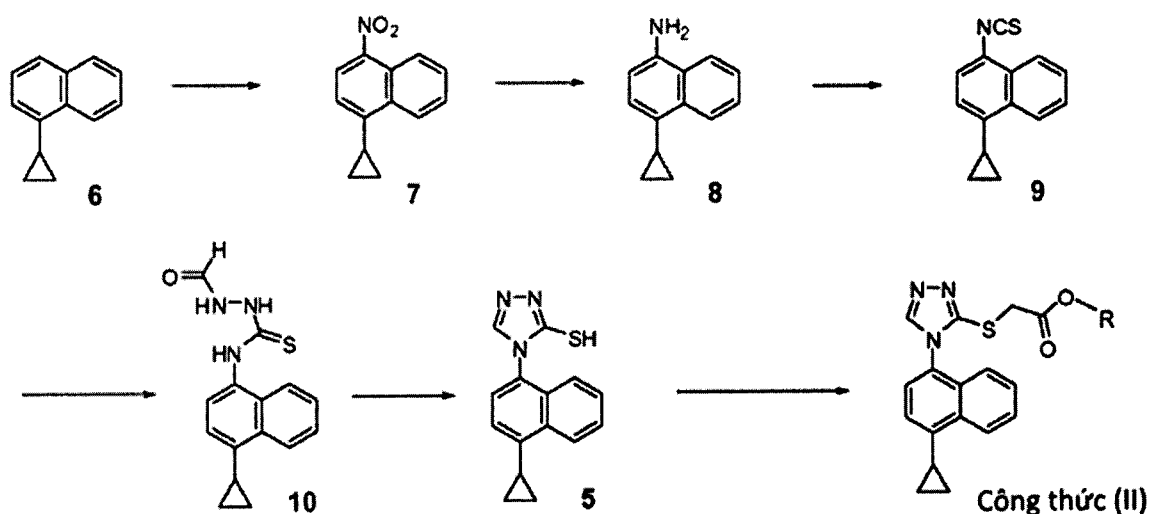
Để tránh các hạn chế của phương thức mô tả trên đây và ở các sơ đồ từ 1 đến 3, các phương thức lựa chọn khác để tổng hợp hợp chất có công thức (I), bao gồm hợp chất 1 và hợp chất 4 được khảo sát. Các phương thức cải tiến mô tả dưới đây có một số tiện lợi. Các phương thức cải tiến giảm bớt được số lượng các bước cần thiết trong sản xuất hợp chất có công thức (I), bao gồm hợp chất 1 hoặc hợp chất 4. Các quy trình cải tiến cho phép tinh chế dễ dàng hơn đối với các hợp chất đích và không đòi hỏi việc tách trùng lặp cùng hợp chất. Các quy trình cải tiến không cần sử dụng aminoguanidin hydroclorua và các bước tinh chế bổ sung sau đó đòi hỏi để loại bỏ hợp chất 13. Ngoài ra, các quy trình cải tiến mô tả dưới đây cũng không cần sử dụng các hóa chất ăn mòn và giảm bớt chất thải như chất thải từ phản ứng của đồng bromua như được mô tả trong sơ đồ 1 trên đây.

Do đó, một số quy trình mới để tổng hợp hợp chất có công thức (I), bao gồm hợp chất 1 và hợp chất 4, được thiết kế như mô tả dưới đây và trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế. Vấn đề cải tiến ở quy trình mới đó là việc sử dụng hợp chất có công thức (II) làm hợp chất trung gian để tổng hợp hợp chất có công thức (I). Vấn đề cải tiến bổ sung ở quy trình mới đó là việc sử dụng formyl hydrazin, thay cho aminoguanidin, để tổng hợp triazol. Việc sử dụng formyl hydrazin tránh được sự tạo ra các semicarbazit như hợp chất 13 của quy trình cũ và giảm bớt các bước tinh chế cần thiết để loại bỏ các hợp chất trung gian semicarbazit như hợp chất 13 của quy trình cũ.

Tổng hợp hợp chất có công thức (II)

Theo một phương án, sơ đồ 4 dưới đây mô tả quá trình tổng hợp minh họa hợp chất có công thức (II).

Sơ đồ 4



Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình để tổng hợp hợp chất có công thức (II). Theo một số phương án, hợp chất 6 được chuyển đổi thành hợp chất có công thức (II) (ví dụ, hợp chất 2). Theo một số phương án, hợp chất 6 được chuyển đổi thành hợp chất 7. Theo một số phương án, hợp chất 7 được chuyển đổi thành hợp chất 8. Theo các phương án khác và phương án bổ sung, hợp chất 8 được chuyển đổi thành hợp chất 9. Theo các phương án khác và phương án bổ sung, hợp chất 9 được chuyển đổi thành hợp chất 10. Theo các phương án khác hoặc phương án bổ sung, hợp chất 10 được chuyển đổi thành hợp chất 5. Theo một số phương án, hợp chất 5 được chuyển đổi thành hợp chất có công thức (II).

Theo một số phương án, hợp chất 6 được chuyển đổi thành hợp chất 7 với sự có mặt của một hoặc nhiều chất nitro hóa. Ví dụ không hạn chế về chất nitro hóa thích hợp bao gồm HNO_3 , HNO_3 với axit (ví dụ, H_2SO_4), NH_4NO_3 /axit trifloaxetic, isoamyl nitrat/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, isoamyl nitrat/ TfOH , $\text{Cu}(\text{NO}_3)/\text{TFAA}$, $\text{AgNO}_3/\text{Tf}_2\text{O}$ và $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2/\text{HNO}_3$. Dung môi thích hợp bất kỳ được sử dụng cho phản ứng nitro hóa. Theo một số phương án, dung môi thích hợp sử dụng cho phản ứng là halobenzen (ví dụ, 1,2-điclobenzen), toluen, nước, chất lỏng ion hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Theo một số phương án, hợp chất 7 được khử để tạo ra hợp chất 8 với sự có mặt của một hoặc nhiều chất khử. Theo một số phương án, chất khử thích hợp bao gồm paladi (ví dụ, paladi trên cacbon, paladi 5% trên cacbon, paladi 10% trên cacbon, paladi trên bari sulfat, paladi clorua trên cacbon), platin oxit, niken Raney, sắt kim loại trong axit axetic (ví dụ, Fe/HCl trong dung dịch nước etanol), FeCl_3/HCl , thiếc (II) clorua

trong axit, kẽm kim loại, natri đithionit, lithi nhôm hydrua, điiisobutyl nhôm hydrua, siêu hydrua, samari điiiodua, samari kim loại (ví dụ, Sm (4 đương lượng)/NH₄Cl trong metanol), natri sulfua (ví dụ, natri sulfua/NH₄Cl trong dung dịch nước NH₄OH), hydro sulfua/bazơ, titan (III) clorua hoặc phương pháp khử thích hợp khác bất kỳ. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng cho phương pháp khử. Theo một số phương án, dung môi là nước, axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, dioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, điclotetan, đicloetan, điclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Theo một phương án, hợp chất 8 chứa nhóm amino, tùy ý được chuyển đổi thành muối axit. Ví dụ không hạn chế về các axit có thể được sử dụng để tổng hợp muối axit của hợp chất 8 bao gồm axit oxalic, axit tartaric, axit xitric, axit formic, axit malonic, axit maleic, axit adipic, axit formic, axit cloaxetic, axit đicloaxetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit benzoic, axit clohydric hoặc axit thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, amin tự do của hợp chất 8 được sử dụng trong các bước khác.

Theo một số phương án, hợp chất 8 được chuyển đổi thành hợp chất 9 với sự có mặt của chất phản ứng chuyển thionyl. Theo một số phương án, chất phản ứng chuyển thionyl là thiophosgen. Theo một số phương án, hợp chất 8 hoặc muối axit của nó được chuyển đổi thành thioisoxyanat với sự có mặt của thiophosgen và bazơ thích hợp. Theo một số phương án, bazơ là kali bicacbonat, kali cacbonat, kali axetat, kali hydroxit, natri axetat, natri benzoat, natri bicacbonat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri metasilicat, natri sesquicacbonat, trinatri phosphat, canxi cacbonat, canxi hydroxit, sắt (II) hydroxit, lithi hydroxit, bari hydroxit, xesi hydroxit, stronti hydroxit, rubiđi hydroxit, xesi cacbonat, kali t-butoxit hoặc kali phosphat. Theo một số phương án, bazơ là butyl lithi, lithi điiisopropylamit, lithi dietylamit, natri amit, natri hydrua, natri lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi bis(trimetylsilyl)amit. Theo phương án khác, bazơ là amoniac, trietylamin, propylamin, metylamin, đimetylamin, trimetylamin, metyldietylamin, điiisopropyletylamin, anilin, piperidin, pyridin, 1,8-điazabicyclo [5,4,0]undec-7-en (DBU) hoặc pyrrolidin. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để chuyển đổi phản ứng cộng ái nhân.

Theo một số phương án, chất phản ứng chuyển thionyl là cacbon disulfit, natri thioxyanat, thiocacbonyl điiimidazol, kali thioxyant, kẽm thioxyanat, bạc thioxyant hoặc amoni thioxyanat. Trong một số tình huống, hợp chất 8 hoặc muối của hợp chất này

được chuyển đổi thành thioisoxyanat với sự có mặt của cacbon đisulfit (CS_2). Theo các phương án khác hoặc phương án bổ sung, phản ứng bao gồm thêm dung dịch nước NH_4OH , tiếp theo bằng cách bổ sung chì nitrat ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$). Theo các phương án khác, phản ứng của hợp chất 8 hoặc muối axit của nó và CS_2 còn bao gồm bazơ và dung môi (ví dụ, THF) tiếp theo bởi TsCl . Theo các phương án khác, hợp chất 8 hoặc muối axit của nó (ví dụ, hợp chất 8-A), được chuyển đổi thành thioisoxyanat với sự có mặt của thiocacbonyl điimidazol và dung môi (ví dụ, DMF). Theo phương án khác, hợp chất 8 hoặc muối của hợp chất này, được chuyển đổi thành thioisoxyanat với sự có mặt của thioxyanat (ví dụ, natri thioxyanat). Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất 8 với thioxyanat (ví dụ, natri thioxyanat) tạo ra hợp chất trung gian thioure. Theo các phương án khác hoặc phương án bổ sung, việc loại bỏ amoniac ra khỏi hợp chất trung gian thioure tạo ra hợp chất 9. Theo một số phương án, hợp chất trung gian thioure được gia nhiệt tới nhiệt độ cao (ví dụ, 100°C , 110°C , 120°C , 130°C , 140°C , 150°C , 160°C , 170°C , 180°C , 190°C hoặc 200°C) để tạo ra hợp chất 9. Theo một số phương án, dung môi sử dụng để chuyển đổi hợp chất 8 thành hợp chất 9 là axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, đioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, điclometan, đicloetan, điclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Theo một số phương án, hợp chất 9 được chuyển đổi thành hợp chất 10 với sự có mặt của chất ái nhân. Theo một số phương án, chất ái nhân là formyl hydrazin. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để chuyển đổi phản ứng cộng ái nhân. Theo một số phương án, dung môi là nước, axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, đioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, điclometan, đicloetan, điclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Theo một số phương án, hợp chất 10 được khép vòng để tạo ra hợp chất 5 với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ. Bazơ thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong phản ứng đóng vòng. Theo một số phương án, bazơ là kali bicacbonat, kali cacbonat, kali axetat, kali hydroxit, natri axetat, natri benzoat, natri bicacbonat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri metasilicat, natri sesquicacbonat, trinatri phosphat, canxi cacbonat, canxi hydroxit, sắt (II) hydroxit, lithi hydroxit, bari hydroxit, xesi hydroxit, stronti hydroxit, rubidi hydroxit, xesi cacbonat, kali t-butoxit hoặc kali phosphat. Theo một số phương án, bazơ là butyl lithi, lithi diisopropylamit, lithi dietylamit, natri amit, natri hydrua, natri lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi bis(trimetylsilyl)amit. Theo phương án khác, bazơ

là amoniac, trietylamin, propylamin, metylamin, đimetylamin, trimetylamin, metyldietylamin, diisopropyletylamin, anilin, piperidin, pyridin, 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-en (DBU) hoặc pyrrolidin. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để chuyển đổi phản ứng cộng ái nhân. Theo một số phương án, dung môi là nước, axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, đioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, diclometan, dicloetan, diclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

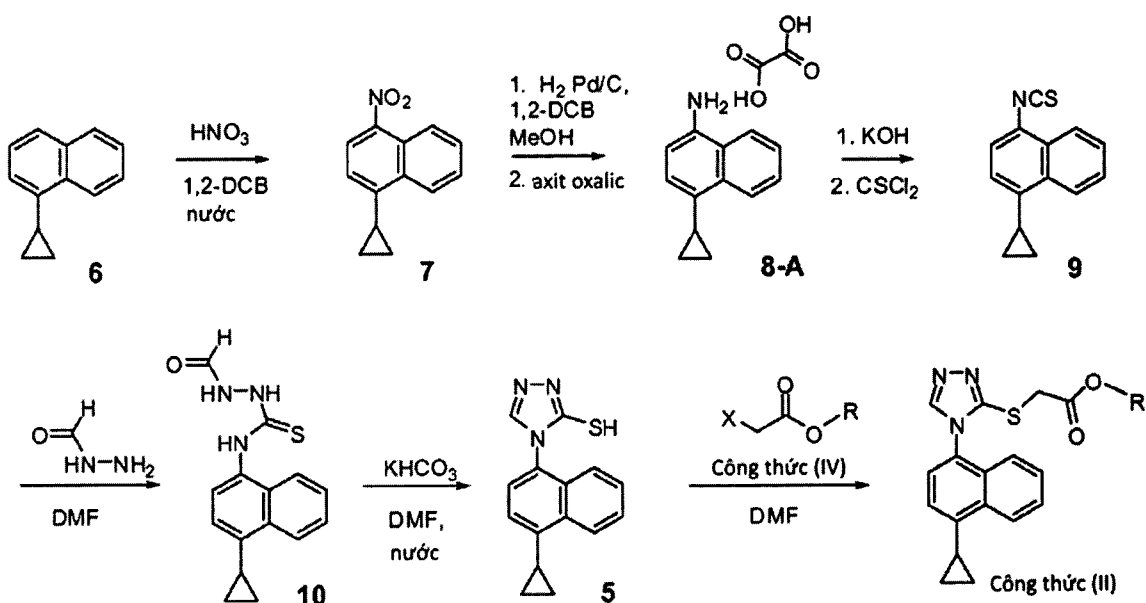
Theo một số phương án, hợp chất 5 trải qua phản ứng thế ái nhân để tạo ra hợp chất có công thức (II) với sự có mặt của hợp chất ưa điện tử. Theo một số phương án,

hợp chất ưa điện tử có công thức $X-CH_2-C(=O)OR$. Theo một số phương án, X là nhóm rời chuyển. Theo một số phương án, X là halo (ví dụ, brom, iốt hoặc clo), tosylat, mesylat, besylat, triflat, nonaflat, flosulfonat hoặc OH. Theo một số phương án, R là alkyl. Theo phương án khác, R là C₁₋₂₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₃ alkyl. Theo một số phương án, R là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, terpenyl, bornyl, alyl, linalyl, và/hoặc geranyl ete. Theo một số phương án, R là H. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để chuyển đổi phản ứng thế ái nhân. Theo một số phương án, dung môi là nước, axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, đioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, diclometan, dicloetan, diclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Theo một số phương án về quy trình thảo luận trên đây (Sơ đồ 4), các hợp chất hoặc hợp chất trung gian được tách và sử dụng trong các bước tổng hợp tiếp theo không cần bất kỳ bước tinh chế nào khác. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc hợp chất trung gian (ví dụ, hợp chất 7, 8, 9, 10, 5 hoặc hợp chất có công thức II) được sử dụng không cần các bước tách hoặc tinh chế hợp chất trung gian. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc hợp chất trung gian được tinh chế trước khi sử dụng cho các bước tổng hợp khác. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc hợp chất trung gian được tinh chế bằng phương pháp kết tinh. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc hợp chất trung gian được tinh chế bằng phương pháp chưng cất, phương pháp sắc ký cột, phương pháp sắc ký đảo pha, phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế hoặc sự phối hợp giữa các phương pháp này.

Theo phương án khác, sơ đồ 5 dưới đây mô tả quá trình tổng hợp minh họa khác đối với hợp chất có công thức (II).

Sơ đồ 5



Tham khảo sơ đồ 5 mô tả trên đây, khởi đầu bằng hợp chất 6, phản ứng nitro hóa tạo ra hợp chất 7. Nhóm nitro ở hợp chất 7 được khử thành amin (Hợp chất 8) sử dụng phương pháp khử thích hợp bất kỳ. Theo một phương án, phản ứng khử được thực hiện nhờ sử dụng khí hydro và paladi trên than, với sự có mặt của dung môi thích hợp. Theo một số phương án, lượng xúc tác của paladi được sử dụng (ví dụ, 0,001%, 0,005%, 0,01%, 0,02%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5% hoặc 10%). Theo một số phương án, lượng hợp thức của paladi trên than được sử dụng. Theo một phương án, dung môi thích hợp cho quá trình hydro hóa xúc tác được chọn từ metanol, etanol, tert-butanol, THF, diclobenzen hoặc hỗn hợp bất kỳ của các dung môi này.

Theo một phương án, hợp chất 8 chứa nhóm amino, được chuyển đổi thành muối axit (ví dụ, muối oxalat). Theo một phương án, muối axit của amin (Hợp chất 8) được sử dụng trong các bước khác (ví dụ, như được thể hiện trong sơ đồ 5).

Theo một phương án, như được thể hiện trong sơ đồ 5, hợp chất 8 hoặc muối axit của nó (ví dụ, hợp chất 8-A) được chuyển đổi thành thioisoxyanat (Hợp chất 9) với sự có mặt của thiophosgen và bazơ thích hợp. Theo một số phương án như vậy, dung môi thích hợp để tổng hợp hợp chất 9 từ hợp chất 8 hoặc muối của hợp chất này là toluen. Theo phương án khác, dung môi thích hợp để tổng hợp hợp chất 9 từ hợp chất 8 hoặc

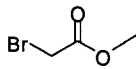
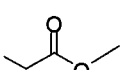
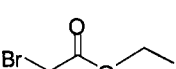
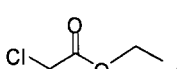
muối của hợp chất này, theo sơ đồ 4, là điclobenzen, xylen, điclotetan hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C, từ 5°C đến 15°C hoặc từ 5°C đến 25°C. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 100°C. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C. Trong một số trường hợp, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Theo các phương án khác, bazơ thích hợp để tổng hợp hợp chất 9 từ hợp chất 8 hoặc muối của hợp chất này được chọn từ kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, bazơ thích hợp để tổng hợp hợp chất 9 từ hợp chất 8 hoặc muối của hợp chất này là kali hydroxit.

Theo phương án khác, bazơ tự do của hợp chất 8 được chuyển đổi thành hợp chất thioisoxyanat có công thức 9 với sự có mặt của natri thioisoxyanat và nước. Theo một phương án, dung môi sử dụng trong phản ứng là butanol, etanol, nước, axetonitril, đioxan, toluen, xylen, DCB, DMF, NMP hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Theo một phương án, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ tối thiểu là 100°C, 110°C, 120°C, 130°C, 140°C hoặc 150°C. Theo một số phương án cụ thể, phản ứng của bazơ tự do của hợp chất 8 với natri thioisoxyanat được thực hiện với sự có mặt của nước và xylen ở nhiệt độ tối thiểu là 130°C. Cũng được dự định nằm trong phạm vi của các phương án trình bày trong bản mô tả này là việc sử dụng các thioxyant khác như kali thioxyant, kẽm thioisoxyanat, bạc thioxyant, amoni thioisoxyanat hoặc các chất phản ứng thích hợp khác.

Hợp chất thioisoxyanat có công thức 9 được chuyển đổi thành hợp chất 10 với sự có mặt của formyl hydrazin và dung môi thích hợp. Theo một phương án, dung môi là DMF. Theo phương án khác, dung môi là axetonitril, THF, đioxan, điclotetan, điclobenzen, NMP hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Tốt hơn là bước này tránh được sự tạo ra hợp chất 13 như được mô tả trên đây trong sơ đồ 2 và sơ đồ 3.

Hợp chất 10 được khép vòng thành hợp chất 5 nhờ sử dụng bazơ, nước và dung môi thích hợp. Theo một phương án, bazơ là kali bicacbonat. Theo phương án khác, bazơ được chọn từ kali hydroxit, natri hydroxit, natri bicacbonat, lithi hydroxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một phương án, dung môi được dùng để chuyển đổi hợp chất 10 thành hợp chất 5 là DMF.

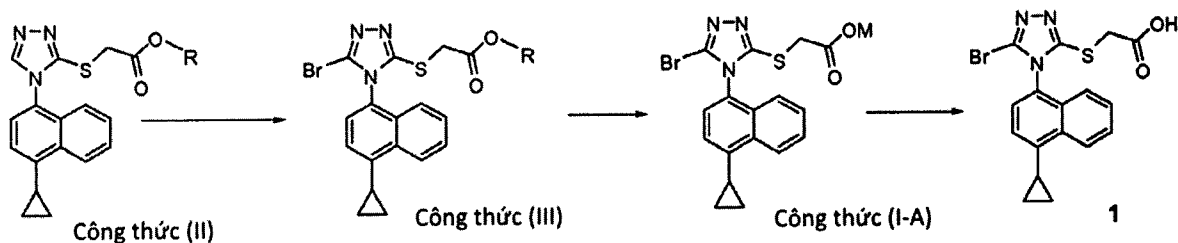
Theo phương án khác, dung môi được dùng để chuyển đổi hợp chất 10 thành hợp chất 5 là THF, axetonitril, DCM, DCB, etanol, metanol, đioxan, NMP hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ.

Hợp chất 5 được chuyển đổi thành hợp chất có công thức (II) với sự có mặt của bazơ thích hợp bất kỳ và este axetat có công thức (IV) chứa nhóm rời chuyển. Theo một phương án, phản ứng của hợp chất 5 với bromo methyl axetat  hoặc clo methyl axetat  tạo ra hợp chất có công thức (II) trong đó R là methyl (Hợp chất 2). Theo một phương án khác, phản ứng của hợp chất 5 được thực hiện với brom ethyl axetat  hoặc clo ethyl axetat  để tạo ra hợp chất có công thức (II) trong đó R là ethyl (Hợp chất 2-A). Dung môi thích hợp bất kỳ được sử dụng. Theo một phương án, dung môi là DMF. Theo phương án khác, dung môi là đioxan, axetonitril, cloroform, điclorometan, tetrahydrofuran (THF), N-methyl pyrrolidon (NMP), dimetylsulfoxit (DMSO) và dung môi tương tự. Theo một phương án, hợp chất có công thức (II) được tách ở dạng bã ẩm, bã này tùy ý được rửa bằng ethyl axetat lạnh và isopropanol và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Tổng hợp hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (II)

Sơ đồ 6a mô tả quá trình tổng hợp minh họa hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 6a



Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình để tổng hợp hợp chất 1. Quá trình tổng hợp hợp chất có công thức (II) đã được mô tả trên đây (ví dụ, các sơ đồ 1, 4 và 5). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) được chuyển đổi thành hợp chất 1. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) được chuyển đổi thành hợp chất có công thức (III). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (III) được chuyển

đổi thành hợp chất có công thức (I-A). Theo các phương án khác hoặc phương án bổ sung, hợp chất có công thức (I-A) được chuyển đổi thành hợp chất 1.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) được brom hóa với sự có mặt của chất brom hóa để tạo ra hợp chất có công thức (III). Theo một số phương án, quá trình brom hóa của hợp chất có công thức (II) trong đó $R = H$ tạo ra hợp chất 1. Theo một số phương án, chất brom hóa là N-bromosuccinimide (NBS), Br_2 , $BrCl/Br_2$, tetrabutylamonitribromua, amoni bromua/oxon (trong metanol và/hoặc nước), selen đibromua, $FeBr_3/Br_2$, $AlCl_3/Br_2$, $FeCl_3/Br_2$, $ZnCl_2/Br_2$, 1,2-dipyridinitribromua-etan, NBS/axit (axit triflometansulfonic và $BF_3 \cdot H_2O$), NBS/axit sulfuric đặc, NBS/tetrabutylamoni bromua, $LiBr/PhI$ /axit m-cloperbenzoic/ $TsOH$, $AuCl_3/NBS$, $NBS/Pd(OAc)_2$, N,N,N',N'-tetrabromobenzen-1,3-disulfonylamit/poly[N-bromobenzen-1,3-disulfonylamit], $LiTMP/ZnCl_2/Br_2$, $[Ir(COD)(OMe)]_2/B_2pin_2/dtbpy/CuBr_2$ hoặc $[Ir(COD)(OMe)]_2/B_2pin_2/dtbpy/CuCl_2$. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng cho quá trình brom hóa. Theo một số phương án, dung môi là nước, axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, đioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, diclometan, dicloetan, diclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (III) tùy ý được thủy phân với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất có công thức (I-A) trong đó M là một cation. Theo một số phương án, M được chọn từ Na^+ , Li^+ , K^+ , Cs^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} hoặc cation thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, bazơ là natri hydroxit, lithi hydroxit, kali hydroxit, xesi hydroxit, bari hydroxit, sắt (II) hydroxit, canxi hydroxit, amoniac hoặc bazơ thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, bazơ là kali bicacbonat, kali cacbonat, kali axetat, kali hydroxit, natri axetat, natri benzoat, natri bicacbonat, natri cacbonat, natri hydroxit, natri metasilicat, natri sesquicacbonat, trinatri phosphat, canxi cacbonat, canxi hydroxit, xesi cacbonat hoặc kali phosphat. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng cho quá trình brom hóa. Theo một số phương án, dung môi là nước, axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, đioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, diclometan, dicloetan, diclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Theo một số phương án, dung môi là nước.

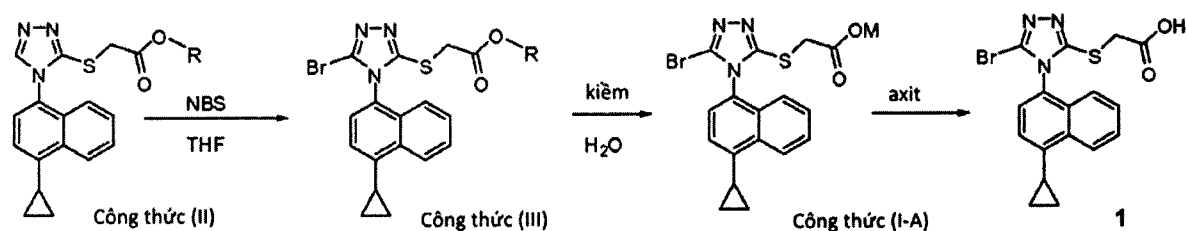
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-A) tùy ý được xử lý bằng axit để tạo ra hợp chất 1. Theo một số phương án, axit là axit bromhydric, axit sulfuric, axit

clohydric, axit hydroiodic, axit nitric, axit phosphoric, axit floantimonic, axit floboric, axit hexaflophosphoric, axit trifloaxetic, axit axetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit triflometansulfonic, axit xitric, axit formic, axit gluconic, axit lactic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit tartaric hoặc axit thích hợp bất kỳ. Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất axit tự do có công thức 1. Theo một số phương án, dung môi là nước, axetonitril, DMF, THF, toluen, xylen, dioxan, butanol, metanol, etanol, dietyl ete, axeton, hexan, pentan, heptan, etyl axetat, diclometan, dicloetan, điclobenzen, NMP hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Theo một số phương án, dung môi là etyl axetat và heptan.

Theo một số phương án về quy trình thảo luận trên đây (Sơ đồ 6a), các hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (III), (I-A) và hợp chất 1) được tách và sử dụng trong các bước tổng hợp tiếp theo không cần bất kỳ bước tinh chế nào khác. Theo một số phương án, các hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (III), (I-A) và hợp chất 1) được sử dụng không cần các bước tách hoặc tinh chế hợp chất trung gian. Theo một số phương án, các hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (III), (I-A) và hợp chất 1) được tinh chế trước khi sử dụng cho các bước tổng hợp khác. Theo một số phương án, các hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (III), (I-A) và hợp chất 1) được tinh chế bằng phương pháp kết tinh. Theo một số phương án, các hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (III), (I-A) và hợp chất 1) được tinh chế bằng phương pháp chưng cất, phương pháp sắc ký cột, phương pháp sắc ký đảo pha, phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế hoặc sự phối hợp giữa các phương pháp này.

Sơ đồ 6b mô tả quá trình tổng hợp minh họa hợp chất có công thức (I), bao gồm hợp chất 1 và hợp chất 4.

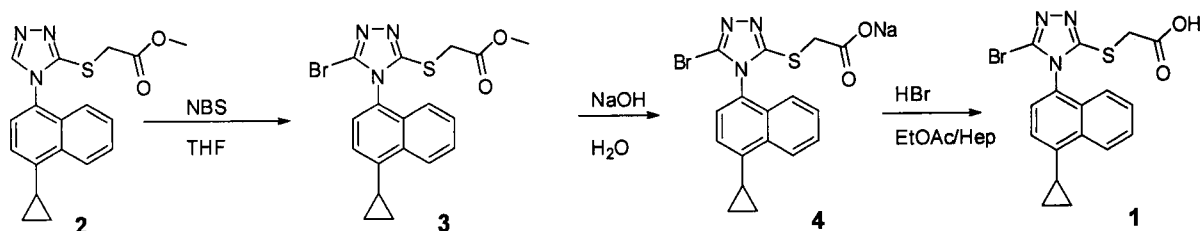
Sơ đồ 6b



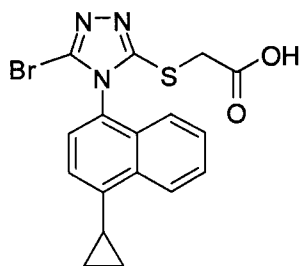
Phản ứng của hợp chất có công thức (II) với N-bromosuxinimit (NBS) trong dung môi thích hợp tạo ra hợp chất có công thức (III). Dung môi thích hợp cho phản ứng trung gian bởi NBS bao gồm DMF, axetonitril, MTBE hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ. Nhóm este trong hợp chất có công thức (III) tùy ý được thủy phân để tạo ra muối axit của hợp chất có công thức (I), tức là, hợp chất có công thức (I-A) trong đó M được chọn từ Na^+ , Li^+ , K^+ , Cs^+ hoặc cation thích hợp khác bất kỳ. Muối axit tùy ý được tách và/hoặc kết tinh. Hợp chất có công thức (I-A) được chuyển đổi thành hợp chất 1 với sự có mặt của axit. Hợp chất 1 tùy ý được kết tinh từ dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp các dung môi.

