



(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) 
1-0022059

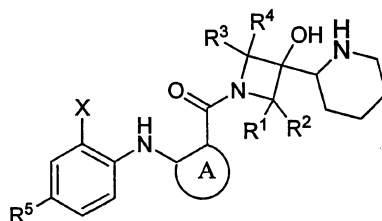
(51)⁷ **C07D 401/04, 498/04**

(13) **B**

-
- (21) 1-2015-01595 (22) 14.10.2013
(86) PCT/US2013/064866 14.10.2013 (87) WO2014/059422 17.04.2014
(30) 61/713,104 12.10.2012 US
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.12.2015 333
(73) 1. EXELIXIS INC. (US)
210 East Grand Ave., South San Francisco, CA 94080, United States of America
2. GENENTECH INC. (US)
1 DNA Way, South San Francisco, CA94080, United States of America
(72) Sriram Naganathan (US), Nathan Guz (US), Matthew Pfeiffer (US), Sowell, C.
Gregory (US), Tracy Bostick (CA), Jason Yang (US), Amit Srivastava (IN)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA HOẠT HÓA BỞI CHẤT PHÂN BÀO/KINAZA ĐIỀU HÒA TÍN HIỆU NGOẠI BÀO (MEK) VÀ CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN DỪNG TRONG QUY TRÌNH NÀY**

(57)



Sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I là chất ức chế protein kinaza hoạt hóa bởi chất phân bào/kinaza điều hòa tín hiệu ngoại bào (MEK) và do đó có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian dùng trong quy trình này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế một số hợp chất ức chế MEK mà có thể được dùng để điều trị các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất này được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2007044515, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, và trong tài liệu: *ACS Med. Chem Lett.*, 2012, 3, 416-421.

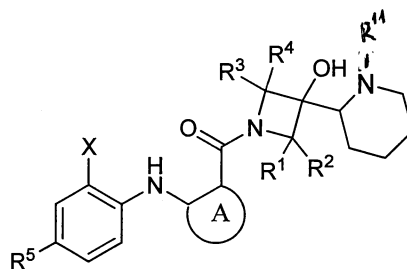
Giống như việc ức chế Abl kinaza, việc ức chế MEK1 (MAPK/ERK Kinaza) là một cách hứa hẹn để điều trị các bệnh ung thư gây ra bởi chu trình phát tín hiệu ERK/MAPK khác thường (Solit et al., 2006; Wellbrock et al., 2004). Một loạt chu trình tải nạp tín hiệu MEK-ERK là chu trình được bảo toàn mà điều tiết sự sinh trưởng, tăng sinh, biệt hóa của tế bào, và làm chết tế bào theo chương trình đáp lại các yếu tố sinh trưởng, các xytokin, và các hormon. Chu trình này vận hành xuôi theo Ras mà thường được điều tiết tăng hoặc bị đột biến ở u của người. MEK là chất tác động quan trọng đối với chức năng của Ras. Chu trình ERK/MAPK được điều tiết tăng ở 30% trong số tất cả các khối u, và các đột biến hoạt hóa gây bệnh ung thư ở K-Ras và B-Raf đã được xác định lần lượt ở 22% và 18% trong số tất cả các bệnh ung thư (Allen et al., 2003; Bamford S, 2004; Davies et al., 2002; Malumbres and Barbacid, 2003). Phần lớn bệnh ung thư ở người, bao gồm 66% (B-Raf) số các khối u hắc tố ác tính, 60% (K-Ras) và 4% (B-Raf) số các ca mắc bệnh ung thư tụy, 50% số các ca mắc bệnh ung thư kết tràng (ruột kết, cụ thể là, K-Ras: 30%, B-Raf: 15%), 20% (K-Ras) số các ca mắc bệnh ung thư phổi, 27% số các ca mắc bệnh ung thư nhú (B-Raf) và tuyến giáp tự ghép, và 10% đến 20% (B-Raf) số ca mắc bệnh ung thư buồng trứng lạc nội mạc tử cung, có đột biến hoạt hóa Ras và Raf. Việc ức chế chu trình ERK, và cụ thể là việc ức chế

hoạt tính của MEK kinaza, dẫn đến tác dụng chống di căn và tác dụng chống tạo mạch chủ yếu là do giảm mức độ tiếp xúc tế bào-tế bào và mức độ di chuyển của tế bào cũng như việc điều biến giảm mức độ biểu hiện của yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF). Hơn thế nữa, sự biểu hiện của MEK hoặc ERK âm tính trội làm giảm khả năng biến nạp của Ras đột biến như thấy ở giống cấy tế bào và trong quá trình sinh trưởng chính và quá trình sinh trưởng di căn của mô u của người ghép khác loài *in vivo*. Do đó, chu trình tải nạp tín hiệu MEK-ERK là chu trình thích hợp để hướng đến đích nhằm can thiệp điều trị bệnh và các hợp chất mà hướng đến đích MEK là tiềm năng điều trị bệnh đáng kể.

Do đó, hiện có nhu cầu xác định các hợp chất mà ức chế MEK để điều trị bệnh ung thư cũng như quy trình tạo ra các hợp chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình tạo ra các hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

nhân A là arylen hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn từ R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 , mỗi gốc độc lập được chọn từ hydro, halo, (C_1-C_8) alkyl, halo (C_1-C_8) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, và halo (C_1-C_6) alkoxy;

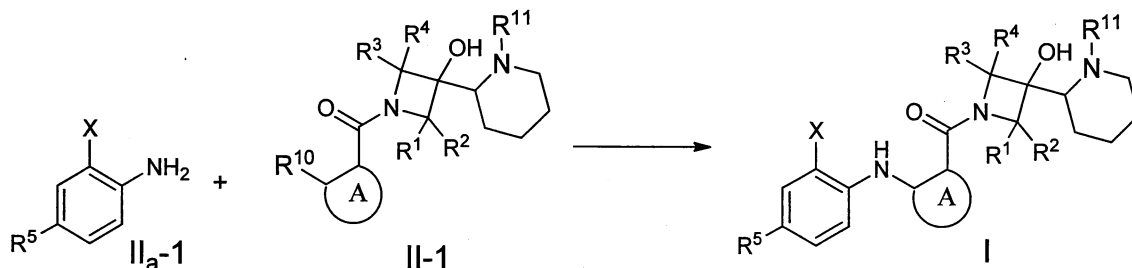
X là alkyl, halo, halo (C_1-C_8) alkyl, hoặc halo (C_1-C_6) alkoxy;

R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập là hydro, (C_1-C_8) alkyl, hoặc halo (C_1-C_8) alkyl;

R^5 là hydro, halo, hoặc (C_1-C_8) alkyl;

bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức II_a-1 tiếp xúc với hợp chất có công thức II-1 để tạo ra hợp chất có công thức I, trong đó X và R⁵ là như được xác định trên đây, và trong đó R¹⁰ là F, Br, Cl, hoặc -OSO₂-CF₃ và R¹¹ là H hoặc nhóm bảo vệ.



Mô tả chi tiết sáng chế sáng chế

Các chữ viết tắt và các định nghĩa

Các chữ viết tắt và các thuật ngữ dưới đây có nghĩa như được chỉ ra trong toàn bộ bản mô tả này:

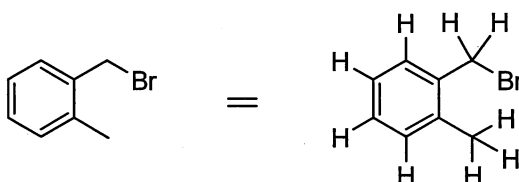
Chữ viết tắt	Nghĩa
Ac	Axetyl
Aq	Dung dịch nước
Ar	Argon
Boc	Tert-butoxycarbonyl
Br	Rộng
°C	Độ bách phân
c-	Xyclo
calcd	Theo tính toán
CBZ	CarboBenZoxy = benzyloxycarbonyl
d	Vạch đôi
dd	Hai vạch đôi
ddd	Hai vạch chập hai của vạch đôi
dt	Hai vạch ba
DMF	N,N-đimetylformamit
DMSO	Đimetyl sulfoxit
Dppf	1,1'-bis(điphenylphosphano)feroxen

Chữ viết tắt	Nghĩa
EA	Phân tích nguyên tố
EI	Ion hóa bởi tương tác điện tử
eq	Đương lượng
Fmoc	Florenylmethoxycarbonyl
g	Gam
h hoặc hr	Giờ
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
H ₂	Hydro
L	Lit
LiHMDS	Lithi bis(trimetylsilyl)azit
M	Mol (phân tử gam) hoặc nồng độ phân tử gam
m	Đa vạch
MHz	Megahertz (tần số)
Min	Phút
mL	Mililit
Mp	Nhiệt độ nóng chảy
m/z	Tỷ lệ khối lượng so với điện tích
μL	Microlit
Mol	Mol
MS	Phân tích phổ khối
N ₂	Nitơ
N	Đương lượng hoặc nồng độ đương lượng
nM	Nanomol (phân tử gam)
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân phổ
Pd/C	Paladi trên cacbon
Q	Vạch bốn
RT	Nhiệt độ trong phòng
s	Vạch đơn
soln	Dung dịch

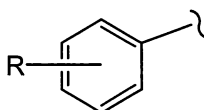
Chữ viết tắt	Nghĩa
S/C	Tỷ lệ cơ chất/chất xúc tác
t hoặc tr	Vạch ba
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
v/v	Thể tích so với thể tích

Ký hiệu “-” có nghĩa là liên kết đơn, “=” có nghĩa là liên kết đôi.

Khi các cấu trúc hóa học được thể hiện hoặc được mô tả, trừ khi có được chỉ rõ theo cách khác, thì tất cả các nguyên tử cacbon được cho là có thể hydro để đáp ứng hóa trị bốn. Ví dụ, trong cấu trúc ở phía bên tay trái của sơ đồ dưới đây, có chín hydro được ám chỉ. Chín nguyên tử hydro này được thể hiện ở cấu trúc phía bên tay phải. Đôi khi nguyên tử cụ thể trong cấu trúc được bộc lộ trong công thức nguyên văn là có nguyên tử hydro hoặc các nguyên tử hydro làm phân tử thể (nguyên tử hydro được xác định rõ ràng), ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được rằng các kỹ thuật mang tính mô tả nêu trên là thông thường trong lĩnh vực hóa học để mô tả một cách vắn tắt và đơn giản về các cấu trúc vốn là phức tạp.

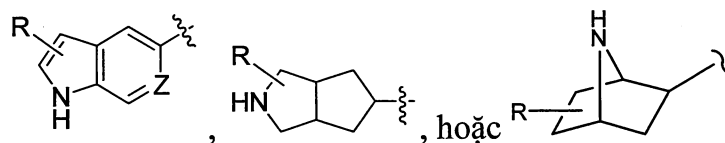


Nếu nhóm “R” được thể hiện ở dạng “trôi nổi” trên hệ nhân, ví dụ như trong công thức:

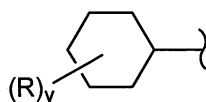


thì, trừ khi có quy định khác, phân tử thể “R” này có thể nằm ở nguyên tử bất kỳ của hệ nhân, giả sử là thể cho nguyên tử hydro đã được thể hiện, ngụ ý, hoặc xác định rõ từ một trong số các nguyên tử của nhân, chừng nào cấu trúc được tạo ra vẫn là ổn định.

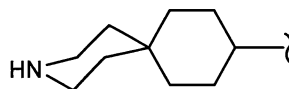
Nếu nhóm “R” được thể hiện ở dạng trôi nổi trên hệ nhân được ngưng tụ, như trong các công thức:



thì, trừ khi có quy định khác, phần tử thể “R” có thể nằm ở nguyên tử bất kỳ của hệ nhân được ngưng tụ, giả sử thể nguyên tử hydro đã được thể hiện (ví dụ -NH- trong công thức nêu trên), nguyên tử hydro ám chỉ (ví dụ như trong công thức trên, trong đó hydro không được thể hiện nhưng được hiểu là có mặt), hoặc nguyên tử hydro đã được xác định rõ (ví dụ trong công thức nêu trên, “Z” là =CH-) từ một trong số các nguyên tử của nhân, chừng nào cấu trúc được tạo ra là ổn định. Trong ví dụ đã nêu này, gốc “R” có thể nằm ở nhân có 5 cạnh hoặc nhân có 6 cạnh của hệ nhân đã được ngưng tụ. Nếu gốc “R” được thể hiện là có mặt trên hệ nhân chứa các nguyên tử cacbon no, ví dụ như trong công thức:



trong đó, trong ví dụ này, “y” có thể lớn hơn một, giả sử mỗi nhóm thể cho nguyên tử hydro đang được thể hiện, ngụ ý, hoặc xác định rõ trên nhân; thì, trừ khi có quy định khác, khi cấu trúc tạo ra là ổn định, hai gốc “R” có thể nằm ở cùng một nguyên tử cacbon. Ví dụ đơn giản là khi R là nhóm metyl, có thể tồn tại dimetyl sinh đôi trên nguyên tử cacbon của nhân đã được thể hiện (cacbon “vòng tròn”). Ví dụ khác, hai R trên cùng một nguyên tử, kể cả nguyên tử cacbon đó, có thể tạo ra nhân, bằng cách đó tạo ra cấu trúc nhân vòng spiro (nhóm “spiroxyclyl”) với nhân đã được thể hiện ví dụ như công thức:



Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” được dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iôt.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng gồm một đến tám nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-

butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, và heptyl. (C₁-C₆)alkyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ “alkoxy” được dùng để chỉ gốc có công thức –OR^a, trong đó R^a là gốc (C₁-C₆)alkyl như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về gốc alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, isopropoxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkoxycarbonyl” được dùng để chỉ nhóm –C(O)-R^b, trong đó R^b là (C₁-C₆)alkoxy như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “aryl” có nghĩa là nhân một vòng cacbon hoặc hai vòng cacbon hóa trị một có sáu đến mười bốn cạnh, trong đó nhân một vòng là thơm và ít nhất một trong số các nhân trên nhân hai vòng là thơm. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, hóa trị của nhóm này có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của nhân bất kỳ trong gốc này, tuân theo các quy luật về hóa trị. Các ví dụ đại diện bao gồm phenyl, naphthyl, và indanyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “arylen” có nghĩa là nhân một vòng hoặc hai vòng hóa trị hai có sáu đến mười bốn cạnh, trong đó nhân một vòng là thơm và ít nhất một trong số các nhân trên nhân hai vòng là thơm. Các ví dụ đại diện bao gồm phenylen, naphthylen, và indanylen, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₃-C₈)xycloalkyl” được dùng để chỉ một nhân vòng cacbon bão hòa có ba đến tám nguyên tử cacbon trên nhân, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, tốt hơn là một, hai, hoặc ba phần tử thế. Tốt hơn, nếu xycloalkyl phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkoxy, halo, amino, mono- và đi(C₁-C₆)alkylamino, hetero(C₁-C₆)alkyl, axyl, aryl, và heteroaryl.

Thuật ngữ “xycloalkyloxycarbonyl” có nghĩa là nhóm –C(O)-OR^c, trong đó R^c là (C₃-C₆)xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “phenyloxycarbonyl” được dùng để chỉ nhóm –C(O)-Ophenyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” có nghĩa là gốc hóa trị một gồm một vòng, hai vòng đã được ngưng tụ, hoặc ba vòng đã được ngưng tụ, có 5 đến 14 nguyên tử trên nhân chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử khác

loại trên nhân độc lập được chọn từ -O-, -S(O)_n- (n bằng 0, 1, hoặc 2), -N-, -N(R^x)-, và các nguyên tử còn lại trên nhân là cacbon, trong đó nhân chứa gốc một vòng là thơm và trong đó ít nhất một trong số các nhân đã được ngưng tụ chứa gốc hai vòng hoặc gốc ba vòng là thơm. Một hoặc hai nguyên tử cacbon trên nhân của các nhân không thơm bất kỳ chứa gốc hai vòng hoặc gốc ba vòng có thể được thế bằng nhóm -C(O)-, -C(S)-, hoặc -C(=NH)-. R^x là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, axyl, hoặc alkylsulfonyl. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, hóa trị có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của nhân bất kỳ của nhóm heteroaryl này, tuân theo các quy luật về hóa trị. Cụ thể, khi điểm hóa trị nằm trên nguyên tử nitơ, thì R^x không có mặt. Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,2,4-triazolyl, 1,3,5-triazolyl, phtalimidyl, pyridinyl, pyrrol, imidazolyl, thienyl, furanyl, indolyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl (bao gồm, ví dụ, 2,3-dihydro-1*H*-indol-2-yl hoặc 2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl, và các nhóm tương tự), isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, benzodioxol-4-yl, benzofuranyl, xinnolyl, indolizyl, naphthyridin-3-yl, phtalazin-3-yl, phtalazin-4-yl, pteridinyl, purinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazoyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl (bao gồm, ví dụ, tetrahydroisoquinolin-4-yl hoặc tetrahydroisoquinolin-6-yl, và các nhóm tương tự), pyrolo[3,2-*c*]pyridinyl (bao gồm, ví dụ, pyrolo[3,2-*c*]pyridin-2-yl hoặc pyrolo[3,2-*c*]pyridin-7-yl, và các nhóm tương tự), benzopyranyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, và các chất dẫn xuất của chúng, hoặc N-oxit hoặc chất dẫn xuất đã được bảo vệ của chúng.

Thuật ngữ “heteroarylen” có nghĩa là gốc hóa trị hai một vòng, hai vòng đã được ngưng tụ, hoặc ba vòng được ngưng tụ, gồm 5 đến 14 nguyên tử trên nhân chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ -O-, -S(O)_n- (n bằng 0, 1, hoặc 2), -N-, -N(R¹⁹)-, và các nguyên tử còn lại trên nhân là cacbon, trong đó nhân chứa gốc một vòng là thơm và trong đó ít nhất một trong số các nhân đã được ngưng tụ chứa gốc hai vòng hoặc gốc ba vòng là thơm. Một hoặc hai nguyên tử cacbon trên nhân trong số các nhân không thơm bất kỳ chứa gốc hai vòng hoặc gốc ba vòng có thể được thế

bằng nhóm C(O)-, -C(S)-, hoặc -C(=NH)-. R¹⁹ là hydro, alkyl, hoặc alkenyl. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, hóa trị có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của nhân bất kỳ của nhóm heteroarylen, tuân theo các quy luật về hóa trị. Cụ thể, khi điểm hóa trị nằm trên nguyên tử nitơ, thì R^x không có mặt. Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thien-điyl, benzo[*d*]isoxazol-điyl, benzo[*d*]isothiazol-điyl, 1*H*-indazol-điyl (tùy ý được thế ở vị trí N1 bằng R¹⁹), benzo[*d*]oxazol-điyl, benzo[*d*]thiazol-điyl, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-điyl (tùy ý được thế ở vị trí N1 bằng R¹⁹), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-điyl (tùy ý được thế ở vị trí N1 bằng R¹⁹), imidazo[1,2-*a*]pyridin-điyl, cinnolin-điyl, quinolin-điyl, pyridin-điyl, 1-oxido-pyridin-điyl, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-điyl, và 2,3-dihiđroimidazo[1,2-*a*]pyridin-điyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp không đồng nhất” (chất xúc tác hydro hóa) được dùng để chỉ chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp mà hoạt động trong pha khác không là nền. Đặc biệt, chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp là ở pha rắn. “Lớp nền đỡ” có thể chỉ là bề mặt mà kim loại này được trải ra trên đó để tăng diện tích bề mặt. Các lớp nền đỡ là nguyên liệu xấp xỉ với diện tích bề mặt lớn, thông thường nhất là nhôm oxit hoặc các loại cacbon khác nhau. Các ví dụ khác nữa về lớp nền đỡ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic đioxit, titan đioxit, canxi cacbonat, bari sulfat, điatomit, và đất sét. Chính bản thân kim loại cũng có thể hoạt động như một lớp nền đỡ, nếu không có lớp nền đỡ khác. Cụ thể hơn, thuật ngữ “chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp không đồng nhất” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất xúc tác Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, viên vi nang polyure Pd(OAc)₂ (NP Pd(0) Encat™ 30), Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, và Pt/C, hoặc hỗn hợp của chúng. NP Pd(0) Encat™ 30 là Paladi(0), đã được tạo vi nang trong chất nền polyure, và do Sigma Aldrich cung cấp với mã số sản phẩm 653667. Chất xúc tác này có sẵn ở dạng hỗn hợp 45 phần trăm gồm phần tử paladi có kích cỡ nano khoảng 2nm trong nước, thông thường chứa 0,4mmol/g Pd(0) (cơ sở khô), khi trọng lượng đơn vị bao gồm cả trọng lượng của nước. Xem tài liệu: Ley, S. V. et. al. *Org Lett.* 2003 Nov 27;5(24):4665-8. Theo một phương án cụ thể, “chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp không đồng nhất” không được xử lý sơ bộ bằng sulphua.

Thuật ngữ “bazơ mạnh” được dùng để chỉ các bazơ tiếp hợp của các axit yếu với $pK_a > 13$ như các muối của kim loại kiềm của carbanion, alkoxit, amit, hydroxit, và hydrua, cụ thể các bazơ mạnh là lithi, natri, kali, rubiđi, hoặc xezi các muối của carbanion, alkoxit, amit, hydroxit, và hydrua. Cụ thể hơn, thuật ngữ bazơ mạnh theo sáng chế được dùng để chỉ natri, kali, hoặc lithi amit hoặc phenylithi, cụ thể nhất là được dùng để chỉ butyllithi, t-butyllithi, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, lithi dietylamil, kali *t*-butoxit, lithi *t*-butoxit, natri amit, và natri hydrua. Cụ thể hơn nữa, bazơ mạnh là butyllithi, lithi diisopropylamit, lithibis(trimetylsilyl)amit, hoặc lithi dietylamil.