Theo một phương án cụ thể, sơ đồ 7 mô tả quá trình tổng hợp hợp chất 1 và hợp chất 4.

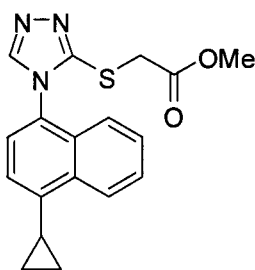
Sơ đồ 7



Do đó, sáng chế đề xuất quy trình (Quy trình 8) để điều chế hợp chất 1 có công thức sau:



vấn đề cải tiến ở quy trình này là việc cho hợp chất có công thức:



(Hợp chất 2)

tiếp xúc với chất brom hóa (ví dụ, N-bromosuccinimide (NBS)) và dung môi.

Theo một phương án, dung môi là THF. Theo phương án khác, dung môi là DMF, axetonitril hoặc dung môi thích hợp khác bất kỳ.

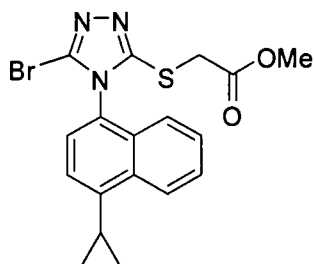
Trong một tình huống, NBS được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 2 trong THF trong khi dung dịch THF được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 32°C. Theo một phương án, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy trong thời gian ít nhất 12 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 32°C. Theo phương án khác, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian ít nhất 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 14 giờ, 20 giờ, 24 giờ hoặc lâu hơn. Trong một trường hợp, nếu hàm lượng hợp chất 2 trong thử nghiệm phân tích hỗn hợp phản ứng là $\geq 1,5\%$ diện tích theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography - HPLC), lượng NBS bổ sung được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Theo một phương án, sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian ít nhất 12 giờ, và/hoặc tùy ý bổ sung thêm lượng NBS bổ sung, thử nghiệm phân tích hỗn hợp phản ứng thể hiện $\leq 1,5\%$ diện tích của hợp chất 2 theo phương pháp HPLC. Theo phương án khác, sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian ít nhất 12 giờ, và/hoặc tùy ý bổ sung thêm lượng NBS bổ sung, thử nghiệm phân tích hỗn hợp phản ứng thể hiện $\leq 0,2\%$ diện tích của hợp chất 2 theo phương pháp HPLC.

Theo một phương án, quy trình để tổng hợp hợp chất 1 còn bao gồm các bước

- (1-i) chiết hỗn hợp phản ứng bằng dung môi (ví dụ, toluen) trong khi duy trì hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C;
- (1-ii) chiết ngược pha hữu cơ ở bước (1-i) bằng dung dịch natri disulfite một hoặc nhiều lần cho tới khi NBS không thể phát hiện ra được trong pha nước bằng thử nghiệm phân tích HPLC;
- (1-iii) rửa pha hữu cơ ở bước (1-ii) bằng nước,

(1-iv) rửa pha hữu cơ ở bước (1-iii) bằng dung dịch natri bicacbonat một hoặc nhiều lần cho tới khi pha nước có độ pH ít nhất bằng 8; và

(1-v) tập hợp pha hữu cơ chứa hợp chất có công thức:



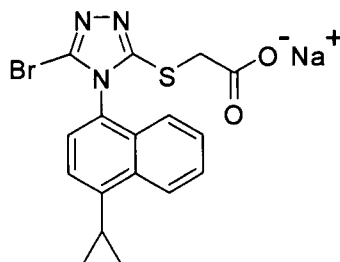
(Hợp chất 3).

Trong một trường hợp, quy trình còn bao gồm bước tùy ý cô đặc pha hữu cơ ở bước (1-v) trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3.

Trong một trường hợp, quy trình còn bao gồm các bước

(1-vi) cho pha hữu cơ ở bước (1-v) của điểm 7 tiếp xúc với dung dịch bazơ (ví dụ, natri hydroxit) cho tới khi diện tích đỉnh của hợp chất 3 ở pha hữu cơ thấp hơn 50mAU bằng thử nghiệm phân tích HPLC; và

(1-vii) tập hợp pha nước chứa hợp chất có công thức:



(Hợp chất 4).

Trong một trường hợp, quy trình còn bao gồm các bước

(1-viii) cô đặc pha nước ở bước (1-vii) của điểm 8 trong điều kiện áp suất giảm;

(1-ix) bổ sung nước để hiệu chỉnh thể tích của hỗn hợp ở bước (1-viii) tới khoảng $5,5 \pm 5\%$ khối lượng tính theo thử nghiệm HPLC của hợp chất 1 trong pha nước ở bước (1-viii);

(1-x) làm lạnh hỗn hợp ở bước (1-ix) để thu được huyền phù chứa hợp chất tinh thể 4; và

(1-xi) lọc huyền phù ở bước (1-x) để thu được bã ẩm chứa hợp chất tinh thể 4.

Trong một trường hợp, quy trình còn bao gồm bước tùy ý làm khô bã ẩm ở bước (1-xi) để thu được hợp chất 4.

Trong một trường hợp, quy trình còn bao gồm các bước

(1-xii) hòa tan bã ẩm chứa hợp chất 4 ở bước (1-xi) của điểm 10 trong nước;

(1-xiii) bổ sung dung môi (ví dụ etyl axetat) vào dung dịch ở bước (1-xii);

(1-xiv) bổ sung axit (ví dụ, axit bromhydric 24%) trong khi duy trì nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng thấp hơn 35°C và duy trì độ pH của hỗn hợp phản ứng nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0; và

(1-xv) tách pha hữu cơ chứa hợp chất 1.

Trong một trường hợp, quy trình còn bao gồm các bước

(1-xvi) cô đặc pha hữu cơ ở bước (1-xv) của điểm 10 trong điều kiện áp suất giảm;

(1-xvii) khuấy hỗn hợp ở bước (1-xvi) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 32°C đến 38°C trong thời gian ít nhất 8 giờ;

(1-xviii) bổ sung đồng dung môi (ví dụ, n-heptan) vào hỗn hợp ở bước (1-xvii) và làm lạnh hỗn hợp; và

(1-xix) lọc huyền phù ở bước (1-xviii) để thu được hợp chất 1.

Theo một phương án, bước (1-xix) nêu trên tạo ra hợp chất tinh thể 1. Các dạng đa hình tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong đơn quốc tế PCT số PCT/US11/20233 và đơn quốc tế PCT số PCT/US11/67657 và bộc lộ về các dạng đa hình của hợp chất 1 và/hoặc hợp chất 4 mô tả trong đơn quốc tế PCT số PCT/US11/20233 và đơn quốc tế PCT số PCT/US11/67657 được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Sáng chế mô tả hợp chất 1, không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 3 tính theo diện tích trên thử nghiệm phân tích HPLC. Theo một trường hợp, hợp chất 1 không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 3 thu được bằng các quy trình mô tả trên đây. Sáng chế mô tả hợp chất 1, không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 2 và không chứa nhiều hơn 0,1% hợp chất 3 tính theo diện tích trên thử nghiệm phân tích HPLC. Sáng chế mô tả hợp chất 1 có độ tinh khiết $\geq 98\%$. Sáng chế mô tả hợp chất 1 có độ tinh khiết $\geq 99\%$. Theo trường hợp bất kỳ trong số các trường hợp nêu trên, độ tinh khiết được xác định bằng thử nghiệm HPLC. Theo trường hợp bất kỳ trong số các trường hợp nêu trên, hợp chất 1

được điều chế bằng quy trình 1, quy trình 2, quy trình 3, quy trình 4, quy trình 5, quy trình 6, quy trình 7 hoặc quy trình 8 hoặc sự phối hợp bất kỳ giữa các quy trình này.

Các dạng hợp chất khác của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này

Các chất đồng phân

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng chất đồng phân hình học. Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều liên kết đôi. Các hợp chất trình bày trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng đồng phân cis, trans, syn, kháng (anti), đối (entgegen - E) và cùng (zusammen - Z) cũng như các hỗn hợp tương ứng của nó. Trong một số tình huống, hợp chất tồn tại ở dạng hỗn biến. Hợp chất mô tả trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng hỗn biến có thể trong phạm vi công thức mô tả trong bản mô tả này. Trong một số tình huống, hợp chất mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều tâm không đối xứng và mỗi một tâm tồn tại ở dạng cấu hình R hoặc cấu hình S. Hợp chất mô tả trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh và các dạng epime cũng như các hỗn hợp tương ứng của chúng. Theo các trường hợp bổ sung về hợp chất và phương pháp đề xuất trong bản mô tả này, các hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang, sinh ra từ bước điều chế đơn, kết hợp hoặc chuyển đổi qua lại đều hữu ích cho các ứng dụng được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được điều chế ở dạng chất đồng phân lập thể riêng biệt của chúng bằng cách cho hỗn hợp triệt quang của hợp chất phản ứng với chất tách có hoạt tính quang để tạo ra một cặp hợp chất đồng phân không đối quang, tách các chất đồng phân không đối quang và thu hồi các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang. Theo một số trường hợp, các phức có thể phân ly được ưu tiên hơn (ví dụ, các muối đồng phân không đối quang tinh thể). Theo một số trường hợp, chất đồng phân không đối quang có các đặc tính vật lý riêng biệt (ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, độ hòa tan, khả năng phản ứng và các đặc tính tương tự khác) và được tách bằng cách tận dụng các đặc tính khác nhau này. Theo một số trường hợp, chất đồng phân không đối quang được tách bằng phương pháp sắc ký không đối xứng hoặc tốt hơn là bằng kỹ thuật tách/phân giải dựa vào sự chênh lệch về độ hòa tan. Theo một số trường hợp, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang sau đó được thu hồi, cùng với chất phân giải, bằng phương tiện thực hành bất kỳ, không dẫn đến sự triệt quang hóa.

Các hợp chất đánh dấu

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả ở đây tồn tại ở dạng đánh dấu đồng vị của nó. Theo một số trường hợp, phương pháp bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các hợp chất đánh dấu đồng vị này. Theo một số trường hợp, phương pháp bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các hợp chất đánh dấu đồng vị này làm dược phẩm. Do đó, theo một số trường hợp, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các hợp chất đánh dấu đồng vị, các hợp chất này chính là các hợp chất được nêu trong bản mô tả này, tuy nhiên trên thực tiễn, một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng thông thường được phát hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất được mô tả ở đây bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clorua, lần lượt như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F và ^{36}Cl . Các hợp chất mô tả trong bản mô tả này và các chất chuyển hóa, muối dược dụng, este, tiền chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của các hợp chất này chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác của các nguyên tử khác đều được mô tả ở đây. Một số hợp chất đánh dấu đồng vị, ví dụ hợp chất mà chất đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được kết hợp trong đó hữu dụng trong thử nghiệm về phân bố thuốc và/hoặc mô nền. Chất đồng vị được triti hóa, tức là ^3H và cacbon-14, tức là ^{14}C đặc biệt được ưu tiên sử dụng nhờ bởi việc điều chế dễ dàng và khả năng dễ phát hiện của chúng. Ngoài ra, việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng như đoteri, tức là ^2H , tạo ra một số lợi ích điều trị do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn của nó, ví dụ gia tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều lượng. Theo một số trường hợp, hợp chất đánh dấu đồng vị, muối dược dụng, este, tiền chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của hợp chất này được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ.

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được đánh dấu bằng các phương tiện khác, bao gồm, không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp sử dụng các chất mang màu hoặc các gốc phát huỳnh quang, chất đồng vị đánh dấu phát quang sinh học hoặc chất đồng vị đánh dấu phát quang hóa học.

Muối được dụng

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng muối được dụng của nó. Theo một số trường hợp, phương pháp bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các muối được dụng như vậy. Theo một số trường hợp, phương pháp bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các muối được dụng này làm được phẩm.

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này có các nhóm axit hoặc bazơ và do đó phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ bất kỳ và axit vô cơ và hữu cơ bất kỳ để tạo thành muối được dụng. Theo một số trường hợp, các muối này được điều chế ngay trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất được mô tả ở đây hoặc bằng cách cho hợp chất tinh chế ở dạng tự do của nó phản ứng riêng biệt với axit hoặc bazơ thích hợp và tách muối được tạo ra theo cách như vậy.

Ví dụ về muối được dụng bao gồm muối được điều chế bằng phản ứng của hợp chất mô tả trong bản mô tả này với axit vô cơ, axit hữu cơ hoặc bazơ vô cơ, các muối như vậy bao gồm axetat, acrylat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, bisulfit, bromua, butyrat, butyn-1,4-đioat, camphorat, camphorsulfonat, caproat, caprylat, clobenzoat, clorua, xitrat, xyclopentanpropionat, decanoat, điglucolat, dihydrophosphat, đinitrobenzoat, đodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptanoat, glyxerophosphat, glycolat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hexyn-1,6-đioat, hydroxybenzoat, γ -hydroxybutyrat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, iodua, isobutyrat, lactat, maleat, malonat, metansulfonat, mandelat, metaphosphat, metansulfonat, metoxybenzoat, metylbenzoat, monohydrophosphat, 1-naptalensulfonat, 2-naptalensulfonat, nicotinat, nitrat, palmoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, pyrosulfat, pyrophosphat, propiolat, phtalat, phenylaxetat, phenylbutyrat, propansulfonat, salixylat, suxinat, sulfat, sulfit, suxinat, suberat, sebacat, sulfonat, tartrat, thioxyanat, tosylat undeconat và xylensulfonat.

Ngoài ra, hợp chất mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế ở dạng muối được dụng được tạo ra bằng cách cho dạng bazơ tự do của hợp chất phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng, bao gồm không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit

phosphoric, axit metaphosphoric và axit tương tự; và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit suxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit Q-toluensulfonic, axit tartaric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit arylsulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2,2.2]oct-2-en-1-cacboxylic, axit glucoheptonic, axit 4,4'-metylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-cacboxylic), axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphtoic, axit salixylic, axit stearic và axit muconic. Theo một số trường hợp, các axit khác như axit oxalic, trong khi bản thân chúng không phải là dược dụng, vẫn được sử dụng trong điều chế muối hữu dụng làm hợp chất trung gian để thu được hợp chất được mô tả ở đây và muối cộng axit dược dụng của nó.

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này chứa nhóm axit tự do phản ứng với bazơ thích hợp, như hydroxit, cacbonat, bicarbonat, sulfat, của cation kim loại dược dụng, với amoniac hoặc với amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba dược dụng. Các muối bazơ hoặc bazơ thổ điển hình bao gồm muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và muối tương tự. Ví dụ minh họa về bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, cholin hydroxit, natri cacbonat, $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ và bazơ tương tự.

Các amin hữu cơ đại diện hữu dụng để tạo ra muối cộng bazơ bao gồm etylamin, dietylamín, etylendiámin, etanolamin, dietanolamin, piperazin và amin tương tự. Cần hiểu rằng, hợp chất mô tả trong bản mô tả này cũng bao gồm cả sự thể bốn bậc của nhóm chứa nitơ bazơ bất kỳ mà các hợp chất này có chứa. Theo một số trường hợp, các sản phẩm có thể hòa tan hoặc phân tán trong nước hoặc trong dầu thu được bằng quá trình thể bốn bậc này. Hợp chất mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế ở dạng muối dược dụng được tạo ra khi một proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng một ion kim loại, ví dụ ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ hoặc ion nhôm; hoặc kết hợp với bazơ hữu cơ. Các muối cộng bazơ cũng có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của hợp chất mô tả trong bản mô tả này phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng, bao gồm, không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở các bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglucamin và bazơ hữu cơ tương tự và các bazơ vô cơ như nhôm hydroxit, canxi hydroxit, kali

hydroxit, natri cacbonat, natri hydroxit và bazơ vô cơ tương tự. Ngoài ra, các dạng muối của hợp chất đã bộc lộ có thể được điều chế nhờ sử dụng muối của các nguyên liệu khởi đầu hoặc các hợp chất trung gian.

Các solvat

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng solvat. Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các solvat này. Ngoài ra, bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các solvat này làm dược phẩm.

Các solvat chứa lượng dung môi theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ và theo một số trường hợp, được tạo ra trong quy trình kết tinh bằng dung môi được dụng như nước, etanol và dung môi tương tự. Các hydrat được tạo ra khi dung môi là nước hoặc các alcolat được tạo ra khi dung môi là rượu. Solvat của hợp chất mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế theo cách thông thường hoặc được tạo ra trong các quy trình mô tả trong bản mô tả này. Chỉ theo cách ví dụ, hydrat của hợp chất mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế theo cách thông thường bằng cách kết tinh lại từ hỗn hợp dung môi nước/hữu cơ, sử dụng các dung môi hữu cơ bao gồm, không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan, tetrahydrofuran hoặc metanol. Ngoài ra, các hợp chất đề cập trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng không được solvat cũng như ở dạng được solvat. Nói chung, các dạng solvat được coi là tương đương như các dạng không solvat căn cứ theo mục đích của hợp chất và phương pháp bộc lộ trong bản mô tả này.

Các dạng đa hình

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng đa hình. Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các dạng đa hình này. Ngoài ra, bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các dạng đa hình này làm dược phẩm.

Do đó, hợp chất mô tả trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng tinh thể của nó, được gọi là dạng đa hình. Dạng đa hình bao gồm các cách sắp xếp cố kết tinh thể khác nhau của cùng thành phần nguyên tố của một hợp chất. Trong một số tình huống, dạng đa hình có phổ nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại, điểm nóng chảy, tỷ trọng, độ cứng, hình dạng tinh thể, các đặc tính quang và điện, độ ổn định và độ hòa tan khác nhau.

Trong một số tình huống, các yếu tố khác như dung môi kết tinh lại, tốc độ kết tinh lại và nhiệt độ bảo quản khiến cho dạng tinh thể đơn chiếm ưu thế.

Dạng đa hình 1

Theo một trường hợp, dạng đa hình 1 là hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng bởi mô hình phổ nhiễu xạ được tóm tắt trong bảng 1A hoặc bảng 1B. Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả dạng đa hình của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 3 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B. Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả dạng đa hình của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 4 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 5 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 6 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 8 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 10 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A, ít nhất 15 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A, ít nhất 20 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A, ít nhất 25 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc ít nhất 30 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A.

Bảng 1A

Dạng 1		
$^\circ 2\theta$	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6
27,60	3,229	11
21,54	4,123	10,4
25,53	3,487	9,8
6,80	12,989	9,4
24,97	3,563	9,1
28,43	3,137	8,4
19,98	4,441	6,9
29,35	3,040	6,7
15,88	5,577	5,4
23,13	3,842	4,8
26,34	3,381	4,8
18,56	4,777	4,1

Bảng 1B

Dạng 1		
$^\circ 2\theta$	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6

Theo một trường hợp đưa ra trong bản mô tả này, dạng đa hình 1 của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được đặc trưng bởi đỉnh mẫu nhiễu xạ bột tia X tại 10,32, 18,84 và 20,75°2 θ ±0,1°2 θ . Theo các trường hợp khác, dạng đa hình 1 còn được đặc trưng thêm bởi ít nhất một đỉnh xuất hiện tại 6,80, 21,54, 24,97, 25,53, 27,28 và 27,60°2 θ ±0,1°2 θ . Theo các trường hợp khác, dạng đa hình 1 còn được đặc trưng thêm bởi ít nhất hai đỉnh xuất hiện tại 6,80, 21,54, 24,97, 25,53, 27,28 và 27,60°2 θ ±0,1°2 θ . Theo các trường hợp khác nữa, dạng đa hình thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1.

Dạng đa hình 2

Theo một trường hợp, dạng đa hình 2 là hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng bởi mô hình phổ nhiễu xạ được tóm tắt trong bảng 2A hoặc bảng 2B. Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả dạng đa hình của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 3 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A hoặc 2B. Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả dạng đa hình của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 4 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A hoặc 2B, ít nhất 5 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A hoặc 2B, ít nhất 6 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A hoặc 2B, ít nhất 8 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A hoặc 2B, ít nhất 10 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A, ít nhất 15 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A, ít nhất 20 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A, ít nhất 25 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A hoặc ít nhất 30 đỉnh tại (±0,1°2 θ) trong bảng 2A.

Bảng 2A

Dạng 2	Quan sát được	
°2 θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
7,97	11,086	13,8
9,66	9,148	26,1
10,46	8,449	83,8
11,96	7,394	41,3
12,55	7,046	16,7
12,94	6,836	15,7

Bảng 2B

Dạng 2	Mô tả	
°2 θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
19,83	4,474	100,0
10,46	8,449	83,8
18,76	4,727	81,4
18,21	4,867	74,0
23,08	3,850	56,1

13,82	6,402	41,6
16,19	5,471	49,8
18,21	4,867	74,0
18,76	4,727	81,4
19,02	4,662	35,6
19,51	4,548	15,9
19,83	4,474	100,0
20,40	4,349	13,4
21,36	4,157	12,3
22,50	3,948	36,7
22,88	3,884	30,6
23,08	3,850	56,1
24,01	3,704	42,1
25,15	3,539	35,2
25,46	3,496	20,5
26,06	3,417	13,4
26,51	3,360	35,7
27,97	3,187	26,8
29,93	2,983	37,0
30,42	2,936	12,4
31,77	2,814	17,1
32,35	2,765	38,2
34,26	2,615	12,8
38,01	2,366	16,5
38,88	2,314	10,0

Theo một trường hợp đưa ra trong bản mô tả này, dạng đa hình 2 của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được đặc trưng bởi đỉnh mẫu nhiễu xạ bột tia X tại 10,46, 18,76 và 19,83°2 θ ±0,1°2 θ . Theo các trường hợp khác, dạng đa hình 2 còn được đặc trưng thêm bởi ít nhất một đỉnh xuất hiện tại 18,21 hoặc 23,08°2 θ ±0,1°2 θ . Theo các trường hợp khác, dạng đa hình 2 còn được đặc trưng thêm bởi hai đỉnh xuất hiện tại 18,21 hoặc 23,08°2 θ ±0,1°2 θ . Theo các trường hợp khác nữa, dạng đa hình 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.5.

Trong một số trường hợp, các dạng đa hình tinh thể của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được phát hiện thể hiện độ ổn định tăng so với dạng ở trạng thái rắn vô định hình của axit cacboxylic. Trong một số tình huống, Độ ổn định cải thiện của dạng đa hình tinh thể của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat giúp để điều chế dạng bào chế được phẩm thể hiện tính biến đổi giảm về liều lượng có mặt trong dạng liều lượng xác định, giảm tạp chất ở sản phẩm được phẩm cuối cùng và thời hạn sử dụng được cải thiện đối với các dạng liều lượng được phối chế khi so sánh với dạng bào chế được phẩm được điều chế bằng dạng ở trạng thái rắn vô định hình của axit cacboxylic. Theo một số trường hợp, dạng đa hình mô tả ở đây (ví dụ, dạng 1 hoặc dạng 2) không bị phân hủy (ví dụ, ít hơn 0,01%, ít hơn 0,1%, ít hơn 0,5% theo khối lượng) trong thời gian ít nhất 3 tháng trong điều kiện gia tốc (ví dụ, 40°C-độ ẩm tương đối 75%), trong thời gian ít nhất 4 tháng trong điều kiện gia tốc (ví dụ, 40°C-độ ẩm tương đối 75%), trong thời gian ít nhất 5 tháng trong điều kiện gia tốc (ví dụ, 40°C-độ ẩm tương đối 75%), trong thời gian ít nhất 6 tháng trong điều kiện gia tốc (ví dụ, 40°C-độ ẩm tương đối 75%), trong thời gian ít nhất 9 tháng trong điều kiện gia tốc (ví dụ, 40°C-độ ẩm tương đối 75%), trong thời gian ít nhất 12 tháng trong điều kiện gia tốc (ví dụ, 40°C-độ ẩm tương đối 75%), và/hoặc (ii) trong thời gian ít nhất 12 tháng trong điều kiện dài hạn (ví dụ, 25°C-độ ẩm tương đối 60%), trong thời gian ít nhất 18 tháng trong điều kiện dài hạn (ví dụ, 25°C-độ ẩm tương đối 60%), trong thời gian ít nhất 24 tháng trong điều kiện dài hạn (ví dụ, 25°C-độ ẩm tương đối 60%).

Ngoài ra, trong một số trường hợp, các dạng đa hình tinh thể của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được phát hiện thể hiện tính hút ẩm giảm so với các dạng ở trạng thái rắn khác khi được xác định bằng các nghiên cứu phân tích hấp phụ hơi trọng lượng (GVS). Fig.12 minh họa nghiên cứu GVS về dạng 1 và dạng 2. Dạng 1 được phát hiện hấp phụ <0,2% trọng lượng/trọng lượng ở độ ẩm cao và Dạng 2 được phát hiện hấp phụ <0,1% trọng lượng/trọng lượng ở độ ẩm cao. Đặc điểm tính hút ẩm giảm này hỗ trợ nhiều cho việc điều chế dạng bào chế được phẩm rắn.

Dạng đa hình A

Theo một trường hợp, dạng đa hình A là hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng bởi mô hình phổ nhiễu xạ được tóm tắt trong bảng 1A hoặc bảng 1B. Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả dạng đa hình của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 3 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B. Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả dạng đa hình của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 4 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 5 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 6 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 8 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc 1B, ít nhất 10 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A, ít nhất 15 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A, ít nhất 20 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A, ít nhất 25 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A hoặc ít nhất 30 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 1A.

Bảng 1A		
$^\circ 2\theta$	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71
$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100
$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61
$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63
$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97
$10,60 \pm 0,10$	$8,346 \pm 0,079$	16
$11,92 \pm 0,10$	$7,424 \pm 0,063$	45
$12,32 \pm 0,10$	$7,183 \pm 0,059$	45
$12,57 \pm 0,10$	$7,041 \pm 0,056$	45
$13,07 \pm 0,10$	$6,772 \pm 0,052$	42
$14,01 \pm 0,10$	$6,322 \pm 0,045$	21
$14,48 \pm 0,10$	$6,118 \pm 0,042$	35
$14,80 \pm 0,10$	$5,988 \pm 0,041$	23
$15,15 \pm 0,10$	$5,850 \pm 0,039$	52
$16,28 \pm 0,10$	$5,444 \pm 0,033$	18
$16,70 \pm 0,10$	$5,309 \pm 0,032$	20

Bảng 1B		
$^\circ 2\theta$	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71
$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100
$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61
$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63
$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97
$17,92 \pm 0,10$	$4,950 \pm 0,028$	70
$23,10 \pm 0,10$	$3,850 \pm 0,017$	55
$25,29 \pm 0,10$	$3,522 \pm 0,014$	68

16,90 ± 0,10	5,246 ± 0,031	22
17,92 ± 0,10	4,950 ± 0,028	70
18,64 ± 0,10	4,761 ± 0,025	36
20,88 ± 0,10	4,255 ± 0,020	42
21,35 ± 0,10	4,163 ± 0,019	25
21,68 ± 0,10	4,099 ± 0,019	18
22,42 ± 0,10	3,966 ± 0,018	38
23,10 ± 0,10	3,850 ± 0,017	55
23,54 ± 0,10	3,780 ± 0,016	20
23,95 ± 0,10	3,715 ± 0,015	37
24,67 ± 0,10	3,609 ± 0,014	44
25,29 ± 0,10	3,522 ± 0,014	68
26,38 ± 0,10	3,379 ± 0,013	33
26,96 ± 0,10	3,307 ± 0,012	33
27,63 ± 0,10	3,229 ± 0,012	22
28,36 ± 0,10	3,147 ± 0,011	29
29,07 ± 0,10	3,072 ± 0,010	35

Theo một trường hợp đưa ra trong bản mô tả này, dạng đa hình A của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được đặc trưng bởi đỉnh mẫu nhiễu xạ bột tia X tại 4,90, 9,83 và 25,29°2θ±0,1°2θ. Theo các trường hợp khác, dạng đa hình A còn được đặc trưng thêm bởi ít nhất một đỉnh xuất hiện tại 6,86, 8,41, 10,13, 17,92 và 23,10°2θ±0,1°2θ. Theo các trường hợp khác, dạng đa hình A còn được đặc trưng thêm bởi ít nhất hai đỉnh xuất hiện tại 6,86, 8,41, 10,13, 17,92 và 23,10°2θ±0,1°2θ. Theo các trường hợp khác nữa, dạng đa hình thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.13.

Dạng đa hình B

Theo một trường hợp, dạng đa hình B là hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng bởi mô hình phổ nhiễu xạ được tóm tắt trong bảng 2A hoặc 2B. Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả dạng đa hình của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 2 đỉnh tại (±0,1°2θ) trong bảng 2A hoặc 2B. Theo một số trường hợp, sáng chế đề xuất dạng đa

hình của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat bao gồm ít nhất 3 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A hoặc 2B, ít nhất 4 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A hoặc 2B, ít nhất 5 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A, ít nhất 6 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A, ít nhất 8 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A, ít nhất 10 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A, ít nhất 12 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A, ít nhất 14 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A hoặc ít nhất 16 đỉnh tại ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) trong bảng 2A.