Thuật ngữ “axit mạnh” được dùng để chỉ axit mà phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước có độ pH ≤ 2 . Các axit mạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: axit sulphuric (H_2SO_4), axit hydrohalogenua (tức là HX ” trong đó X ” là I, Br, Cl hoặc F), axit nitric (HNO_3), axit phosphoric (H_3PO_4), và hỗn hợp của chúng. Cụ thể, axit mạnh là H_2SO_4 hoặc axit hydrohalogenua, trong đó X ” là Br hoặc Cl. Cụ thể nhất, axit mạnh là HCl. Cụ thể, nồng độ của HCl trong nước nằm trong khoảng 10% đến 90%, cụ thể hơn là 20% đến 40%, cụ thể nhất là 37%.

Thuật ngữ “các nhóm bảo vệ amin” được dùng để chỉ các nhóm bảo vệ amin không ổn định đối với axit hoặc bazơ, như C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_3 - C_6 cycloalkyloxycarbonyl, phenyloxycarbonyl, hoặc toluensulfonyl. Cụ thể, các ví dụ về “các nhóm bảo vệ amin” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), *p*-toluensulfonyl (Ts), và florenylmetyloxycarbonyl (FMoc). Cụ thể, thuật ngữ “các nhóm bảo vệ amin” được dùng để chỉ tert-butoxycarbonyl. (Xem tài liệu: Peter G. M. Wuts & Theodora W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. (2006)).

Cụ thể, các thuật ngữ mà định nghĩa đã được nêu trên được minh họa cụ thể bằng ví dụ trong các ví dụ.

“Hiệu suất” đối với mỗi phản ứng được bộc lộ trong bản mô tả này được biểu hiện ở dạng tỷ lệ phần trăm của hiệu suất lý thuyết.

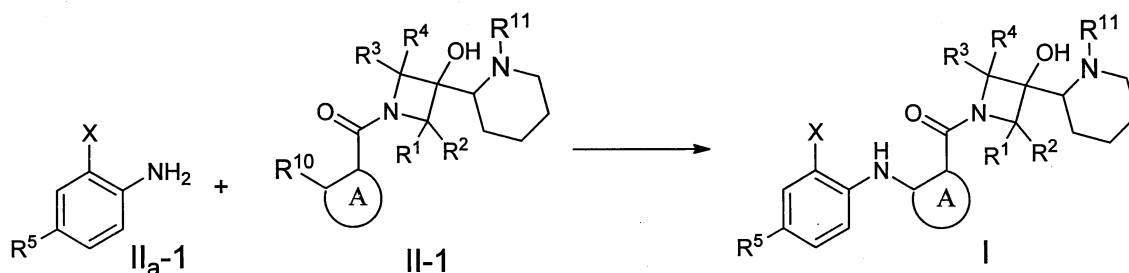
Bước bất kỳ trong số các bước của quy trình này hoặc các trình tự được bộc lộ trong bản mô tả này và/hoặc được yêu cầu bảo hộ theo sáng chế có thể

được thực hiện trong khí trơ, cụ thể hơn trong khí quyển argon hoặc nitơ. Ngoài ra, các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện ở dạng quy trình bán liên tục hoặc quy trình liên tục, tốt hơn nữa ở dạng quy trình liên tục.

Ngoài ra, nhiều bước trong số các bước của quy trình này và các trình tự mà được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được lồng vào nhau để rút ngắn.

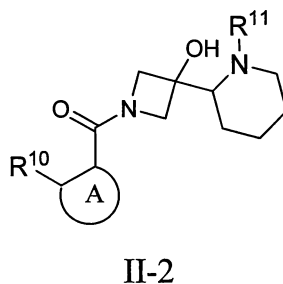
Các phương án thực hiện sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I, bao gồm bước cho hợp chất có công thức II_a-1 tiếp xúc với hợp chất có công thức II-1, trong đó X và R⁵ là như được xác định trên đây, và trong đó R¹⁰ là F, Cl, Br, I, hoặc -OSO₂-CF₃ và các biến khác là như được xác định trên đây.



Theo một phương án, X và R⁵ trong hợp chất có công thức II_a-1 độc lập là F, Cl, Br, hoặc I. Theo một phương án khác, X là F và R⁵ là I.

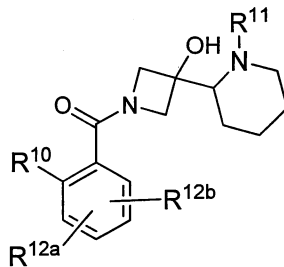
Theo một phương án, hợp chất có công thức II-1 là hợp chất có công thức II-2,



trong đó R¹¹ là H hoặc nhóm bảo vệ và nhân A tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn từ R⁶, R⁷, R⁸, và R⁹, mỗi gốc độc lập được chọn từ halo, (C₁-C₈)alkyl, halo(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, và halo(C₁-C₆)alkoxy.

Theo phương án cụ thể của sáng chế, nhân A là phenyl hoặc pyridyl. Cụ thể hơn, nhân A là phenyl được thế bằng R^{12a} và R^{12b} mà độc lập là F, Cl, Br, I, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hoặc haloalkoxy.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức II-1 là hợp chất có công thức II-3,



II-3

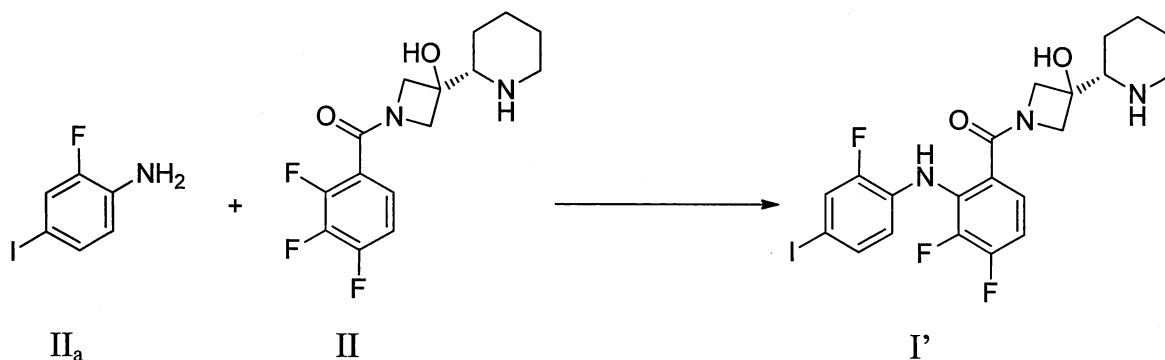
trong đó R¹¹ là như đã được xác định trên đây và R¹⁰ là F, Cl, Br, I, hoặc OSO₂CF₃, và R^{12a} và R^{12b} độc lập là F, Cl, Br, I, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hoặc haloalkoxy.

Theo một phương án về hợp chất có công thức II-1, II-2, hoặc II-3, R¹⁰ là F, Cl, Br, hoặc I, và R^{12a} và R^{12b} độc lập là F, Cl, Br, I, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hoặc haloalkoxy.

Theo một phương án khác về hợp chất có công thức II-1, II-2, hoặc II-3, R¹⁰ là F và R^{12a} và R^{12b} độc lập là F, Cl, I, alkyl, hoặc alkoxy.

Theo phương án khác hợp chất có công thức II-1, II-2 hoặc II-3, R¹⁰ là F và R^{12a} và R^{12b} độc lập là F, Cl, I, hoặc alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I', bao gồm bước cho hợp chất có công thức II_a tiếp xúc với với hợp chất có công thức II, quy trình tổng hợp nó được mô tả dưới đây.



Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I', bao gồm bước cho hợp chất có công thức II_a tiếp xúc với với hợp chất có công thức II với sự có mặt của bazơ mạnh. Theo một phương án cụ thể, bazơ

mạnh được chọn từ nhóm bao gồm butyllithi, *t*-butyllithi, các muối lithi, natri, hoặc kali của alkyl được thế một lần hoặc hai lần hoặc các amin thơm, và amin silylalkyl hoặc amin silyl thơm.

Theo phương án cụ thể hơn, bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm các muối lithi, natri, hoặc kali của diisopropyl amin, bis(trimetylsilyl)amin, diethylamin, và dimethylamin.

Theo một phương án khác, bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm các muối lithi, natri, và kali của bis(trimetylsilyl)amin.

Theo một phương án khác, bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, và lithi diethylamit. Cụ thể hơn, bazơ là lithi bis(trimetylsilyl)amit.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng theo các phương án này và các phương án khác, bazơ mạnh có thể thu được về mặt thương mại hoặc được tạo ra tại chỗ bằng cách áp dụng các phương pháp thông thường.

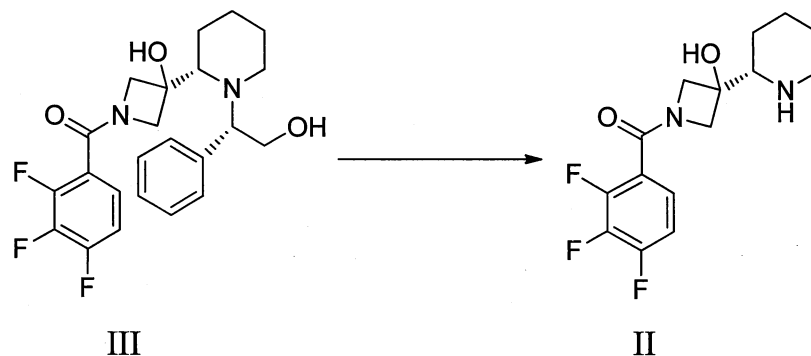
Phản ứng của hợp chất có công thức II với hợp chất có công thức II_a thường được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Nói chung, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dung môi kiểu ete (ví dụ, tetrahydrofuran, diisopropyl ete, *t*-butylmetyl ete, dibutyl ete, dimetyl axetal, dioxan, hoặc 2-metyl tetrahydrofuran (2-MeTHF)); dung môi thơm (ví dụ, toluen hoặc *t*-butyl-benzen), dung môi hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, hoặc pentan); dung môi hydrocacbon no không vòng (ví dụ, xyclohexan hoặc xyclopentan); và dung môi không proton phân cực (ví dụ, dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit), hoặc hỗn hợp của chúng. Các dung môi được ưu tiên bao gồm toluen và tetrahydrofuran. Theo phương án cụ thể, dung môi là tetrahydrofuran.

Hợp chất có công thức II_a thường có bán trên thị trường hoặc được điều chế một cách dễ dàng bằng cách áp dụng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, hợp chất có công thức II_a là do Sigma Aldrich cung cấp ở dạng 2-flo-4-iodo-anilin (số đăng ký CAS (CASRN) 29632-74-4).

Theo quy trình điển hình, bazơ mạnh như lithi bis(trimetylsilyl) amit (LiHMDS) được bổ sung vào hỗn hợp gồm hợp chất có công thức II-1 như hợp chất có công thức II và 2-flo-4-iodo anilin trong dung môi thích hợp kiểu ete như

THF. Hỗn hợp phản ứng này thường được tôi bằng dung dịch nước chứa axit, thường là dung dịch nước chứa axit sulphuric hoặc axit clohydric, và sau đó được xử lý tiếp theo các phương pháp thông thường để tạo ra hợp chất có công thức I như hợp chất có công thức I'.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức II, bao gồm bước khử bảo vệ hợp chất có công thức III.



Theo một phương án, việc khử bảo vệ được thực hiện trong dung môi thích hợp bằng cách sử dụng H_2 với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp hydro hóa không đồng nhất, hoặc bằng cách xử lý bằng cloroetyl clorofomat với sự có mặt của MeCN hoặc Na/NH_3 . Tốt hơn, nếu việc khử bảo vệ được thực hiện bằng cách hydro phân có xúc tác với sự có mặt của axit vô cơ như HCl hoặc axit hữu cơ như axit axetic hoặc hỗn hợp của chúng, mà thúc đẩy phản ứng. Cụ thể hơn, việc khử bảo vệ được thực hiện thông qua hydro phân với sự có mặt của dung môi thích hợp và với sự có mặt của axit như axit clohydric hoặc axit axetic hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể nhất là, việc khử bảo vệ được thực hiện với sự có mặt của HCl và axit axetic.

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp hydro hóa không đồng nhất có thể là chất xúc tác bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất xúc tác thường là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp không đồng nhất mà thường được chọn từ nhóm bao gồm chất xúc tác Raney, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, viên vi nang polyure $Pd(OAc)_2$ (NP Pd(0) Encat™ 30), Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, và Pt/C, hoặc hỗn hợp của chúng. NP Pd(0) Encat™ 30 là Paladi(0), đã được tạo vi nang trong chất nền polyure, và do Sigma Aldrich cung cấp với số đăng ký sản phẩm 653667.

Cụ thể hơn, chất xúc tác hydro hóa được chọn từ nhóm bao gồm chất xúc tác Raney, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, và Pt/C, hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể hơn, chất xúc tác hydro hóa là Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ra-Ni, hoặc Pt/C. Cụ thể nhất, chất xúc tác hydro hóa là Pd/C hoặc Ra-Ni. Paladi được dùng với lượng có tác dụng xúc tác, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đương lượng đến 0,1 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đương lượng đến 0,1 đương lượng, liên quan đến hợp chất có công thức III.

Mức độ nạp chất xúc tác để hydro phân có xúc tác thường nằm trong khoảng từ 0,1 phần trăm đến 20 phần trăm trọng lượng. Thông thường hơn, mức độ nạp chất xúc tác để hydro phân có xúc tác thường nằm trong khoảng từ 5 phần trăm đến 15 phần trăm trọng lượng.

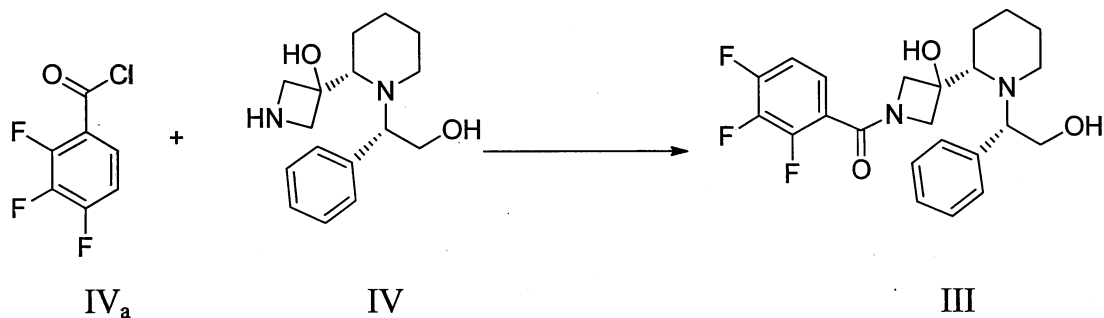
Như đã nêu, việc hydro phân có xúc tác có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi thích hợp. Các dung môi thích hợp bao gồm rượu (ví dụ, metanol hoặc etanol), ete (ví dụ, tetrahydrofuran, diisopropyl ete, *t*-butylmetyl ete, dibutyl ete, dimetyl axetal, hoặc đioxan), este (ví dụ, etyl axetat), hydrocarbon thơm (ví dụ, toluen hoặc *t*-butyl-benzen), hydrocarbon béo (ví dụ, hexan, heptan, hoặc pentan), hydrocarbon no không vòng (ví dụ, cyclohexan hoặc cyclopentan), và các dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, hoặc dimetyl sulfoxit) và chất đồng xúc tác là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ), được dùng riêng lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp. Cụ thể hơn, dung môi là toluen, etyl axetat hoặc tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng, tùy ý với sự có mặt của nước. Theo một phương án cụ thể, dung môi là hỗn hợp gồm tetrahydrofuran và etyl axetat. Theo phương án cụ thể khác, dung môi là toluen.

Quy trình hydro phân có xúc tác thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C. Thông thường hơn, việc khử bảo vệ được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Theo phương án cụ thể, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C.

Nói chung, H₂ được bổ sung vào ở áp suất ít nhất 0,1 bar (10kPa), và tốt hơn nữa ở áp suất nằm trong khoảng từ 0,1 bar (10kPa) đến 100 bar (10000kPa). Cụ thể hơn, H₂ được bổ sung vào ở áp suất nằm trong khoảng từ 0,2 bar (20kPa)

đến 30 bar (3.000kPa), và cụ thể hơn, H₂ được bổ sung vào ở áp suất nằm trong khoảng từ 1 bar (100kPa) đến 10 bar (1000kPa). Theo phương án được ưu tiên, H₂ được bổ sung vào ở áp suất khoảng 2 bar (200kPa).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức III, bao gồm bước cho hợp chất có công thức IV tiếp xúc với hợp chất có công thức IV_a.



Hợp chất có công thức IV_a (CASRN 157373-08-5) thường sẵn có từ các nguồn thương mại hoặc được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này điều chế một cách dễ dàng. Ví dụ, hợp chất có công thức IV_a có thể được điều chế từ axit carboxylic tương ứng (CASRN 61079-72-9) bằng cách sử dụng thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, hoặc chất tương tự, với sự có mặt của chất xúc tác như pyridin, dimethylformamit, trietyl amin, hoặc diisopropyletyl amin.

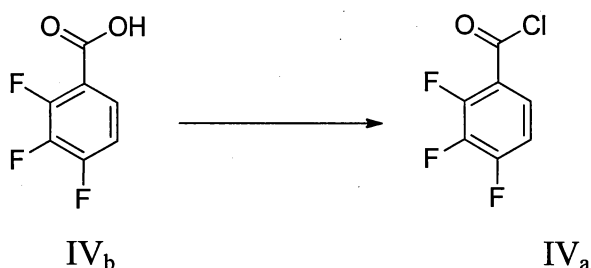
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức III, bao gồm bước cho hợp chất có công thức IV tiếp xúc với hợp chất có công thức IV_a với sự có mặt của bazơ.

Theo phương án cụ thể của sáng chế, bazơ là bazơ vô cơ, mà tốt hơn, nếu là hydroxit, phosphat, hoặc cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. Cụ thể hơn, bazơ vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm LiOH, NaOH, KOH, CsOH, NH₄OH, RbOH, Mg(OH)₂, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, (NH₄)₂CO₃, và K₃PO₄. Theo phương án cụ thể, bazơ là K₃PO₄, K₂CO₃, hoặc KOH. Theo phương án cụ thể hơn nữa, bazơ là K₃PO₄, K₂CO₃, hoặc KOH. Bazơ thường được dùng làm hỗn hợp trong nước.

Theo một phương án, phản ứng được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Theo một phương án, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm ete (ví dụ, tetrahydrofuran, diisopropyl ete, *t*-butylmetyl ete, dibutyl ete,

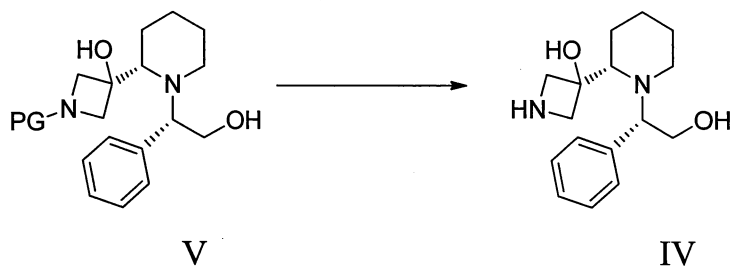
dimethyl axetal, hoặc đioxan, 2-MeTHF); rượu như metanol hoặc etanol hoặc rượu tương tự; toluen; hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án cụ thể, dung môi là toluen. Theo phương án cụ thể khác, dung môi là hỗn hợp gồm tetrahydrofuran và nước. Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 20°C.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức IV_a, bao gồm bước cho hợp chất có công thức IV_b phản ứng với oxalyl clorua, thionyl clorua, hoặc chất tương tự, với sự có mặt của chất xúc tác như pyridin, dimethylformamit, trietyl amin, hoặc diisopropyletyl amin.



Theo một phương án cụ thể, việc chuyển hóa hợp chất IV_b thành hợp chất có công thức IV_a được thực hiện với sự có mặt của pyridin hoặc dimethylformamit, đặc biệt là với sự có mặt của lượng vết của pyridin, cụ thể hơn trong đó từ 0,001 đương lượng đến 0,02 đương lượng pyridin được sử dụng, cụ thể nhất là trong đó khoảng 0,005 đương lượng pyridin được sử dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức IV, bao gồm bước khử bảo vệ hợp chất có công thức V,



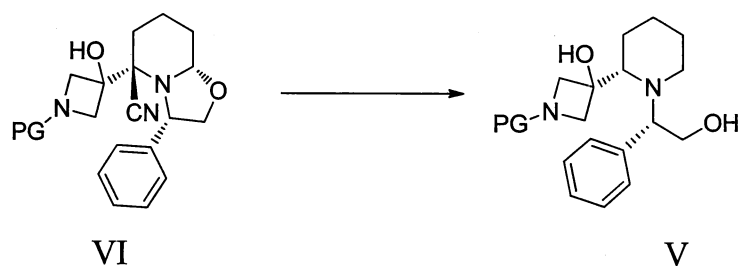
trong đó PG là nhóm bảo vệ amino. Theo một phương án, nhóm bảo vệ amin là nhóm bảo vệ FMoc, CBz, hoặc BOC. Theo phương án cụ thể, nhóm bảo vệ amin là nhóm bảo vệ BOC.

Việc khử bảo vệ đối với hợp chất có công thức V có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi, như rượu (ví dụ, metanol hoặc etanol), dung môi kiểu ete

(ví dụ, tetrahydrofuran, diisopropyl ete, *t*-butylmetyl ete, đibutyl ete, dimetyl axetal, hoặc đioxan), dung môi kiểu este (ví dụ, etyl axetat), dung môi thơm (ví dụ, toluen hoặc *t*-butyl-benzen), dung môi hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, hoặc pentan), dung môi hydrocacbon no không vòng (ví dụ, xyclohexan hoặc xyclopentan), các dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimetylformamit), hoặc dimetyl sulfoxit và chất đồng xúc tác vô cơ hoặc hữu cơ, tốt hơn là với sự có mặt của metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, toluen, hoặc dimetylformamit và axit clohydric hoặc axit axetic.

Theo một phương án cụ thể, việc khử bảo vệ được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ mạnh, đặc biệt là axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit Lewis, đặc biệt là trialkylsilyl iotua, trimetylsilyl halogenua, bo triflorua dietyl eterat, kẽm halogenua, thiếc halogenua, hoặc axit vô cơ. Cụ thể hơn axit là axit sulfuric, HBr, hoặc HCl. Các điều kiện chung bao gồm HCl/đioxan, axit trifloaxetic/metylen clorua. Theo một phương án, việc khử bảo vệ được thực hiện trong hỗn hợp không đồng nhất chứa dung dịch nước HCl và toluen.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức V trong đó PG là nhóm bảo vệ amino, bao gồm việc khử hợp chất có công thức VI.

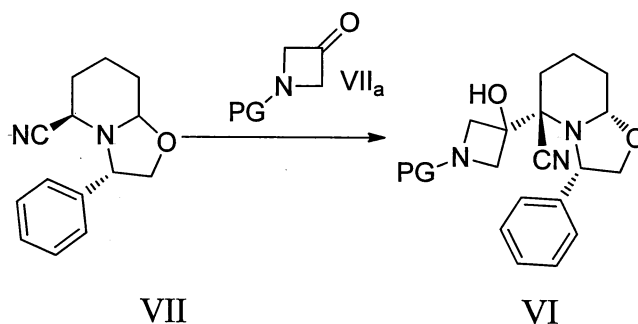


Theo một phương án, phản ứng xảy ra với sự có mặt của chất khử. Chất khử có thể được chọn từ nhóm bao gồm bohydrua. Cụ thể, chất khử được chọn từ nhóm bao gồm NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, và NaBH_3CN . Tốt hơn nữa, chất khử là NaBH_3CN hoặc NaBH_4 và LiCN , NaCN , hoặc KCN trong các điều kiện được áp dụng trong các quy trình amin hóa khử điển hình. Quy trình amin hóa khử điển hình bao gồm việc kết hợp amin và hợp chất cacbonyl với sự có mặt của phức

hydrua kim loại như NaBH_4 , LiBH_4 , NaBH_3CN , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, natri triaxetoxybohđrua, hoặc boran/pyridin trong các điều kiện axit nhẹ, một cách thuận tiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 5, mà thúc đẩy hình thành muối imini trung gian mà sau đó được khử bằng hydrua kim loại. Tốt hơn nữa, chất khử là NaBH_3CN .

Việc điều chế hợp chất có công thức V có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi, như dung môi rượu (ví dụ, metanol hoặc etanol), dung môi kiểu ete (ví dụ, tetrahydrofuran, diisopropyl ete, *t*-butylmetyl ete, dibutyl ete, dimetyl axetal, hoặc đioxan), dung môi kiểu este (ví dụ, etyl axetat), dung môi thơm (ví dụ, toluen hoặc *t*-butyl-benzen), dung môi hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, hoặc pentan), dung môi hydrocacbon no không vòng (ví dụ, xyclohexan hoặc xyclopentan), các dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimetylformamit), hoặc dimetyl sulfoxit và chất đồng xúc tác vô cơ hoặc hữu cơ, tốt hơn là với sự có mặt của metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, toluen, hoặc dimetylformamit.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức VI bao gồm bước cho hợp chất có công thức VII (CASRN 106565-71-3) phản ứng với hợp chất có công thức VII_a,



trong đó PG là nhóm bảo vệ amin như Fmoc, Cbz, hoặc Boc hoặc nhóm tương tự. Hợp chất có công thức VII_a thường là sẵn có từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế một cách dễ dàng bằng cách áp dụng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. (Ví dụ, xem tài liệu: Rice, K. et al. *Med. Chem. Lett.* 2012, 3, 416, và Podlech, J. and Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* 1995, 1238). Ví dụ, hợp chất có công thức VII_a, trong đó PG là Boc, có thể mua được từ Sigma Aldrich ở dạng 1-Boc-azetidion (tert-butyl 3-oxo-1-azetidincarboxylat, CASRN

398489-26-4). Theo cách tương tự, hợp chất có công thức VII thường là sẵn có từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế một cách dễ dàng bằng cách áp dụng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. (xem, ví dụ: N. R. Guz *et al.*, *Org. Proc. Res. Develop*, 2010 14(6):1476). Ví dụ, hợp chất có công thức VII có bán trên thị trường, từ Sigma Aldrich, ở dạng (3*S*,5*R*,8*aS*)-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-carbonitril (số đăng ký CAS 106565-71-3).

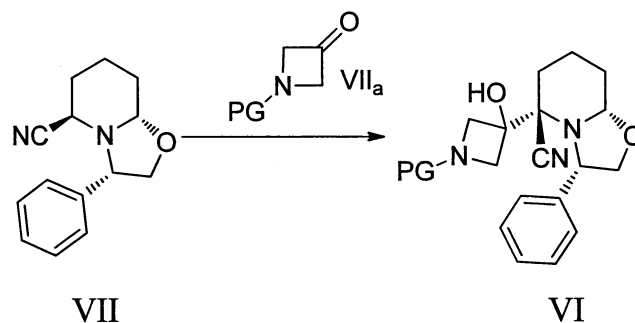
Theo một phương án, phản ứng được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Theo một phương án, dung môi này là dung môi không proton phân cực được chọn từ ete như tetrahydrofuran, diisopropyl ete, *t*-butylmethyl ete, dibutyl ete, dimethyl axetal, dioxan, hoặc 2-MeTHF hoặc hỗn hợp của chúng, được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với dung môi không proton phân cực như 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU). Theo phương án cụ thể, dung môi là THF được sử dụng kết hợp với DMPU.

Theo phương án này và các phương án khác, bazơ là amin bazơ như các muối lithi, natri, hoặc kali của alkyl được thế một lần hoặc hai lần hoặc các amin thơm, và amin silylalkyl hoặc amin silyl thơm. Theo phương án cụ thể, bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm các muối lithi, natri, hoặc kali của diisopropyl amin, bis(trimetylsilyl)amin, diethylamin, và dimethylamin. Theo một phương án khác, bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm các muối lithi, natri, và kali của bis(trimetylsilyl)amin. Cụ thể hơn, bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, và lithi diethylamit. Cụ thể hơn, bazơ là lithi diisopropylamit.

Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp. Theo một phương án, nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến -80°C. Theo một phương án khác, nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến -80°C. Theo phương án được ưu tiên hơn, nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ -50°C đến -80°C. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ -70°C đến -80 °C.

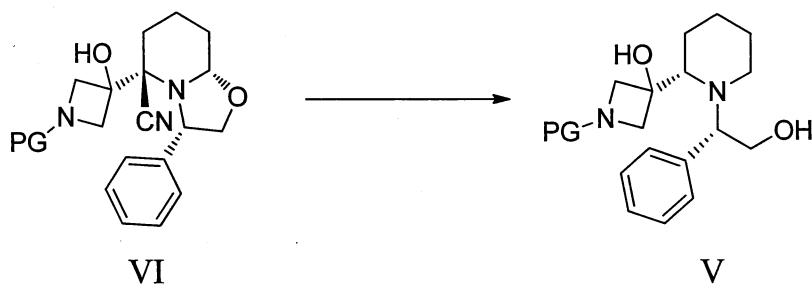
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức V, bao gồm các bước dưới đây:

1) cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức VI;



và

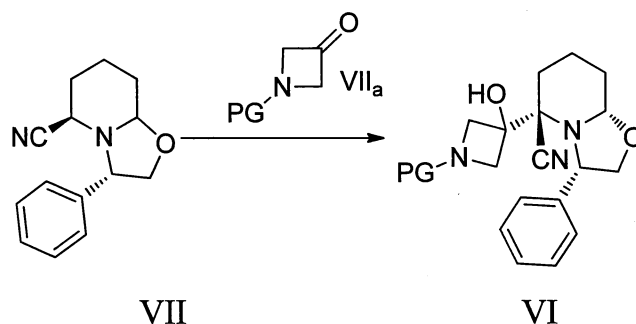
2) khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức V.



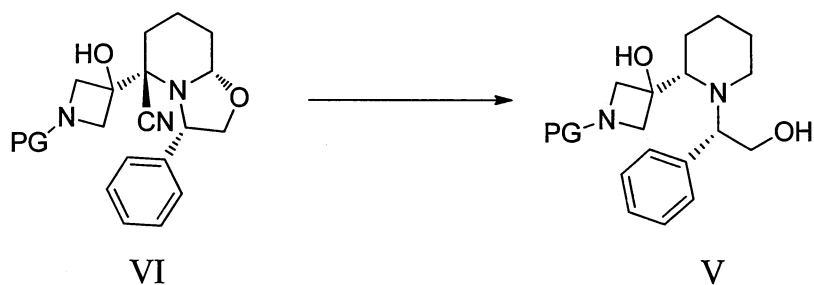
Theo một phương án, các bước 1 đến 2 bước có thể được lồng vào nhau để rút ngắn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức IV, bao gồm các bước dưới đây:

1) cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức VI;

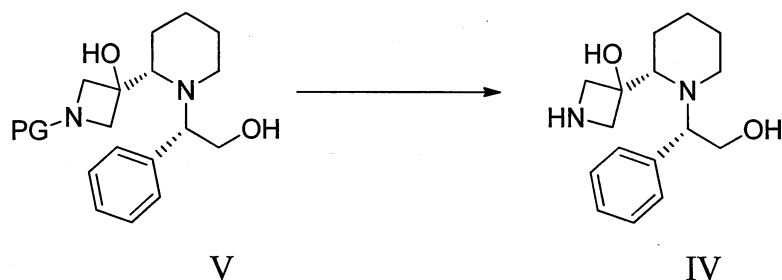


2) khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức V;



và

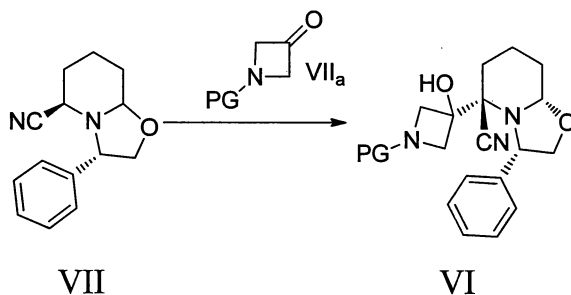
3) khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức V như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức IV.



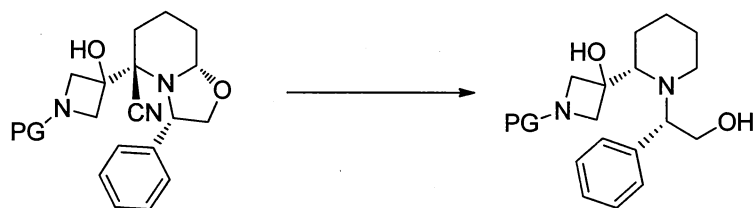
Cụ thể, tổ hợp bất kỳ gồm các bước 1 đến 3 hoặc tất cả các bước này có thể được lồng vào nhau để rút ngắn. Cụ thể hơn, các bước 2 và 3 được lồng vào nhau.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức III, bao gồm các bước dưới đây:

1) cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức VI;



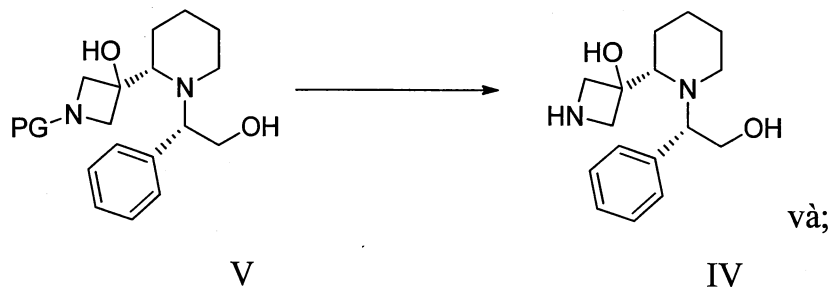
2) khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức V;



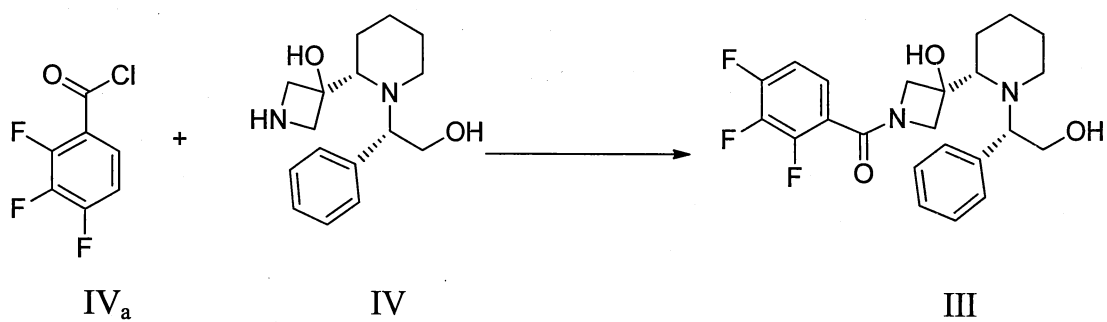
VI

V

3) khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức V như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức IV;



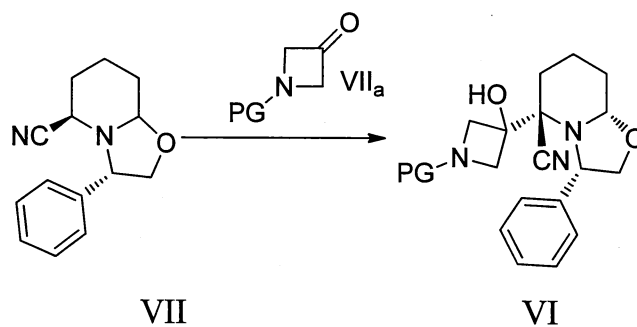
4) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a, như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức III.



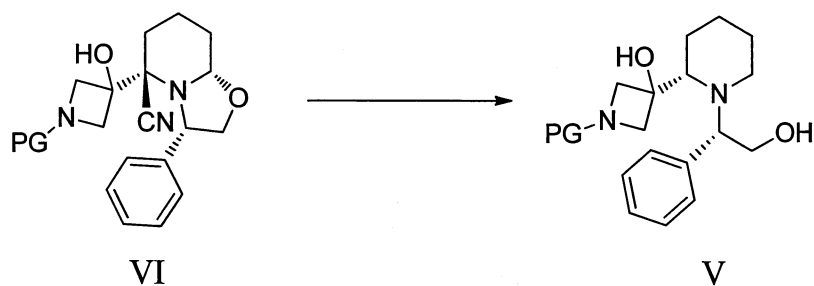
Cụ thể, tổ hợp bất kỳ gồm các bước 1 đến 4 hoặc tất cả các bước có thể được lồng vào nhau để rút ngắn. Cụ thể hơn, các bước 2 đến 4 được lồng vào nhau.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức II, bao gồm các bước dưới đây:

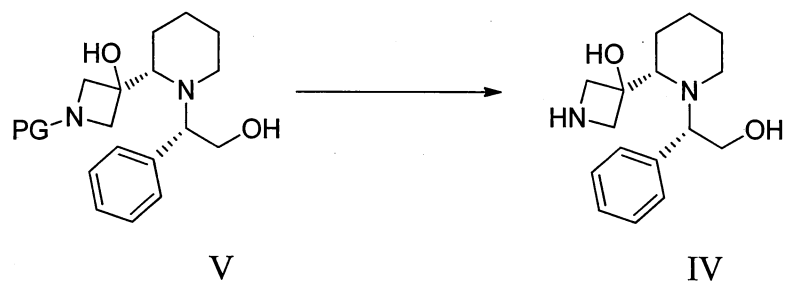
1) cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a như đã nêu trên;



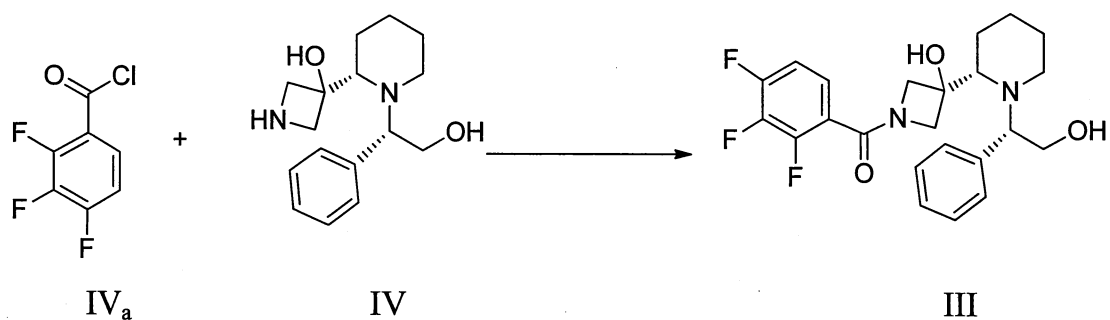
2) khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử như đã nêu trên, để tạo ra hợp chất có công thức V;



3) khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức V như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức IV;

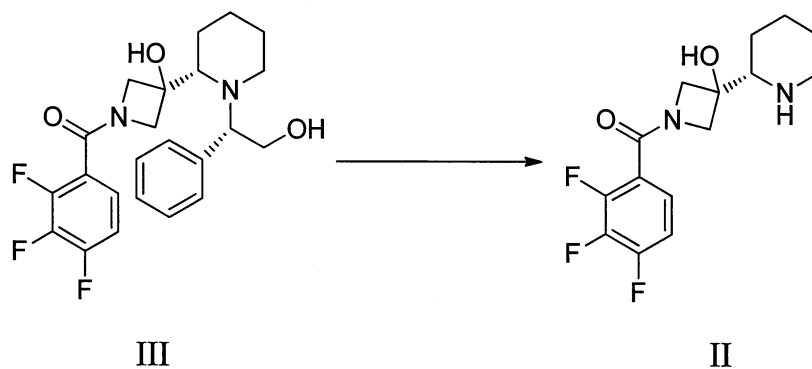


4) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức III;



và

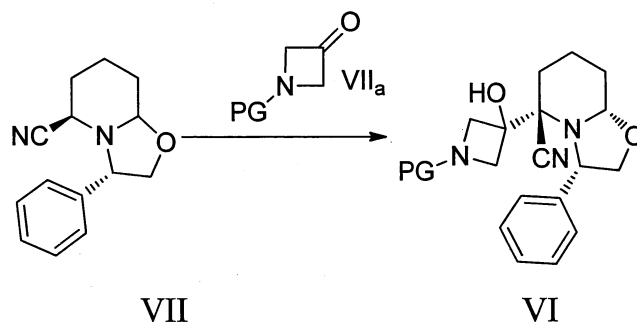
5) hydro hóa hợp chất có công thức III, như đã nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức II.