Bảng 2

A		
$^\circ 2\theta$	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	100
$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79
$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40
$13,97 \pm 0,10$	$6,337 \pm 0,045$	20
$14,46 \pm 0,10$	$6,126 \pm 0,042$	21
$16,19 \pm 0,10$	$5,475 \pm 0,034$	23
$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45
$18,40 \pm 0,10$	$4,821 \pm 0,026$	22
$19,13 \pm 0,10$	$4,639 \pm 0,024$	26
$19,48 \pm 0,10$	$4,558 \pm 0,023$	24
$20,03 \pm 0,10$	$4,433 \pm 0,022$	25
$21,28 \pm 0,10$	$4,176 \pm 0,019$	23
$22,56 \pm 0,10$	$3,942 \pm 0,017$	32
$22,90 \pm 0,10$	$3,883 \pm 0,017$	27
$23,53 \pm 0,10$	$3,781 \pm 0,016$	24
$25,64 \pm 0,10$	$3,474 \pm 0,013$	28
$27,27 \pm 0,10$	$3,271 \pm 0,012$	18
$28,17 \pm 0,10$	$3,168 \pm 0,011$	15
$28,72 \pm 0,10$	$3,108 \pm 0,011$	19

B		
$^\circ 2\theta$	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	100
$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79
$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40
$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45

Theo một trường hợp đưa ra trong bản mô tả này, dạng đa hình B của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được đặc trưng bởi đỉnh mẫu nhiễu xạ bột tia X tại 4,22, 8,51 và 16,95°2 θ ±0,1°2 θ . Theo trường hợp khác, dạng đa hình B còn được đặc trưng thêm bởi đỉnh xuất hiện tại 12,80°2 θ ±0,1°2 θ . Theo các trường hợp khác nữa, dạng đa hình thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản tương tự như mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.17.

Dạng đa hình B'

Theo một trường hợp, dạng đa hình B' là hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng bởi mô hình phổ nhiễu xạ được tóm tắt trên Fig.19.

Kết hợp với các dạng ở trạng thái rắn vô định hình

Theo một số trường hợp, dạng đa hình bất kỳ mô tả ở đây (ví dụ, Dạng 1) tùy ý bao gồm (hoặc được trộn lẫn hoặc được kết hợp) một lượng xác định của 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat vô định hình. Theo một số trường hợp, thành phần vô định hình của dạng đa hình (ví dụ, Dạng 1) hoặc hỗn hợp đa hình bao gồm ít hơn 50% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình, ít hơn 25% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình, ít hơn 15% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình, ít hơn 10% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình hoặc ít hơn 5% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình.

Theo một số trường hợp, dạng đa hình bất kỳ mô tả ở đây (ví dụ, Dạng A) tùy ý bao gồm (hoặc được trộn lẫn hoặc được kết hợp) một lượng xác định của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat vô định hình. Theo một số trường hợp, thành phần vô định hình của dạng đa hình (ví dụ, Dạng A) hoặc hỗn hợp đa hình bao gồm ít hơn 50% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình, ít hơn 25% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình, ít hơn 15% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình, ít hơn 10% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình hoặc ít hơn 5% theo khối lượng của dạng đa hình hoặc hỗn hợp đa hình.

Cỡ hạt

Theo một số trường hợp, sáng chế mô tả chất điểm đa hình 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (ví dụ, tinh thể hoặc chứa thành phần kết tinh). Theo một số trường hợp, sáng chế đề xuất dạng đa hình 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (ví dụ, tinh thể hoặc chứa thành phần kết tinh) có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 5 đến 50micron. Theo một số trường hợp, cỡ hạt trung bình ít nhất là 10micron, từ 15 đến 50 micromet, từ 15 đến 35micron, từ 35 đến 45 micromet, từ 35 đến 40 micromet, khoảng 40 micromet hoặc tương tự. Theo một số trường hợp, các chất điểm 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (ví dụ, tinh thể hoặc chứa thành phần kết tinh, như dạng đa hình của Dạng 1) có đường kính trung bình lớn hơn 5 hoặc 10micron có các thông số về độ ổn định được cải thiện so với các loại đường kính nhỏ hơn.

Tiền chất

Theo một số trường hợp, hợp chất mô tả trong bản mô tả này tồn tại ở dạng tiền chất. Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các tiền chất này. Ngoài ra, bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các tiền chất này làm dược phẩm.

Tiền chất thông thường là tiền chất thuốc mà, sau khi sử dụng cho đối tượng và sau khi hấp thu, được chuyển đổi thành các loại có hoạt tính hoặc có hoạt tính mạnh hơn thông qua một quy trình nào đó, như chuyển đổi bằng con đường chuyển hóa. Một số tiền chất có nhóm hóa học có mặt trong tiền chất khiến cho nó ít hoạt tính hơn và/hoặc truyền đặc tính hòa tan hoặc đặc tính khác cho thuốc. Khi nhóm hóa học được tách và/hoặc được cải biến so với tiền chất, thuốc hoạt tính được tạo ra. Trong một số tình huống, tiền chất thường hữu dụng vì chúng dễ sử dụng hơn so với thuốc gốc. Ví dụ, tiền chất có khả dụng sinh học bằng cách sử dụng theo đường uống trong khi thuốc gốc thì không. Trong một số tình huống, tiền chất cũng có độ hòa tan tốt hơn trong dược phẩm so với thuốc gốc. Ví dụ, không bị giới hạn, tiền chất có thể là hợp chất mô tả ở đây được sử dụng làm este (“tiền chất”) để tạo thuận lợi cho sự truyền qua màng tế bào ở đó, tính hòa tan trong nước gây bất lợi cho khả năng di chuyển nhưng sau đó được thủy phân bằng cách chuyển hóa thành axit cacboxylic, thực thể hoạt tính, ngay bên trong tế bào ở

đó tính hòa tan trong nước là có lợi. Một ví dụ nữa về tiền chất có thể là một peptit ngắn (axit polyamino) liên kết với nhóm axit ở đó peptit được chuyển hóa để biểu lộ gốc hoạt tính. (Ví dụ xem trong tài liệu của Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191, tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này).

Theo một số trường hợp, tiền chất được thiết kế làm các dẫn xuất thuốc có thể đảo ngược, để sử dụng làm các chất cải biến để tăng cường sự vận chuyển thuốc tới các mô đặc hiệu vị trí. Việc thiết kế các tiền chất cho đến hiện tại đã làm gia tăng tính hòa tan trong nước hiệu quả của hợp chất điều trị để hướng vào các vùng ở đó, nước là dung môi chủ yếu.

Ngoài ra, về mặt khác, các dẫn xuất tiền chất của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp mô tả ở đây cũng đã biết trong lĩnh vực (để biết thêm chi tiết hơn, xem trong tài liệu của Saulnier *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985). Chỉ theo cách ví dụ, các tiền chất thích hợp có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất không dẫn xuất phản ứng với tác nhân cacbamyl hóa thích hợp như, không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,1-axyloxyalkylcarbano clo hóa, *para*-nitrophenyl cacbonat hoặc tương tự. Dạng tiền chất của các hợp chất mô tả ở đây, trong đó tiền chất được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra dẫn xuất như được nêu ở đây được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Thực vậy, một số hợp chất mô tả ở đây là tiền chất của dẫn xuất hoặc hợp chất hoạt tính khác.

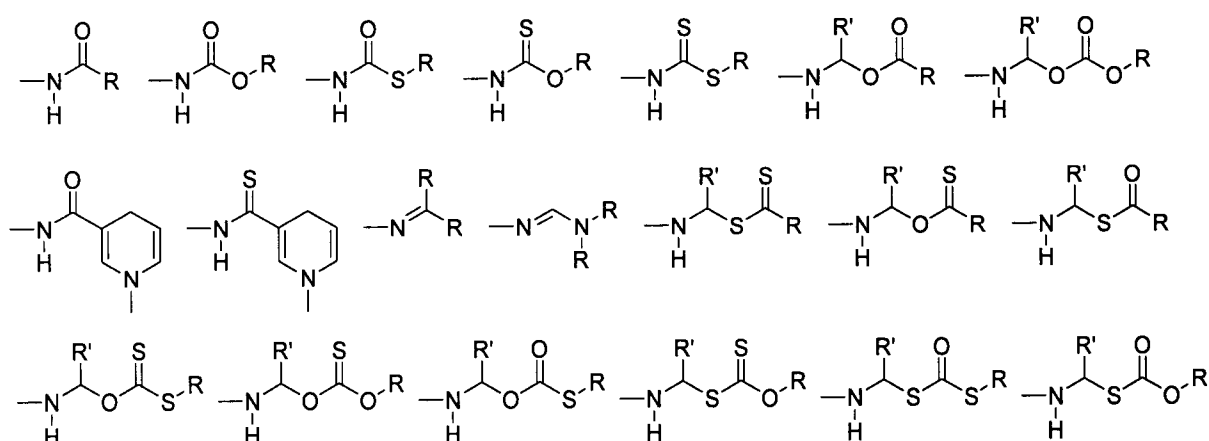
Theo một số trường hợp, tiền chất bao gồm hợp chất trong đó gốc axit amin hoặc chuỗi polypeptit chứa hai hoặc nhiều hơn hai (ví dụ hai, ba hoặc bốn) gốc axit amin được liên kết theo cách cộng hóa trị thông qua một liên kết amit hoặc este với nhóm axit amin, hydroxy hoặc axit cacboxylic tự do của hợp chất được mô tả ở đây. Các gốc axit amin bao gồm không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở 20 axit amin xuất hiện trong tự nhiên và còn bao gồm 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemotin, 3-methylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gama-aminobutyric, cirtulin, homoxystein, homoserin, ornithin và metionin sulfon. Theo trường hợp khác, tiền chất bao gồm hợp chất trong đó gốc axit nucleic hoặc oligonucleotit chứa hai hoặc nhiều hơn hai (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit nucleic được liên kết theo cách cộng hóa trị với hợp chất được mô tả ở đây. Theo một số trường hợp, tiền chất bao gồm hợp chất chứa alkyl este. Theo một số trường hợp như vậy, alkyl este được tách *in vivo* để tạo ra hợp chất 1. Ví dụ

không hạn chế về các tiền chất este bao gồm các este metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, terpenyl, bornyl, alyl, linalyl hoặc este geranyl.

Tiền chất được dụng của hợp chất mô tả trong bản mô tả này cũng bao gồm, không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở các este, cacbonat, thiocacbonat, dẫn xuất N-axyl, dẫn xuất N-axyloxyalkyl, dẫn xuất bậc bốn của amin bậc ba, bazơ N-Mannich, bazơ Schiff, liên hợp axit amin, este phosphat, muối kim loại và este sulfonat. Hợp chất có các nhóm amino, amido, hydroxy hoặc cacboxylic tự do có thể được chuyển đổi thành tiền chất. Ví dụ, nhóm cacboxyl tự do có thể được dẫn xuất thành amit hoặc alkyl este. Trong một số tình huống, tất cả các gốc tiền chất này kết hợp các nhóm bao gồm không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm chức ete, amin và axit cacboxylic.

Tiền chất hydroxy bao gồm các este như, không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở, axyloxyalkyl (ví dụ axyloxymetyl, axyloxyetyl) este, alkoxycacbonoxyloxyalkyl este, alkyl este, aryl este, phosphat este, sulfonat este, sulfat este và este chứa disulfit; ete, amit, cacbamat, hemisuxinat, dimetylaminoaxetat và phosphoryloxymetyloxycacbonyl, như được nêu trong tài liệu “*Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115”.

Tiền chất dẫn xuất từ amin bao gồm, không chỉ giới hạn ở nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm và hỗn hợp các nhóm sau:

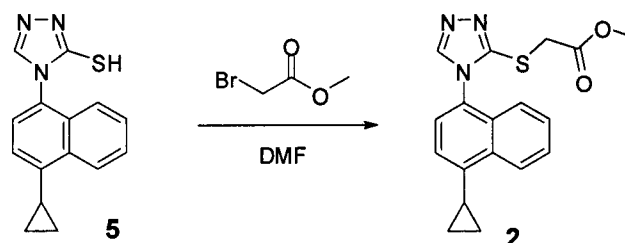


cũng như các sulfonamid và phosphonamid.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ và ví dụ điều chế đưa ra dưới đây để minh họa thêm và minh họa ở dạng ví dụ cho các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế. Cần hiểu rằng, phạm vi bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn theo cách bất kỳ bởi phạm vi các ví dụ và ví dụ điều chế dưới đây.

Ví dụ 1A: Tổng hợp hợp chất 2



Nạp dimethylformamit ($2,63\text{kg} \pm 5\% < > 2,8\text{L} \pm 5\%$) vào thiết bị phản ứng. Gia nhiệt dimethylformamit tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C . Nạp hợp chất 5 ($1,0\text{kg} \pm 1\%$) vào cùng thiết bị phản ứng theo từng phần trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C . Bổ sung methyl bromoacetat ($0,6008 / \text{M} \times 100\text{kg} \pm 1\% < > 0,3620 / \text{M} \times 100 \text{L} \pm 1\%$) vào hỗn hợp phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C , ví dụ từ 28°C đến 33°C , trong đó M là độ tinh khiết của methyl bromoacetat theo GC tính bằng % diện tích. Việc bổ sung methyl bromoacetat gây tỏa nhiệt nhẹ.

Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 10 phút và không lâu hơn 20 phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C , ví dụ từ 28°C đến 33°C .

Bổ sung natri bicacbonat vào hỗn hợp phản ứng ($0,314 \text{ kg} \pm 1\%$) theo từng phần trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C , trong thời gian ít nhất 30 phút và không lâu hơn 70 phút. Trong khi bổ sung các phần natri bicacbonat, khí cacbon đioxit được giải phóng ra.

Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 1 giờ và không lâu hơn 4 giờ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C , ví dụ từ 28°C đến 33°C . Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C và sau đó lấy mẫu để phân tích HPLC.

Phản ứng được coi là hoàn thành nếu như hàm lượng hợp chất 5 nhỏ hơn $0,50\%$ diện tích theo HPLC, tốt hơn là nhỏ hơn $0,20\%$ diện tích theo HPLC. Nếu như phản ứng không hoàn thành sau mẫu thứ hai, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 27°C đến 35°C. Bổ sung metyl bromoaxetat ($0,0172 / M \times 100\text{kg} \pm 1\% < > 0,0103 / M \times 100 \text{ L} \pm 1\%$) vào hỗn hợp phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C, ví dụ từ 28°C đến 33°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút và không lâu hơn 2 giờ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 35°C, ví dụ từ 28°C đến 33°C, sau đó lấy mẫu để phân tích HPLC.

Nếu như phản ứng hoàn thành xong, bổ sung nước ozon khử ion ($9,0 \text{ L} \pm 5\%$) vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian ít nhất 15 phút, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 20°C. Trong khi bổ sung, khí cacbon đioxit có thể được giải phóng ra. Việc bổ sung nước ozon khử ion gây tỏa nhiệt nhẹ. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C.

Bổ sung dung dịch được điều chế trước bằng cách hòa tan natri bicacbonat ($0,105 \text{ kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($1,47 \text{ L} \pm 5\%$) vào hỗn hợp trong thời gian ít nhất 10 phút, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 20°C, cho tới khi độ pH của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 6,7 đến 8,0, ví dụ từ 6,9 đến 7,3. Khuấy huyền phù trong thời gian ít nhất 60 phút trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C. Lọc huyền phù. Rửa bã ẩm hai lần bằng nước ozon khử ion ($2,0\text{L} \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C.

Rửa bã ẩm hai lần bằng hỗn hợp của etyl axetat ($0,09\text{kg} \pm 5\% < > 0,1 \text{ L} \pm 5\%$) và rượu isopropyl ($0,79\text{kg} \pm 5\% < > 1,0 \text{ L} \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C.

Làm khô bã ẩm trong điều kiện chân không ở nhiệt độ thấp hơn 45°C, cho tới khi lượng nước (theo phân tích Karl Fischer) thấp hơn hoặc tương đương 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là thấp hơn hoặc tương đương 0,1% khối lượng/khối lượng, lượng etyl axetat theo GC thấp hơn hoặc tương đương 200ppm, lượng rượu isopropyl theo GC thấp hơn hoặc tương đương 600ppm và lượng dimetylformamit theo GC thấp hơn hoặc tương đương 10000ppm.

Ví dụ 1B: Tổng hợp hợp chất 2

Điều chế trên quy mô lớn hợp chất metyl 2-((4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetat

Cỡ mẻ trong điều chế trên quy mô lớn hợp chất metyl 2-((4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetat là 1,0kg. Hiệu suất theo tỷ lượng được tính toán bằng 126,95% khối lượng/khối lượng, với hiệu suất kỳ vọng là $120 \pm 6\%$ khối lượng/khối lượng ($95 \pm 5\%$ mol).

Bước 1

Nạp dimetylformamit ($2,86\text{kg} \pm 5\%$; $3,05\text{L} \pm 5\%$) vào thiết bị phản ứng và gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 23°C. Bổ sung hợp chất 4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol ($1,0\text{kg} \pm 1,5\%$) vào thiết bị phản ứng theo từng phần, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 23°C. Bổ sung natri bicacbonat ($0,161\text{kg} \pm 1\%$) vào thiết bị phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 23°C. Bổ sung metyl bromoaxetat ($0,6095\text{kg} \pm 1\%$; $0,3672\text{L} \pm 1\%$) vào thiết bị phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C, tốt hơn từ 17°C đến 21°C.

Nếu như độ tinh khiết của metyl bromoaxetat là $< 99,0\%$ (theo GC), khi đó, bổ sung lượng tính theo công thức: $0,6065 / M \times 100\text{kg} \pm 1\%$; $0,3654 / M \times 100\text{L} \pm 1\%$, trong đó M là độ tinh khiết của metyl bromoaxetat (theo GC tính bằng % diện tích). Việc bổ sung metyl bromoaxetat gây tỏa nhiệt nhẹ. Rửa đường nạp liệu bằng dimetylformamit ($0,19\text{ kg} \pm 5\%$; $0,2\text{L} \pm 5\%$), bổ sung dịch rửa vào thiết bị phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C, tốt hơn từ 17°C đến 21°C.

Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 20 phút và không lâu hơn 40 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C, tốt hơn từ 17°C đến 21°C. Bổ sung natri bicacbonat ($0,161\text{ kg} \pm 1\%$) vào thiết bị phản ứng theo từng phần, trong thời gian ít nhất 20 phút nhưng không lâu hơn 120 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C. Lưu ý, việc bổ sung natri bicacbonat có tính thu nhiệt và khí cacbon đioxit được giải phóng ra. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 1 giờ và không lâu hơn 8 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C, tốt hơn từ 17°C đến 21°C.

Phản ứng được coi là hoàn thành xong khi lượng hợp chất 4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol thấp hơn 1,0% diện tích theo HPLC, tốt hơn là thấp hơn 0,50% diện tích theo HPLC. Nếu như phản ứng hoàn thành xong, tiến hành tiếp tục với bước 3. Nếu phản ứng chưa hoàn thành, lấy mẫu khác để phân tích HPLC; nếu phản ứng vẫn chưa hoàn thành, tiến hành tiếp tục với bước 2.

Bước 2

Bổ sung methyl bromoacetat ($0,01146\text{kg} \pm 1\%$; $0,00683\text{L} \pm 1\%$) vào thiết bị phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C , tốt hơn từ 17°C đến 21°C .

Nếu như độ tinh khiết của methyl bromoacetat là $< 99,0\%$ (theo GC), khi đó, bổ sung lượng tính theo công thức: $0,0114 / M \times 100\text{kg} \pm 1\%$; $0,0068 / M \times 100\text{L} \pm 1\%$, trong đó M là độ tinh khiết của methyl bromoacetat (theo GC tính bằng % diện tích). Rửa đường nạp liệu bằng dimethylformamit ($4,7\text{kg} \pm 5\%$; $5\text{L} \pm 5\%$ - lượng cố định), bổ sung dịch rửa vào thiết bị phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C , tốt hơn từ 17°C đến 21°C .

Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút nhưng không lâu hơn 2 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C , tốt hơn từ 17°C đến 21°C . Phản ứng được coi là hoàn thành xong khi lượng hợp chất 4-(4-cyclopropyl-naphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol thấp hơn $1,0\%$ diện tích theo HPLC, tốt hơn là thấp hơn $0,50\%$ diện tích theo HPLC.

Nếu như phản ứng hoàn thành xong, tiến hành tiếp tục với bước 3. Nếu phản ứng chưa hoàn thành, lấy mẫu khác để phân tích HPLC. Nếu phản ứng vẫn chưa hoàn thành sau mẫu thứ hai, lặp lại bước 2.

Bước 3

Bổ sung nước ozon khử ion ($0,5\text{L} \pm 5\%$) vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian ít nhất 15 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C . Việc bổ sung gây tỏa nhiệt nhẹ và có thể giải phóng ra khí cacbon đioxit. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C , trong thời gian này, chất kết tủa có thể tạo ra, quá trình này gây tỏa nhiệt nhẹ.

Bổ sung phần thứ hai của nước ozon khử ion ($8,5\text{L} \pm 5\%$) vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C , trong thời gian này, sản phẩm sẽ kết tủa. Việc bổ sung gây tỏa nhiệt và cacbon đioxit có thể được giải phóng.

Làm lạnh huyền phù xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C . Xác định độ pH của huyền phù. Nếu cần thiết, hiệu chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ $6,3$ đến $8,3$, tốt hơn nằm trong khoảng từ $6,9$ đến $7,3$ bằng cách bổ sung dung dịch điều chế trước

của natri bicacbonat ($0,105\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($1,47\text{L} \pm 5\%$) trong thời gian ít nhất 10 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C .

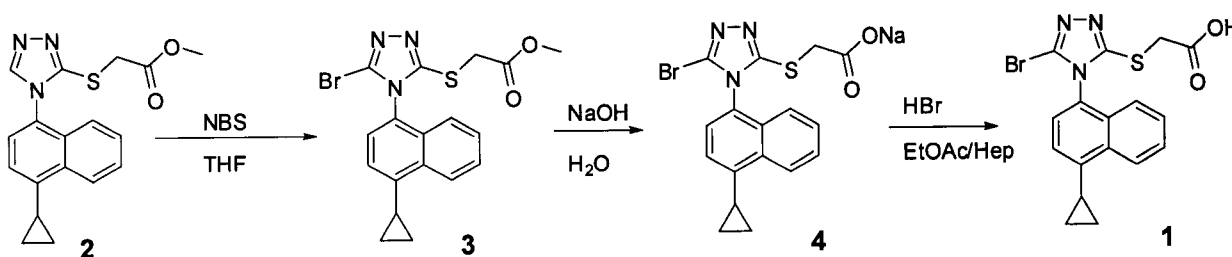
Bổ sung nước ozon khử ion ($1,0\text{L} \pm 5\%$) trong thời gian ít nhất 10 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C . Khuấy huyền phù trong thời gian ít nhất 60 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C .

Bước 4

Lọc huyền phù. Rửa bã ẩm bằng nước ozon khử ion ($2,0\text{L} \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C . Rửa bã ẩm lần thứ hai bằng nước ozon khử ion ($2,0\text{L} \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C . Rửa bã ẩm bằng dung dịch của etyl axetat ($0,09\text{kg} \pm 5\%$; $0,1\text{L} \pm 5\%$) và rượu isopropyl ($0,79\text{kg} \pm 5\%$; $1,0\text{L} \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C . Rửa bã ẩm bằng dung dịch của etyl axetat ($0,09\text{kg} \pm 5\%$; $0,1\text{L} \pm 5\%$) và rượu isopropyl ($0,79\text{kg} \pm 5\%$; $1,0\text{L} \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C .

Làm khô bã ẩm trong điều kiện chân không ở nhiệt độ thấp hơn 60°C , cho tới khi lượng nước (theo phân tích Karl Fischer) là $\leq 0,2\%$ khối lượng/khối lượng, tốt hơn là $\leq 0,1\%$ khối lượng/khối lượng; lượng etyl axetat (theo GC) là $\leq 200\text{ppm}$; lượng rượu isopropyl (theo GC) là $\leq 600\text{ppm}$; và lượng dimetylformamit (theo GC) là $\leq 10000\text{ppm}$.

Ví dụ 2A: Tổng hợp hợp chất 1 và hợp chất 4



Nạp hợp chất 2 ($1,0\text{kg} \pm 1\%$) vào thiết bị phản ứng. Bổ sung tetrahydrofuran ($6,2\text{kg} \pm 1\% < > 7,0\text{L} \pm 1\%$) vào cùng thiết bị phản ứng này. Gia nhiệt hỗn hợp tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C . Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 10 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C để thu được dung dịch trong màu. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 32°C .

Bổ sung N-bromosuxinimit ($0,734 \text{ kg} \pm 1\%$) vào hỗn hợp phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 32°C , ví dụ từ 27°C đến 30°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 32°C , ví dụ từ 27°C đến 30°C , cho tới khi phản ứng hoàn thành.

Phản ứng được coi là hoàn thành xong khi lượng hợp chất 2 thấp hơn 1,5% diện tích theo HPLC, tốt hơn là thấp hơn 0,2% diện tích theo HPLC.

Phản ứng được lấy mẫu để phân tích HPLC sau thời gian nằm trong khoảng từ 20 đến 40 phút khuấy để xác định lượng hợp chất 2. Dựa vào phân tích HPLC, tùy ý bổ sung lượng dư của N-bromosuxinimit ($0,105 \text{ kg} \pm 1\%$) trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 32°C , ví dụ từ 27°C đến 30°C . Theo cách khác, tiếp tục thao tác khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 32°C , ví dụ từ 27°C đến 30°C , cho tới khi phản ứng hoàn thành.

Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C , ví dụ từ 2°C đến 5°C . Bổ sung toluen ($4,33\text{kg} \pm 5\%$) vào hỗn hợp, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C , ví dụ từ 2°C đến 5°C .

Bổ sung nước ozon khử ion ($5,0\text{L} \pm 5\%$) vào hỗn hợp phản ứng, trong thời gian ít nhất 10 phút, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C , ví dụ từ 2°C đến 5°C . Việc bổ sung nước ozon khử ion là tỏa nhiệt và trong khi bổ sung, có thể xuất hiện sự giải phóng khí. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C , ví dụ từ 4°C đến 6°C .

Ngừng khuấy và cho phép các lớp phân tách trong thời gian ít nhất 30 phút. Xả nước ra (pha ở dưới). Bổ sung dung dịch được điều chế trước bằng cách hòa tan natri đisulfit ($0,112\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($5,0 \text{ L} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ trong thời gian ít nhất 10 phút, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C . Việc bổ sung dung dịch natri đisulfit có tính tỏa nhiệt. Trong khi bổ sung, sự giải phóng khí có thể xuất hiện.

Khuấy huyền phù trong thời gian ít nhất 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C . Tiến hành lấy mẫu hỗn hợp. Nếu như pha nước của mẫu có màu vàng nhạt, tiến hành bước rửa khác bằng natri đisulfit. Nếu như pha nước của mẫu trở nên không màu, thì chuyển mẫu sang phân tích HPLC. Nếu đỉnh của N-bromosuxinimit được phát hiện bằng HPLC, thì tiến hành bước rửa khác bằng natri

disulfite và lặp lại phân tích HPLC cho tới khi NBS không còn có thể phát hiện được bằng HPLC.

Ngừng khuấy và để cho các lớp phân tách trong thời gian ít nhất 15 phút. Tháo xả pha nước (pha ở dưới) và kết hợp với pha nước trước đó. Gia nhiệt pha hữu cơ chứa hợp chất 3 tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C. Bổ sung nước ozon khử ion ($5,0L \pm 5\%$) vào pha hữu cơ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 15 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C. Ngừng khuấy và để cho các lớp phân tách trong thời gian ít nhất 15 phút. Tháo xả pha nước (pha ở dưới).

Bổ sung dung dịch được điều chế trước bằng cách hòa tan natri bicacbonat ($0,35kg \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($5,0L \pm 5\%$) vào pha hữu cơ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 15 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C. Ngừng khuấy và để cho các lớp phân tách trong thời gian ít nhất 15 phút. Tháo xả pha nước (pha ở dưới).

Nếu như độ pH của pha nước xả thải thấp hơn 8,0, lặp lại bước rửa bằng natri bicacbonat cho tới khi độ pH của pha nước cao hơn 8,0.

Bổ sung dung dịch được điều chế trước bằng cách hòa tan natri hydroxit (tinh khiết) ($0,1473kg \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($3,61L \pm 5\%$) vào pha hữu cơ chứa hợp chất 3 trong thời gian ít nhất 10 phút, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C.

Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C trong thời gian ít nhất 2 giờ cho tới khi phản ứng hoàn thành. Phản ứng được coi là hoàn thành xong khi diện tích đỉnh theo HPLC của hợp chất 3 ở pha hữu cơ nhỏ hơn 50mAU. Nếu như phản ứng chưa hoàn thành, thì khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 2 giờ nữa trước khi tái lấy mẫu. Nếu như phản ứng không hoàn thành sau 6 giờ khuấy, bổ sung thêm lượng dư dung dịch nước natri hydroxit và tái lấy mẫu 3 giờ sau khi bổ sung. Hỗn hợp phản ứng có hai pha tại thời điểm này. Ngừng khuấy và để cho các lớp phân tách trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha nước (pha ở dưới) ra khỏi thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa. Lặp lại bước này và kết hợp các lớp nước. Tháo xả pha hữu cơ (pha phía trên) để loại bỏ.

Cô đặc các pha nước trong điều kiện chân không ở nhiệt độ thấp hơn hoặc tương đương 40°C cho tới khi không còn thu được sản phẩm chưng cất nào nhờ sử dụng áp suất chân không không thấp hơn 75mbar.