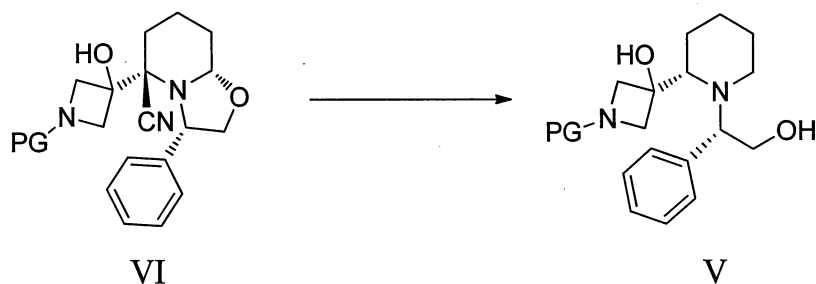
Cách kết hợp bất kỳ các bước 1 đến 5 hoặc tất cả các bước có thể được lồng vào nhau để rút ngắn. Cụ thể hơn, các bước 2 đến 5 được lồng vào nhau.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I', bao gồm các bước dưới đây:

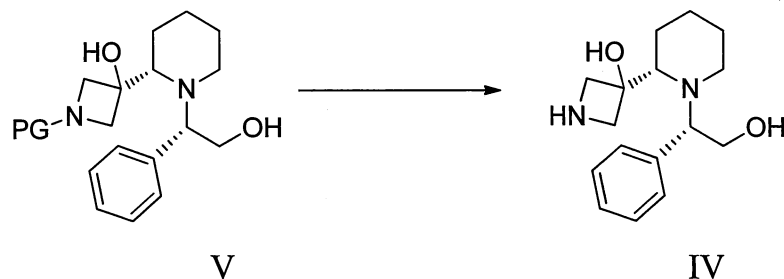
1) cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức VI;



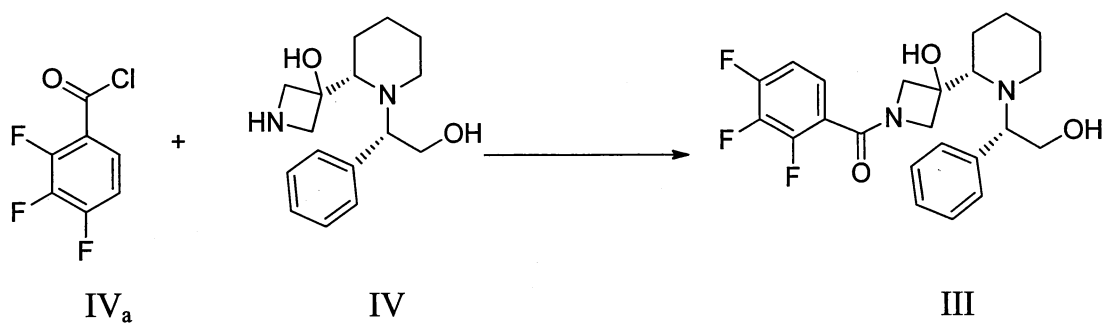
2) khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức V;



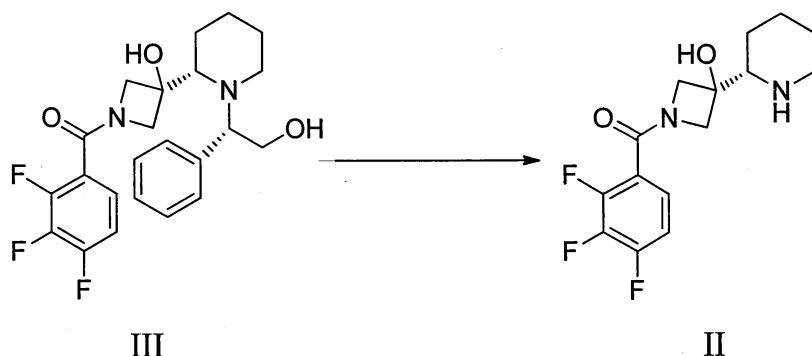
3) khử bảo vệ nhân azetidinyl hợp chất có công thức V như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức IV;



4) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức III;

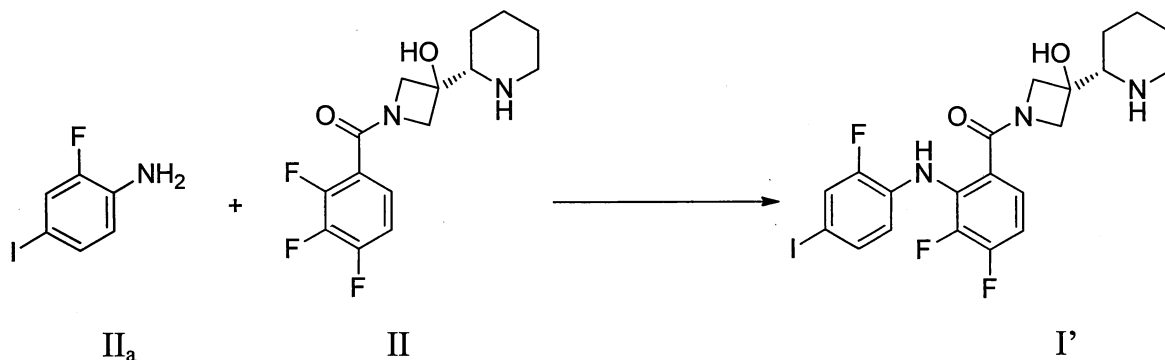


5) hydro hóa hợp chất có công thức III như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức II;



và

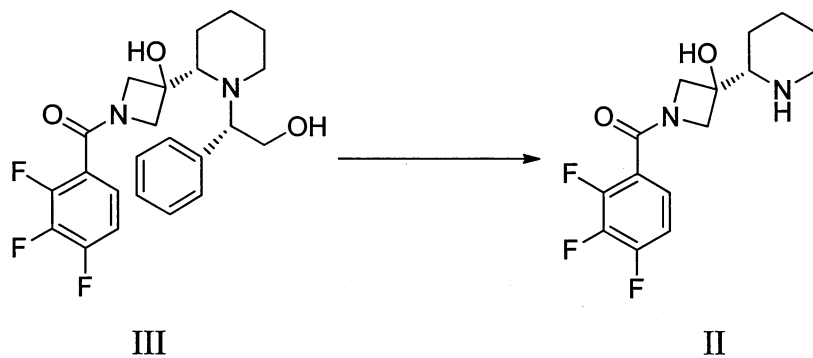
6) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức II_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức I'.



Cụ thể, tổ hợp bất kỳ gồm các bước 1 đến 6 hoặc tất cả các bước có thể được lồng vào nhau để rút ngắn. Cụ thể hơn, các bước 2 đến 5 được lồng vào nhau.

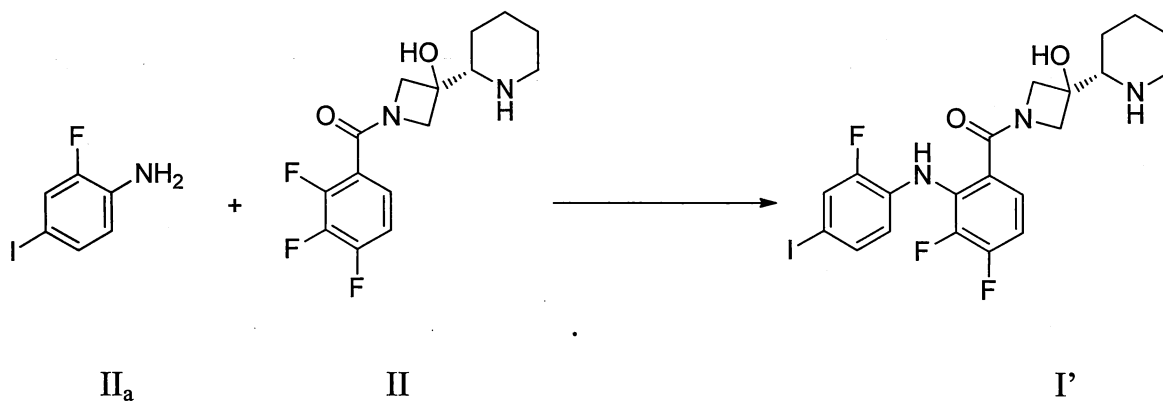
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I', bao gồm các bước dưới đây:

(a) hydro hóa hợp chất có công thức III như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức II;



và

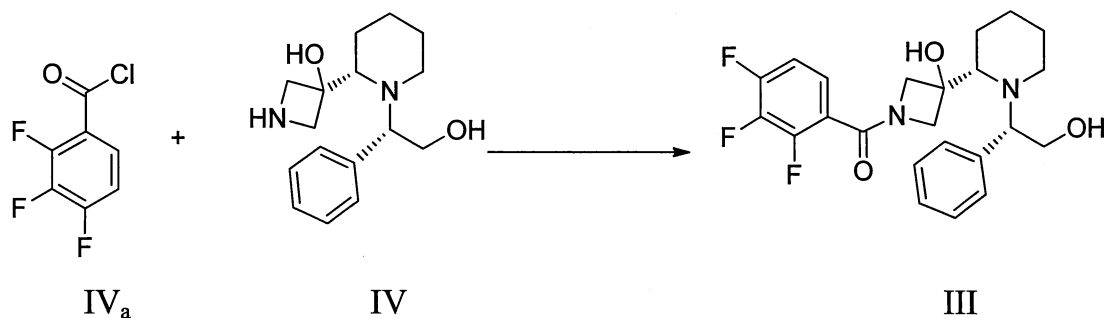
(b) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức II_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức I.



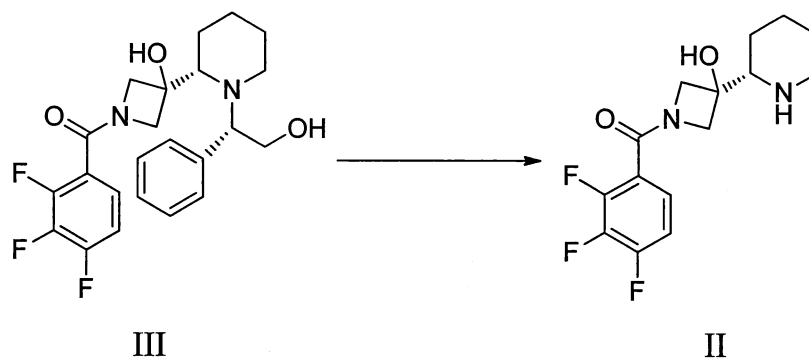
Cụ thể, các bước (a) và (b) có thể được lồng vào nhau để rút ngắn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I', bao gồm các bước dưới đây:

(a) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức III;

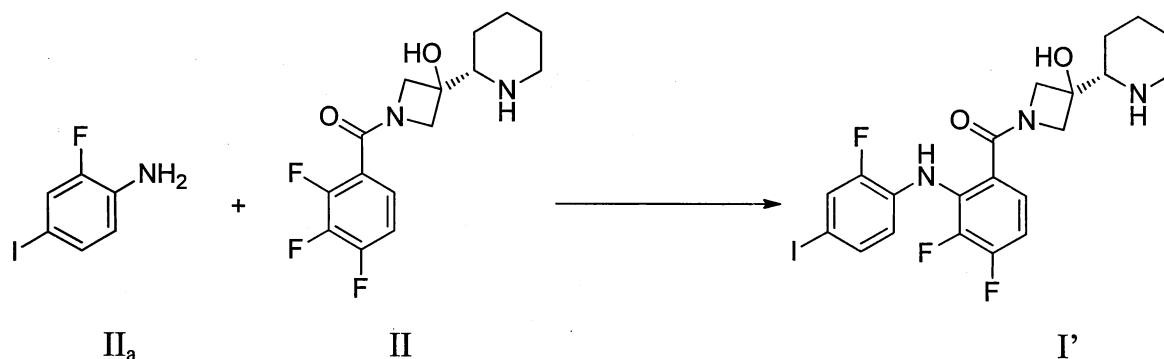


(b) hydro hóa hợp chất có công thức III, như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức II;



và

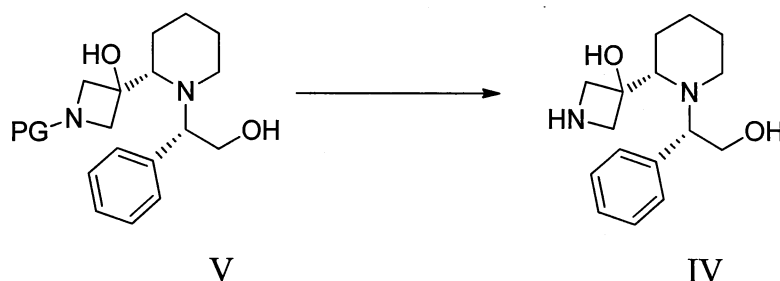
(c) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức II_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức I'.



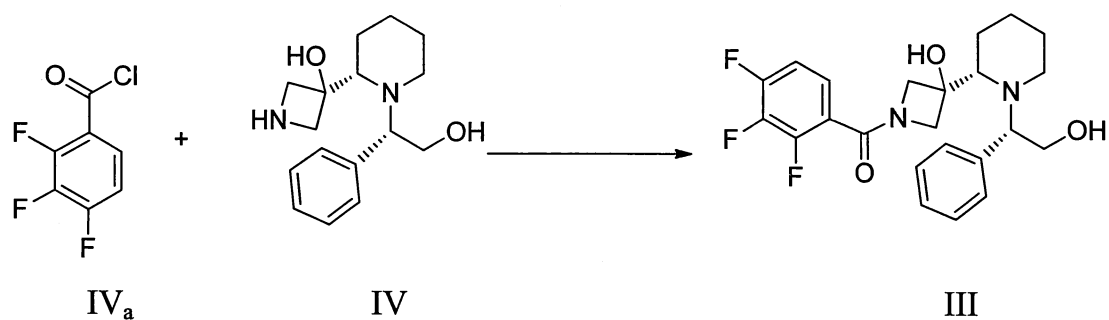
Cụ thể, tổ hợp bất kỳ gồm các bước (a) đến (c) hoặc tất cả các bước có thể được lồng vào nhau để rút ngắn. Cụ thể hơn, các bước (a) và (b) được lồng vào nhau.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I', bao gồm các bước dưới đây:

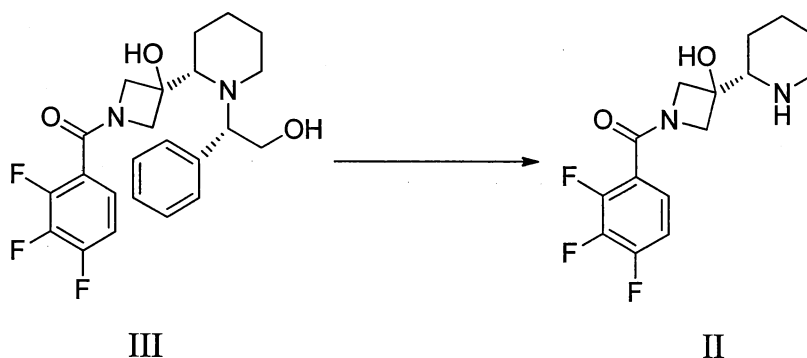
(a) khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức V như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức IV;



(b) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức III;

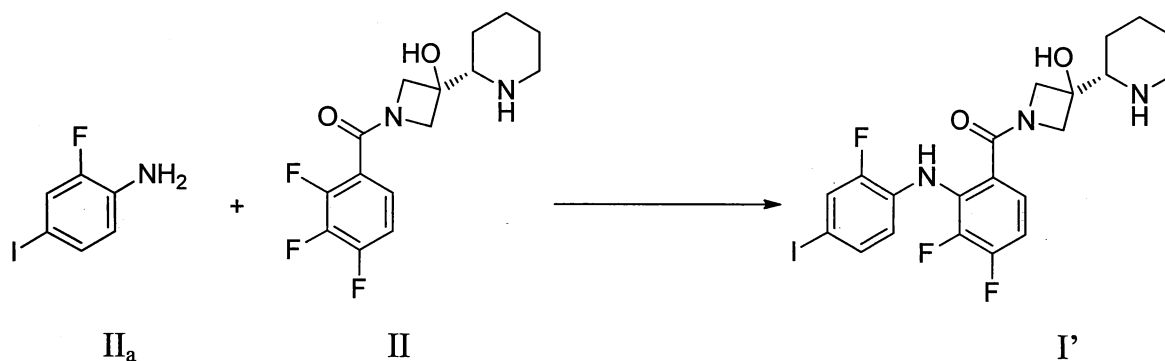


(c) hydro hóa hợp chất có công thức III như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức II;



và

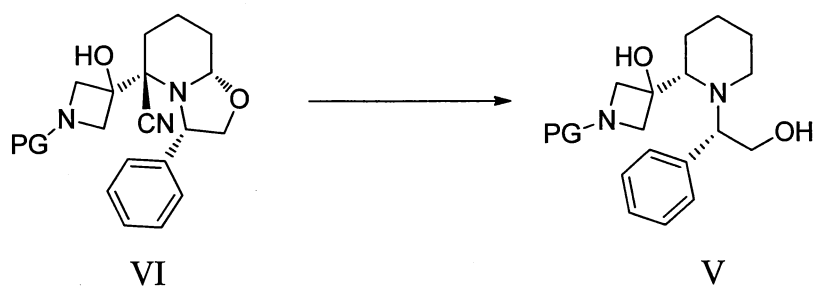
(d) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức II_a như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức I'.



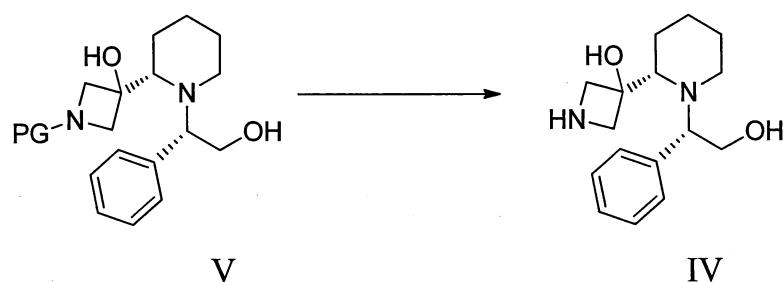
Cụ thể, tổ hợp bất kỳ gồm các bước a) đến d) hoặc tất cả các bước có thể được lồng vào nhau để rút ngắn. Cụ thể hơn, các bước (a) và (c) được lồng vào nhau.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I', bao gồm các bước dưới đây:

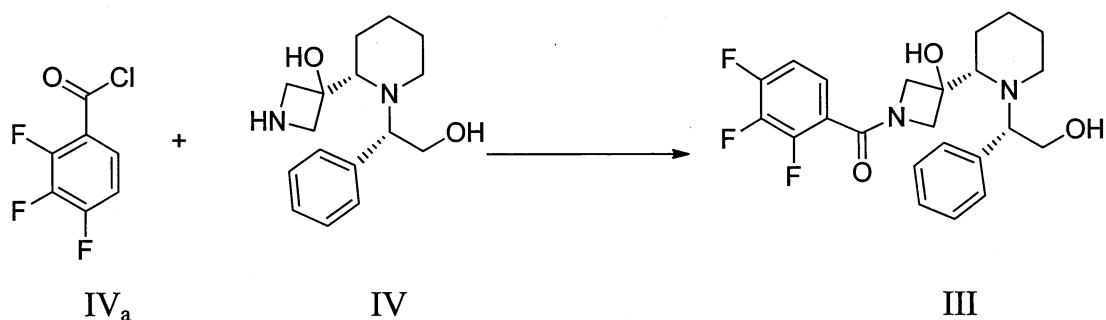
a) cho hợp chất có công thức VI phản ứng với chất khử, như đã nêu trên;



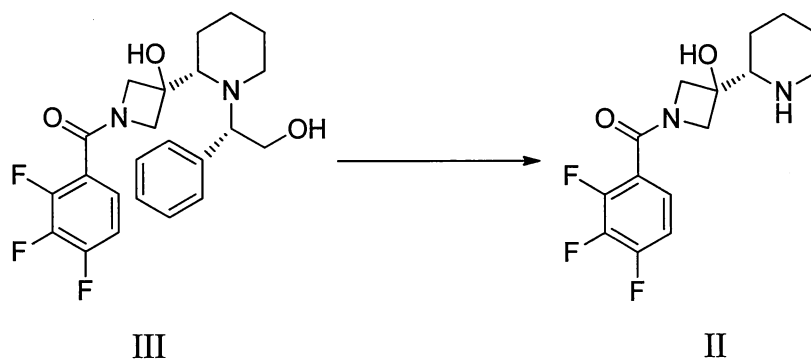
b) khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức V, như đã nêu trên;



c) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a, như đã nêu trên;

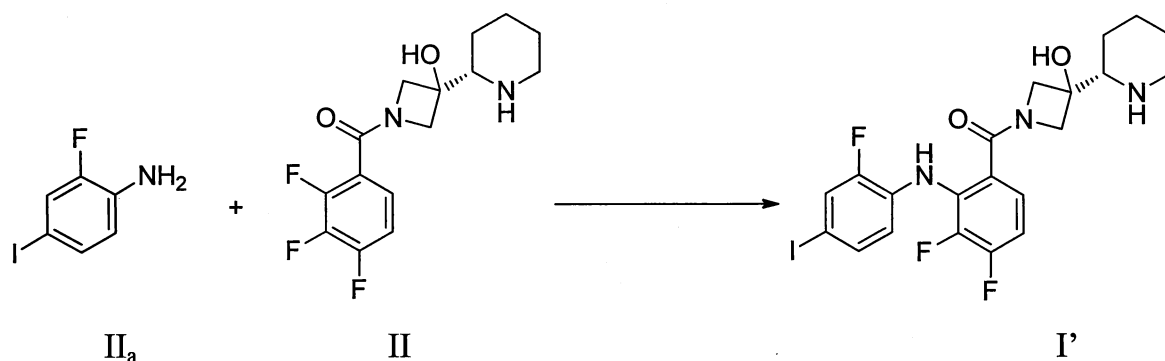


d) hydro hóa hợp chất có công thức III, như đã nêu trên;



và

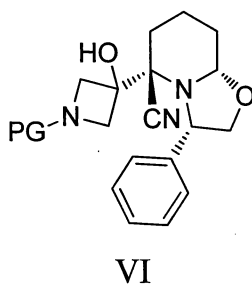
e) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức II_a, như nêu trên để tạo ra hợp chất có công thức I'.



Cụ thể, tổ hợp bất kỳ gồm các bước (a) đến (e) hoặc tất cả các bước có thể được lồng vào nhau để rút ngắn. Cụ thể hơn, các bước (a) đến (d) được lồng vào nhau.

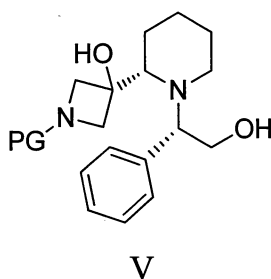
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có công thức I thu được theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình và điều kiện nêu trên.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VI;



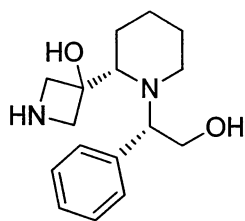
trong đó PG là nhóm bảo vệ amino. Theo một phương án, PG là tert-butyloxycarbonyl (Boc).