Lấy mẫu của pha nước để xác định lượng hợp chất 4 trong pha nước cô đặc. Điều chỉnh thể tích pha nước cô đặc tới thể tích khoảng $5,5 \times W \pm 5\%$ trong đó W là lượng hợp chất 1 tính bằng Kg được tính toán từ mẫu phân tích.

Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian ít nhất 2 giờ. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 2 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Kết tinh muối natri, tức là hợp chất 4 xuất hiện tại thời điểm này.

Gia nhiệt huyền phù tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 17°C đến 19°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 1 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 17°C đến 19°C. Hợp chất 4 muối natri giữ nguyên ở dạng kết tinh sau thời gian khuấy này.

Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 13°C đến 15°C trong thời gian ít nhất 4 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ từ 0°C đến 5°C trong thời gian ít nhất 2 giờ. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 2 giờ và tốt hơn là không lâu hơn 4 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C.

Lọc huyền phù. Rửa bã ẩm 3 lần bằng nước ozon khử ion ($0,50L \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C dưới dòng nitơ kết hợp với chân không.

Hòa tan bã ẩm chứa hợp chất 4 với nước ozon khử ion ($4,5L \pm 5\%$) ở nhiệt độ không cao hơn 35°C và chuyển dung dịch sang thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa. Lấy mẫu dung dịch nước để xác định lượng hợp chất 1 (W2). W2 là lượng hợp chất 1 tính bằng Kg được tính toán từ mẫu phân tích.

Bổ sung etyl axetat ($9,0 \times W2 \text{ kg} \pm 5\% < > 10,0 \times W2 \text{ L} \pm 5\%$) vào dung dịch nước. Bổ sung axit bromhydric 24% trong nước (lượng có thể thay đổi) vào hỗn hợp trong khi duy trì nhiệt độ thấp hơn hoặc tương đương 35°C cho tới khi độ pH của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0, ví dụ từ 3,0 đến 4,0. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit vào hỗn hợp nếu như độ pH rơi xuống thấp hơn 2,0. Khuấy hỗn hợp trong thời

gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C. Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút.

Tháo xả pha hữu cơ (pha phía trên) ra khỏi thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa và lấy mẫu pha nước để phân tích HPLC. Nếu như diện tích đỉnh theo HPLC của hợp chất 1 cao hơn 500mAU, thì lặp lại bước rửa bằng axit bromhydric và kết hợp các pha nước chứa hợp chất 1.

Bổ sung ethyl axetat ($0,9 \times W_2 \text{ kg} \pm 5\% < > 1,0 \times W_2 \text{ L} \pm 5\%$) vào pha nước trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C. Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút.

Tháo xả pha hữu cơ (pha phía trên) ra khỏi thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa và lấy mẫu pha nước để phân tích HPLC. Nếu như diện tích đỉnh theo HPLC của hợp chất 1 cao hơn 500mAU, thì lặp lại bước chiết bằng ethyl axetat.

Tháo xả pha nước (pha ở dưới) để loại bỏ. Bổ sung nước ozon khử ion ($2,0 \times W_2 \text{ L} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ kết hợp, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C. Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha nước (pha ở dưới) để loại bỏ.

Lọc pha hữu cơ qua bộ lọc có độ xốp không lớn hơn 1 micromet và chuyển phần dịch lọc sang thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa. Cô đặc pha hữu cơ đã lọc trong điều kiện chân không ở nhiệt độ thấp hơn hoặc tương đương 38°C, ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C, cho tới khi thể tích cuối cùng nằm trong khoảng giữa $7,3 \times W_2 \text{ L}$ và $7,7 \times W_2 \text{ L}$. Hợp chất 1 có thể kết tinh tại thời điểm này.

Gia nhiệt hỗn hợp tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C, ví dụ từ 38°C đến 40°C và khuấy trong thời gian ít nhất 3 giờ và không lâu hơn 8 giờ, ví dụ, từ 3 đến 5 giờ, trong khi duy trì giữ nguyên nhiệt độ.

Tùy ý, hạt axit tự do của hợp chất 1 được bổ sung ở dạng chất rắn hoặc được tạo huyền phù trong n-heptan ($0,5 \times W_2 \text{ L}$ – lượng cố định) được lọc trước qua bộ lọc có độ xốp không lớn hơn 1 micromet.

Cô đặc pha hữu cơ đã lọc trong điều kiện chân không ở nhiệt độ thấp hơn hoặc tương đương 38°C, ví dụ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C, cho tới khi thể tích cuối cùng nằm trong khoảng giữa 3,8 x W2 L và 4,2 x W2 L.

Bổ sung n-heptan ($0,68 \times W2 \text{ kg} \pm 5\% < 1,0 \times W2 \text{ L} \pm 5\%$) được lọc trước qua bộ lọc có độ xốp không lớn hơn 1 micromet vào huyền phù, trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C, ví dụ, từ 38°C đến 40°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 1 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C, tốt hơn là từ 38°C đến 40°C. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 5°C trong thời gian ít nhất 2 giờ. Lọc huyền phù.

Rửa bã ẩm bằng dung dịch của ethyl axetat ($0,63 \times W2 \text{ kg} \pm 5\% < 0,7 \times W2 \text{ L} \pm 5\%$) và n-heptan ($0,48 \times W2 \text{ kg} \pm 5\% < 0,7 \times W2 \text{ L} \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C và lọc qua bộ lọc có độ xốp không lớn hơn 1 micromet. Làm khô bã ẩm trong điều kiện chân không ở nhiệt độ thấp hơn hoặc tương đương 50°C, cho tới khi lượng n-heptan theo GC thấp hơn hoặc tương đương 5000ppm, lượng ethyl axetat theo GC thấp hơn hoặc tương đương 2500ppm và lượng nước (theo phân tích Karl Fischer) thấp hơn hoặc tương đương 0,5% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 2B: Tổng hợp hợp chất 1 và hợp chất 4

Điều chế trên quy mô lớn hợp chất 2-(5-Bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Cỡ mẻ trong điều chế trên quy mô lớn hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat là 1,0kg. Hiệu suất theo tỷ lượng được tính toán bằng 119,1% khối lượng/khối lượng, với hiệu suất kỳ vọng là $89 \pm 24\%$ khối lượng/khối lượng ($75 \pm 20\%$ mol).

Bước 1

Nạp methyl 2-((4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetat ($1,0\text{kg} \pm 2\%$) vào thiết bị phản ứng. Bổ sung tetrahydrofuran ($6,0\text{kg} \pm 1\%$; $6,8\text{L} \pm 1\%$) vào thiết bị phản ứng. Gia nhiệt hỗn hợp tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 35°C, tốt hơn là từ 29°C đến 31°C.

Bổ sung N-bromosuccinimide ($0,8128 \text{ kg} \pm 1\%$) vào thiết bị phản ứng trong thời gian < 3 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 40°C, tốt hơn là từ 31°C

đến 34°C. Rửa đường nạp liệu bằng tetrahydrofuran ($0,18\text{kg} \pm 1\%$; $0,20\text{L} \pm 1\%$), bổ sung dịch rửa vào thiết bị phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 40°C, tốt hơn là từ 31°C đến 34°C.

Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 40°C, tốt hơn là từ 31°C đến 34°C, cho tới khi phản ứng hoàn thành. Phản ứng được coi là hoàn thành xong khi lượng methyl 2-((4-(4-cyclopropyl naphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetat là $< 1,5\%$ diện tích theo HPLC, tốt hơn là $< 0,2\%$ diện tích theo HPLC. Nếu phản ứng chưa hoàn thành sau thời gian 3 giờ, bổ sung thêm lượng dư N-bromosuxinimit ($0,052\text{kg} \pm 1\%$) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 40°C, tốt hơn là từ 31°C đến 34°C, rửa đường nạp liệu bằng tetrahydrofuran ($0,18\text{kg} \pm 1\%$; $0,20\text{L} \pm 1\%$) và bổ sung dịch rửa vào thiết bị phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 40°C, tốt hơn là từ 31°C đến 34°C. Làm già sau khi nạp N-bromosuxinimit bổ sung trước khi tái lấy mẫu.

Bước 2

Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 7°C, tốt hơn là từ 2°C đến 5°C. Bổ sung toluen ($5,20\text{kg} \pm 5\%$; $6,0\text{L} \pm 5\%$) vào thiết bị phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C, tốt hơn là từ 2°C đến 5°C.

Bổ sung nước ozon khử ion ($5,0\text{L} \pm 5\%$) vào thiết bị phản ứng trong thời gian ít nhất 10 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C, tốt hơn là từ 2°C đến 5°C. Việc bổ sung gây tỏa nhiệt và sự giải phóng khí có thể xuất hiện. Khuấy trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C, tốt hơn là từ 4°C đến 6°C. Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Nếu thu được nhũ tương, bổ sung thêm toluen ($0,43\text{kg} \pm 5\%$; $0,5\text{L} \pm 5\%$), duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C, tốt hơn là từ 4°C đến 6°C và khuấy hỗn hợp trong thời gian 15 phút trước khi chỉnh lý lại các pha. Tháo xả pha nước ở dưới.

Bổ sung dung dịch điều chế trước của natri disulfit ($0,154\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($5,0\text{L} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ trong thời gian ít nhất 10 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C. Việc bổ sung gây tỏa nhiệt và sự giải phóng khí có thể xuất hiện. Trong khi điều chế dung dịch natri disulfit, bổ sung natri disulfit dư ($0,028\text{kg} \pm 1\%$) cho mỗi một lượng dư của N-bromosuxinimit ($0,052\text{kg} \pm 1\%$) được bổ

sung trong quá trình phản ứng brom hóa, tới lượng nạp tối đa natri đisulfít ($0,196\text{kg} \pm 1\%$).

Khuấy huyền phù trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2°C đến 7°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 15 phút. Tháo xả pha nước ở dưới và kết hợp với pha nước tháo xả trước đó.

Gia nhiệt pha hữu cơ tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 25°C . Bổ sung nước ozon khử ion ($5,0\text{L} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Khuấy trong thời gian ít nhất 15 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 15 phút. Tháo xả pha nước ở dưới.

Bổ sung dung dịch điều chế trước của natri bicacbonat ($0,42\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($6,0\text{ l} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Sự giải phóng khí có thể xuất hiện trong khi bổ sung. Khuấy trong thời gian ít nhất 15 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 15 phút. Tháo xả pha nước ở dưới. Xác định độ pH của pha nước tháo xả ra. Nếu độ pH này thấp hơn 8,0, thì tiến hành tiếp tục với bước 3. Nếu độ pH này cao hơn 8,0, thì tiến hành tiếp tục với bước 4.

Bước 3

Bổ sung dung dịch điều chế trước của natri bicacbonat ($0,42\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($6,0\text{L} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Sự giải phóng khí có thể xuất hiện trong khi bổ sung. Khuấy trong thời gian ít nhất 15 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 15 phút. Tháo xả pha nước ở dưới. Xác định độ pH của pha nước tháo xả ra. Nếu độ pH thấp hơn 8,0, thì lặp lại bước 3. Nếu độ pH cao hơn 8,0, thì tiến hành tiếp tục với bước 4.

Bước 4

Bổ sung dung dịch điều chế trước của natri hydroxit tinh khiết ($0,1473\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($3,61\text{L} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ trong thời gian ít nhất 10 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C trong thời gian ít nhất 2 giờ cho tới khi phản ứng hoàn

thành. Phản ứng được coi là hoàn thành xong khi diện tích đỉnh theo HPLC của methyl 2-((5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetat ở pha hữu cơ nhỏ hơn 150mAU* (tại 292nm). Xác định độ pH sau thời gian 2 giờ khuấy. Nếu độ pH là $\geq 12,0$, tiến hành phân tích mẫu bằng phân tích HPLC về diện tích đỉnh của methyl 2-((5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetat ở pha hữu cơ. Nếu độ pH của hỗn hợp phản ứng là $\leq 12,0$, tiến hành bổ sung dung dịch điều chế trước của natri hydroxit tinh khiết ($0,0118\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($0,29\text{L} \pm 5\%$) và tái lấy mẫu về độ pH và/hoặc HPLC sau thời gian 2 giờ khuấy. Việc bổ sung với lượng dư dung dịch natri hydroxit được lặp lại cho tới khi diện tích đỉnh theo HPLC của methyl 2-((5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetat là $\leq 12,0$.

Hỗn hợp phản ứng có hai pha tại thời điểm này; ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha nước ở dưới ra khỏi thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa.

Bổ sung dung dịch điều chế trước của natri hydroxit tinh khiết ($0,002\text{kg} \pm 1\%$) trong nước ozon khử ion ($2,0\text{L} \pm 5\%$) vào pha hữu cơ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Khuấy trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha nước ở dưới và kết hợp với pha nước trước đó. Tháo xả pha hữu cơ trên đây để loại bỏ.

Lấy mẫu của các pha hữu cơ kết hợp để xác định lượng hợp chất axit 2-((5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic. Cô đặc các pha nước trong điều kiện chân không ở nhiệt độ $\leq 50^\circ\text{C}$, tốt hơn là từ 35°C đến 45°C , cho tới khi thể tích cuối cùng nằm trong khoảng giữa 5,0 và 5,6 x W L, (trong đó W là lượng hợp chất axit 2-((5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic ("axit tự do") tính bằng kg được tính toán từ mẫu phân tích. Nhiệt độ ống bọc của thiết bị phản ứng không nên vượt quá 55°C .

Bước 5

Làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian ít nhất 2 giờ và khuấy trong thời gian ít nhất 2 giờ nữa, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C . Sự kết tinh natri 2-((4-(4-cyclopropyl naphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-

yl)thio)axetat có thể xuất hiện tại thời điểm này. Gia nhiệt huyền phù tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 17 đến 19°C và khuấy trong thời gian ít nhất 1 giờ nữa, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 17°C đến 19°C. Muối Na cần được duy trì trạng thái kết tinh trong thời gian khuấy này. Làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 13 đến 15°C trong thời gian ít nhất 4 giờ. Làm lạnh thêm xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian ít nhất 2 giờ. Khuấy trong thời gian ít nhất 2 giờ và tốt hơn là không lâu hơn 4 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C.

Bước 6

Lọc huyền phù ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Một phần nước cái có thể được sử dụng để rửa trôi sản phẩm khỏi vách thiết bị phản ứng. Nếu cần thiết, rửa bã ẩm ba lần bằng nước ozon khử ion ($0,45 \times W L \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sử dụng dòng nitơ kết hợp với chân không. Khi vận chuyển, nguyên liệu cần được giữ trong bộ lọc trước khi lọc trong thời gian tối thiểu 30 phút.

Bước 7

Hòa tan bã ẩm trong nước ozon khử ion ($4,0 \times W L \pm 5\%$) ở nhiệt độ $\leq 50^\circ\text{C}$, tốt hơn là từ 35°C đến 45°C và chuyển dung dịch sang thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa. Nhiệt độ ống bọc của thiết bị phản ứng và/hoặc bộ lọc cần được duy trì $< 55^\circ\text{C}$. Rửa thiết bị phản ứng và bộ lọc bằng nước ozon khử ion ($0,5 \times W L \pm 5\%$) và kết hợp phần dịch rửa với dung dịch nước trước đó. Lại rửa thiết bị phản ứng và bộ lọc bằng nước ozon khử ion ($0,5 \times W L \pm 5\%$) và kết hợp phần dịch rửa với dung dịch nước trước đó.

Lấy mẫu của dung dịch muối natri hòa tan để xác định lượng hợp chất axit 2-((5-bromo-4-(4-cyclopropyl)naphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)axetic ("axit tự do"; W2). Nếu như W2 thấp hơn 5% so với W, thì sử dụng W2 thay cho W trong các bước 10 và 11.

Bổ sung ethyl axetat ($9,9 \times W \text{kg} \pm 5\%$; $11,0 \times W L \pm 5\%$). Bổ sung axit bromhydric 24% trong nước (lượng có thể thay đổi), để đạt tới độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0, tốt hơn nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5, duy trì nhiệt độ $\leq 38^\circ\text{C}$, tốt hơn nằm trong khoảng từ 28°C đến 33°C. Lượng kỳ vọng cần thiết là khoảng $0,80 \times W \text{kg}$; $0,66 \times W L$

đối với dung dịch axit bromhydric. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit nếu như độ pH rơi xuống dưới 2,0.

Khuấy trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ $\leq 38^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nằm trong khoảng từ 28°C đến 33°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha hữu cơ trên đây ra khỏi thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa và lấy mẫu pha nước để phân tích HPLC. Nếu như diện tích đỉnh theo HPLC của axit tự do là $> 500\text{mAU}^*$ (292nm), thì tiến hành tiếp tục với bước 8. Nếu như diện tích đỉnh theo HPLC của axit tự do là $< 500\text{mAU}^*$ (292nm), thì tiến hành tiếp tục với bước 9.

Bước 8

Bổ sung etyl axetat ($0,9 \times W_2 \text{ kg} \pm 5\%$; $1,0 \times W_2 \text{ L} \pm 5\%$) vào pha nước, duy trì nhiệt độ $\leq 38^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nằm trong khoảng từ 28°C đến 33°C . Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ $\leq 38^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nằm trong khoảng từ 28°C đến 33°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha hữu cơ trên đây ra khỏi thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa, kết hợp với pha hữu cơ trước đó và lấy mẫu pha nước để phân tích HPLC. Nếu như diện tích đỉnh theo HPLC của axit tự do là $> 500\text{mAU}^*$ (292nm), thì lặp lại bước 8. Nếu như diện tích đỉnh theo HPLC của axit tự do là $> 500\text{mAU}^*$ (292nm), thì tiến hành tiếp tục với bước 9.

Bước 9

Bổ sung nước ozon khử ion ($2,0 \times W_1 \pm 5\%$) vào pha hữu cơ kết hợp, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C . Khuấy trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha hữu cơ ở dưới để loại bỏ.

Bổ sung nước ozon khử ion ($2,0 \times W_1 \pm 5\%$) vào pha hữu cơ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C , khuấy trong thời gian ít nhất 30 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C . Ngừng khuấy và cho phép các lớp tách riêng trong thời gian ít nhất 30 phút. Tháo xả pha hữu cơ ở dưới để loại bỏ. Lọc pha hữu cơ (độ xốp của bộ lọc $< 1\mu\text{m}$) và chuyển phần dịch lọc sang thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa. Rửa thiết bị phản ứng và bộ lọc bằng etyl axetat ($0,45 \times W \text{ kg} \pm 5\%$; $0,5 \times W \text{ L} \pm 5\%$) và chuyển phần dịch lọc sang thiết bị phản ứng hoặc thiết bị chứa.

Bước 10

Cô đặc pha hữu cơ đã lọc trong điều kiện chân không ở nhiệt độ $\leq 38^{\circ}\text{C}$, tốt hơn nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C (nhiệt độ ống bọc của thiết bị phản ứng không nên vượt quá 42°C), tới nhiệt độ cuối bằng $7,3-7,7 \times W L$, trong thời gian này, sản phẩm có thể kết tinh. Gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 42°C trong thời gian ít nhất 3 giờ, tốt hơn nằm trong khoảng từ 3 đến 5 giờ. Khuấy hỗn hợp trong thời gian ít nhất 4 giờ, tốt hơn là < 8 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 38°C đến 40°C . Sản phẩm cần phải kết tinh khi bắt đầu bước này. Nếu như không quan thấy sự kết tinh sau thời gian 1 giờ khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 42°C , thì mẻ có thể được gieo mầm kết tinh, được bổ sung ở dạng chất rắn (lượng có thể thay đổi) hoặc tạo huyền phù trong n-heptan ($0,5 \times W L$ – lượng cố định) đã được lọc trước (độ xốp của bộ lọc $< 1\mu\text{m}$).

Cô đặc pha hữu cơ đã lọc trong điều kiện chân không ở nhiệt độ $\leq 38^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 25°C (nhiệt độ ống bọc $< 42^{\circ}\text{C}$), tới thể tích cuối nằm trong khoảng từ $3,5 \times W L$ đến $3,8 \times W L$. Gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 42°C trong thời gian ít nhất 1 giờ, tốt hơn là không lâu hơn 4 giờ. Bổ sung n-heptan ($0,85 \times W \text{ kg} \pm 5\%$; $1,25 \times W L \pm 5\%$) được lọc trước (độ xốp của bộ lọc $< 1\mu\text{m}$) vào huyền phù trong thời gian ít nhất 1 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 38°C đến 40°C . Khuấy trong thời gian ít nhất 1 giờ, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 42°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 38°C đến 40°C . Làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C trong thời gian ít nhất 2 giờ. Khuấy trong thời gian ít nhất 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C .

Bước 11

Lọc huyền phù. Nếu cần thiết, sử dụng một phần nước cái để rửa trôi sản phẩm khỏi vách thiết bị phản ứng trước khi rửa bằng n-heptan. Rửa bã ẩm bằng dung dịch của ethyl axetat ($0,63 \times W \text{ kg} \pm 5\%$; $0,7 \times W L \pm 5\%$) và n-heptan ($0,48 \times W \text{ kg} \pm 5\%$; $0,7 \times W L \pm 5\%$) được làm lạnh trước xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 10°C , tốt hơn nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C và lọc (độ xốp của bộ lọc $< 1\mu\text{m}$). Làm khô bã ẩm trong điều kiện chân không ở nhiệt độ $\leq 60^{\circ}\text{C}$, cho tới khi lượng: n-heptan theo GC là $\leq$

5000ppm; etyl axetat theo GC là ≤ 2500 ppm; và nước (theo phân tích Karl Fischer) là $\leq 0,5\%$ khối lượng/khối lượng.

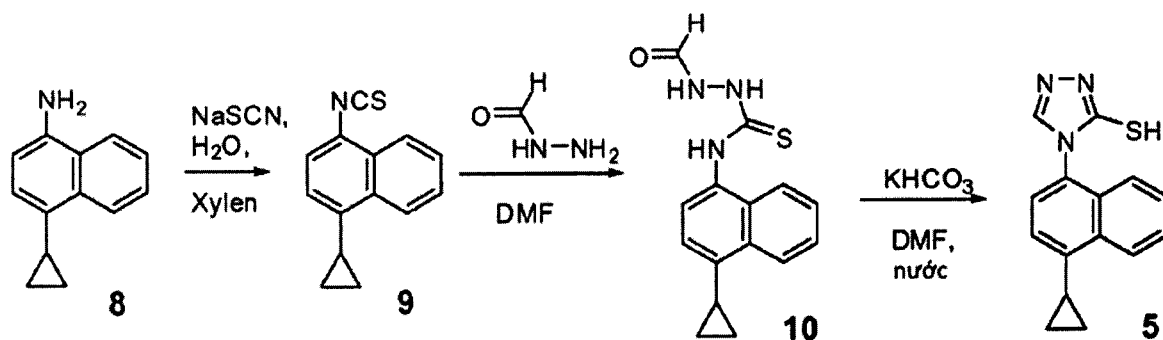
Ví dụ 2C: Tổng hợp hợp chất 1 và hợp chất 4

Tối ưu hóa bước brom hóa: Bước brom hóa hợp chất 2 để tạo ra hợp chất 3

Nhiều sự phối hợp giữa chất brom hóa, dung môi, thời gian và nhiệt độ phản ứng được thử nghiệm để xác định các điều kiện tối ưu cho bước brom hóa. Kết quả được tóm tắt trong bảng dưới đây.

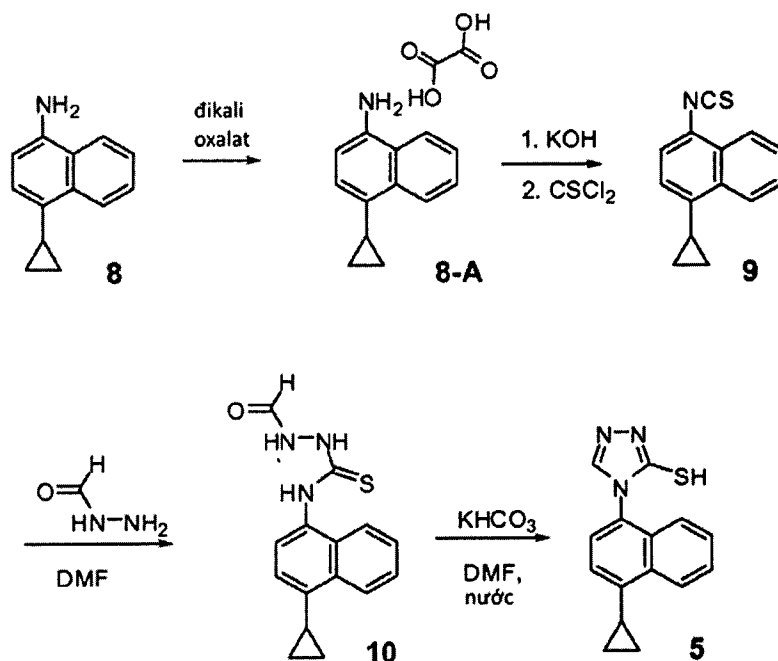
Dung môi	Chất brom hóa	Thời gian h	Nhiệt độ °C	Nguyên liệu khởi đầu HPLC %	Sản phẩm HPLC %
THF	NBS	4	30	0,0	99,4
THF TEMPO	NBS	0,25	30	0,0	99,2
THF	NBS + Br ₂	3	30	1,7	91,6
THF MTBE (1:1)	NBS	24	30	0,6	90,1
Toluen	NBS	30	20	0,0	79,2
DCM	NBS	30	20	0,0	76,2
Axetonitril	NBS	24	29	0,9	55,6
DMF	NBS	30	20	34,2	45,7
Axeton	NBS	30	20	41,6	29,2
Metanol	NBS	30	20	46,5	29,2
IPAC	NBS	30	20	52,2	29,2
ACIP	NBS	24	30	88,6	3,7
Etyl Axetat	NBS	24	29	92,8	4,2
MTBE	NBS	24	29	94,3	4,7
Xyclohexan	NBS	24	30	96,1	3,3
THF 1% nước	NBS	4	30	96,2	2,1
THF	Br ₂	3	30	97,2	0,0
Etyl Axetat 1% axit axetic	NBS	3	20	0,0	0,0

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất 5 từ hợp chất 8 – phương pháp thioxyanat



Hợp chất 8 được tạo huyền phù trong xylen cùng với natri thioxyanat và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 90°C cho tới khi hợp chất 8 đã dùng hết. Hỗn hợp được gia nhiệt thêm tới nhiệt độ 140°C, trong khi nước được chưng cất, cho tới khi hợp chất isothioxyanat có công thức 9 được tạo ra. Silicagel được bổ sung vào đó và huyền phù được lọc. Chất rắn được rửa bằng xylen và phần dịch lọc được chiết hai lần bằng HCl nước. Sau đó, dung dịch được cô đặc trong chân không càng nhiều càng tốt và phần còn lại được hòa tan trong DMF. Dung dịch của formylhydrazin trong DMF được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C và dung dịch nước của kali cacbonat được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy cho tới khi chuyển hóa hoàn toàn, làm lạnh và độ pH được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 6 đến 7 bằng cách bổ sung axit sulfuric. Sản phẩm được tách bằng cách lọc, được rửa bằng isopropanol và nước. Sau khi làm khô sản phẩm, hợp chất 5 được tách ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Một cách tùy ý, hợp chất 5 được tinh chế thêm bằng cách hòa tan trong isopropanol dưới điều kiện hồi lưu và xử lý bằng than. Hỗn hợp được lọc và sản phẩm lại được kết tinh bằng cách cô đặc trong chân không.

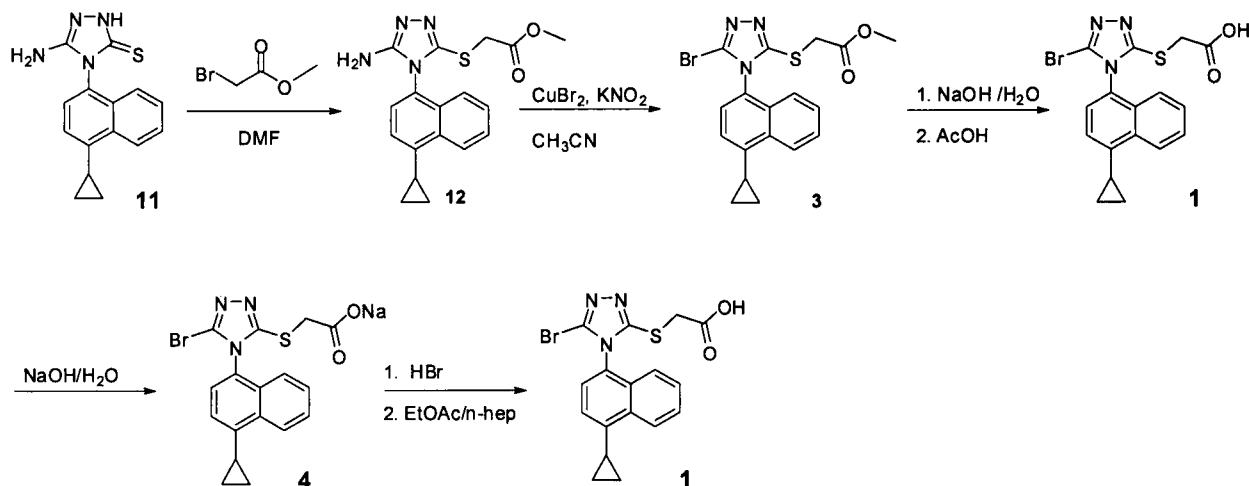
Ví dụ 4: Điều chế hợp chất 5 từ hợp chất 8-A – phương pháp thiophosgen



Hợp chất 8, (44g), 200mL toluen và 475g đikali oxalat 20% được khuấy mạnh và hỗn hợp chứa hợp chất 8-A được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C. Thiophosgen (1,5L) được bổ sung vào đó trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit và phần bã được rửa bằng toluen. Phần dịch lọc được tập hợp và toluen được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong hỗn hợp Hexan : etyl axetat tỷ lệ 16:1 và hỗn hợp được lọc qua silicagel. Phần dịch lọc được tập hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất 9 là hợp chất rắn (69g).