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức V:



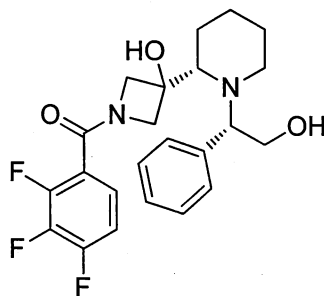
trong đó PG là nhóm bảo vệ amino. Theo một phương án, PG là tert-butyloxycarbonyl (Boc).

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IV.



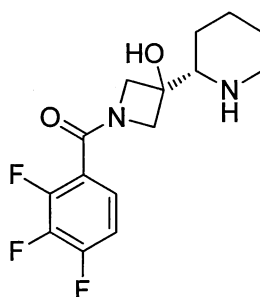
IV

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức III.



III

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II.

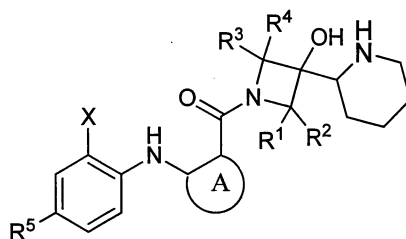


II

Các phương án bổ sung

Sáng chế còn bao gồm các phương án bổ sung dưới đây.

Phương án 1. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn từ R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 , mỗi gốc độc lập được chọn từ hydro, halo, (C_1-C_8) alkyl, halo (C_1-C_8) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, và halo (C_1-C_6) alkoxy;

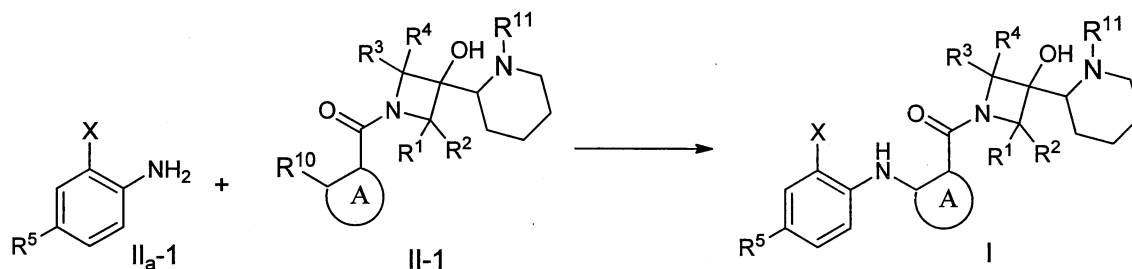
X là alkyl, halo, halo (C_1-C_8) alkyl, hoặc halo (C_1-C_6) alkoxy;

R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập là hydro, (C_1-C_8) alkyl, hoặc halo (C_1-C_8) alkyl;

R^5 là hydro, halo, hoặc (C_1-C_8) alkyl;

bao gồm các bước:

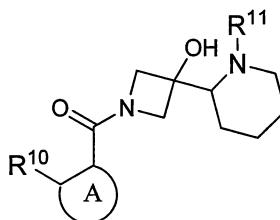
cho hợp chất có công thức II-1, trong đó X và R^5 là như nêu trên tiếp xúc với hợp chất có công thức II_a-1, trong đó R^{10} là F, Br, Cl, hoặc $-OSO_2-CF_3$ và R^{11} là H hoặc nhóm bảo vệ với sự có mặt của bazơ mạnh để tạo ra hợp chất có công thức I.



Phương án 2. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 hoặc 2, trong đó X và R^5 trong hợp chất có công thức II_a-1 độc lập là F, Cl, Br, hoặc I.

Phương án 3. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 3, trong đó X là F và R^5 là I.

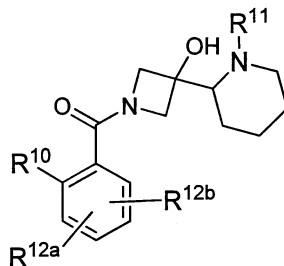
Phương án 4. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức II-1 là hợp chất có công thức II-2,



II-2

trong đó R^{11} là H hoặc nhóm bảo vệ và nhân A tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm được chọn từ R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 , mỗi gốc độc lập được chọn từ halo, (C_1-C_8) alkyl, halo (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, và halo (C_1-C_6) alkoxy.

Phương án 5. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 4, trong đó hợp chất có công thức II-1 là hợp chất có công thức II-3,



II-3

trong đó R^{11} là như đã được xác định trên đây; R^{10} là F, Cl, Br, I, hoặc OSO_2CF_3 ; và R^{12a} và R^{12b} độc lập là F, Cl, Br, I, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hoặc haloalkoxy.

Phương án 6. Quy trình theo phương án 5, trong đó R^{10} ở hợp chất có công thức II-3 là F, Cl, Br, hoặc I, và R^{12a} và R^{12b} độc lập là F, Cl, Br, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hoặc haloalkoxy.

Phương án 7. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 6, trong đó R^{10} ở hợp chất có công thức II-3 là F và R^{12a} và R^{12b} độc lập là F, Cl, alkyl, hoặc alkoxy.

Phương án 8. Quy trình theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 7, trong đó bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm butyllithi, t-butyllithi, các muối lithi, natri, hoặc kali của alkyl đã được thế một lần hoặc hai lần hoặc các amin thơm, và silylalkyl hoặc các amin silyl thơm.

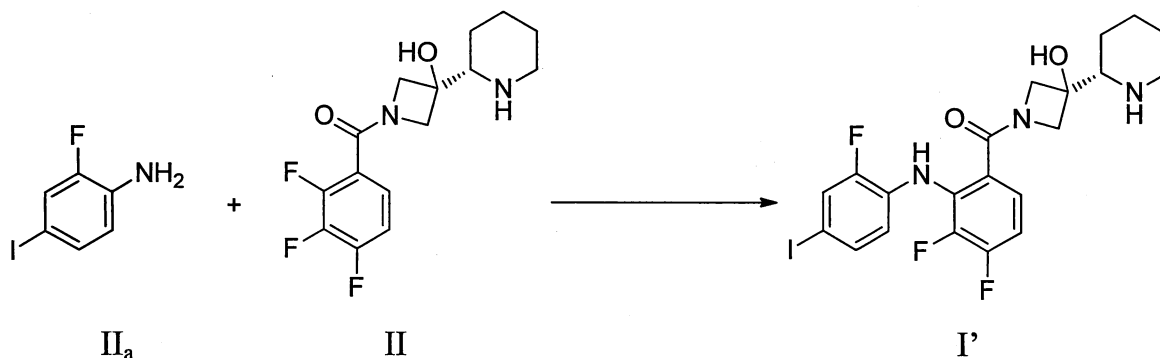
Phương án 9. Quy trình theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 8, trong đó bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm các muối lithi, natri, hoặc kali của diisopropyl amin, bis(trimetylsilyl)amin, diethylamin, và dimethylamin.

Phương án 10. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 9, trong đó bazơ mạnh là lithi bis(trimetylsilyl)amit.

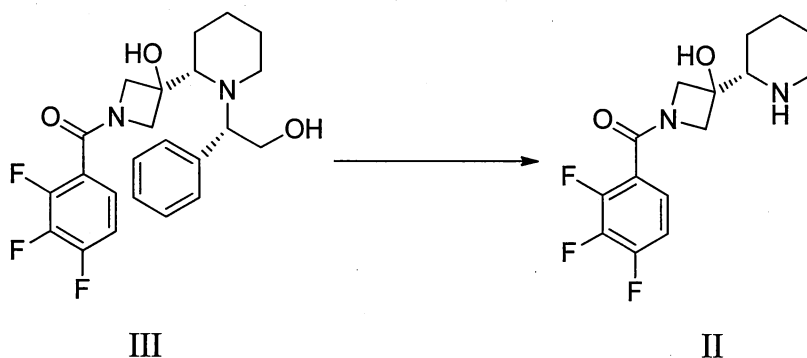
Phương án 11. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 10, trong đó phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của dung môi là tetrahydrofuran.

Phương án 12. Quy trình theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 11, trong đó hợp chất có công thức II_a-1 là hợp chất có công thức II_a; hợp chất có

công thức II-1 là hợp chất có công thức I; và hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức I'.



Phương án 13. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức II, bao gồm việc khử bảo vệ hợp chất có công thức III,

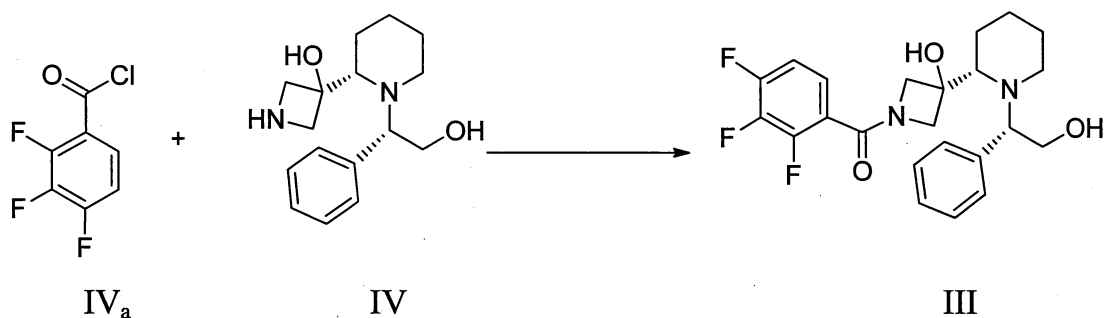


trong đó khử bảo vệ chứa hydro hóa bằng cách sử dụng H_2 với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp không đồng nhất hoặc việc điều trị bệnh bằng chloroethyl chlorofomat với sự có mặt của MeCN hoặc Na/NH_3 .

Phương án 14. Quy trình theo phương án 13, trong đó chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp không đồng nhất được chọn từ nhóm bao gồm chất xúc tác Raney, Pd/C , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Au/TiO_2 , Rh/C , $\text{Ru}/\text{Al}_2\text{O}_3$, Ir/CaCO_3 , Pt/C , và paladi(0) đã được tạo vi nang trong chất nền polyure ở dạng hỗn hợp 45 phần trăm gồm phần tử paladi có kích thước nano khoảng 2nm trong nước, chứa 0,4mmol/g $\text{Pd}(0)$ (cơ sở khô), khi trọng lượng đơn vị bao gồm cả trọng lượng của nước (NP $\text{Pd}(0)$ Encat™ 30), hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án 15. Quy trình theo phương án 14, trong đó chất xúc tác hydro hóa kim loại chuyển tiếp không đồng nhất là Pd/C .

Phương án 16. Quy trình điều chế hợp chất có công thức III, bao gồm bước cho hợp chất có công thức IV_a tiếp xúc với hợp chất có công thức IV.

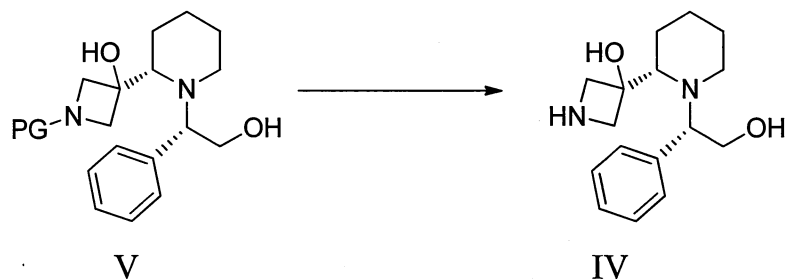


Phương án 17. Quy trình theo phương án 16 với sự có mặt của bazơ vô cơ là hydroxit, phosphat, hoặc cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ.

Phương án 18. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án phương án 16 đến 17, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm LiOH, NaOH, KOH, CsOH, NH_4OH , RbOH, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, và K_3PO_4 .

Phương án 19. Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 16 đến 18, trong đó bazơ vô cơ là K_3PO_4 , K_2CO_3 , hoặc KOH.

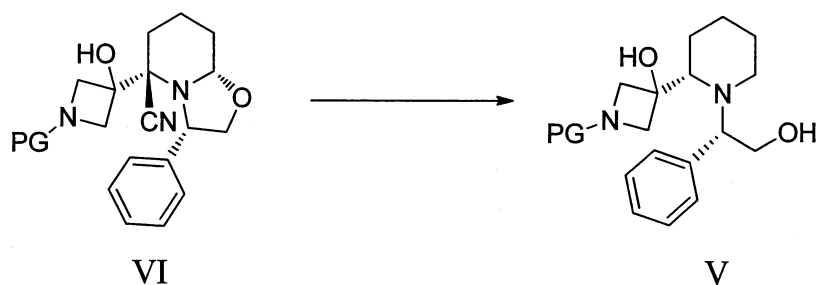
Phương án 20. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức IV, bao gồm bước khử bảo vệ hợp chất có công thức V:



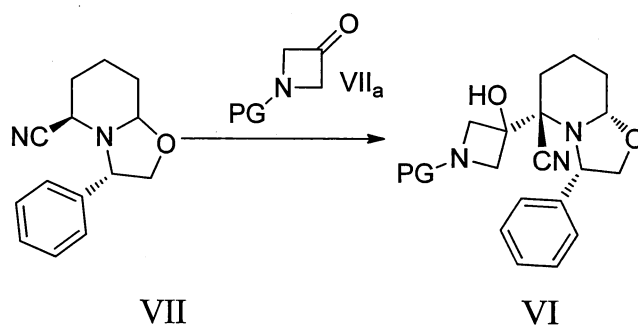
trong đó PG là nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm FMoc, CBz, hoặc BOC nhóm bảo vệ.

Phương án 21. Quy trình theo phương án 20, trong đó nhóm bảo vệ là nhóm bảo vệ BOC.

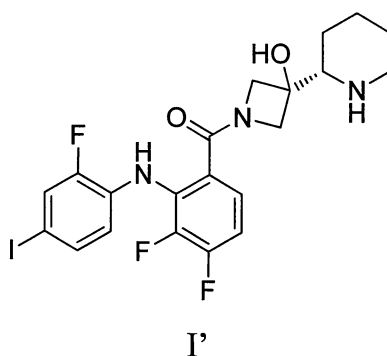
Phương án 22. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức V, trong đó PG là nhóm bảo vệ amino, bao gồm bước khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử được chọn từ nhóm bao gồm bohydrua.



Phương án 23. Quy trình điều chế hợp chất có công thức VI bao gồm việc cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a với sự có mặt của bazơ, trong đó PG là nhóm bảo vệ amino.

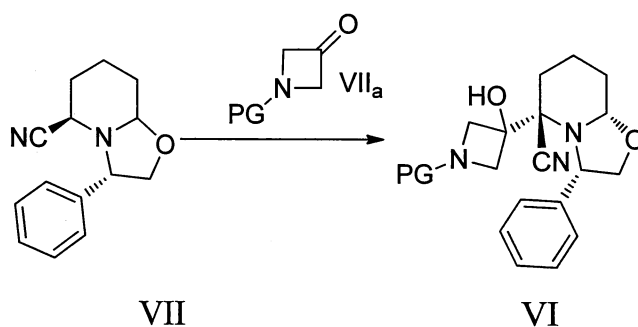


Phương án 24. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức I'

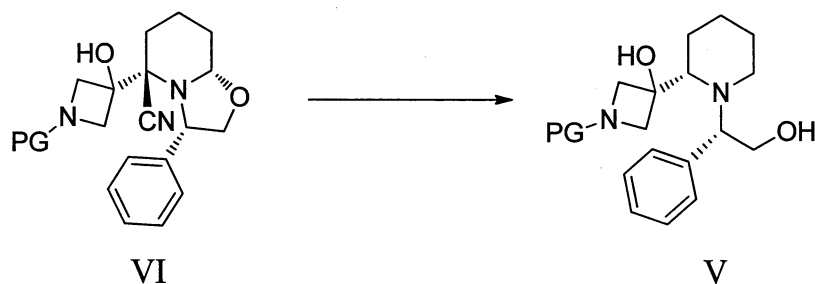


mà bao gồm các bước dưới đây:

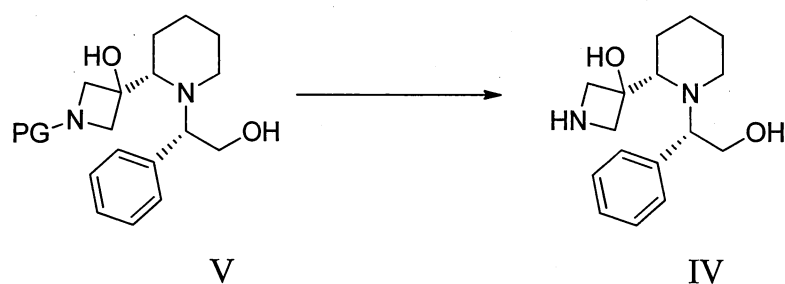
1) cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a để tạo ra hợp chất có công thức VI;



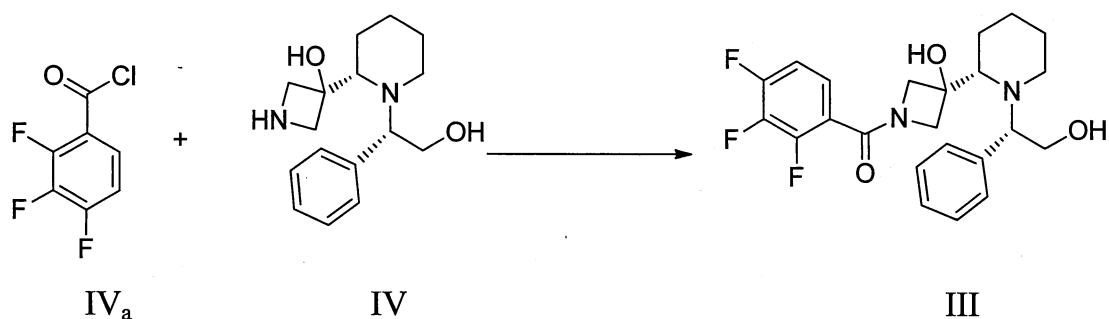
2) khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử được chọn từ nhóm bao gồm bohydrua để tạo ra hợp chất có công thức V:



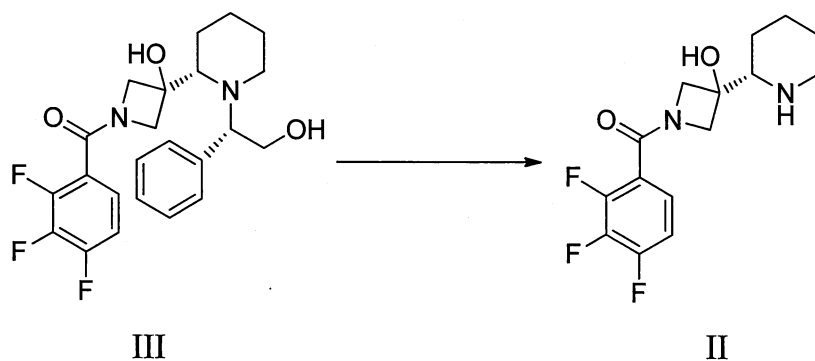
3) khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức V để tạo ra hợp chất có công thức IV;



4) cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a để tạo ra hợp chất có công thức III;

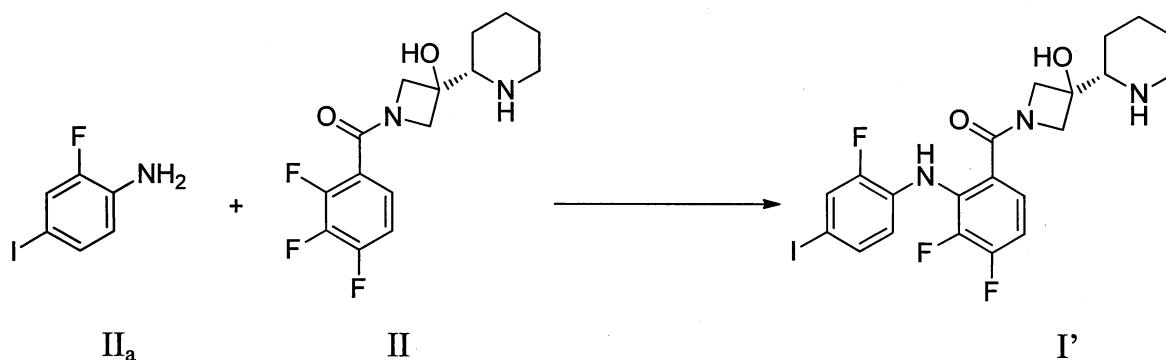


5) hydro hóa hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công thức II;

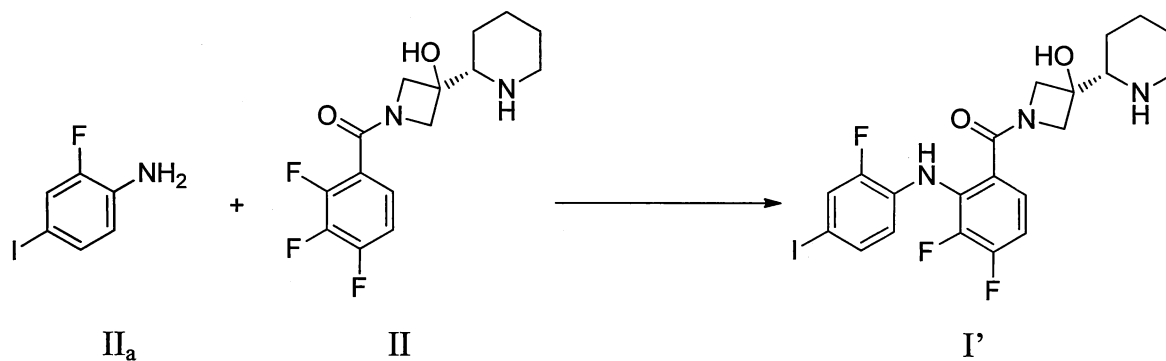


và

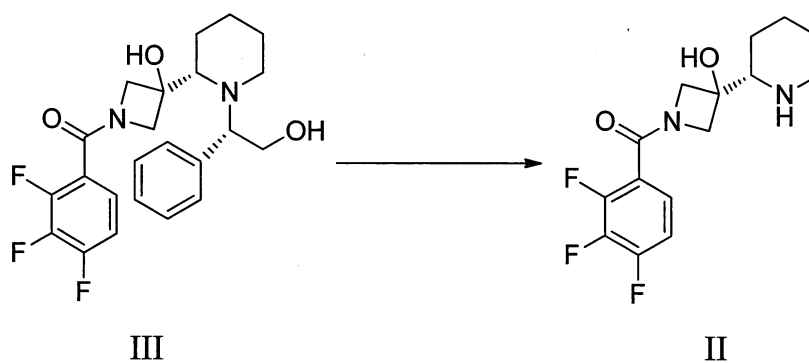
6) cho hợp chất có công thức II phản ứng với hợp chất có công thức II_a để tạo ra hợp chất có công thức I'.