6g hợp chất 9 được tạo huyền phù trong 12mL axetonitril và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 35°C. Bổ sung 1,68g formyl hydrazit theo 3 phần trong thời gian 20 phút vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 35°C, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 4°C và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, phần bánh lọc được rửa bằng hỗn hợp hexan:etyl axetat tỷ lệ 5:1 và được làm khô ở nhiệt độ 40°C để tạo ra 5,85g hợp chất 5.

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 1 từ hợp chất 11



Hợp chất 11 và metyl bromoaxetat được hòa tan trong DMF và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 14 đến 22°C để thu được hợp chất 12. Sản phẩm được tách bằng cách làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C, tiếp theo bằng cách điều chỉnh độ pH bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Hợp chất 12 ở dạng rắn tạo ra được lọc và trước tiên được rửa bằng nước, sau đó bằng etyl axetat lạnh (nhiệt độ từ 0 đến 5°C).

Hợp chất 12 được kết hợp với đồng (II) bromua và kali nitrit trong axetonitril và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 14 đến 20°C cho tới khi hoàn thành phản ứng. Sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydroxit và axit xitric vào hỗn hợp phản ứng, hợp chất 3 tạo ra được chiết nhờ sử dụng toluen và lớp hữu cơ được rửa nhiều lần bằng dung dịch nước của amoni hydroxit và natri xitrat để loại bỏ các muối đồng.

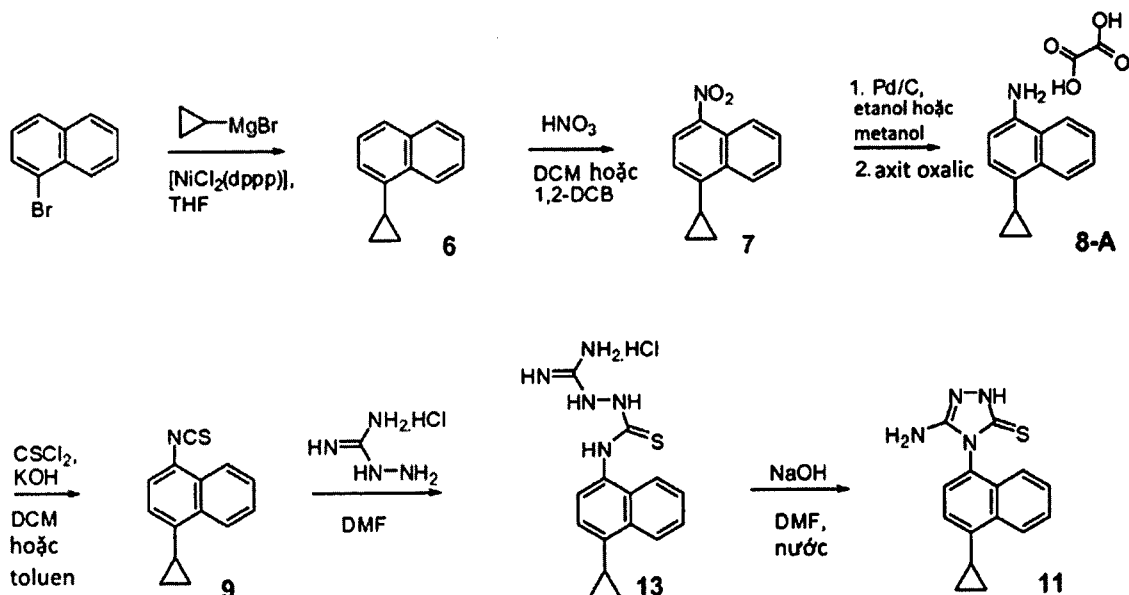
Hợp chất 3 thô trong dung dịch được trải qua quá trình thủy phân qua trung gian bazơ bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydroxit. Hỗn hợp hai pha được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 25°C cho tới khi hoàn thành quá trình thủy phân este, sau đó độ pH của lớp nước được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 8 đến 9 nhờ sử dụng dung dịch nước của axit bromhydric. Sau khi tách riêng hai pha, etyl axetat được bổ sung vào lớp nước và độ pH được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 5,15 đến 5,35 để chiết sản phẩm hợp chất 1 vào trong lớp hữu cơ. Quy trình này được lặp lại vài lần cho tới khi toàn bộ hợp chất 1 được chiết. Các lớp hữu cơ kết hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C, sau đó được chuyển qua lớp cacbon hoạt tính và sau đó qua bộ lọc có độ xốp nhỏ hơn 0,5 micromet. Dung dịch nước của natri bicacbonat được bổ sung để chiết hợp chất 1 vào trong lớp nước, lớp được cô đặc trong điều kiện

áp suất giảm ở nhiệt độ thấp hơn 40°C và axit axetic được bổ sung trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C.

Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 73 đến 77°C và axit tự do thô của hợp chất 1 được kết tinh tại thời điểm nước được bổ sung. Axit tự do thô được lọc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 7 đến 13°C, rửa bằng hỗn hợp lạnh của axit axetic và nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ thấp hơn 50°C.

Muối natri (Hợp chất 4) được tạo ra bằng cách bổ sung dung dịch nước đẳng mol của natri hydroxit vào huyền phù của hợp chất 1 thô trong nước được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 25°C. Hợp chất 4 kết tinh khi làm lạnh hỗn hợp nước, được lọc và rửa bằng nước lạnh, sau đó được hòa tan trong nước ấm và được lọc qua bộ lọc có độ xốp không lớn hơn 1 micromet. etyl axetat được bổ sung, hỗn hợp hai pha được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C và dung dịch nước của axit bromhydric được bổ sung. Hợp chất 1 được chiết vào trong lớp hữu cơ sau khi bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ chứa sản phẩm được rửa bằng nước, sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất 1 được kết tinh từ dung dịch. Các lượng khác nhau của n-heptan được bổ sung vào để hoàn thành quá trình kết tinh. Hợp chất tinh thể có công thức 1 được lọc và rửa bằng hỗn hợp của etyl axetat và n-heptan và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm trong khi duy trì nhiệt độ của thiết bị làm khô thấp hơn 50°C.

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 11 – phương pháp 1



Theo quá trình này, xyclopropylmagie bromua được bổ sung vào dung dịch của bromonaphtalen trong tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C với sự có mặt lượng xúc tác [1,3-bis(điphenylphosphino) propan]đicloniken(II) để tạo ra xyclopropylnaphtalen, hợp chất này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa.

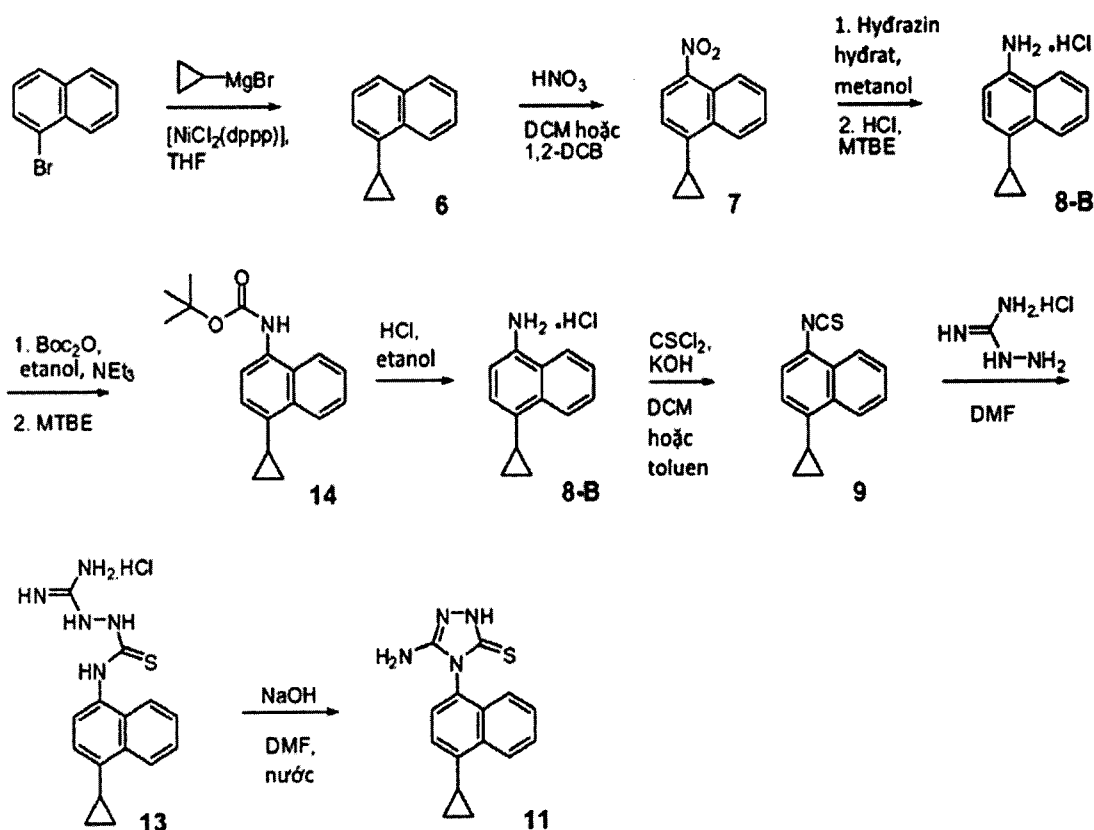
Xyclopropylnaphtalen (Hợp chất 6) được hòa tan trong điclometan hoặc 1,2-điclobenzen, sau đó axit nitric được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ môi trường. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat, sau đó rửa bằng nước và 1-xyclopropyl-4-nitronaphtalen (Hợp chất 7) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 7 được hòa tan trong etanol hoặc metanol và được hydro hóa với sự có mặt của paladi trên than. Hợp chất 1-amino-4-xyclopropylnaphtalen (Hợp chất 8) tạo ra được kết tinh ở dạng muối oxalat (Hợp chất 8-A), sau đó được hòa tan trong điclometan hoặc toluen và được xử lý bằng thiophosgen với sự có mặt của kali hydroxit để tạo ra hợp chất trung gian isothioxyanat tương ứng (Hợp chất 9).

Hợp chất 1-Xyclopropyl-4-isothioxyanatonaphtalen (Hợp chất 9) được thay đổi dung môi bằng DMF và được ngưng tụ bằng aminoguanidin hydroclorua để tạo ra thiosemicarbazit được thể tương ứng (Hợp chất 13). Hợp chất trung gian có công thức 13 này được gia nhiệt với sự có mặt của dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp

chất 11, hợp chất này được tinh chế bằng cách kết tinh từ hỗn hợp của etanol và nước hoặc hỗn hợp của metanol, DMF và nước.

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 11 – phương pháp 2



Xyclopropylmagie bromua được bổ sung vào dung dịch của bromonaphtalen trong tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C với sự có mặt của lượng xúc tác [1,3-bis(điphenylphosphino)propan]đicloniken(II) để tạo ra xyclopropylnaphtalen, hợp chất này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa.

Xyclopropylnaphtalen (Hợp chất 6) được hòa tan trong điclometan, sau đó axit nitric được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ môi trường. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat sau đó rửa bằng nước và 1-xyclopropyl-4-nitronaphtalen (Hợp chất 7) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 7 được hòa tan trong metanol và được hydro hóa bằng hydrazin hydrat ở nhiệt độ hồi lưu. Hợp chất 1-amino-4-xyclopropylnaphtalen thô (Hợp chất 8) được hòa tan trong etanol và được phản ứng với di-*tert*-butyl dicacbonat với sự có mặt của

triethylamin để thu được *tert*-butyl 4-xyclopropylnaphtalen-1-ylcacbammat (Hợp chất 14), hợp chất này được kết tủa từ metyl *tert*-butyl keton.

Nhóm bảo vệ ở hợp chất 14 được loại bỏ bằng axit clohydric trong etanol để thu được amino-4-xyclopropylnaphtalen, hợp chất này được kết tinh ở dạng muối hydroclorua (hợp chất 8-B).

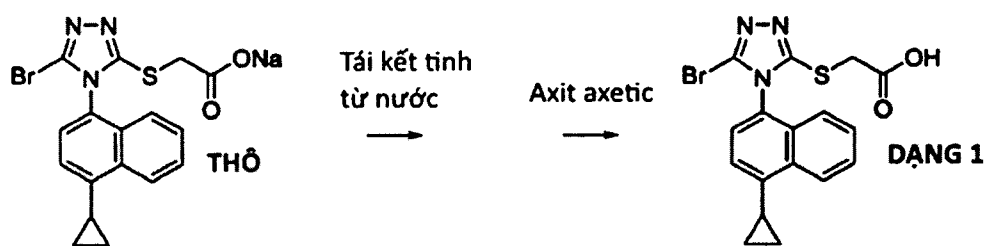
Hợp chất 4-Xyclopropylnaphtalen-1-amin hydroclorua (Hợp chất 8-B) được hòa tan trong điclotetan và được xử lý bằng thiophosgen với sự có mặt của natri hydroxit để tạo ra hợp chất trung gian isothioxyanat tương ứng hợp chất 9.

Hợp chất 1-Xyclopropyl-4-isothioxyanatonaphtalen được thay đổi dung môi bằng DMF và được ngưng tụ bằng aminoguanidin hydroclorua để tạo ra hợp chất thiosemicarbazit được thể tương ứng (Hợp chất 13). Hợp chất 13 được gia nhiệt với sự có mặt của dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất 11, hợp chất này được tinh chế bằng cách kết tinh từ hỗn hợp của etanol và nước, sau đó được kết tinh lại từ hỗn hợp của dimetylformamit và nước.

Trong khi các phương án ưu tiên theo sáng chế đã được chứng minh và được mô tả trong bản mô tả này, rõ ràng là đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, các phương án này chỉ mang tính ví dụ minh họa. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể đưa ra nhiều cải biến, thay đổi và thay thế mà không đi trệch khỏi phạm vi bảo hộ của sáng chế. Cần hiểu rằng, phương án thay thế khác nhau cho các phương án theo sáng chế mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành sáng chế. Dự định rằng, phần yêu cầu bảo hộ sau đây xác định phạm vi bảo hộ của sáng chế và phương pháp và các cấu trúc trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ này và các nội dung tương đương của chúng được bao gồm trong đó.

Ví dụ 8: Điều chế axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic - dạng đa hình 1

Axit 2-(5-Bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic - dạng 1 được điều chế từ hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat thô như được mô tả dưới đây:

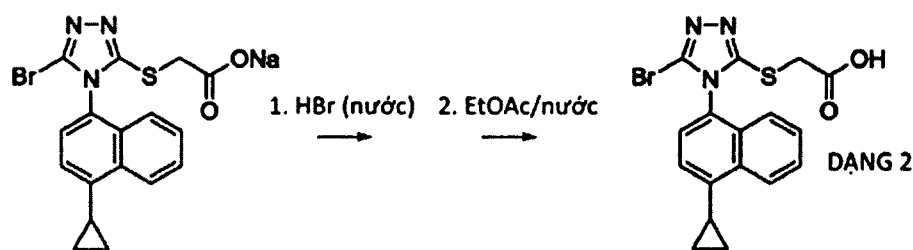


Bước 1: Natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (60 g) và nước (300mL) được khuấy và được gia nhiệt nhanh chóng (40 đến 50°C) cho tới khi toàn bộ chất rắn hòa tan hết. Dung dịch được làm lạnh và được khuấy trong chậu nước đá trong thời gian từ 1 đến 2 giờ, sau thời gian này, các tinh thể bắt đầu hình thành (hoặc nếu sự kết tinh không bắt đầu xuất hiện, thì dung dịch được gieo mầm kết tinh bằng một lượng nhỏ tinh thể natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat). Thao tác khuấy trong chậu nước đá được tiếp tục cho tới khi quá trình kết tinh được hoàn thành và sau đó chất rắn được tách bằng cách lọc qua phễu lọc xốp (độ xốp trung bình) trong điều kiện chân không. Bánh lọc được rửa bằng nước làm lạnh bằng nước đá (đủ để phủ hết bánh lọc) và dung dịch được dẫn lưu hoàn toàn trong điều kiện chân không để tạo ra bánh lọc ẩm (126,5g).

Bước 2: Bánh lọc được hòa tan trong nước (~70g có mặt trong bánh lọc cộng thêm 130mL; nồng độ từ 200 đến 250mg/mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 70°C và bổ sung từ từ vào axit axetic (200mL). Dung dịch axit axetic/nước (tỷ lệ 1:1 thể tích/thể tích) được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy liên tục và sau đó được làm lạnh thêm xuống nhiệt độ 0°C, dẫn đến sự hình thành tinh thể, các tinh thể này được tách bằng cách lọc chân không qua phễu lọc xốp có độ xốp trung bình. Chất rắn được rửa bằng axit/nước làm lạnh bằng nước đá (tỷ lệ 1:1 thể tích/thể tích) và làm khô trong hệ thống sấy chân không để tạo ra hợp chất axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic (39,5g, 78%).

Ví dụ 9: Điều chế hợp chất axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic - dạng đa hình 2

Hợp chất 2-(5-Bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic – dạng 2 được điều chế từ hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat như được mô tả dưới đây:

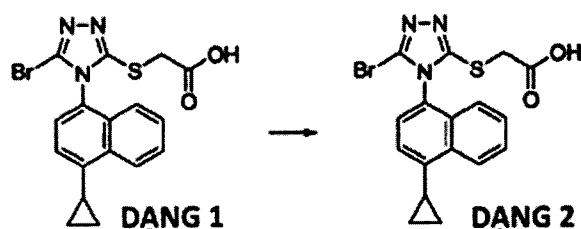


Huyền phù của natri 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropyl-1-naphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (50,0g mẫu thô 97,6% a/a; KF=12,6%; 43,3g theo tính toán thực tiễn) và nước khử ion (217mL) được gia nhiệt (30 đến 35°C) kết hợp với khuấy mạnh trong thời gian từ 10 đến 15 phút, trong thời gian này, huyền phù đặc được hòa tan chỉ để lại chất rắn dạng vệt. Hỗn hợp được lọc qua phễu lọc xốp trung bình và dịch lọc màu trong được làm lạnh xuống nhiệt độ 10°C. Xấp xỉ một nửa hỗn hợp của dung dịch nước hydro bromua (48% khối lượng, 18g, 106,8mmol, 1,05 đương lượng) và nước khử ion (~13mL) được bổ sung vào phần dịch lọc trong thời gian 10 phút, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C, trong thời gian này, một lượng chất rắn được tạo ra. etyl axetat (347mL) được bổ sung kết hợp với khuấy mạnh dẫn đến hòa tan toàn bộ chất rắn. Dung dịch hydro bromua còn lại được bổ sung trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 10°C và thao tác khuấy được tiếp tục trong thời gian từ 5 đến 10 phút, trong thời gian này, huyền phù màu đục được tạo ra. Thao tác khuấy được dừng lại, các pha được tách riêng và lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước khử ion (110mL) kết hợp khuấy mạnh trong thời gian từ 5 đến 10 phút và sau khi tách pha, lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 50°C và dung môi được loại bỏ nhờ sử dụng điều kiện chân không nhẹ, dẫn đến sự hình thành huyền phù đặc (thể tích cuối cùng ~200mL), huyền phù này được làm ấm (45 đến 50°C) kết hợp khuấy nhẹ trong thời gian 1 giờ, làm lạnh từ từ (3 đến 4 giờ) xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C và duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong thời gian 12 giờ nữa và sau cùng làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C và duy trì trong thời gian từ 20 đến 30 phút. Sau đó, huyền phù được lọc trong điều kiện chân không qua phễu lọc Buchner phù hợp với giấy lọc Whatman số 3. Lọc nhanh chất rắn và nước cái được tuần hoàn qua bình để thu hồi chất rắn còn lại, chất rắn này được tập hợp với cùng với lô đầu tiên. Chất rắn được rửa bằng etyl axetat lạnh (5°C) (26 mL) và được làm khô trên phễu trong thời gian ít nhất 10 phút, sau đó được nhúng trong n-heptan (30mL) trong thời gian ít nhất 10 phút và môi trường chân không lại được áp

dụng trong thời gian ~6 giờ. Chất rắn được chuyển sang đĩa sấy khô và được sấy khô trong hệ thống sấy chân không (25mmHg) trong thời gian ít nhất 16 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 40°C, kết hợp với làm sạch bằng nitơ. Hợp chất axit 2-(5-Bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic – dạng 2 thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhạt có thể chảy tự do (28,39g, 69%), chứa lượng ở dạng vết của nước (0,16% khối lượng) và etyl axetat (700ppm).

Nguyên liệu	Lượng
Natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropyl naphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat	50,0g thô (43,3g đã hiệu chỉnh)
Hydrogen bromua (48% khối lượng)	18,0g
Nước	217mL
Etyl axetat	346,7mL
Nước (rửa 1)	108,3mL
Nước (rửa 2)	108,3mL
Etyl axetat (rửa)	26mL
n-Heptan (rửa)	30mL

Ví dụ 10: Chuyển đổi hợp chất axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic - Dạng đa hình 1 thành dạng đa hình 2



Phương pháp 1

Etyl axetat (200 mL) được bổ sung vào dung dịch của axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic - dạng đa hình 1 (30g) trong axeton (200mL) ở nhiệt độ 60°C. Một phần dung môi (~200mL) được loại bỏ trong môi trường chân không thấp và etyl axetat tươi (200mL) được bổ sung, tiếp theo bằng chu trình chưng cất khác, trong thời gian đó, sự kết tinh bắt đầu xuất hiện. Nhiệt độ của chậu nước được gia tăng từ từ lên đến 70°C, trong thời gian này, 4 chu trình bổ sung/chưng cất etyl axetat khác được thực hiện cho tới thể tích cuối ~200 mL. Hỗn hợp được cho phép làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được để trong tủ

lạnh qua đêm. Chất rắn được tách bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat làm lạnh bằng nước đá và được sấy khô trong hệ thống sấy chân không để tạo ra axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic – dạng 2.

Phương pháp 2

Dung dịch của hợp chất axit 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic – dạng 1 ở một trong số các dung môi liệt kê dưới đây được làm bay hơi một cách từ từ ở nhiệt độ trong phòng để kết tinh, làm lạnh, các tinh thể rắn được tách và rửa bằng dung môi để tạo ra dạng đa hình rắn 2, chứa lượng dung môi và nước ở dạng vết như chỉ định.

Dung môi	Lượng dung môi (%)	Lượng nước (%)	Độ tinh khiết	Dạng đa hình
Butan-2-on	0,35	0,36		2
	0,49	0,53		
<i>tert</i> -Butanol	0,32	0,17	94%	2
	0,72	0,5	4% tạp chất	
Điclotetan	0,3	0,5		2

Phương pháp 3

Dạng đa hình rắn 1 được duy trì ở mức cân bằng nhờ dung dịch axetonitril, etyl axetat hoặc toluen bão hòa của nó ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 ngày để tạo ra dạng đa hình rắn 2.

Dạng đa hình rắn 1 được duy trì ở mức cân bằng nhờ bởi dung dịch axeton bão hòa của nó ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 ngày dẫn đến phân hủy.

Phương pháp 4

Dạng đa hình rắn 1 và dung môi (20µL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 13 ngày để tạo ra dạng đa hình rắn 2.

Dạng 1 (mg)	Dung môi	Dạng đa hình được tách
928	DMF	2
927	Đioxan	2
883	Axetic acid	2
844	Toluen	2

844	Axetonitril/toluen (mỗi loại 20 μ L)	2
844	Axetonitril	1 và 2
867	<i>iso</i> -Propanol	1 và 2
944	Nước	1

Ví dụ 11A: Phân tích dạng đa hình tinh thể 1

Nhiều xạ bột tia X

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình 1 được thể hiện trên các Fig. 1 (dữ liệu chưa xử lý) và 2 (được loại trừ tín hiệu nền và tách dải $K\alpha_2$); các đỉnh theo quan sát và mô tả trên mẫu XRPD được thể hiện trong các bảng dưới đây (được tạo ra trên tệp đã hiệu chỉnh tín hiệu nền và tách dải $K\alpha_2$).

Dạng 1 Quan sát được		
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6
27,60	3,229	11
21,54	4,123	10,4
25,53	3,487	9,8
6,80	12,989	9,4
24,97	3,563	9,1
28,43	3,137	8,4
19,98	4,441	6,9
29,35	3,040	6,7
15,88	5,577	5,4
23,13	3,842	4,8
26,34	3,381	4,8
18,56	4,777	4,1

Dạng 1 Đại diện		
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6

Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)

Vết phân tích nhiệt quét vi sai của dạng 1 được thể hiện trên Fig.3; nhiệt độ chuyển pha 150,7°C được ghi lại.

Kỹ thuật hiển vi điện tử quét (SEM)

Phân tích bằng SEM chứng minh các tinh thể chính của dạng 1 bao gồm các khối kết tụ (kích thước điển hình ~25µm) của tinh thể dạng tấm (kích thước ~5µm).

Phân tích nhiệt trọng (TGA)

Các dải quét TGA sao chép của dạng 1 được thể hiện trên các Fig. 4 (a) và (b), cho thấy nguyên liệu không chứa thành phần dễ bay hơi với mức đáng kể.

Khả năng hòa tan

Dạng 1 (~25mg) và dung dịch đệm axetat (25mM, pH = 5, thể tích 4mL), được điều chế có và không có natri clorua (cường độ ion được hiệu chỉnh = 0,1M), được đặt vào trong một lọ thủy tinh, gắn kín lọ thủy tinh này và đặt lên thiết bị quay trong phòng thí nghiệm trong tủ áp ở nhiệt độ 25°C. Sau thời gian 1, 5 và 7 ngày, các mẫu được lọc và được phân tích bằng HPLC. Độ hòa tan của dạng 1 (mg/mL) tại các thời điểm khác nhau, có và không có natri clorua, được thể hiện trong bảng dưới đây:

	Ngày 1	Ngày 5	Ngày 7
Không có NaCl	0,2652 (pH 4,95)	0,2134 (pH 4,85)	0,1569 (pH 4,75)
NaCl (I=0,1)	0,2995	0,2566 (pH 4,79)	0,3045 (pH 4,81)

Ví dụ 11B: Phân tích dạng đa hình tinh thể 2

Nhiễu xạ bột tia X

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình 2 được thể hiện trên các Fig. 5 (dữ liệu chưa xử lý) và Fig. 6 (được loại trừ tín hiệu nền và tách dải K α 2); đỉnh theo quan sát và mô tả trên các mẫu XRPD được thể hiện trong các bảng dưới đây (được tạo ra trên tệp đã hiệu chỉnh tín hiệu nền và tách dải K α 2).

Dạng 2 Quan sát được		
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
7,97	11,086	13,8
9,66	9,148	26,1
10,46	8,449	83,8
11,96	7,394	41,3
12,55	7,046	16,7
12,94	6,836	15,7
13,82	6,402	41,6
16,19	5,471	49,8
18,21	4,867	74,0
18,76	4,727	81,4
19,02	4,662	35,6
19,51	4,548	15,9
19,83	4,474	100,0
20,40	4,349	13,4
21,36	4,157	12,3
22,50	3,948	36,7
22,88	3,884	30,6
23,08	3,850	56,1
24,01	3,704	42,1
25,15	3,539	35,2
25,46	3,496	20,5
26,06	3,417	13,4
26,51	3,360	35,7
27,97	3,187	26,8
29,93	2,983	37,0
30,42	2,936	12,4
31,77	2,814	17,1
32,35	2,765	38,2
34,26	2,615	12,8
38,01	2,366	16,5
38,88	2,314	10,0

Dạng 2 Đại diện		
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
19,83	4,474	100,0
10,46	8,449	83,8
18,76	4,727	81,4
18,21	4,867	74,0
23,08	3,850	56,1

FIG.7 thể hiện phần chồng phủ của các mẫu XRPD (xê dịch so với trục y) của dạng 1 (ở dưới) và dạng 2 (trên đây).

Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)

Vết phân tích nhiệt quét vi sai của dạng 2 được thể hiện trên Fig.8, điểm nóng chảy tại nhiệt độ 174,7°C được ghi lại.

Quang phổ ^1H NMR

Phổ ^1H NMR được đo trong DMSO- d_6 của dạng đa hình 2 được thể hiện trên Fig.9 và các đỉnh chính được liệt kê trong bảng dưới đây:

ppm	Đỉnh	Tích hợp
12,96	s	1,00
8,58	d	1,01
7,74	td	1,01
7,65	m	2,02
7,44	d	1,01
7,16	d	1,00
3,99	d	2,02
2,49-2,58	m	1,00
1,16	m	2,03
0,88	d	2,01

HPLC

Vết HPLC của dạng đa hình 2 được thể hiện trên Fig.10. Danh mục đỉnh của vết được đưa ra trong bảng dưới đây:

Đỉnh #	Thời gian duy trì (phút)	Kiểu	Độ rộng (phút)	Diện tích (mAU*s)	Diện tích (%)
1	6,111	BB	0,0621	5,24158	0,0438
2	11,514	VB	0,1157	39,57644	0,3311
3	13,741	BB	0,1436	2,56681	0,0215
4	14,3676	BB	0,1463	3,02621	0,0253
5	17,694	BB	0,1785	3,37245	0,0282
6	18,791	BB	0,2269	11,881,6	99,3931
7	19,891	BB	0,2502	5,15241	0,0431
8	32,169	BB	0,1785	8,54182	0,0715
9	41,636	BB	0,1163	5,06670	0,0424

Kỹ thuật hiển vi điện tử quét (SEM)

Phân tích SEM đã chứng minh các tinh thể chính dạng 2 bao gồm các khối kết tụ (kích thước điển hình $\sim 25\mu\text{m}$) của tinh thể dạng trụ (kích thước $\sim 10\mu\text{m}$).

Phân tích nhiệt trọng (TGA)

Phân chồng quét TGA của dạng 2 được thể hiện trong Fig.11, cho thấy nguyên liệu không chứa chất dễ bay hơi với mức đáng kể.

Độ hòa tan

Dạng 2 ($\sim 25\text{mg}$) và dung dịch đệm axetat (25mM , $\text{pH} = 5$, thể tích 4mL), được điều chế có và không có natri clorua (cường độ ion được hiệu chỉnh = $0,1\text{M}$), được đặt vào trong một lọ thủy tinh, lọ thủy tinh này được gắn kín và đặt lên thiết bị quay trong phòng thí nghiệm trong tủ áp ở nhiệt độ 25°C . Sau thời gian 1, 5 và 7 ngày, các mẫu được lọc và phân tích bằng HPLC. Độ hòa tan của dạng 2 (mg/mL), tại các thời điểm khác nhau, có và không có natri clorua, được thể hiện trong bảng dưới đây:

	Ngày 1	Ngày 5	Ngày 7
No NaCl	0,1867 ($\text{pH } 4,91$)	0,1957 ($\text{pH } 4,73$)	0,1337 ($\text{pH } 4,79$)
NaCl ($I=0,1$)	0,2192	0,2441 ($\text{pH } 4,83$)	0,2157 ($\text{pH } 4,85$)

Dạng 2 của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được phân tích trong các điều kiện khác nhau để xác định độ ổn định của hoạt chất thuốc. Không quan sát thấy có sự phân hủy của dạng 2 đóng gói trong thời gian 1 tháng trong điều kiện gia tốc (40°C - độ ẩm tương đối 75% hoặc 25°C - độ ẩm tương đối 60%). Việc đóng gói thực hiện trong các túi kép bằng nhựa polyetylen tỷ trọng thấp bên trong đồ chứa HDPE.

Độ ổn định của dạng đa hình tinh thể 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Các dạng đa hình tinh thể của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được phát hiện thể hiện độ ổn định tăng so với dạng ở trạng thái rắn vô định hình của axit cacboxylic. Độ ổn định cải thiện của dạng đa hình tinh thể của hợp chất 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat giúp điều chế dạng bào chế được phẩm thể hiện tính biến đổi giảm

về liều lượng có mặt trong dạng liều lượng xác định, giảm tạp chất ở sản phẩm được phẩm cuối cùng và thời hạn sử dụng được cải thiện đối với các dạng liều lượng được phối chế khi so sánh với dạng bào chế được phẩm được điều chế bằng dạng ở trạng thái rắn vô định hình của axit cacboxylic.

Ví dụ 12A: Nhiễu xạ bột tia X (XRPD)

Phổ XRPD được tập hợp trên nhiễu xạ kế Bruker D8 Advance theo cấu hình Bragg-Brentano theta/theta. Chùm tia X tới được tạo ra nhờ sử dụng cực dương $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,5418\text{\AA}$) (điện thế = 40kV, dòng = 40mA), được đặt song song với khe Soller chính 1,0mm ở phía nguồn và khe Soller phụ 1,0mm ở phía bộ dò. Sự phát xạ $\text{CuK}\beta$ được lấy ra bằng khe dụng cụ đơn sắc graphit 1,0mm ở phía bộ dò. Bộ dò nhấp nháy (NaI) được sử dụng với khe 0,1mm. Sử dụng quét liên tục với cỡ bước $0,02^\circ 2\theta$ và 5 giây mỗi bước từ 2 đến $50^\circ 2\theta$. Ép cẩn thận xấp xỉ 25mg nguyên liệu lên phiến nền trị số không Si để bảo đảm chuẩn bị mặt phẳng. Dữ liệu được tập hợp nhờ sử dụng phần mềm Bruker Diffra^{plus} XRD Commander v2,3. Danh mục đỉnh được tạo ra nhờ sử dụng phần mềm Bruker Diffra^{plus} EVA v9,0 bằng phương pháp trừ nền và tách $\text{K}\alpha 2$. Việc kiểm tra căn chỉnh dụng cụ được thực hiện bằng SRM1976 chuẩn alumin theo tiêu chuẩn NIST. Các điều kiện của dụng cụ XRPD (Bruker D8 Advance) được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Thông số dụng cụ	Thiết lập
Cấu hình	Bragg-Brentano Theta/theta
Kiểu bộ dò	Nhấp nháy (NaI)
Kiểu nguồn	$\text{CuK}\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$
Khe Soller chính của nguồn	1,0mm
Khe Soller phụ của bộ dò	1,0mm
Khe bộ dò	0,1mm
Khe dụng cụ đơn sắc (graphit)	1,0mm
Phạm vi quét	2 đến $50^\circ 2\theta$
Cỡ bước	$0,02^\circ 2\theta$
Thời gian cho mỗi bước	5 giây

Ví dụ 12B: phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)

Phân tích nhiệt quét vi sai được tiến hành nhờ sử dụng dụng cụ phân tích nhiệt quét vi sai TA Instruments Q2000. Tiến hành hiệu chuẩn nhiệt độ nhờ sử dụng kim loại

inđi có thể theo dõi vết theo tiêu chuẩn NIST. Tiến hành chuẩn bị các mẫu nhân đôi bằng cách đưa xấp xỉ 2 đến 5mg (được ghi chính xác) nguyên liệu vào đĩa TA Tzero không kín. Đĩa/nắp Tzero không kín được cân và sử dụng ở phía tham chiếu của ngân. Gia nhiệt các mẫu với tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 200°C, sử dụng tốc độ dòng khí làm sạch nitơ 50mL/phút. Nhiệt độ nóng chảy (T_m) và nhiệt nóng chảy (ΔH_m) được xác định nhờ sử dụng phần mềm phân tích TA Universal Analysis v4.4.

Ví dụ 12C: Kỹ thuật hiển vi điện tử quét (SEM)

Các hình ảnh SEM được tập hợp trên dụng cụ JEOL SEM kiểu JSM-6100. Mẫu được rải lên phần khung SEM chứa dải cacbon hai mặt và được mạ phún xạ bằng vàng trong thời gian 60 giây nhờ sử dụng bộ Denton Desk II. SEM được hoạt động với điện áp gia tốc 15kV. Hình ảnh được tập hợp nhờ sử dụng phần mềm xử lý hình ảnh số DIPS v2,5 (Digital Imaging Processing System) với thao tác quét chậm được thiết đặt tại 800 x 640 pixel và dụng cụ tích hợp tại 50μ giây không lấy trung bình. Hình ảnh được tập hợp với độ phóng đại nằm trong khoảng từ 50X đến 5000X.

Ví dụ 12D: Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA)

Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) được tiến hành nhờ sử dụng dụng cụ TA Instrument Q5000. Tiến hành kiểm tra việc hiệu chỉnh trọng lượng nhờ sử dụng trọng lượng 50mg đã chứng thực. Tiến hành chuẩn bị các mẫu nhân đôi bằng cách cân ~5 đến 10mg nguyên liệu vào đĩa TA Pt. Gia nhiệt các mẫu với tốc độ 10°C/phút tới nhiệt độ 200°C, sử dụng tốc độ dòng khí làm sạch nitơ 25mL/phút. Sự hao hụt về trọng lượng được xác định nhờ sử dụng phần mềm phân tích TA Universal Analysis v4.4.

Ví dụ 13A: Điều chế đa hình tinh thể A của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xycloropropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Bổ sung nước khử ion (0,5mL) vào huyền phù được khuấy của natri 2-(5-bromo-4-(4-xycloropropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat vô định hình (1,00g chứa 1,8% khối lượng nước) và etyl axetat (4mL) tạo ra hỗn hợp hai pha, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Tiến hành lọc huyền phù đặc tạo ra trong điều kiện chân không và rửa chất rắn bằng etyl axetat (2 x 10mL). Sấy khô bánh lọc trong điều kiện chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 20°C bằng cách đưa nitơ vào trong thời gian 4,5 giờ để thu được 0,78g natri 2-(5-bromo-4-(4-

xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat chứa 13,0% khối lượng nước (hiệu suất thu hồi 70,3%, trên cơ sở hợp chất khan). Chất rắn đã tách được ký hiệu là dạng A.

Ví dụ 13B: Phân tích dạng đa hình tinh thể A của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Nhiều xạ bột tia X

Một mẫu Panalytical và một mẫu Inel XRPD được phân tích. Khả năng tái sinh và các cường độ đỉnh liên quan phù hợp giữa các mẫu nhiễu xạ bột tia X, cho thấy dữ liệu về thống kê hạt và định hướng tốt. Mẫu phổ XRPD của dạng A được thể hiện trên Fig.13; đỉnh theo quan sát và mô tả trên mẫu XRPD được thể hiện trong các bảng dưới đây:

Dạng A	Quan sát được	
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71
$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100
$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61
$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63
$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97
$10,60 \pm 0,10$	$8,346 \pm 0,079$	16
$11,92 \pm 0,10$	$7,424 \pm 0,063$	45
$12,32 \pm 0,10$	$7,183 \pm 0,059$	45
$12,57 \pm 0,10$	$7,041 \pm 0,056$	45
$13,07 \pm 0,10$	$6,772 \pm 0,052$	42
$14,01 \pm 0,10$	$6,322 \pm 0,045$	21
$14,48 \pm 0,10$	$6,118 \pm 0,042$	35
$14,80 \pm 0,10$	$5,988 \pm 0,041$	23
$15,15 \pm 0,10$	$5,850 \pm 0,039$	52
$16,28 \pm 0,10$	$5,444 \pm 0,033$	18
$16,70 \pm 0,10$	$5,309 \pm 0,032$	20
$16,90 \pm 0,10$	$5,246 \pm 0,031$	22
$17,92 \pm 0,10$	$4,950 \pm 0,028$	70
$18,64 \pm 0,10$	$4,761 \pm 0,025$	36
$20,88 \pm 0,10$	$4,255 \pm 0,020$	42

Dạng A	Đại diện	
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71
$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100
$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61
$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63
$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97
$17,92 \pm 0,10$	$4,950 \pm 0,028$	70
$23,10 \pm 0,10$	$3,850 \pm 0,017$	55
$25,29 \pm 0,10$	$3,522 \pm 0,014$	68

21,35 ± 0,10	4,163 ± 0,019	25
21,68 ± 0,10	4,099 ± 0,019	18
22,42 ± 0,10	3,966 ± 0,018	38
23,10 ± 0,10	3,850 ± 0,017	55
23,54 ± 0,10	3,780 ± 0,016	20
23,95 ± 0,10	3,715 ± 0,015	37
24,67 ± 0,10	3,609 ± 0,014	44
25,29 ± 0,10	3,522 ± 0,014	68
26,38 ± 0,10	3,379 ± 0,013	33
26,96 ± 0,10	3,307 ± 0,012	33
27,63 ± 0,10	3,229 ± 0,012	22
28,36 ± 0,10	3,147 ± 0,011	29
29,07 ± 0,10	3,072 ± 0,010	35

Vết phân tích nhiệt quét vi sai của dạng A được thể hiện trên Fig.14.

Phổ hấp thụ hồng ngoại của dạng A được thể hiện trên Fig.15.

Phổ Raman của dạng A được thể hiện trên Fig.16.

Dạng A của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được phân tích trong các điều kiện khác nhau để xác định độ ổn định nhiệt động học. Không quan sát thấy sự thoái biến nào của dạng A đóng gói trong thời gian 6 tháng trong điều kiện gia tốc (40°C - độ ẩm tương đối 75%). Ngoài ra, không có sự thoái biến nào về dạng A đóng gói được quan sát thấy trong thời gian 12 tháng trong điều kiện lâu dài (25°C - độ ẩm tương đối 60%). Việc đóng gói thực hiện trong túi nhựa kép polyetylen tỷ trọng thấp bên trong túi đựng bằng nhôm không có nước gắn kín bằng nhiệt trong đồ chứa HDPE. Kết quả về độ ổn định của dạng A chứng tỏ sự cải thiện so với axit tự do vô định hình ở trạng thái rắn.

Ví dụ 14A: Điều chế dạng đa hình tinh thể B của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Phương pháp điều chế i: hỗn hợp của natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (3,02g, Dạng A) và etyl axetat bão hòa nước (6mL) được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 50°C trong thời gian 16 giờ tạo ra hỗn hợp hai pha, hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và được khuấy thêm trong thời gian 21 giờ nữa để thu được huyền phù đồng nhất.

Huyền phù được lọc chân không, rửa bằng etyl axetat và bánh lọc được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 20°C bằng việc đưa nitơ vào trong thời gian 2 giờ để thu được 2,77g natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat chứa 12,9% khối lượng nước (hiệu suất thu hồi 91,7%, trên cơ sở khan).

Phương pháp điều chế ii: Natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (Dạng A) được khuấy ở nhiệt độ ~50°C trong etyl axetat bão hòa nước (0,5mL) qua đêm, chuyển đổi chất rắn thành dầu. Dầu được cào bằng dụng cụ xia răng và được để khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau thời gian ~3 ngày, soi kính hiển vi quang học cho thấy chất rắn kết tinh. Chất lỏng được loại bỏ bằng cách gạn chất và chất rắn được tách ra.

Chất rắn tách ra được ký hiệu là dạng B.

Ví dụ 14B: Phân tích dạng đa hình tinh thể B của hợp chất Natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Nhiều xạ bột tia X

Một mẫu Panalytical và một mẫu Inel XRPD được phân tích. Khả năng tái sinh và các cường độ đỉnh liên quan phù hợp giữa các mẫu nhiễu xạ bột tia X, cho thấy dữ liệu thống kê hạt và định hướng thích hợp. Mẫu XRPD của dạng B được thể hiện trên Fig.17; các đỉnh theo quan sát và mô tả trên mẫu XRPD được thể hiện trong các bảng dưới đây:

Dạng B	Quan sát được	
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	100
$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79
$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40
$13,97 \pm 0,10$	$6,337 \pm 0,045$	20
$14,46 \pm 0,10$	$6,126 \pm 0,042$	21
$16,19 \pm 0,10$	$5,475 \pm 0,034$	23
$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45
$18,40 \pm 0,10$	$4,821 \pm 0,026$	22
$19,13 \pm 0,10$	$4,639 \pm 0,024$	26

Dạng B	Đại diện	
2θ	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	100
$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79
$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40
$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45

19,48 ± 0,10	4,558 ± 0,023	24
20,03 ± 0,10	4,433 ± 0,022	25
21,28 ± 0,10	4,176 ± 0,019	23
22,56 ± 0,10	3,942 ± 0,017	32
22,90 ± 0,10	3,883 ± 0,017	27
23,53 ± 0,10	3,781 ± 0,016	24
25,64 ± 0,10	3,474 ± 0,013	28
27,27 ± 0,10	3,271 ± 0,012	18
28,17 ± 0,10	3,168 ± 0,011	15
28,72 ± 0,10	3,108 ± 0,011	19

Vết phân tích nhiệt quét vi sai của dạng B được thể hiện trên Fig.18.

Ví dụ 15A: Điều chế dạng đa hình tinh thể B' của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat (Dạng B chứa 12,9% khối lượng nước) được sấy khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ môi trường trong thời gian từ 1 đến 3 ngày sinh ra chất rắn màu trắng nhạt, ký hiệu là dạng B'.

Ví dụ 15B: Phân tích dạng đa hình tinh thể B' của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng B' thể hiện trên Fig.19 giống hệt với mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng B, tuy nhiên với các thay đổi về đỉnh không thống nhất giữa các mẫu, cho thấy trạng thái solvat hóa khác nhau của cùng dạng đa hình. Vết phân tích nhiệt quét vi sai của dạng B' được thể hiện trên Fig.20.

Độ ổn định của dạng đa hình tinh thể của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Các dạng đa hình tinh thể của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat được phát hiện thể hiện độ ổn định tăng so với dạng ở trạng thái rắn vô định hình của axit cacboxylic. Độ ổn định cải thiện của dạng đa hình tinh thể của hợp chất natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat giúp cho điều chế dạng bào chế được phẩm thể hiện tính biến đổi giảm về liều lượng có mặt trong dạng liều lượng

xác định, giảm tạp chất ở sản phẩm được phẩm cuối cùng và thời hạn sử dụng được cải thiện đối với các dạng liều lượng được phối chế khi so sánh với dạng bào chế được phẩm được điều chế bằng dạng ở trạng thái rắn vô định hình của axit cacboxylic.

Ví dụ 16: Tạp chất xác định trong các mẫu của hợp chất 1 được điều chế nhờ sử dụng quy trình mô tả trong bản mô tả này

Các hợp chất sau đây (các hợp chất từ I đến X) được nhận diện là tạp chất trong các mẫu của hợp chất 1, được điều chế nhờ sử dụng quy trình mô tả trong bản mô tả này, bao gồm các ví dụ 1 và 2:

axit 2-(4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

axit 2-(4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-5-hydroxy-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

axit 2-(5-amino-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

axit 2-(5-bromo-4-(1-xyclopropylnaphtalen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

axit 2-(5-bromo-4-(4-metylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

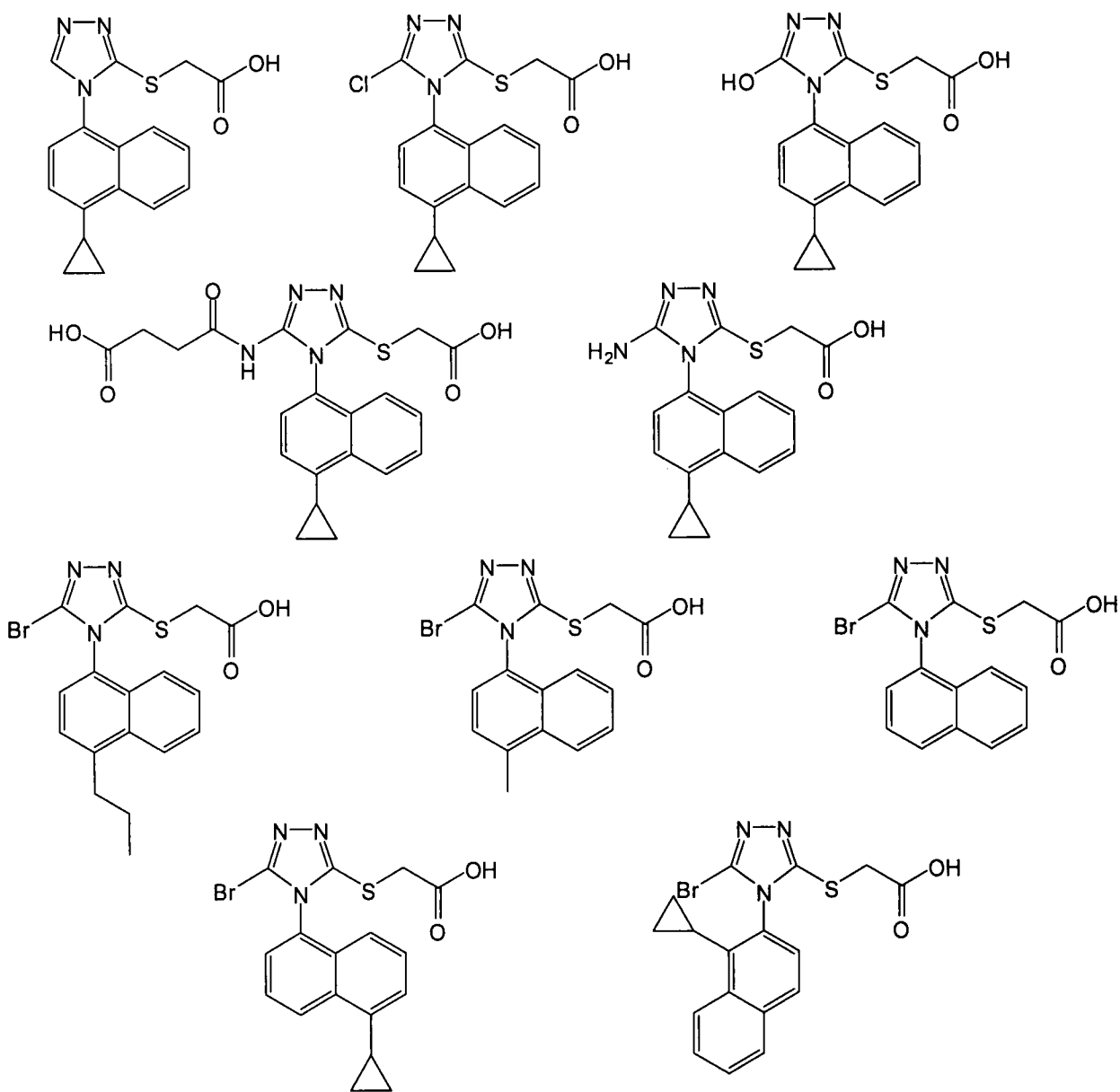
axit 2-(5-bromo-4-(4-propylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

axit 2-(5-bromo-4-(5-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

axit 2-(5-bromo-4-(naphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic;

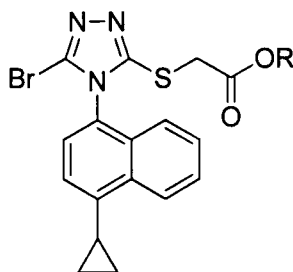
axit 2-(5-clo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetic; và

axit 4-(5-(cacboxymetylthio)-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylamino)-4-oxobutanoic.



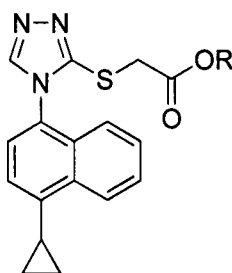
YÊU CẦU BẢO HỘ

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



Công thức (III);

bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II):



Công thức (II);

trong đó R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl;

tiếp xúc với N-bromosuxinimit (NBS) và dung môi.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó R là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, terpenyl, bornyl, alyl, linalyl hoặc geranyl; hoặc

R là metyl hoặc etyl.

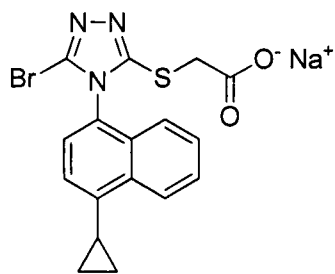
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất có công thức (II), NBS và dung môi được khuấy:

trong thời gian ít nhất 12 giờ; và

ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 32°C.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó quy trình này còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức (III) tiếp xúc với dung dịch natri hydroxit để tạo ra hợp chất 4:

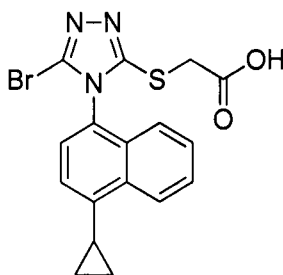
21831



(Hợp chất 4).

5. Quy trình theo điểm 4, bao gồm bước kết tinh hợp chất 4 từ dung dịch nước natri hydroxit.

6. Quy trình theo điểm 4, bao gồm thêm bước cho hợp chất 4 tiếp xúc với axit để tạo ra hợp chất 1:



(Hợp chất 1)

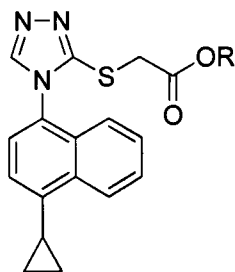
và tùy ý trong đó axit là axit bromhydric.

7. Quy trình theo điểm 4, trong đó quy trình này còn bao gồm thêm bước:

(a) hòa tan hợp chất 4 trong nước và bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp; và

(b) cho hỗn hợp hai pha của bước (a) tiếp xúc với axit và tách riêng pha hữu cơ để tạo ra hợp chất 1.

8. Hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức (II):



Công thức (II);

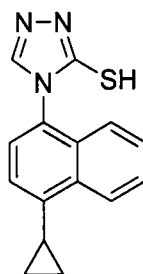
trong đó R là $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl hoặc $-C_3-C_{10}$ xycloalkenyl;

chất brom hóa; và

dung môi;

và tùy ý trong đó chất brom hóa là N-bromosuxinimit (NBS).

9. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (II) được điều chế bằng quy trình bao gồm bước cho hợp chất 5:



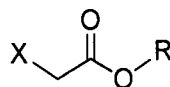
(Hợp chất 5);

tiếp xúc với:

bazơ;

dung môi; và

hợp chất có công thức (IV):



Công thức (IV);

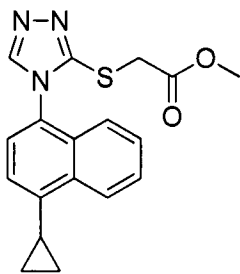
trong đó X là halo, tosylat, mesylat, triflat hoặc besylat; và

R là $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkenyl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl hoặc $-C_3-C_{10}$ xycloalkenyl; và tùy ý

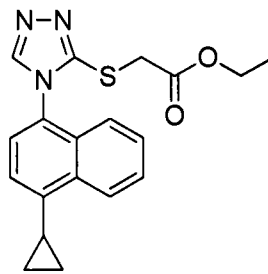
(i) trong đó hợp chất có công thức (IV) được chọn từ metyl bromoaxetat, etyl bromoaxetat, metyl cloaxetat và etyl cloaxetat; hoặc

(ii) trong đó sản phẩm phản ứng thô chứa hợp chất có công thức (II) được rửa bằng hỗn hợp đã làm lạnh của etyl axetat và isopropanol.

10. Hợp chất 2 hoặc hợp chất 2-A:

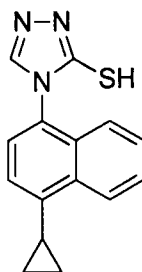


(Hợp chất 2)



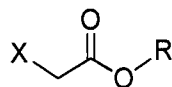
(Hợp chất 2-A).

11. Hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 5:



(Hợp chất 5);

hợp chất có công thức (IV):



Công thức (IV);

trong đó:

X là nhóm rời chuyển; và

R là -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkenyl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl hoặc -C₃-C₁₀ xycloalkenyl;

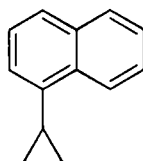
bazo; và

dung môi;

và tùy ý trong đó hợp chất có công thức (IV) là methyl bromoaxetat, etyl bromoaxetat, methyl cloaxetat hoặc etyl cloaxetat.

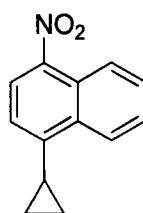
12. Quy trình theo điểm 9, trong đó hợp chất 5 được điều chế bằng quy trình bao gồm bước:

(5-i) cho hợp chất 6:



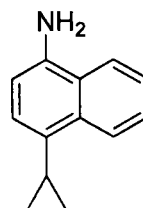
(Hợp chất 6);

tiếp xúc với axit nitric, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 7:



(Hợp chất 7);

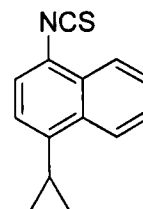
(5-ii) cho hợp chất 7 tiếp xúc với hydro, paladi trên than và một hoặc nhiều dung môi để tạo ra hợp chất 8:



(Hợp chất 8);

(5-iii) cho hợp chất 8 tiếp xúc với axit để tạo ra muối của hợp chất 8;

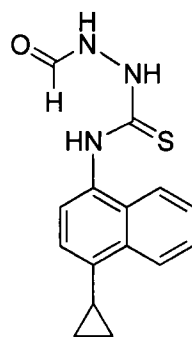
(5-iv) cho muối của hợp chất 8 ở bước (5-iii) tiếp xúc với bazơ, thiophosgen và dung môi để tạo ra hợp chất 9:



(Hợp chất 9);

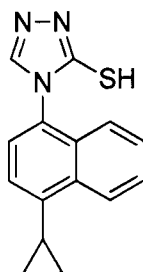
(5-v) cho hợp chất 9 tiếp xúc với formyl hydrazin và dung môi để tạo ra hợp chất 10:

21831



(Hợp chất 10); và

(5-vi) cho hợp chất 10 tiếp xúc với bazơ, nước và dung môi để tạo ra hợp chất 5:



(Hợp chất 5).

FIG. 1

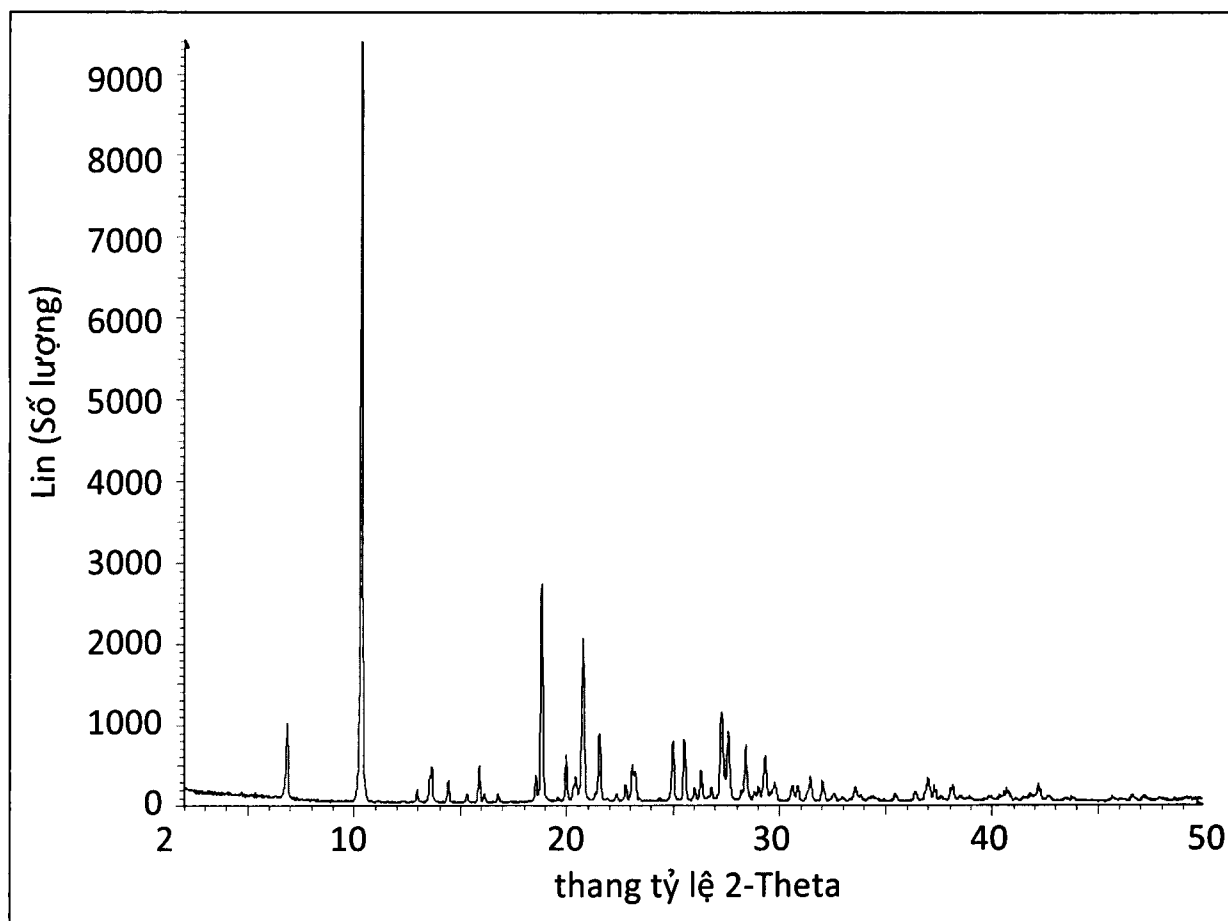


FIG. 2

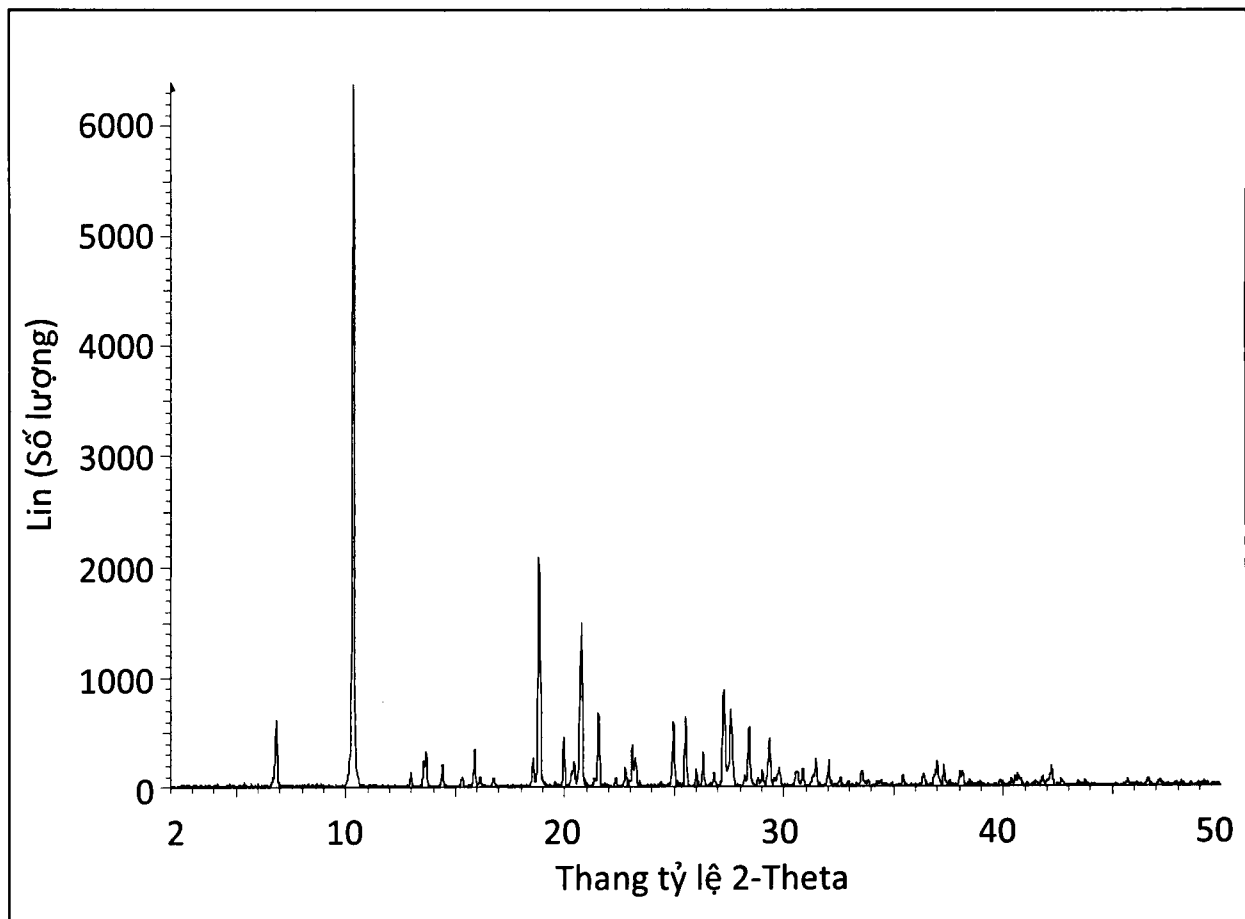


FIG. 3

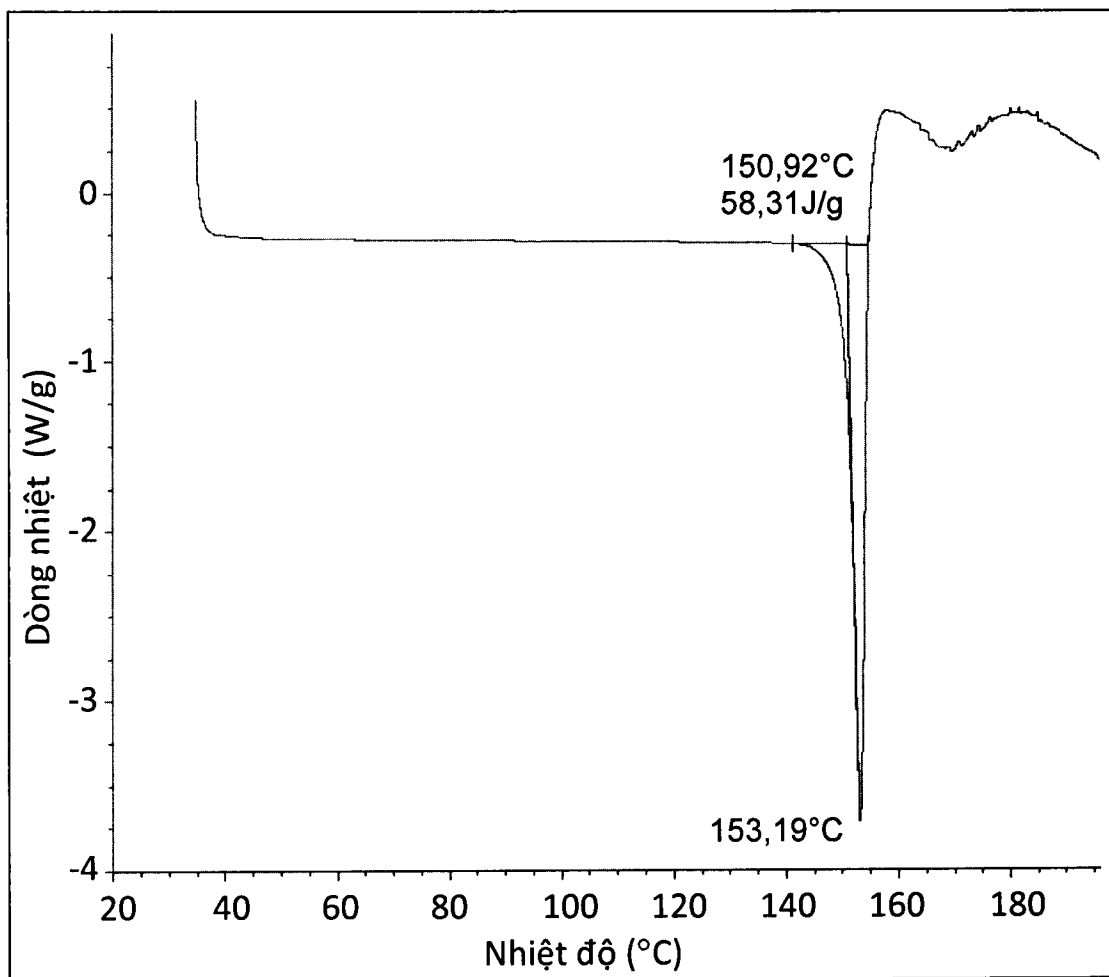


FIG. 4

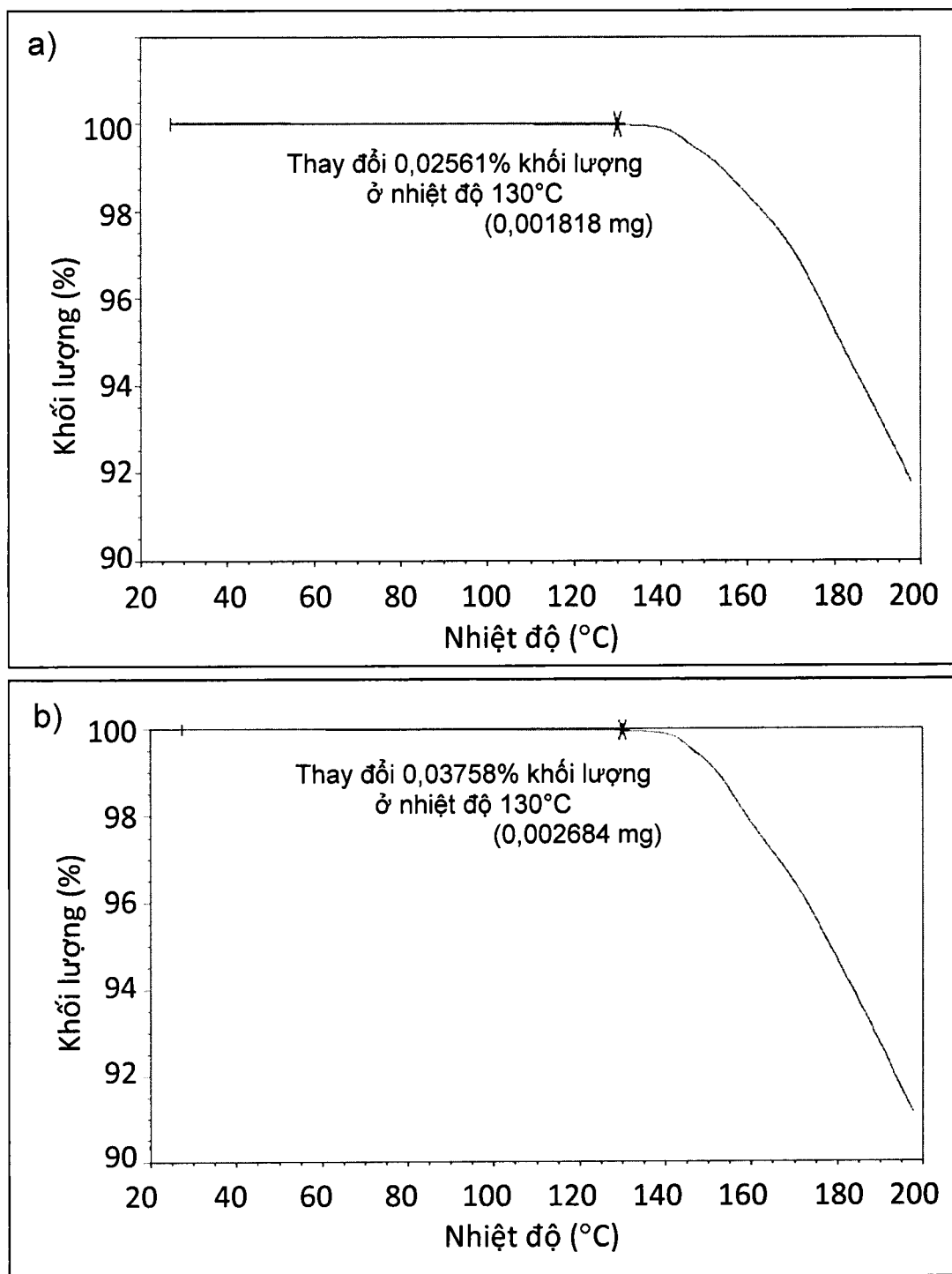


FIG. 5

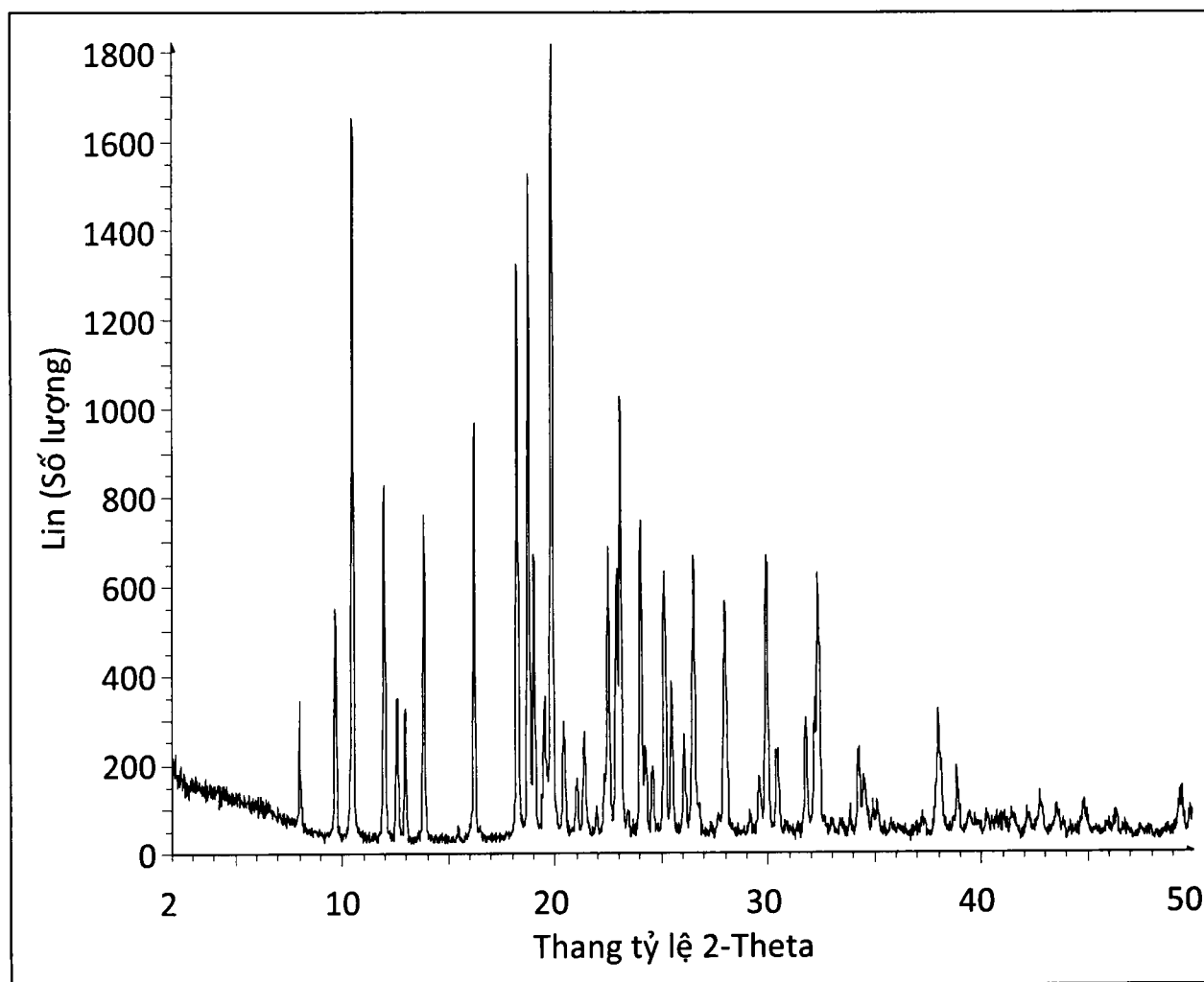


FIG. 6

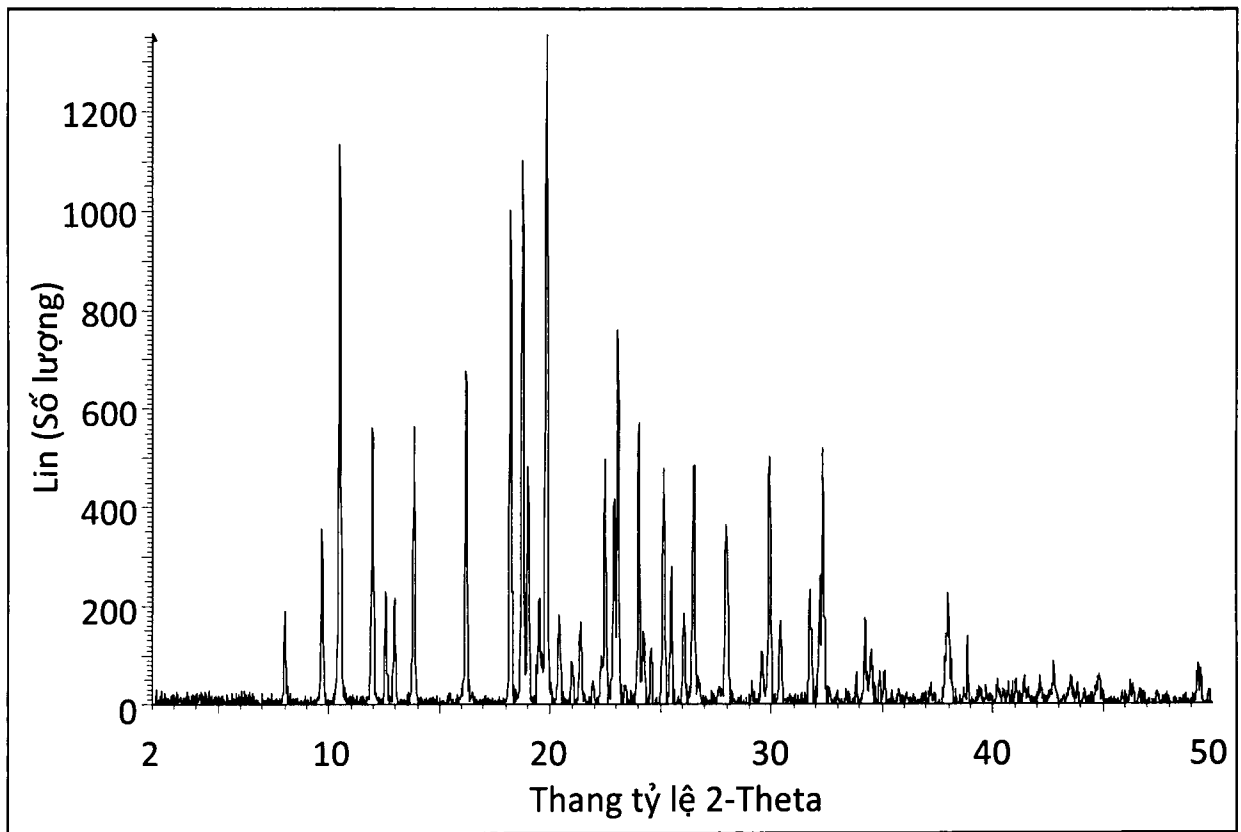


FIG. 7

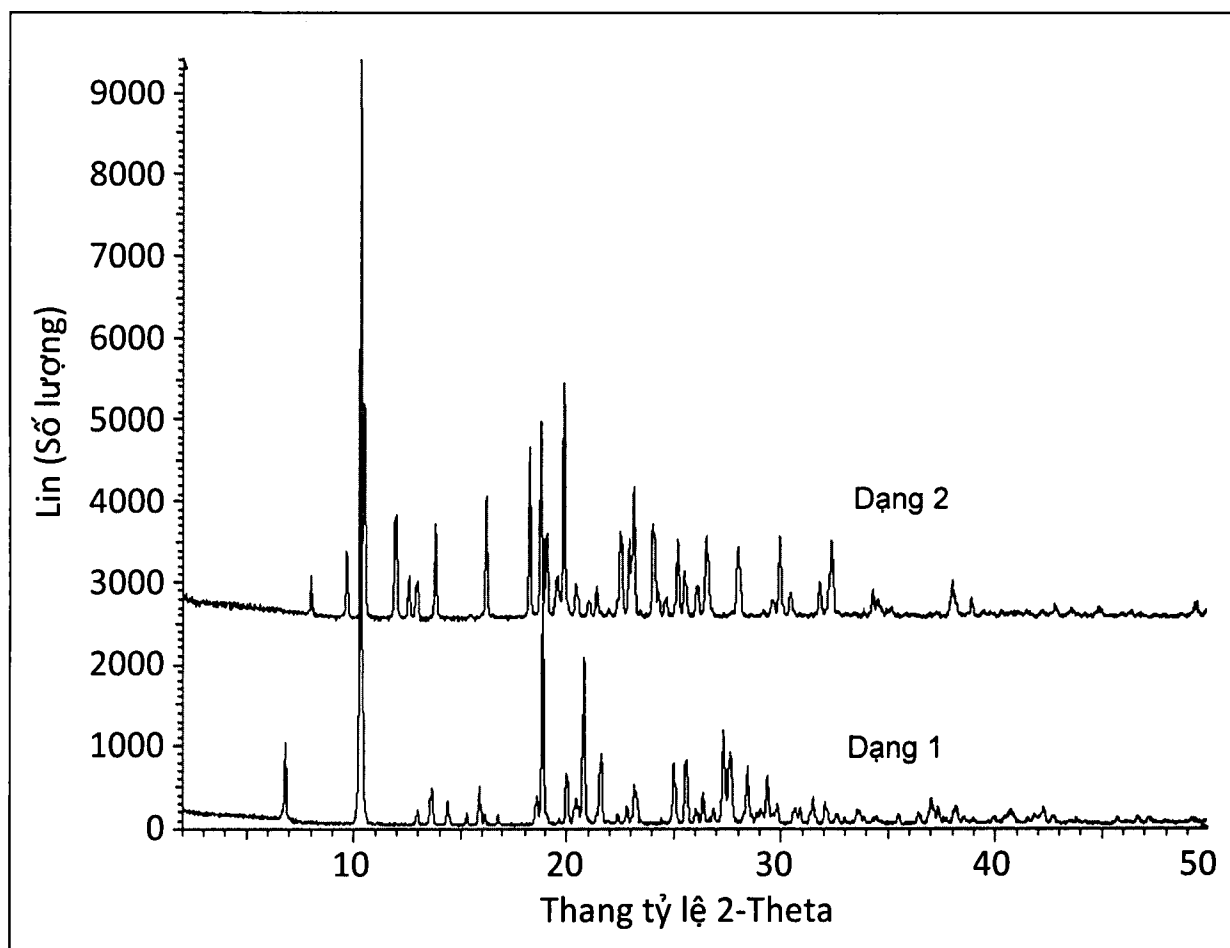


FIG. 8

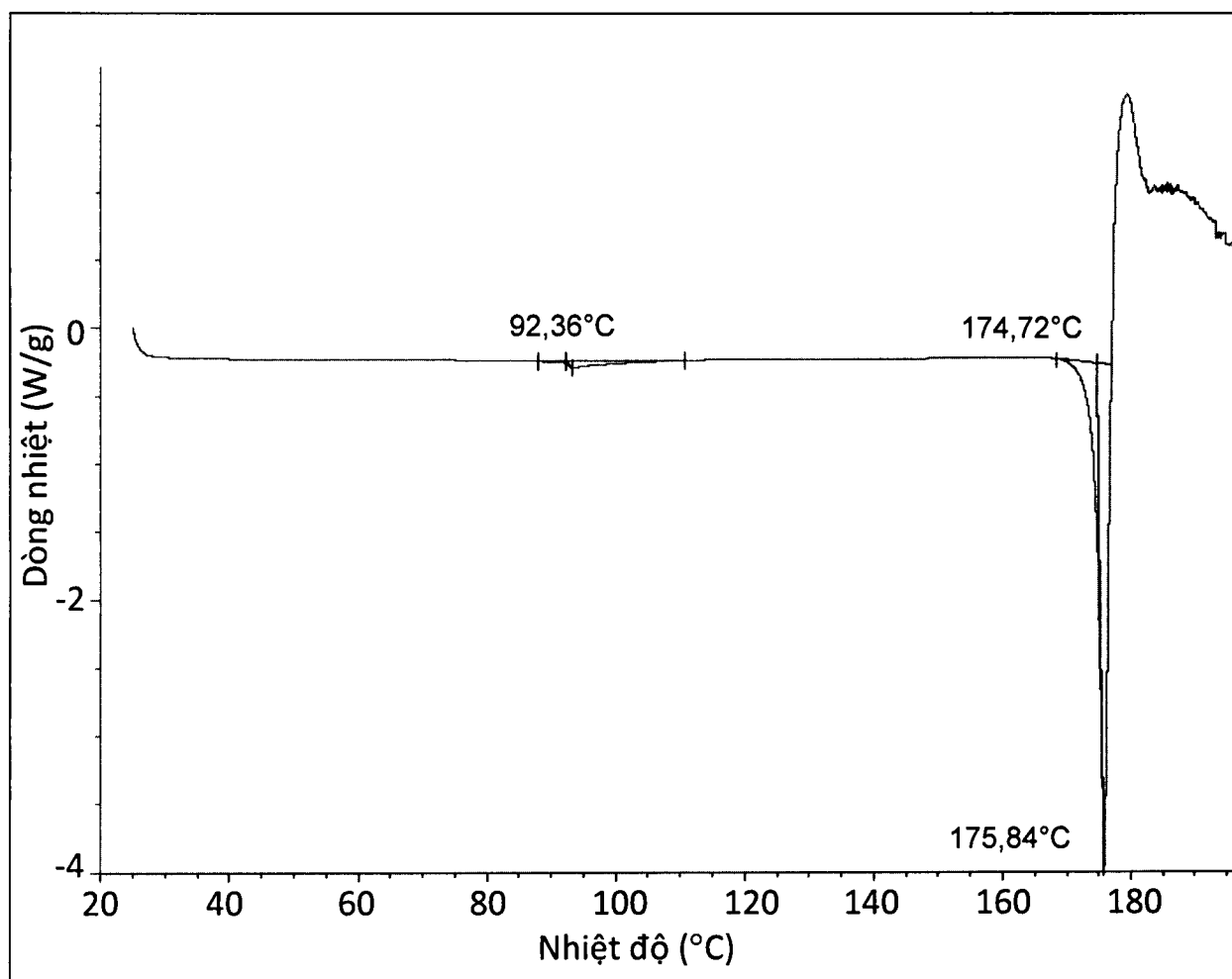


FIG. 9

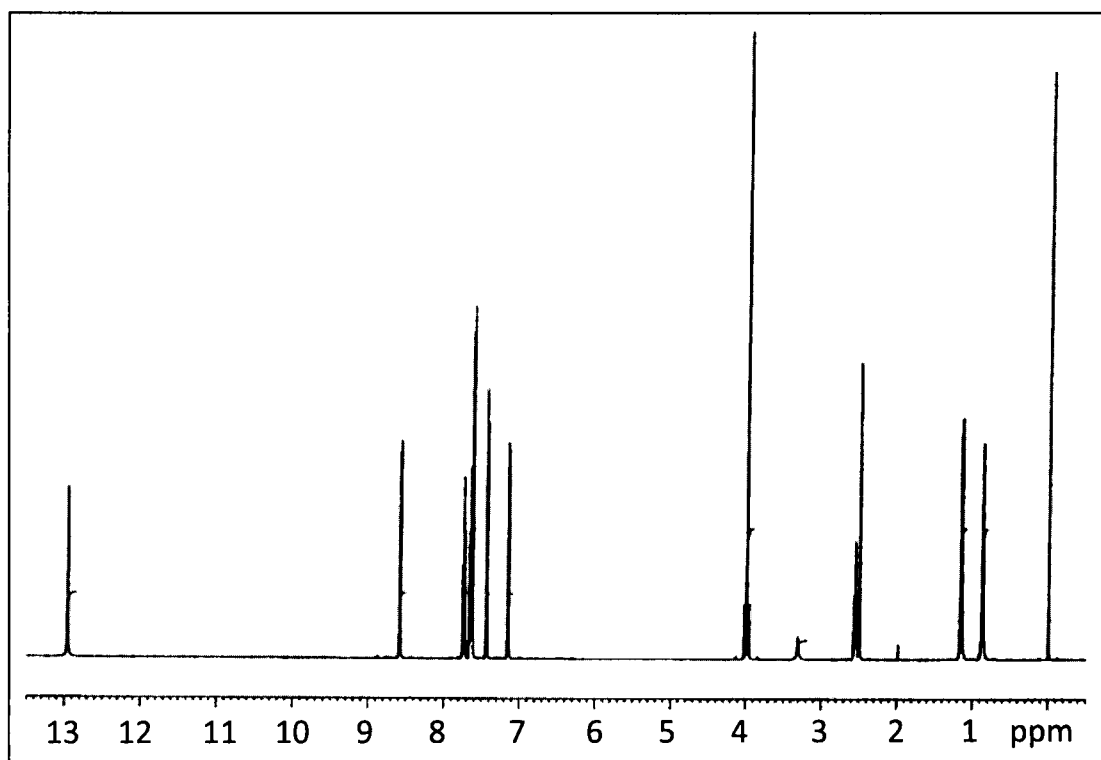


FIG. 10

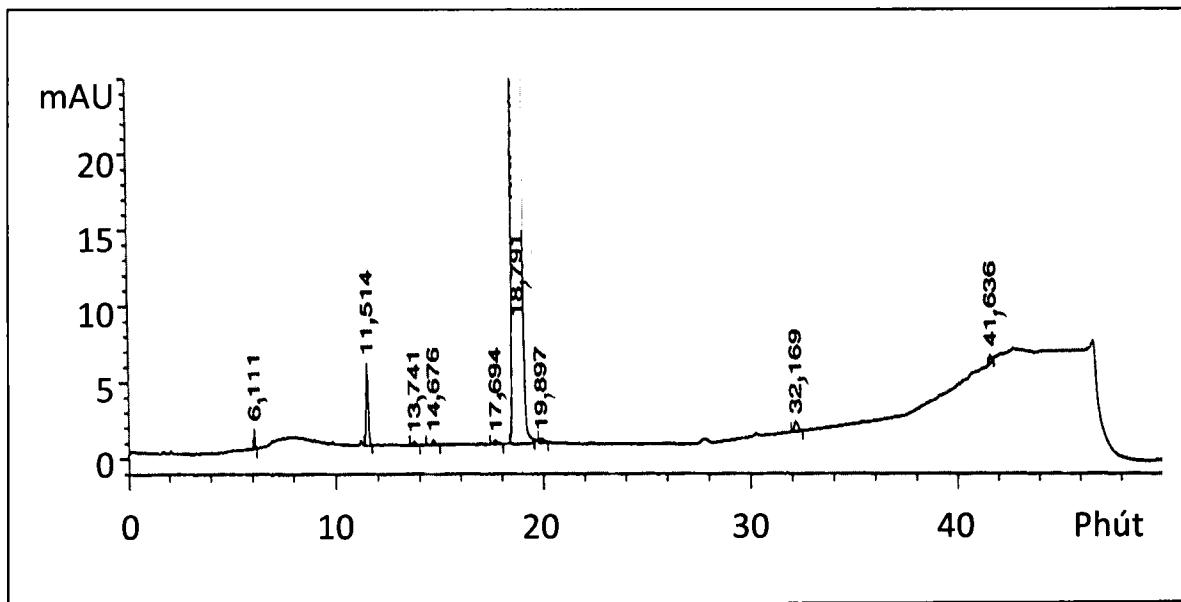


FIG. 11

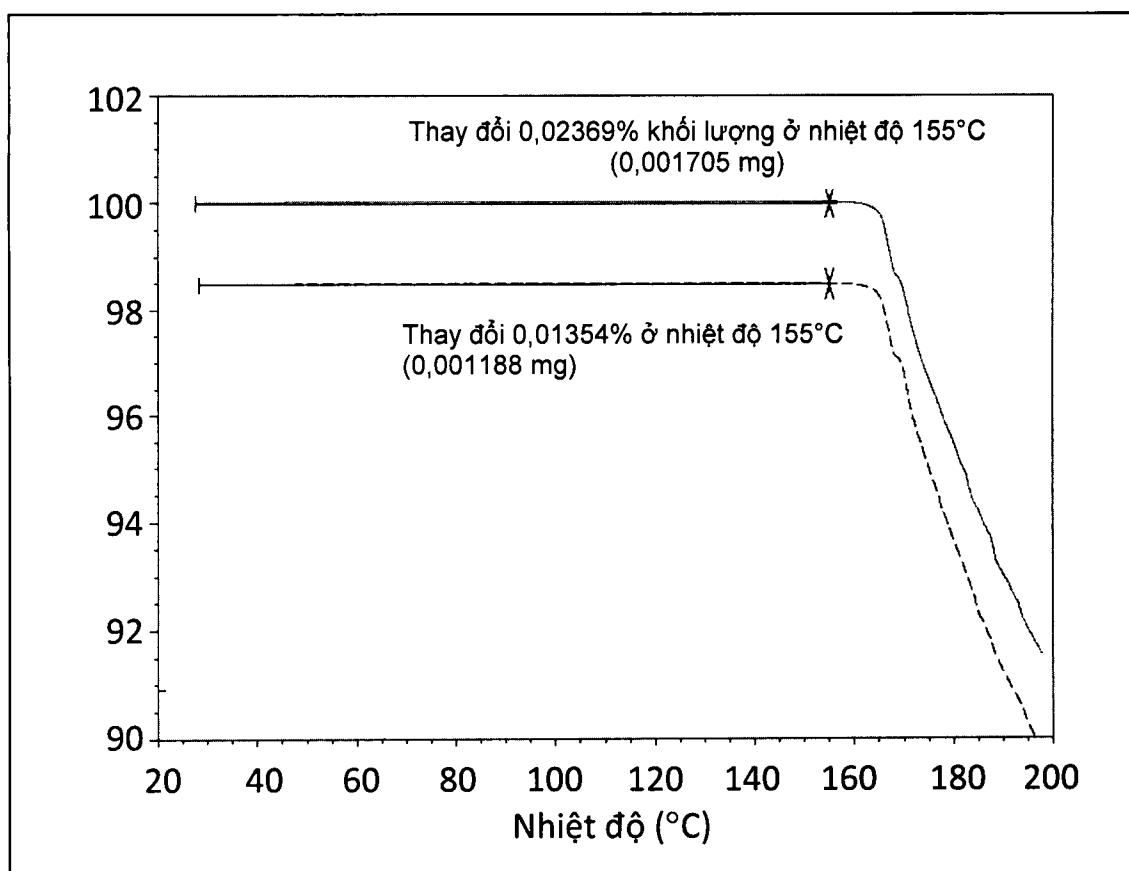


FIG. 12

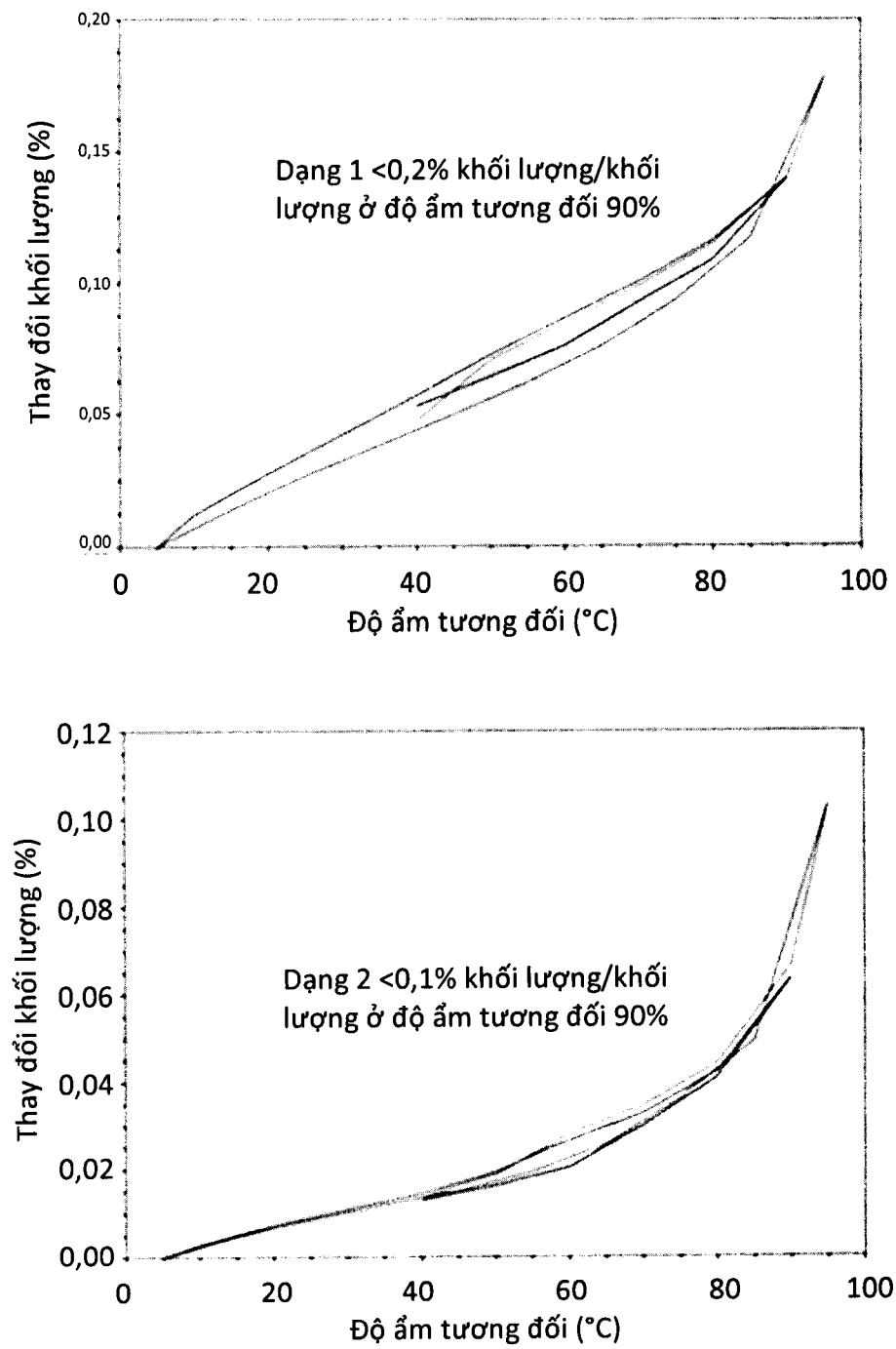


FIG. 13

natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat
Dạng đa hình A: Phổ nhiễu xạ bột tia X

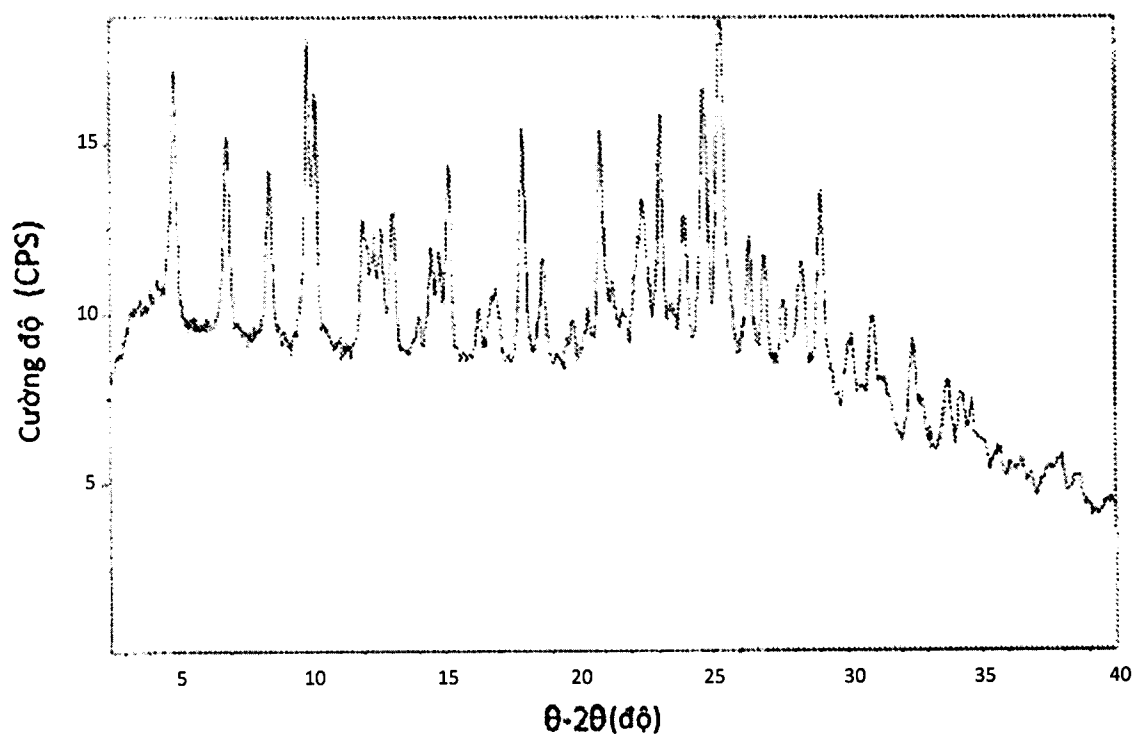


FIG. 14

natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Dạng đa hình A: Phân tích nhiệt quét vi sai

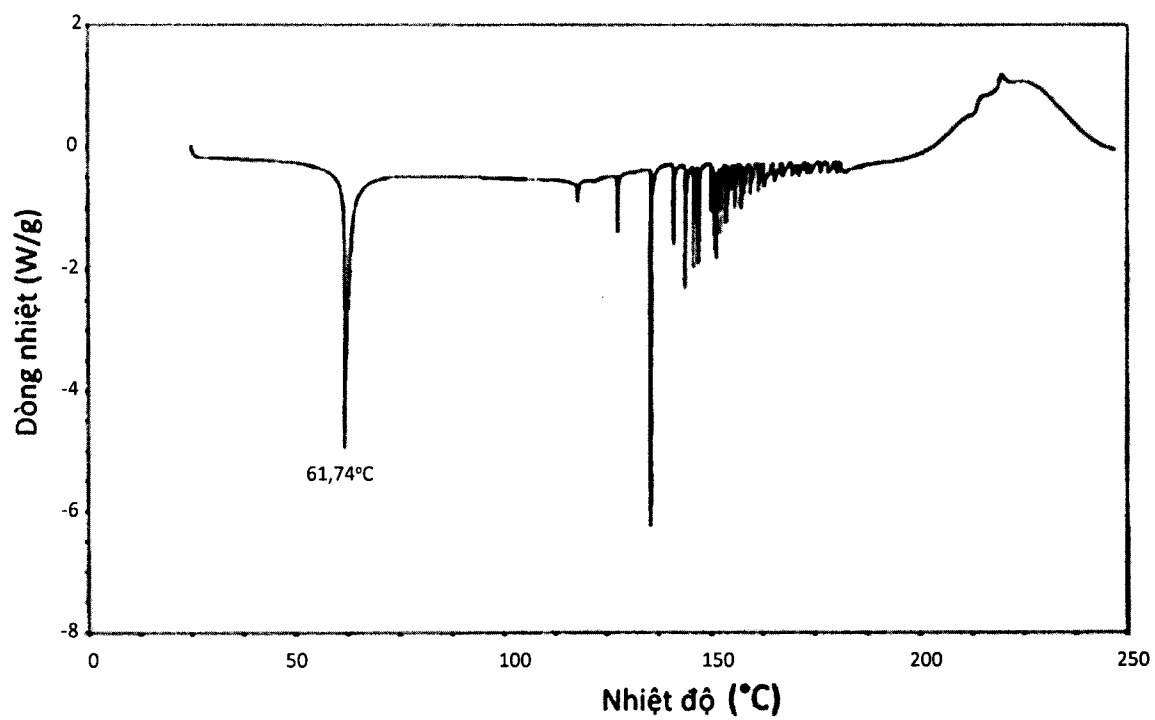


FIG. 15

natri 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Dạng đa hình A: Phổ hồng ngoại

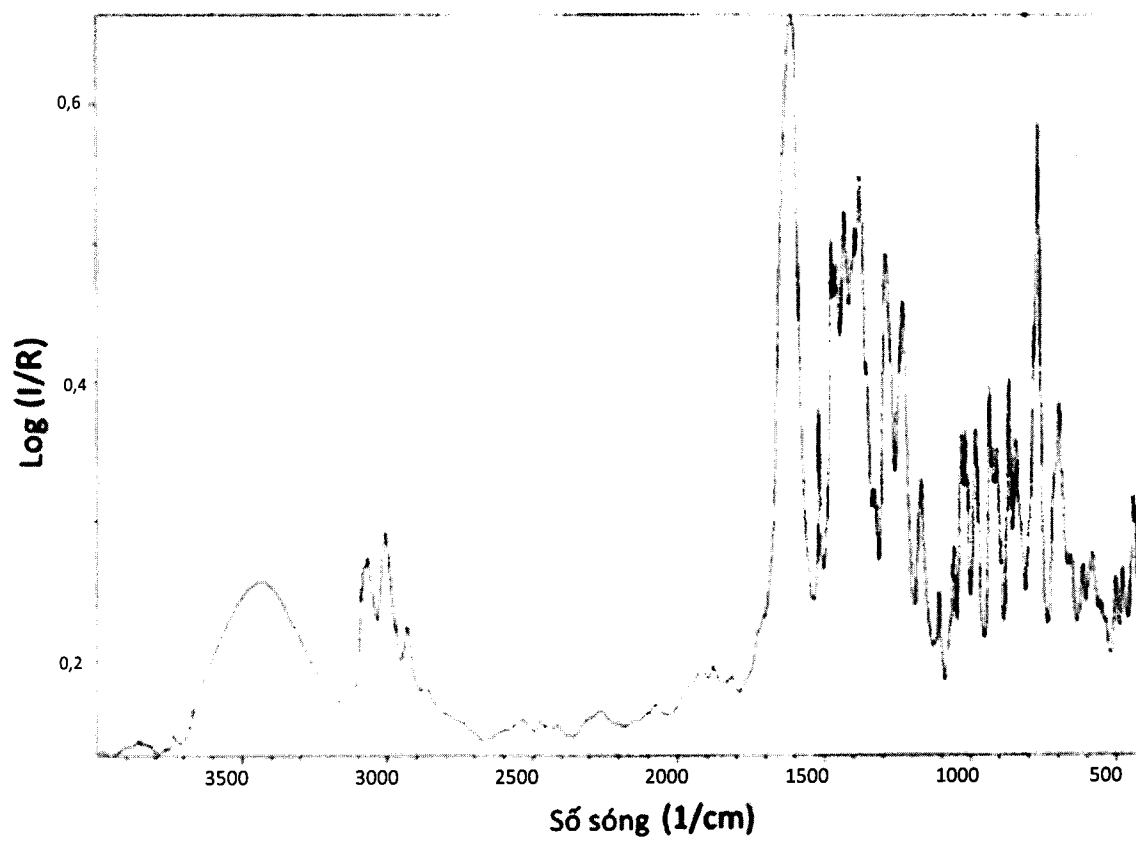


FIG. 16

natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Dạng đa hình A: Phổ Raman

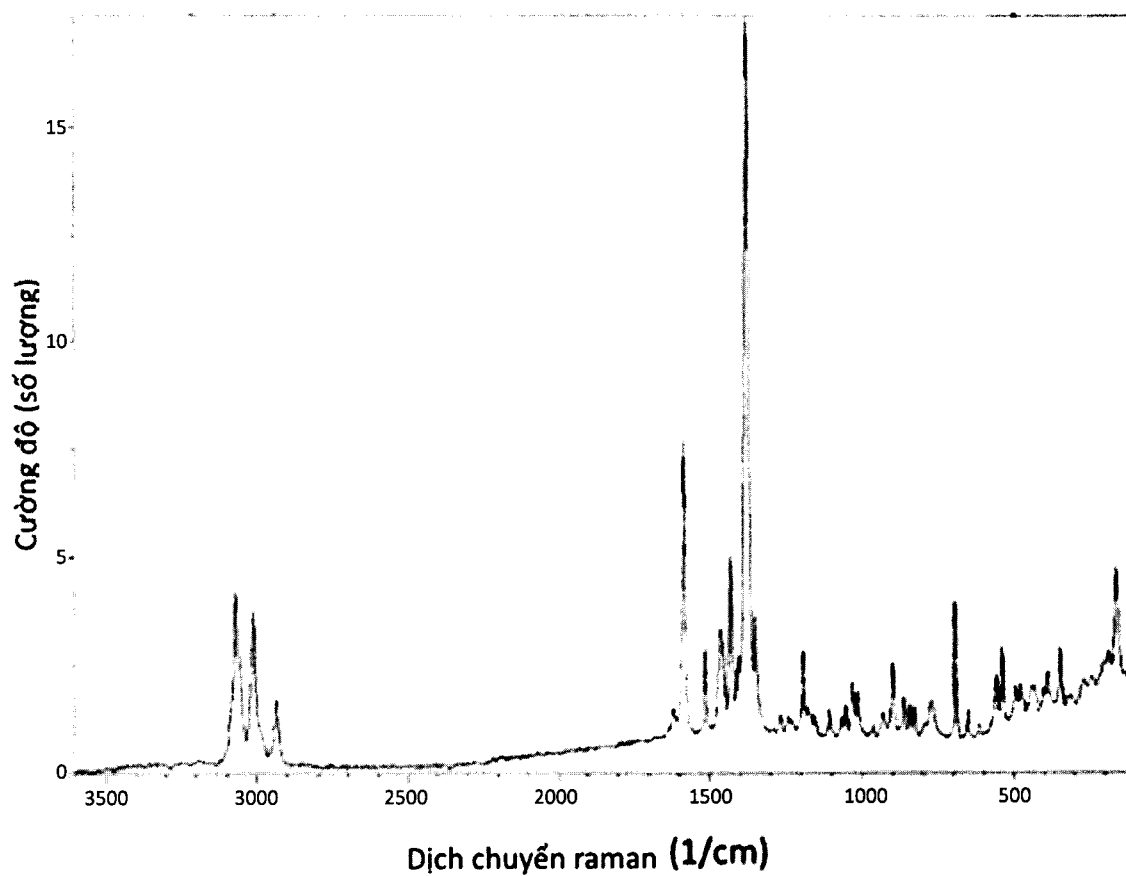


FIG. 17

natri 2-(5-bromo-4-(4-xylopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Dạng đa hình B: Phổ nhiễu xạ bột tia X

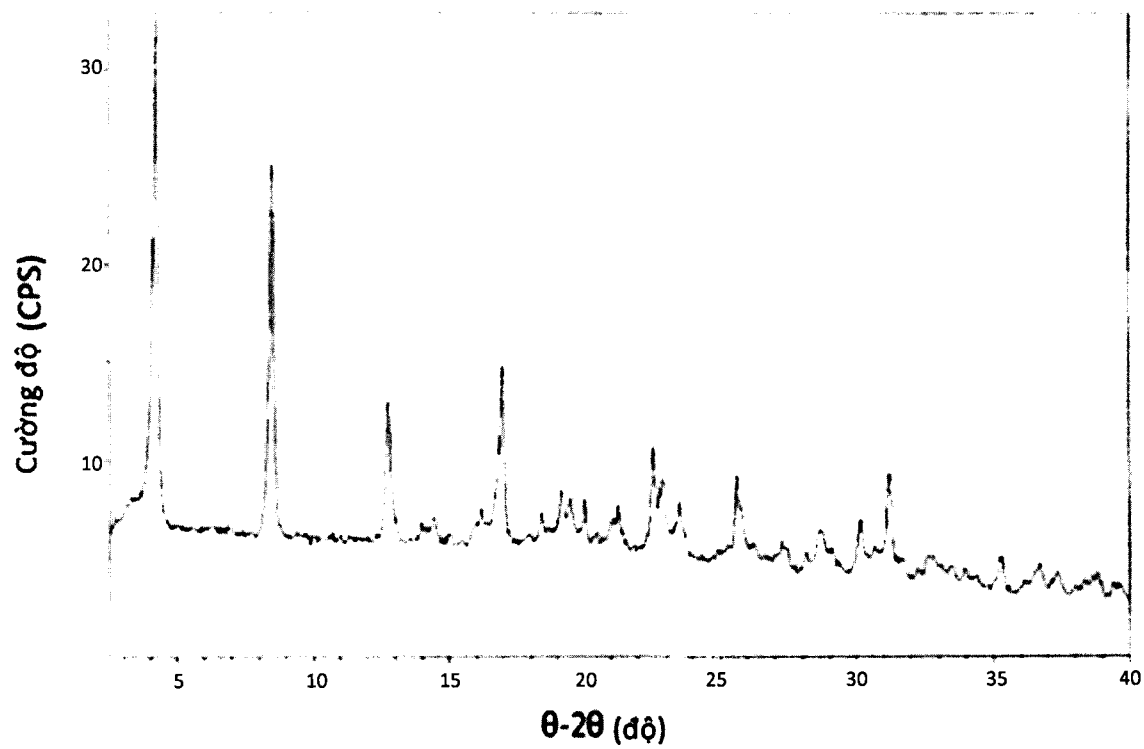


FIG. 18

natri 2-(5-bromo-4-(4-xylopropyl-naphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetat

Dạng đa hình B: Phân tích nhiệt quét vi sai

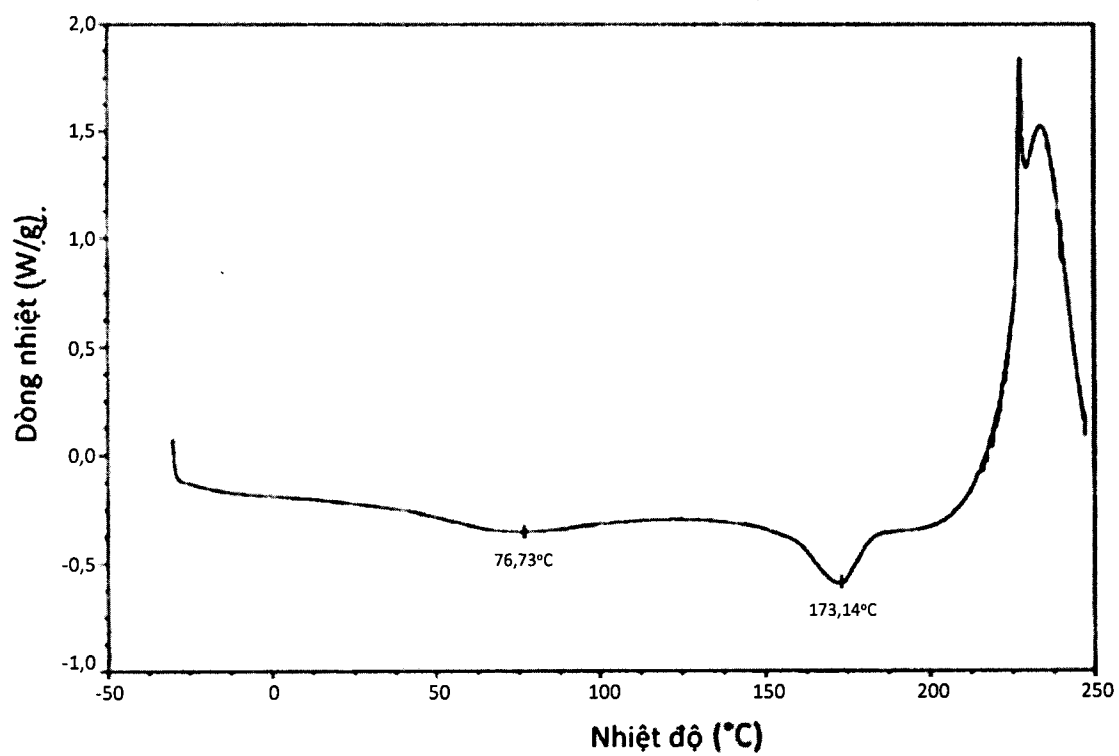


FIG. 19

natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Dạng đa hình B¹: Phổ nhiễu xạ bột tia X

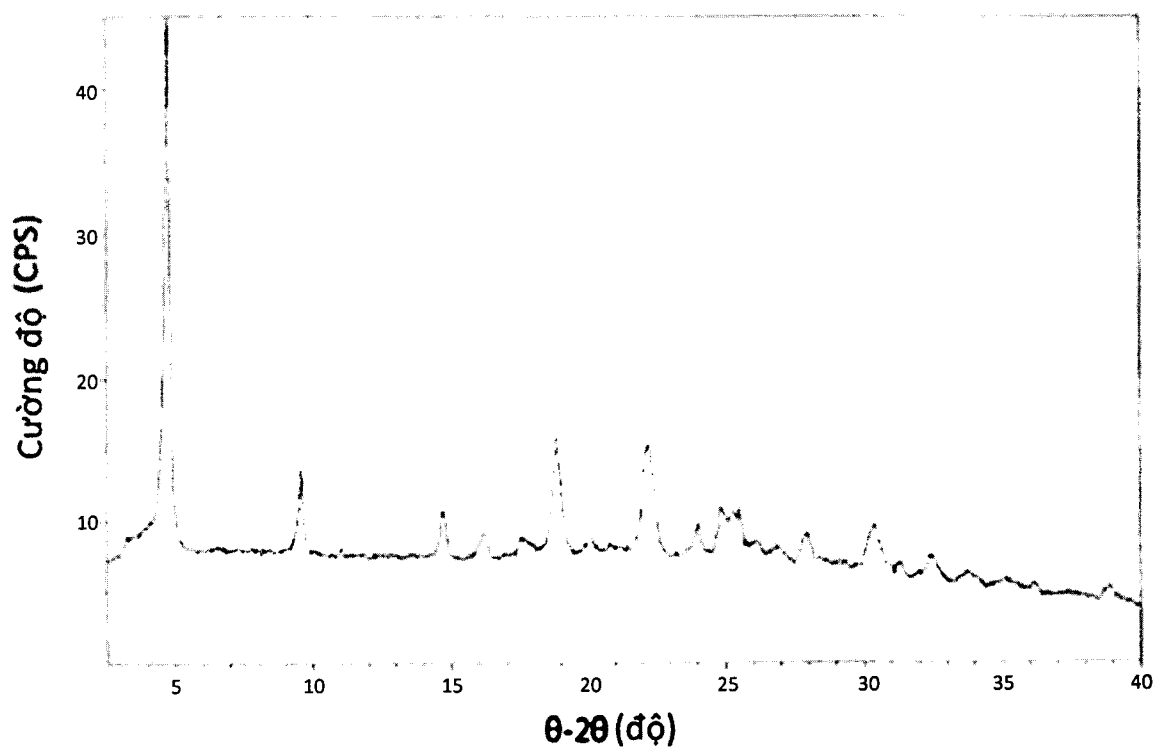


FIG. 20

natri 2-(5-bromo-4-(4-xyclopropylnaphtalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)axetat

Dạng đa hình B! Phân tích nhiệt quét vi sai