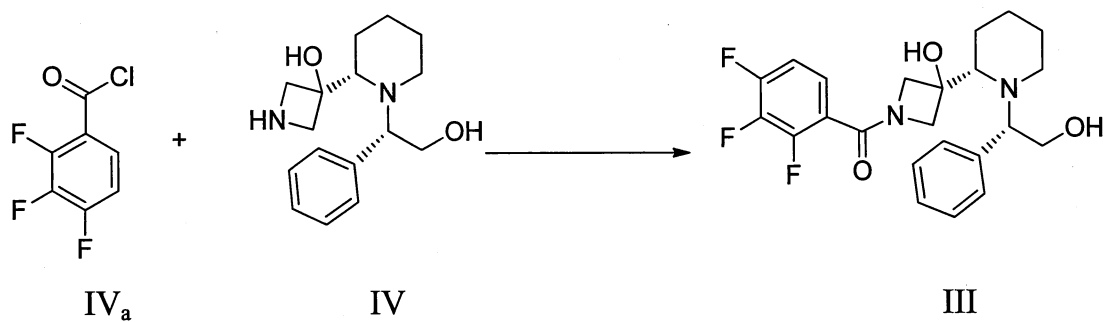
Phương án 25. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức I' mà bao gồm việc cho hợp chất có công thức II tiếp xúc với hợp chất có công thức II_a với sự có mặt của bazơ mạnh để tạo ra hợp chất có công thức I'.



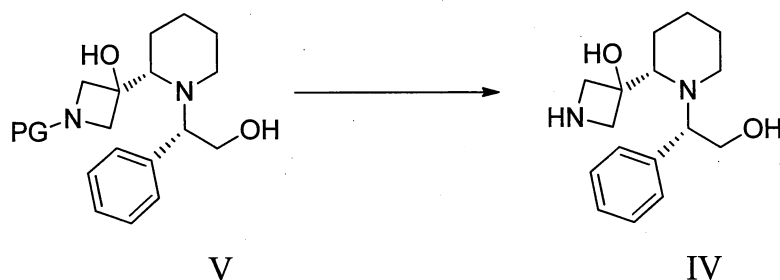
Phương án 26. Quy trình theo phương án 25, còn bao gồm bước hydro hóa hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công thức II.



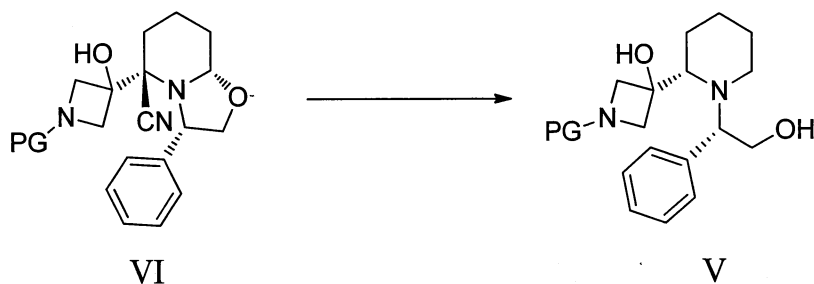
Phương án 27. Quy trình theo phương án 26, còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức IV_a để tạo ra hợp chất có công thức III.



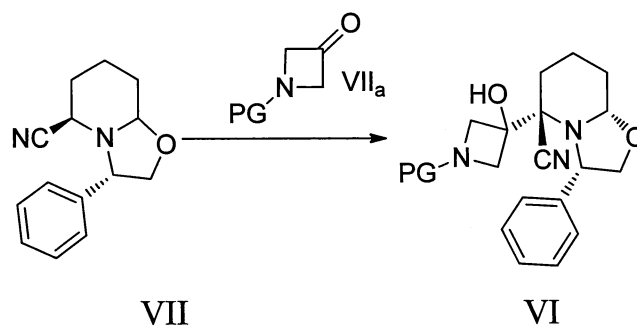
Phương án 28. Quy trình theo phương án 27, còn bao gồm bước khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức V.



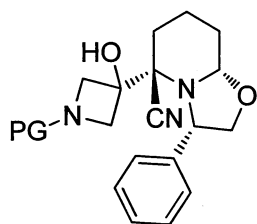
Phương án 29. Quy trình theo phương án 28, còn bao gồm bước khử hợp chất có công thức VI bằng chất khử được chọn từ nhóm bao gồm bohydroa để tạo ra hợp chất có công thức V.



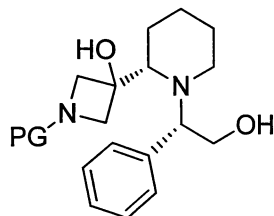
Phương án 30. Quy trình này theo phương án 29, còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức VII phản ứng với hợp chất có công thức VII_a với sự có mặt của bazơ.



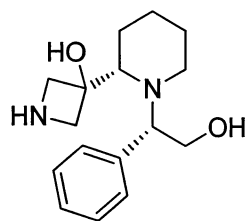
Phương án 31. Hợp chất mà là:



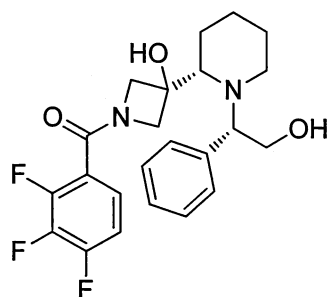
(VI), trong đó PG là nhóm bảo vệ;



(V), trong đó PG là nhóm bảo vệ amino;



(IV); hoặc



(III).

Phương án 32. Hợp chất theo phương án 31, trong đó PG ở hợp chất có công thức VI và V là BOC.

Quy trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình tổng hợp bộc lộ dưới đây. Các nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng được dùng để điều chế các hợp chất này có thể mua được từ các nhà cung cấp thương mại như Sigma Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), hoặc Bachem (Torrance, Calif.), hoặc được điều chế theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết theo các quy trình nêu trong các tài liệu viện dẫn của Fieser và Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, tập 1 đến 17 (John Wiley and Sons, 1991); tài liệu của Rodd: *Chemistry of Carbon Compounds*, tập 1 đến 5 và phần bổ sung

(Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, tập 1 đến 40 (John Wiley and Sons, 1991), tài liệu của March: *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4th Edition) và tài liệu của Larock: *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Các sơ đồ này chỉ nhằm mục đích minh họa một số phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, và các cải biến khác nhau đối với các sơ đồ này có thể được thực hiện và có thể được gợi ý cho chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này khi tham khảo bản mô tả này. Các nguyên liệu ban đầu và các chất trung gian của phản ứng có thể được tách và tinh chế nếu muốn bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký, và các kỹ thuật tương tự. Các nguyên liệu này có thể được xác định tính chất bằng cách áp dụng các biện pháp thông thường, bao gồm các hằng số vật lý và các dữ liệu phổ.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, các phản ứng được bộc lộ trong bản mô tả này xảy ra ở áp suất khí quyển và trong khoảng nhiệt độ từ -78°C đến 150°C, tốt hơn nữa khoảng từ 0°C đến 125°C, và tốt nhất là khoảng nhiệt độ trong phòng (hoặc nhiệt độ của môi trường xung quanh), ví dụ, khoảng 20°C. Trừ khi có quy định khác (như trong trường hợp hydro hóa), tất cả các phản ứng được thực hiện trong khí quyển nitơ.

Các hợp chất đã bộc lộ và được yêu cầu bảo hộ theo đơn này có các nguyên tử cacbon không đối xứng hoặc các nguyên tử nitơ bậc bốn trong cấu trúc của chúng và có thể được điều chế theo các quy trình tổng hợp được bộc lộ trong bản mô tả này ở dạng chất đồng phân lập thể đơn lẻ, chất triệt quang, và dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang. Các hợp chất còn có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân dị hình. Tất cả các chất đồng phân lập thể đơn lẻ, các chất triệt quang, và hỗn hợp của chúng, và các chất đồng phân dị hình được dự tính trong phạm vi của sáng chế.

Một vài hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hỗ biến. Ví dụ, khi keton hoặc aldehyt có mặt, thì phân tử này có thể tồn tại ở dạng enol; khi amit có mặt, thì phân tử có thể tồn tại ở dạng axit imidic; và khi enamin có mặt, thì phân tử có thể tồn tại ở dạng imin. Tất cả các chất hỗ biến đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các phương pháp điều chế và/hoặc tách và phân lập các chất đồng phân lập thể đơn lẻ từ các hỗn hợp triệt quang hoặc các hỗn hợp không triệt quang bao gồm các chất đồng phân lập thể là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các chất đồng phân quay quang (R)- và (S)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường. Các chất đồng phân đối ảnh (các chất đồng phân R và S) có thể được phân giải theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, ví dụ, bằng cách: tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang hoặc các phức mà có thể được tách, ví dụ, bằng cách kết tinh; thông qua việc tạo ra các chất dẫn xuất đồng phân không đối quang mà có thể được tách, ví dụ, bằng cách kết tinh; phản ứng chọn lọc của một chất đồng phân đối ảnh với chất phản ứng đặc hiệu đối với chất đồng phân đối ảnh, ví dụ, oxy hóa hoặc khử bằng enzym, tiếp theo tách các chất đồng phân đối ảnh đã được cải biến và các chất đồng phân đối ảnh không được cải biến; hoặc sắc ký khí-lỏng hoặc sắc ký lỏng trong môi trường không đối xứng, ví dụ, trên nền không đối xứng, như silic đioxit với phối tử không đối xứng liên kết hoặc với sự có mặt của dung môi không đối xứng. Có thể thấy rằng khi chất đồng phân đối ảnh mong muốn được chuyển hóa thành đơn vị cấu trúc hóa học khác theo một trong số các quy trình tách nêu trên, thì có thể cần thực hiện bước nữa để giải phóng dạng chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Theo cách khác, các chất đồng phân đối ảnh cụ thể có thể được tổng hợp theo quy trình tổng hợp bất đối xứng bằng cách sử dụng các chất phản ứng, các cơ chất, các chất xúc tác hoặc các dung môi quay quang hoặc bằng cách chuyển hóa trên chất đồng phân đối ảnh thành chất khác theo cách chuyển hóa không đối xứng. Đối với hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh, giàu chất đồng phân đối ảnh cụ thể, thành phần chất đồng phân đối ảnh chính có thể được làm giàu tiếp (đồng thời giảm hiệu suất) bằng cách kết tinh lại.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chưa được solvat cũng như các dạng đã được solvat hóa với các dung môi được dụng như nước, etanol, và các dung môi tương tự. Nói chung, các dạng đã được solvat hóa được xem là tương đương với các dạng không solvat hóa được nhằm các mục đích của sáng chế.

Các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện theo quy trình bán liên tục hoặc quy trình liên tục, tốt hơn nữa theo quy trình liên tục.

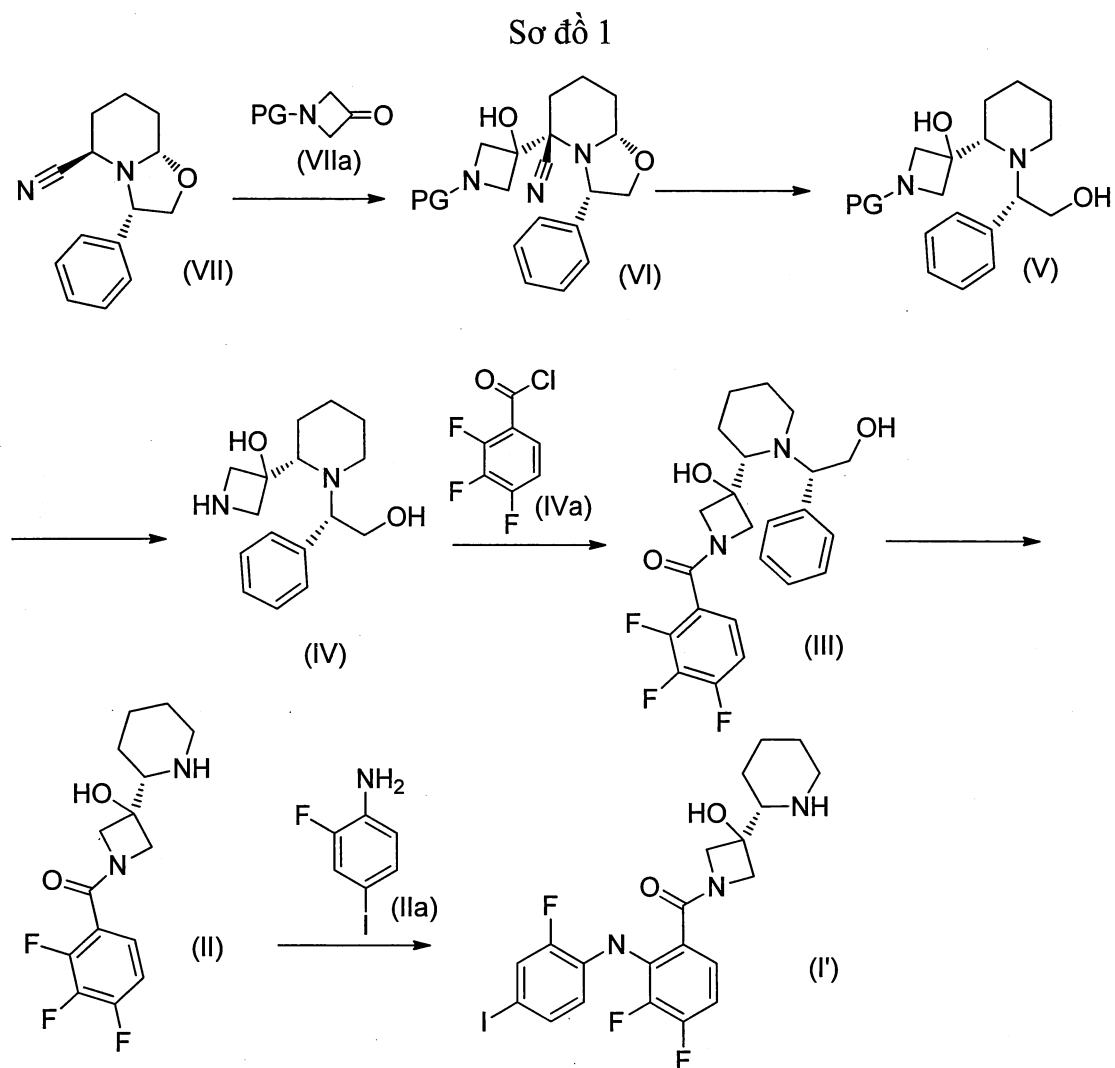
Trừ khi có quy định khác, sáng chế như nêu trên có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi hoặc hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều dung môi. Cụ thể là, dung môi là dung môi nước hoặc dung môi hữu cơ như dung môi kiểu ete (ví dụ, tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, diisopropyl ete, t-butylmetyl ete hoặc dibutyl ete), dung môi hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan hoặc pentan), dung môi hydrocacbon no không vòng (ví dụ, xyclohexan hoặc xyclopentan) hoặc dung môi thơm (ví dụ, toluen, o-, m- hoặc p-xylen hoặc t-butyl-benzen) hoặc hỗn hợp của chúng.

Các nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng, mà quy trình tổng hợp chúng không được bộc lộ rõ trong bản mô tả này, thường có sẵn từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế một cách dễ dàng bằng cách áp dụng các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Nói chung, danh pháp được dùng trong bản mô tả này là dựa trên cơ sở AUTONOMTM 2000, hệ thống đã được máy tính hóa bởi Beilstein Institute để tạo ra danh pháp hệ thống IUPAC. Các cấu trúc hóa học được thể hiện trong bản mô tả này được điều chế bằng cách áp dụng MDL ISISTM phiên bản 2.5 SP5. Hóa trị mở bất kỳ xuất hiện trên nguyên tử cacbon, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nito trong các cấu trúc nêu trong bản mô tả này biểu thị sự có mặt của nguyên tử hydro.

Các hợp chất có công thức I, đặc biệt là hợp chất có công thức I', có thể được điều chế như được thể hiện chung trên Sơ đồ 1. Phản ứng của (3*S*,5*R*,8*aS*)-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-carbonitril có công thức VII_a có bán trên thị trường với tert-butyl-3-oxo-1-azetidincarboxylat có công thức VII có bán trên thị trường với sự có mặt của bazơ tạo ra hợp chất có công thức VI. Hợp chất có công thức VI được xử lý bằng chất khử hydroa như natri xyanobohydroa với sự có mặt của axit, tiếp theo là xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit, để tạo ra hợp chất có công thức V. Việc khử bảo vệ đối với hợp chất có công thức V bằng cách sử dụng axit tạo ra hợp chất có công thức IV, mà được liên hợp với axit clorua có công thức IV_a với sự có mặt của lượng xúc tác pyridin để tạo ra hợp chất có công thức III. Việc hydro hóa hợp chất có công thức III tạo ra chất dẫn xuất của

piperidin có công thức II. Cuối cùng, việc ghép hợp chất có công thức II với 2-flu-4-iodo anilin có công thức II_a tạo ra hợp chất mong muốn.

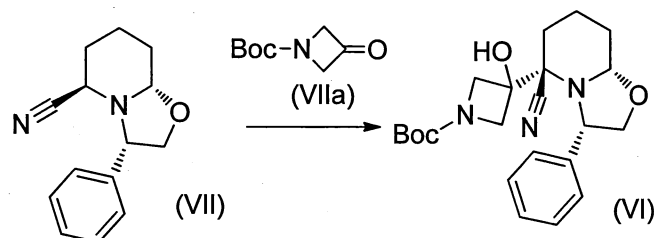


Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được nêu nhằm mục đích minh họa rõ hơn và không nhằm để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Tổng hợp tert-butyl este của axit 3-((3*S*,5*R*,8*aS*)-5-xyano-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-yl)-3-hydroxy-azetidin-1-carboxylic



Hỗn hợp gồm (3*S*,5*R*,8*aS*)-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-carbonitril (20,0g, 87,6mmol, 1,0 đương lượng) và dimetyltetrahydropyrimidon (DMPU, 11,3g, 87,6mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (95,1ml) được khuấy trong thời gian 10 phút cho đến khi quan sát thấy dung dịch trong. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến -80°C và lithi diisopropylamit (dung dịch 28% trong heptan, THF và etylbenzen) (35,2g, 92mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung trong thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ -70°C đến -80°C. Sau khi bổ sung vào xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến -80°C trong thời gian 2 giờ nữa, tiếp theo đông dung dịch chứa este của axit 3-oxo-azetidin-1-carboxylic tert-butyl (16,2g, 94,6mmol, 1,08 đương lượng) trong THF (16,4g) vào trong thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến -80°C. Sau khi đông xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến -80°C trong thời gian 1 giờ.

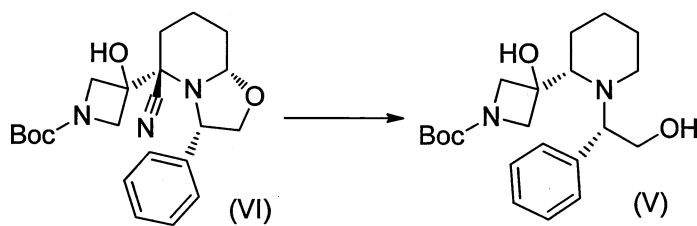
Trong một bình riêng rẽ, dung dịch chứa natri clorua (10,3g), nước đã khử ion (103,0g) và axit axetic (5,29g, 87,6mmol, 1,0 đương lượng) được điều chế và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được đông vào hỗn hợp tôi trong thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn 10°C. Bình chứa hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng THF (26,7g) và nước rửa được kết hợp với hỗn hợp đã được tôi. Sau khi khuấy mạnh trong thời gian 20 phút ở 5°C, dừng khuấy và các lớp được để tách. Pha nước dưới được gạn. Etyl axetat (61,8g) và nước đã khử ion (68,5g) được bổ sung vào lớp hữu cơ. Sau khi khuấy mạnh ở 5°C trong thời

gian 10 phút, dừng khuấy, các lớp được để tách, và pha nước dưới được gạn. Quy trình rửa được lặp lại một lần với nước đã khử ion (68,5g).

Pha hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm (nhiệt độ của áo nằm trong khoảng từ 40°C đến 45°C, áp suất = 200 mbar (20kPa) đến 180 mbar (18kPa)) cho đến khi gom được tổng thể tích khoảng 120ml dịch chưng cất tạo ra dung dịch màu vàng. Chân không được giải phóng và heptan (102,0g) được bổ sung vào trong thời gian 10 phút. Chưng cất trong điều kiện áp suất giảm được tiếp tục (nhiệt độ của áo nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C, áp suất nằm trong khoảng từ 250 mbar (25kPa) đến 110 mbar (11kPa)) bằng cách bổ sung heptan (177g) vào ở tốc độ sao cho thể tích còn lại được giữ ổn định. Sau 10 phút chưng cất, thu được huyền phù đặc dễ khuấy. Chân không được giải phóng và isopropanol (10,2g) được bổ sung trong thời gian 15 phút ở 35°C. Huyền phù này được đun nóng ở 45°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, huyền phù được làm lạnh đến 0°C trong thời gian 2 giờ và được giữ ở 0°C trong thời gian 1 giờ. Huyền phù này được lọc trên bộ lọc thủy tinh. Bình này và bánh lọc được rửa bằng heptan (46,6g) đã được làm mát sơ bộ (khoảng 5°C), và bánh lọc ướt được làm khô qua đêm ở 40°C trong điều kiện áp suất giảm cho đến trọng lượng không đổi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng tinh thể màu be nhạt. Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 91,9% diện tích. Mp. (DSC): pic ngoại suy: 151,80°C. ¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): δ 7,30 - 7,50 (m, 5 H), 4,17 - 4,27 (m, 3 H), 3,94 - 4,01 (m, 2 H), 4,11 - 4,1 (m, 2 H), 4,09 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 3,54 - 3,70 (br, 1 H), 2,85 - 3,03 (br, 1 H), 2,18 - 2,25 (m, 1 H), 2,12 (br, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H), 1,85 - 1,94 (m, 1 H), 1,61 - 1,79 (m, 3 H), 1,41 (s, 9 H). MS (EI): *m/z* = 400,48 ([M+H]⁺, 100%).

Ví dụ 2

Tổng hợp tert-butyl este của axit 3-hydroxy-3-[(S)-1-((S)-2-hydroxy-1-phenylethyl)-piperidin-2-yl]azetidin-1-carboxylic



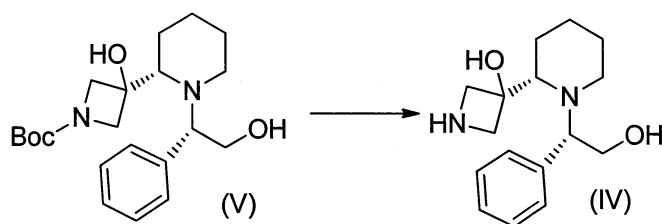
Hỗn hợp gồm tert-butyl este của axit 3-((3*S*, 5*R*, 8*aS*)-5-xyano-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-yl)-3-hydroxy-azetidin-1-carboxylic (12,0g, 30,0mmol, 1,0 đương lượng) và natri xyanobohyđrua (3,18g, 50,6mmol, 1,68 đương lượng) trong EtOH (70ml) được tăng nhiệt độ đến 30°C và được bổ sung từ từ trong vòng hai giờ vào hỗn hợp ấm (70°C) gồm axit axetic (3,63ml, 63,5mmol, 2,1 đương lượng) trong EtOH (20ml). Tiếp đó, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 3 giờ nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 75°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 23°C và được đông từ từ trong vòng 30 phút vào hỗn hợp gồm toluen (100ml) và dung dịch nước NaOH (60g, 10% trọng lượng) và khuấy trong thời gian 15 phút. Bình phản ứng này được rửa bằng hỗn hợp đã được tôi. Các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng toluen (30ml). Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không (200 mbar (20kPa) đến 85 mbar (8,5kPa) ở nhiệt độ của áo nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C) cho đến khi thu được 80ml (70,82g) dung dịch sản phẩm màu vàng. Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 97,6% diện tích.

Nhằm mục đích phân tích, dung dịch sản phẩm được cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay, xử lý bằng EtOH và lại cô hoàn toàn để tạo ra 19,2g sản phẩm ở dạng bột. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp gồm etyl axetat (30ml) và MeOH (15ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên 120g silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat làm chất rửa giải. Các phân đoạn 3 đến 5 trong số 6 phân đoạn, mỗi phân đoạn 100ml, được kết hợp và được cô hoàn toàn trong chân không trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay tạo ra 14,6g bột không màu. Cặn này lại được hòa tan ít nhất trong hỗn hợp gồm heptan/etyl axetat theo tỷ lệ 2:1 (thể tích) và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên 190g silicagel bằng cách sử dụng heptan/etyl axetat theo tỷ lệ 2:1 (thể tích) làm chất rửa giải. Sau lượt chạy đầu 700ml, mười phân đoạn tiếp theo (tổng cộng 800ml) được kết hợp, được làm bay hơi hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay trong

chân không (nhiệt độ của bể 35°C, áp suất ≥ 20 mbar (2kPa)) và cặn được làm khô qua đêm ở 35°C và trong chân không cho đến trọng lượng không đổi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu. Mp. (DSC): pic ngoại suy: 220,9°C (nóng chảy kèm theo phân hủy có tỏa nhiệt). $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ 7,38 - 7,41 (m, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 2 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 4,28 - 4,50 (br, 1 H), 4,19 (dd, 1 H), 4,11 - 4,1 (m, 2 H), 4,09 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,83 (t, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 2,85 (ddd, 1 H), 2,57 (ddd, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 1,68 - 1,75 (m, 1 H), 1,53 - 1,58 (m, 1 H), 1,41 - 1,48 (bs, 9 H), 1,31 - 1,41 (m, 2 H), 1,21 - 1,31 (m, 2 H). MS (EI): $m/z = 377,24$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). EA đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: theo tính toán: C 66,99, H 8,57, N 7,44; theo thử nghiệm C 67,38, H 8,50, N 7,29.

Ví dụ 3

Tổng hợp 3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-3-ol di hydroclorua

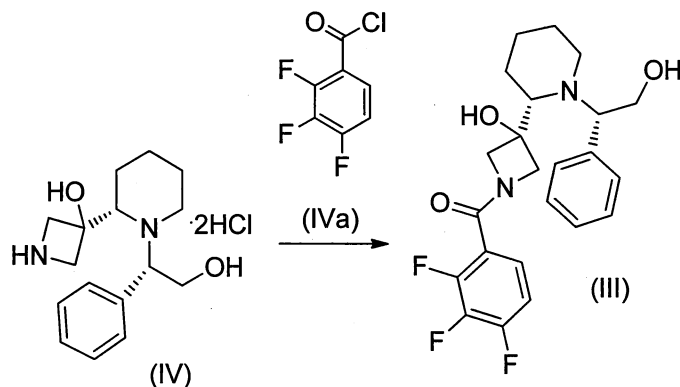


Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 3-hydroxy-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]azetidin-1-carboxylic (69,8g, 29,6mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen được xử lý ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 27°C trong thời gian 12 phút bằng hỗn hợp gồm nước (30,1g) và HCl (37%, 7,22g, 73,3mmol, 2,5 đương lượng) và khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp hai pha thu được được tăng nhiệt độ đến 50°C trong thời gian 30 phút và được giữ khuấy trong thời gian 4 giờ ở 50°C. Sau khi hoàn thành chuyển đổi, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và các pha được cho tách. Pha nước được rửa bằng toluen (36ml) và các pha được cho tách, tạo ra 44,2g dung dịch sản phẩm màu vàng trong nước. Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 96,3% diện tích.

Nhằm mục đích phân tích, dung dịch sản phẩm được cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ của bể 45°C). Cặn dầu màu vàng được hòa tan trong MeOH (190ml) và lại cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay và trong chân không. Cặn được đưa vào ít nhất hỗn hợp gồm MeOH/etyl axetat 1:1 (thể tích) và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (150g) bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm MeOH/etyl axetat 1:1 (thể tích) làm chất rửa giải. Lướt chạy trước 400ml được thực hiện và được gạn và các phân đoạn tiếp theo (1,5 lit) được kết hợp và được cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay trong chân không (nhiệt độ của bể 40°C, áp suất ≥ 20 mbar (2kPa)) tạo ra dầu màu vàng mà được hòa tan trong MeOH (20ml). Dầu được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào etyl axetat (80ml), sau đó sản phẩm kết tủa. Các chất rắn được lọc và rửa bằng etyl axetat (30ml). Làm khô qua đêm ở 30°C trong chân không cho đến trọng lượng không đổi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (22,0g) dưới dạng chất rắn không màu. Mp. (DSC): $T_{\text{bắt đầu}}$ 114,2°C, pic ngoại suy: 123,4°C. ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 – 9,64 (br, 1 H), 8,91 – 9,03 (br, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,62 – 7,56 (m, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 3 H), 6,03 (bs, 1 H), 4,56 - 4,67 (m, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,25 - 4,33 (m, 2 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,18 (dd, 1 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,26 - 3,40 (m, 1 H), 1,67 - 1,86 (m, 4 H), 1,55 - 1,65 (m, 1 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H). MS (EI): m/z = 277 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ bazơ tự do, 100%). EA đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, được chỉnh theo nước (9,2% trọng lượng) và HCl (2,1 đương lượng thay cho 2,0 đương lượng): theo tính toán: C 49,44, H 7,80, N 7,21, O 16,40, Cl 19,15; theo thử nghiệm C 48,76, H 7,48, N 7,36, O 16,44, Cl 19,11.

Ví dụ 4

{3-Hydroxy-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-1-yl}-(2,3,4-triflo-phenyl)-metanon



2,3,4-Triflo-benzoyl clorua:

Axit 2,3,4-triflobenzoic (100g, 568mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong toluen (1000ml) và được xử lý bằng pyridin (0,254ml, 3,15mmol, 0,0055 đương lượng). Huyền phù thu được tăng nhiệt độ đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 70°C, sau đó hỗn hợp này trở thành dung dịch trong màu vàng. Ở nhiệt độ này, oxalyl clorua (94,4g, 729mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung từ từ vào trong thời gian 156 phút. Sau khi bổ sung vào xong, hỗn hợp này được giữ khuấy trong thời gian 10 phút cho đến khi hoàn thành. Toluene (360ml) được loại ra một phần bằng cách chưng cất trong chân không (nhiệt độ áo: 60°C đến 70°C, áp suất: 200 mbar (20kPa) đến 100 mbar (10kPa)). Dung dịch này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tạo ra 636g dung dịch màu vàng và hơi đục mà được bảo quản trong khí quyển N₂ và sử dụng trong bước tiếp theo không cần xử lý thêm. Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 99,2% diện tích.

{3-Hydroxy-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-1-yl}-(2,3,4-triflo-phenyl)-metanon:

Dung dịch nước chứa 3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-3-ol di hydroclorua (43,5g) được xử lý bằng EtOH (24ml) và khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa trikali phosphat (28,8g, 136mmol, 4,7 đương lượng) trong 261ml nước được bổ sung vào hỗn hợp này trong thời gian 14 phút ở nhiệt độ của mẻ nằm trong khoảng từ 10°C đến

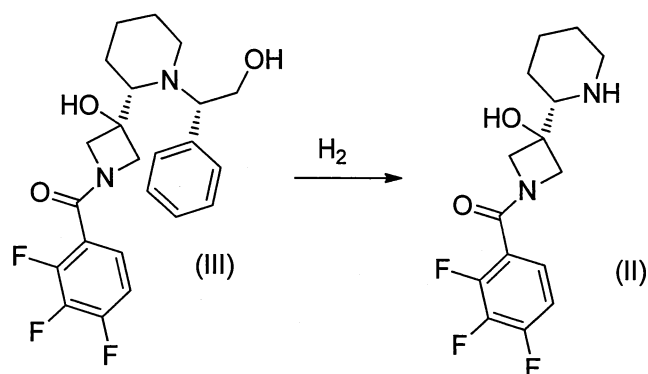
20°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở 15°C (độ pH = 11,9). 34g dung dịch 2,3,4-triflo-benzoyl clorua nêu trên (34,0g, 29,8mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch này qua phễu nhỏ giọt trong 32 phút ở nhiệt độ của bể nằm trong khoảng từ 10°C đến 20°C trong khi khuấy mạnh. Phễu nhỏ giọt được rửa bằng toluen (1,2ml) và hỗn hợp hai pha này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút. Các lớp được để tách, và pha nước được gạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch chứa natri cacbonat (3,36g, 31,5mmol, 1,09 đương lượng) trong nước (42g) và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các lớp được để tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng trong nước natri clorua (30g, 10% trọng lượng). Trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ của bể 50°C, áp suất < 200 mbar (20kPa)), lớp hữu cơ được cô đến thể tích khoảng 30%. Cặn được đưa vào EtOH (23ml) và khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C. Dung dịch được cô lại trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ của bể 50°C, áp suất thấp hơn 200 mbar (20kPa), 17ml dịch chưng cất), tạo ra dầu rất nhớt. Cặn lại được đưa vào EtOH (23ml) và khuấy trong thời gian 10 phút và lại được pha loãng tiếp bằng EtOH (12ml) để đạt được thể tích đích (53ml, 46,06g). Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 85,0% diện tích.

Nhằm mục đích phân tích, dung dịch sản phẩm (90ml) được lọc và cặn lọc này được rửa bằng EtOH (15ml). Trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ của bể 40°C, áp suất < 150 mbar (15kPa)), dung dịch được cô hoàn toàn, và cặn được đưa vào MTBE (40ml), tiếp theo lại cô hoàn toàn, sau đó được đưa vào hỗn hợp gồm etyl axetat (29ml) và heptan (40ml), sau đó được cô hoàn toàn, sau đó lại được đưa vào hỗn hợp gồm MTBE (20ml) và heptan (50ml) và lại cô hoàn toàn cuối cùng tạo ra chất rắn bột (32,5g). Cặn rắn (32,0g) được hòa tan trong etyl axetat (20ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (150g) bằng cách sử dụng etyl axetat làm chất rửa giải. Sau lượt chạy trước 200ml, 6 phân đoạn (800ml) được kết hợp và được cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay (nhiệt độ bể: 40°C, áp suất $\geq$ 20mbar (2kPa) tạo ra 28,0g dầu màu vàng nhạt. Ở nhiệt độ trong phòng, cặn dầu được đưa vào điclorometan (20ml), pha loãng bằng heptan (150ml) và lại cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay, tiếp theo hòa tan cặn trong MTBE (20ml) và lại bằng cách loại bỏ hoàn toàn dung môi

trong thiết bị làm bay hơi kiểu quay tạo ra bột kiểu cao su. Bột này được hòa tan trong toluen (30ml, nhiệt độ trong phòng) và được đông trong thời gian 20 phút được bổ sung nhỏ giọt bằng phễu nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào heptan (400ml), sau đó sản phẩm bắt đầu kết tủa. Phễu nhỏ giọt được rửa bằng toluen (4ml) và huyền phù được giữ khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc bỏ và bình phản ứng và bánh lọc được rửa hai lần bằng dịch lọc và tiếp đó bằng heptan (15ml). Làm khô trong chân không ở 35°C, cho đến khi không thay đổi về trọng lượng, tạo ra 17,88g chất rắn không màu. Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 97,0% diện tích, các dung môi còn lại: toluen (1,2% trọng lượng) và heptan (2,3% trọng lượng). nhiệt độ nóng chảy (nhìn bên ngoài): $T_{\text{bắt đầu}}$: 55°C đến 73°C (nóng chảy kèm theo phân hủy có tỏa nhiệt). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 120°C): δ 7,41 – 7,47 (m, 2 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 5,21 (bs, 1 H), 4,35 (bd, 1 H), 4,22 (bs, 1 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,91 - 4,01 (m, 1 H), 3,74 - 3,90 (m, 4 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,75 - 2,84 (m, 1 H), 2,49 - 2,59 (m, 1 H), 1,68 – 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,23 - 1,50 (m, 3 H), 1,09 - 1,22 (m, 1 H). MS (EI): m/z = 435 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). EA đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, đã được hiệu chỉnh cho toluen còn lại (1,2% trọng lượng) và heptan (2,3% trọng lượng): theo tính toán: C 64,38, H 6,07, F 12,66, N 6,22; theo thử nghiệm C 64,01, H 6,04, F 12,63, N 6,35.

Ví dụ 5

Tổng hợp ((*S*)-3-hydroxy-3-piperidin-2-yl-azetidin-1-yl)-(2,3,4-triflu-phenyl)-metanon hydroclorua

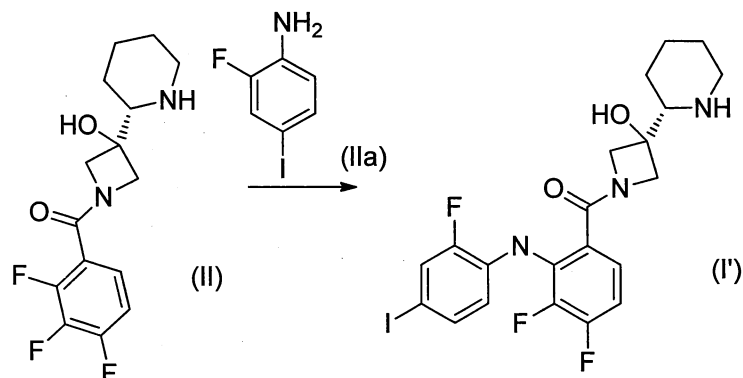


Bình hấp tiệt trùng thủy tinh loại dung tích 185ml trong khí quyển argon được nạp Pd/C (3,37g, 1,3mmol, 0,04 đương lượng, 60,2% thể tích nước, 10% thể tích Pd trên C), nước (0,22g) và dung dịch chứa {3-hydroxy-3-[(S)-1-((S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-1-yl}-(2,3,4-trifluorophenyl)-metanon trong EtOH (53ml, 46g, 29mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp này được xử lý bằng EtOH (13ml), axit axetic (4,15ml, 72mmol, 2,5 đương lượng) và bằng dung dịch nước axit clohydric (2,5ml, 37% trọng lượng, 30mmol, 1,0 đương lượng). Bình hấp tiệt trùng được làm trơ, được gây áp suất 2 bar (200kPa) H₂, và phản ứng được thực hiện ở áp suất 2 bar (200kPa) H₂ ở 25°C trong thời gian 12 giờ. Áp suất được xả khỏi bình hấp tiệt trùng, và huyền phù được xử lý bằng MeOH (25ml) và được giữ khuấy trong thời gian 30 phút và lọc trong khí quyển bảo vệ là argon trên giấy lọc. Bình hấp tiệt trùng và cặn lọc này được rửa bằng MeOH (4ml). Các dịch lọc kết hợp này được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm đến 20 phần trăm đến 30 phần trăm thể tích ban đầu. Cặn được xử lý bằng isopropanol (38,5ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C, khuấy trong thời gian 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C, và xử lý bằng nước (0,58g) và bằng dung dịch nước axit clohydric (2,5ml, 37% trọng lượng, 30mmol, 1,0 đương lượng). Huyền phù thu được cô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 35°C cho đến khi đạt được thể tích khoảng 22ml, và MTBE (31ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 35°C. Huyền phù cuối cùng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 10°C, khuấy trong thời gian 1 giờ, và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng MTBE lạnh (12ml) và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 35°C cho đến khi khối lượng không thay đổi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,08g) ở dạng chất rắn không màu. Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 99,6% diện tích. Mp. (DSC): T_{bắt đầu}: 246,3°C, pic ngoại suy: 248,8°C (nóng chảy kèm theo phân hủy có tỏa nhiệt). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆, 120°C): δ 8,59 (bs, 2 H), 7,14 - 7,48 (m, 2 H), 6,54 (bs, 1 H), 4,39 (dd, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,27 - 3,35 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 1,40 - 1,64 (m, 2 H). MS (EI): *m/z* = 315 ([M+H]⁺ của bazơ tự do, 100%). EA đối với C₁₅H₁₇F₃N₂O₂ x HCl: theo tính toán:

C 51,36, H 5,17, N 7,99, F 16,25; theo thử nghiệm C 51,19, H 4,89, N 7,91, F 16,06.

Ví dụ 6

Tổng hợp [3,4-điflo-2-(2-flo-4-iôđo-phenylamino)-phenyl]-((*S*)-3-hydroxy-3-piperidin-2-yl)-azetidin-1-yl)-metanon



Dung dịch chứa LiHMDS trong THF (149g, 20,7% trọng lượng, 184mmol, 4,3 đương lượng) được đông vào dung dịch chứa ((*S*)-3-hydroxy-3-piperidin-2-yl)-azetidin-1-yl)-(2,3,4-triflo-phenyl)-metanon hydroclorua (15,0g, 42,8mmol, 1,0 đương lượng) và 2-flo-4-iôđo-anilin (11,1g, 47mmol, 1,1 đương lượng) trong THF (90ml), trong thời gian 88 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C. Tiếp tục khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành chuyển đổi, hỗn hợp này được đông vào hỗn hợp gồm axit sulfuric (12,0g, 96% trọng lượng, 118mmol, 2,75 đương lượng) trong nước (75ml) trong thời gian 25 phút và được giữ khuấy trong thời gian 1 giờ. Các lớp được để tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp gồm nước (60ml) và toluen (96ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không đến thể tích khoảng 150ml. Toluene (250ml) được bổ sung vào và THF còn lại được loại bỏ bằng cách chưng cất ở nhiệt độ của áo 55°C và ở áp suất 84 mbar (8,4kPa) trong khi giữ thể tích của mẻ này không đổi bằng cách đông liên tục toluen (400ml) vào, khiến sản phẩm kết tủa chậm. Sau đó, nhiệt độ của mẻ này được giảm đến 10°C trong thời gian 2 giờ, và huyền phù này được giữ khuấy qua đêm ở 10°C. Sản phẩm được lọc ra, và bánh lọc được rửa bằng toluen lạnh (150ml). Làm khô qua đêm trong chân không ở 35°C cho đến khi khối lượng không thay đổi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (20,66g) ở dạng sản phẩm không

màu. Độ tinh khiết theo sắc ký lỏng cao áp: 99,7% diện tích. M.p (DSC): $T_{\text{bắt đầu}}$: 166,7°C, pic ngoại suy: 168,2°C (91,5 J/g). ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8,28 - 8,48 (br, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,32 (ddd, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 6,75 - 6,86 (br, 1 H), 6,60 (ddd, 1 H), 4,10 (d, 2 H), 4,05 - 4,20 (br, 1 H), 3,93 - 4,04 (br, 1 H), 3,09 (d, 1 H), 2,70 (d, 1 H), 2,56 - 2,67 (br, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H), 1,07 - 1,24 (m, 1 H). MS (EI): $m/z = 532$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). EA đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: theo tính toán: C 47,47, H 3,98, N 7,91, F 10,73; theo thử nghiệm C 47,68, H 4,00, N 7,66, F 10,80.

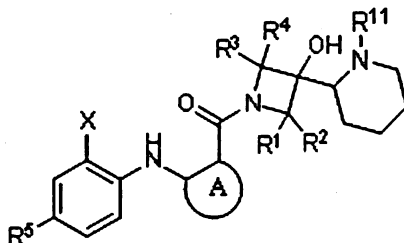
Các phương án khác

Phần mô tả trên đây đã được bộc lộ một cách chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ, nhằm mục đích làm rõ và hiểu. Sáng chế đã được bộc lộ có viện dẫn đến các phương án và các kỹ thuật cụ thể khác nhau và các phương án và các kỹ thuật được ưu tiên. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng được rằng nhiều biến đổi và cải biến có thể được tạo ra trong khi vẫn nằm trong phạm vi và ý tưởng của sáng chế. Đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, hiển nhiên là các thay đổi và các cải biến có thể được thực hiện trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Do đó, cần phải hiểu rằng phần mô tả trên đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Do đó, phạm vi của sáng chế cần được xác định không viện dẫn đến phần mô tả trên đây mà thay vào đó cần được xác định dựa vào các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đơn, cùng với phạm vi đầy đủ của các phương án tương đương với các yêu cầu bảo hộ này theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



I

trong đó:

A là arylen hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn từ R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 , mỗi gốc độc lập được chọn từ hydro, halo, (C_1-C_8) alkyl, halo (C_1-C_8) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, và halo (C_1-C_6) alkoxy;

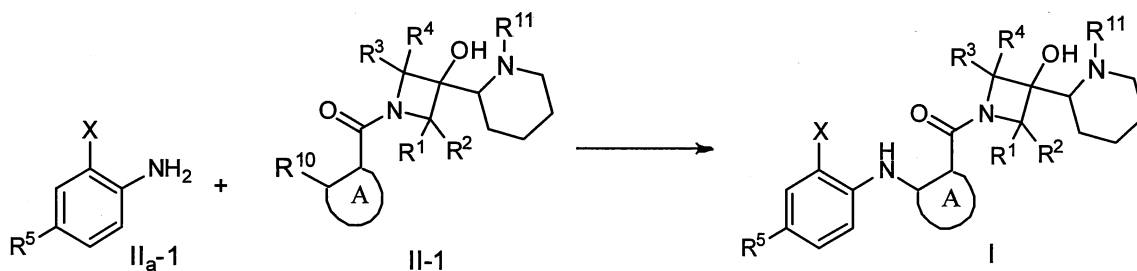
X là alkyl, halo, halo (C_1-C_8) alkyl, hoặc halo (C_1-C_6) alkoxy;

R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập là hydro, (C_1-C_8) alkyl, hoặc halo (C_1-C_8) alkyl;

R^5 là hydro, halo, hoặc (C_1-C_8) alkyl;

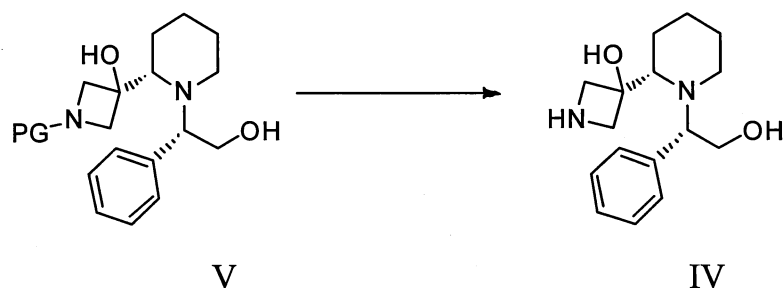
bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức (II_a-1) trong đó X và R^5 là như nêu trên tiếp xúc với hợp chất có công thức (II-1) trong đó R^{10} là F, Br, Cl, I, hoặc $-OSO_2CF_3$ và R^{11} là H hoặc nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức (I):

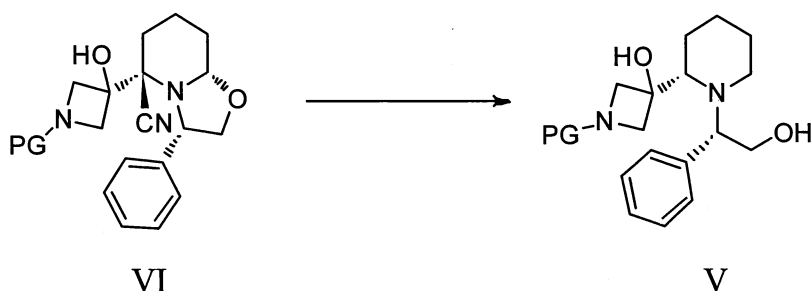


2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này là quy trình để tạo ra hợp chất có công thức (I'), bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II_a) tiếp xúc với hợp chất có công thức (II):

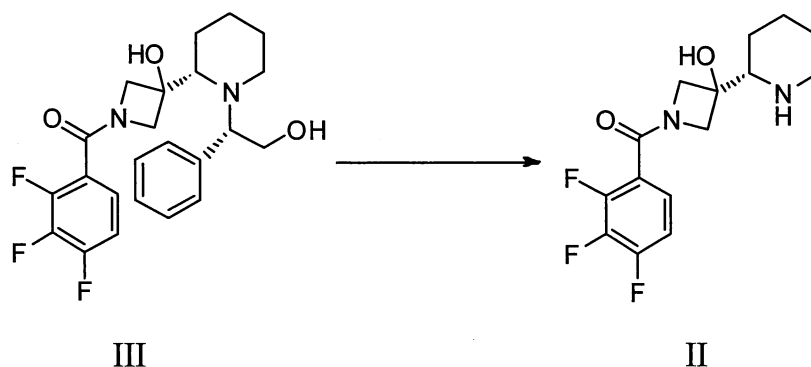
6. Quy trình theo điểm 5, trong đó hợp chất có công thức (IV) được tạo ra bằng cách khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức (V), trong đó PG là nhóm bảo vệ amino, để tạo ra hợp chất có công thức (IV):



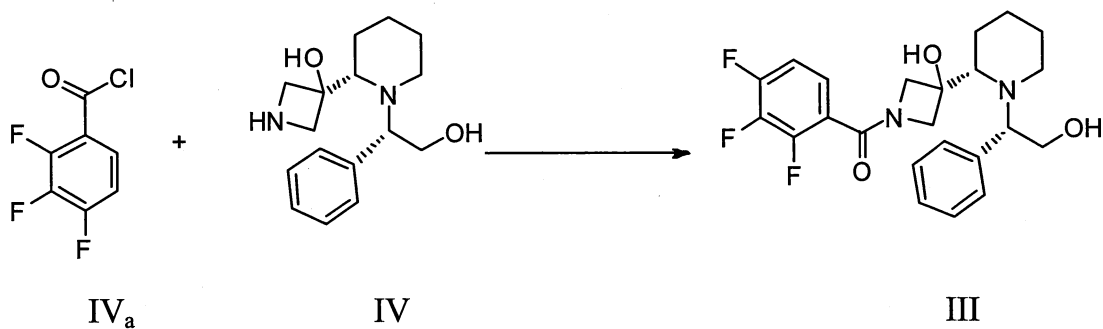
7. Quy trình theo điểm 6, trong đó hợp chất có công thức V được tạo ra bằng cách khử hợp chất có công thức (VI) bằng chất khử được chọn từ nhóm bao gồm các bohydrua để tạo ra hợp chất có công thức (V):



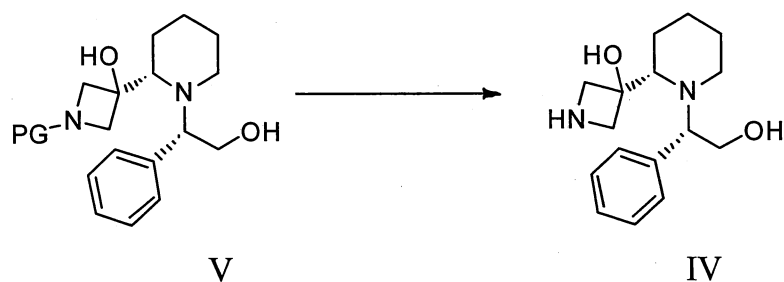
8. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức (II), trong đó quy trình này bao gồm bước khử bảo vệ hợp chất có công thức (III):



9. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức (III), bao gồm bước cho hợp chất có công thức (IV_a) tiếp xúc với hợp chất có công thức (IV):

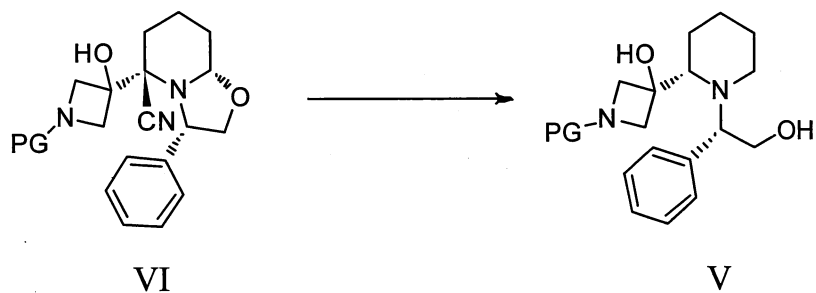


10. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức (IV), bao gồm khử bảo vệ hợp chất có công thức (V):

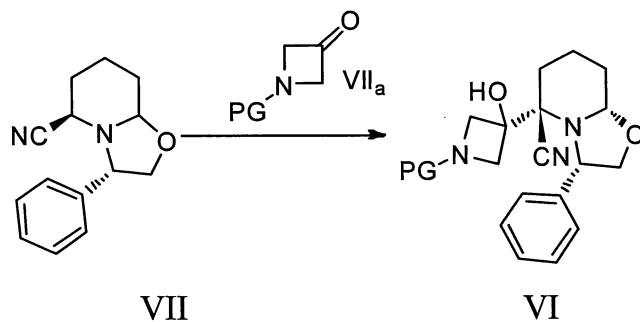


trong đó PG là nhóm bảo vệ amino.

11. Quy trình tạo ra hợp chất có công thức (V) trong đó PG là nhóm bảo vệ amino, trong đó quy trình này bao gồm bước khử hợp chất có công thức (VI):



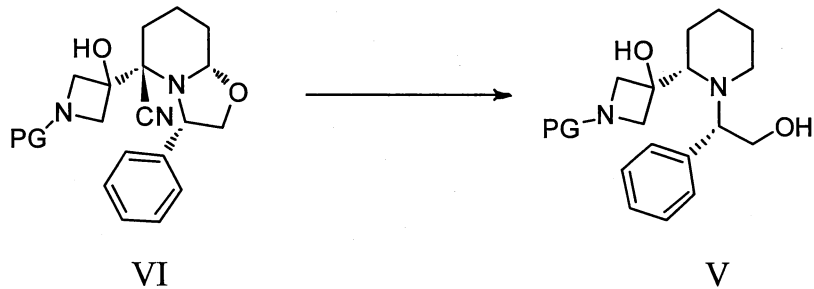
12. Quy trình điều chế hợp chất bao gồm (i) bước cho hợp chất có công thức (VII) phản ứng với hợp chất có công thức VII_a:



trong đó PG là nhóm bảo vệ amino.

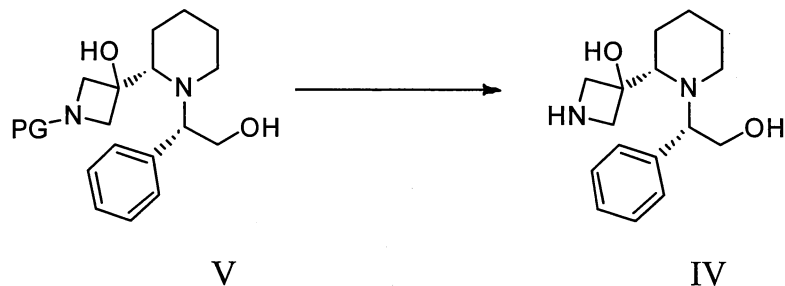
13. Quy trình theo điểm 12 còn bao gồm bước:

(ii) khử hợp chất có công thức (VI) bằng chất khử được chọn từ nhóm bao gồm các bohydrua để tạo ra hợp chất có công thức (V):



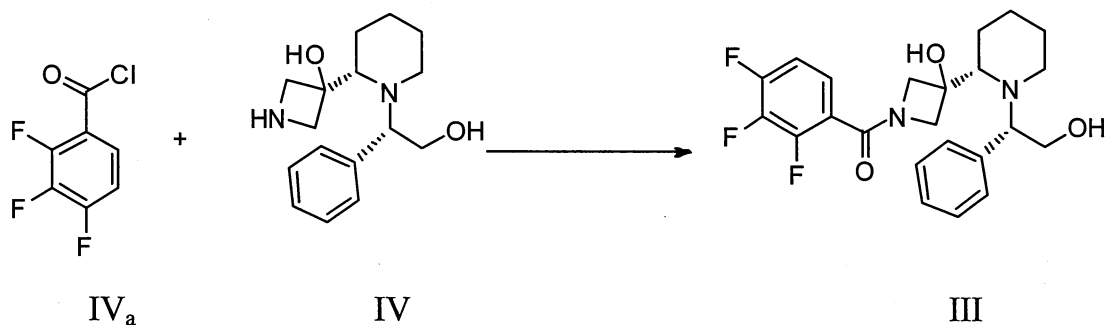
14. Quy trình theo điểm 13 còn bao gồm bước:

(iii) khử bảo vệ nhân azetidinyl của hợp chất có công thức (V) để tạo ra hợp chất có công thức (IV):



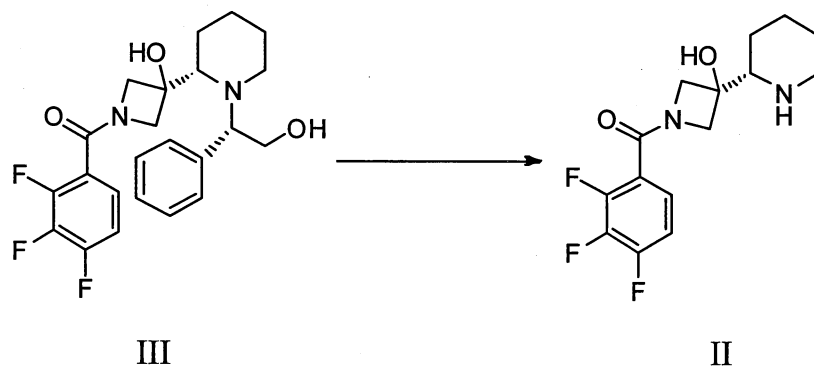
15. Quy trình theo điểm 14 còn bao gồm bước:

(iv) cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với hợp chất có công thức (IV_a) để tạo ra hợp chất có công thức (III):



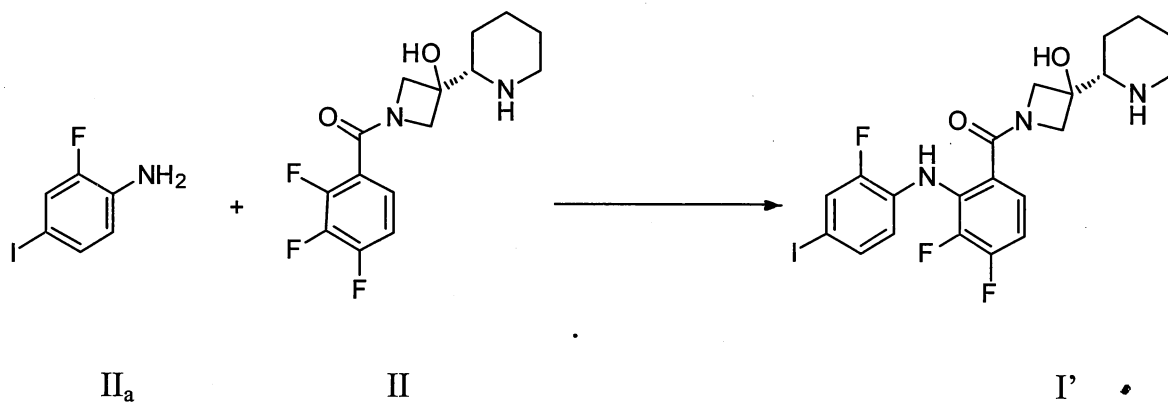
16. Quy trình theo điểm 15 còn bao gồm bước:

(v) hydro hoá hợp chất có công thức (III) để tạo ra hợp chất có công thức (II):

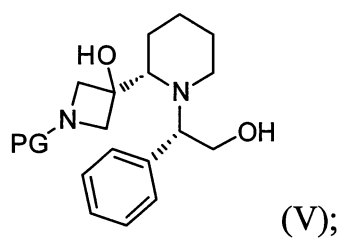
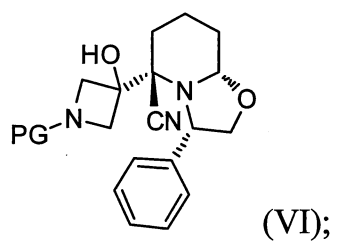


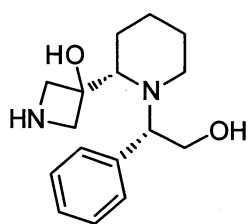
17. Quy trình theo điểm 16 còn bao gồm bước:

(vi) cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (II_a) để tạo ra hợp chất có công thức (I'):

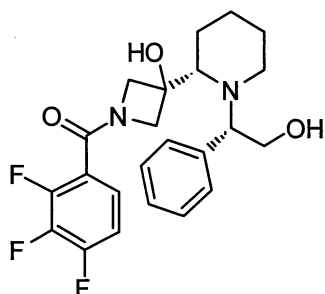


18. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

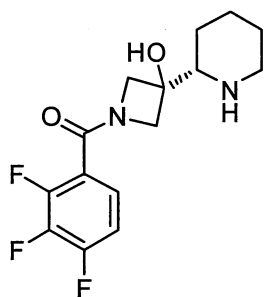




(IV);



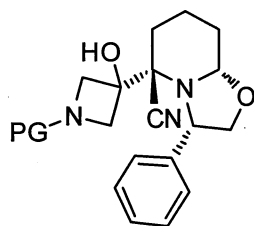
(III); hoặc



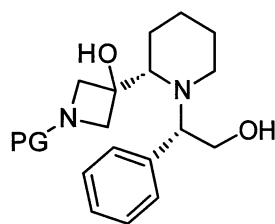
(II);

trong đó PG là C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_3 - C_6 xycloalkyloxycarbonyl, phenyloxycarbonyl, hoặc nhóm toluensulfonyl.

19. Hợp chất có công thức:



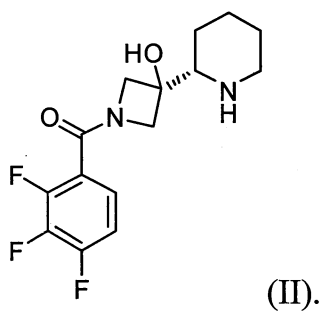
(VI); hoặc



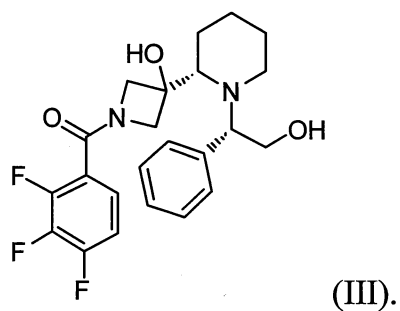
(V);

và trong đó PG được chọn từ nhóm bao gồm tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), *p*-toluensulfonyl (Ts), và florenylmetyloxycarbonyl (FMoc).

20. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất này có công thức:



21. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất này có công thức:



22. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất này có công thức:

