



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0024903

(51)⁷ C07F 5/02; C07F 5/04

(13) B

(21) 1-2012-02450

(22) 24/03/2005

(62) 1-2006-01772

(86) PCT/US2005/009774 24/03/2005

(87) WO2005/097809 20/10/2005

(30) 60/557,535 30/03/2004 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/04/2007 229A

(73) Millennium Pharmaceuticals, Inc. (US)

40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, United States of America

(72) PICKERSGILL, I., Fraser (US); BISHOP, John (US); KOELLNER, Christoph (DE);
GOMEZ, Jean-Marc (FR); GEISER, Achim (DE); HETT, Robert (DE);
AMMOSCATO, Vince (CA); MUNK, Stephen (US); LO, Young (US); CHUI, Fang-
Ting (US); KULKARNI, Vithalanand, R. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT AXIT VÀ ESTE CỦA AXIT
BORONIC

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp hợp chất axit và este của axit boronic. Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp cải tiến để sản xuất ở quy mô lớn hợp chất axit và este của axit boronic, bao gồm chất ức chế phân hủy protein là axit boronic peptit bortezomib.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp các hợp chất axit và este của axit boronic. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp ở quy mô lớn để sản xuất chế phẩm chứa các hợp chất axit và este của axit boronic bằng cách sắp xếp lại phức boron“at” được thúc đẩy bằng axit Lewis.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất este và axit boronic thể hiện rất nhiều hoạt tính sinh học được dụng. Shenvi và các đồng tác giả, patent Mỹ số 4,499,082 (1985), bộc lộ rằng các axit boronic peptit là chất ức chế của một số enzym phân giải protein. Kettner và Shenvi, patent Mỹ số 5,187,157 (1993), patent Mỹ số 5,242,904 (1993), và patent Mỹ số 5,250,720 (1993), mô tả nhóm các axit boronic peptit có tác dụng ức chế các proteaza tương tự trypsin. Kleeman và các đồng tác giả, patent Mỹ số 5,169,841 (1992), bộc lộ về axit boronic peptit được cải biến có đầu N tận cùng có tác dụng ức chế hoạt động của renin. Kinder và các đồng tác giả, patent Mỹ số 5,106,948 (1992), bộc lộ rằng các hợp chất axit boronic tripeptit nhất định có tác dụng ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư.

Gần đây, các hợp chất axit và este của axit boronic được bộc lộ có khả năng làm chất ức chế proteasom, một proteaza đa xúc tác có thể đáp ứng với phần lớn lượng protein nội bào. Ciechanover, Cell, 79: 13-21 (1994), bộc lộ rằng proteasom là thành phần phân giải protein của quy trình phân giải protein thông qua ubiquitin, trong đó protein là đích đối với sự phân hủy bằng cách kết hợp vào nhiều phân tử ubiquitin. Ciechanover cũng bộc lộ rằng quy trình proteasom thông qua ubiquitin đóng vai trò chủ chốt trong rất nhiều quá trình sinh lý quan trọng.

Adams và các đồng tác giả, patent Mỹ số 5,780,454 (1998), patent Mỹ số 6,066,730 (2000), patent Mỹ số 6,083,903 (2000), patent Mỹ số 6,297,217 (2001), patent Mỹ số 6,548,668, và Patent Mỹ số 6,617,317 (2003), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, bộc lộ các hợp chất axit và este của axit boronic peptit hữu dụng làm chất ức chế proteasom. Tài liệu này cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất axit và este

của axit boronic để làm giảm tỷ lệ phân hủy protein trong cơ, làm giảm hoạt tính của NF- κ B trong tế bào, làm giảm tỷ lệ phân hủy của protein p53 trong tế bào, ức chế sự phân hủy cyclin trong tế bào, ức chế sự phát triển của tế bào ung thư, ức chế sự biểu hiện của kháng nguyên trong tế bào, ức chế sự bám dính của tế bào phụ thuộc NF- κ B, và ức chế sự sao chép HTV.

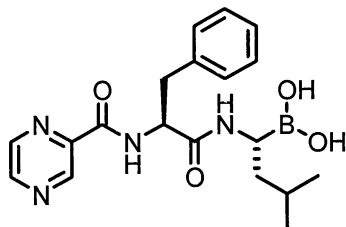
Albanell và Adams, *Drugs of the Future* 27: 1079-1092 (2002), bộc lộ rằng một chất ức chế proteasom là axit boronic peptit như vậy, bortezomib (axit N-2-pyrazincarbonyl-L-phenylalanin-L-leucinboronic), thể hiện hoạt tính kháng u đáng kể trong mô hình ghép ngoại lai u ở người và đang được đánh giá lâm sàng. Richardson và các đồng tác giả, *New Engl. J. Med*, 348:2609 (2003), thông báo các kết quả của nghiên cứu pha 2 của bortezomib, chỉ ra tác dụng của nó trong việc điều trị bệnh đa u tủy tái phát và khó chữa.

Các nghiên cứu về chất ức chế proteaza là axit boronic đã đạt được những tiến bộ lớn bởi sự phát triển của ngành hoá học để điều chế các hợp chất axit boronic được tạo chức năng, cụ thể là axit alpha-halo- và alpha-amin boronic. Matteson và Majumdar, *J. Am. Chem. Soc*, 102:7590 (1980), bộc lộ phương pháp điều chế este alpha-clo boronic bằng cách tạo đồng đẳng este boronic, và Matteson và Ray, *J. Am. Chem. Soc*, 102:7591 (1980) thông báo về các đối chứng không đối xứng của các phản ứng tạo đồng đẳng có thể đạt được bằng cách sử dụng este pinandiol boronic. Các chế phẩm chứa axit alpha-aminboronic và các hợp chất este từ este alpha-cloboronic tương ứng cũng được thông báo (Matteson và các đồng tác giả, *J. Am. Chem. Soc*, 103:5241 (1981); Shenvi, patent Mỹ số 4,537,773 (1985)).

Matteson và Sadhu, patent Mỹ số 4.525.309 (1985), mô tả quy trình tạo đồng đẳng cải tiến của este boronic bằng cách sắp xếp lại phức boron“at” trung gian với sự có mặt của chất xúc tác axit Lewis. Axit Lewis được thông báo là thúc đẩy phản ứng sắp xếp lại và làm giảm sự epime hoá ở nguyên tử alpha-carbon. Tuy nhiên, sự loại nước nghiêm ngặt và kiểm soát cẩn thận hệ số tỷ lệ lượng axit Lewis là cần thiết để tối ưu các kết quả. Các đặc điểm này làm cho phản ứng khó thực hiện thành công trong phạm vi sản xuất, và hạn chế hiệu lực dược lý của các hợp chất axit và este của axit boronic quan trọng, như bortezomib. Vì vậy, trong lĩnh vực này vẫn có nhu cầu về các phương pháp cải tiến để sản xuất ở quy mô lớn các hợp chất axit và este của axit boronic.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

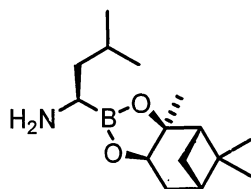
Mục đích của sáng chế là nhằm khắc phục những hạn chế và đáp ứng những nhu cầu nêu trên. Sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp để sản xuất ở quy mô lớn các hợp chất axit và este của axit boronic. Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp quy mô lớn để tạo ra hợp chất có công thức (XIV):



(XIV)

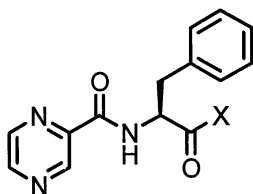
hoặc anhydrit của axit boronic của nó, quy trình này bao gồm các bước:

(e') kết hợp muối cộng axit của hợp chất có công thức (XVIII):



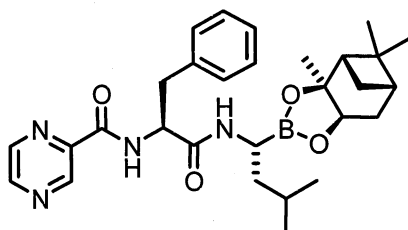
(XVIII)

với hợp chất có công thức (XIXa):



(XIXa)

trong đó gốc $-C(O)X$ là O-(N-hydroxysuccinimit)este, để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII):



(XXIII);

Và (f) loại nhóm bảo vệ của gốc axit boronic để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) hoặc anhydrit của axit boronic của nó.

Các quy trình này tăng hiệu suất và độ tinh khiết, tăng lượng chất phản ứng, và dễ hơn so với các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Đáng chú ý, quy trình theo sáng chế thích hợp cho quy trình sản xuất theo mẻ ở quy mô lớn nhiều kilogam mà bị hạn chế bởi kích thước của khả năng sản xuất có thể. Các quy trình theo sáng chế là đặc biệt có lợi cho sự tổng hợp các hợp chất axit và este của axit boronic không đối xứng, bao gồm các hợp chất axit và este alpha-amin boronic. Bất kể phạm vi sản xuất, sản phẩm mong muốn được sản xuất với độ tinh khiết hoá học lập thể và hoá học rất cao

Mô tả chi tiết sáng chế

Tài liệu patent và các tài liệu chuyên ngành trong lĩnh vực khoa học được đề cập đến bộc lộ các kiến thức thông thường đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Trừ phi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong sáng chế này có ý nghĩa thông thường như các chuyên gia trong lĩnh vực này thường hiểu. Mặc dù có thể sử dụng các phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các nguyên liệu và phương pháp mà sáng chế đề cập, trong thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong tài liệu này vẫn ưu tiên. Các patent được cấp, đơn, và các tài liệu tham khảo được đưa vào đây bằng cách viện dẫn với nội dung tương tự mà mỗi tài liệu chỉ dẫn cụ thể và riêng biệt được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp không đồng nhất, bản mô tả, bao gồm định nghĩa, sẽ được hướng dẫn. Ngoài ra, các nguyên liệu, phương pháp, và ví dụ chỉ mang tính minh họa và không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng trong tài liệu này nghĩa là, gần đúng, trong phạm vi, xấp xỉ, hoặc gần. Khi sử dụng thuật ngữ "khoảng" cùng với một khoảng số, nó được thay đổi trong khoảng này mở rộng biên trên và dưới trị số được đặt trước đó. Thông thường, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng trong tài liệu này để làm thay đổi trị số trên hoặc dưới trị số được nêu với khoảng biến thiên là 10%.

Thuật ngữ "bao gồm" được sử dụng trong đây có nghĩa là "bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở".

Thuật ngữ "béo", như được sử dụng ở đây, để chỉ hydrocarbon có từ 1 đến 12 nguyên tử carbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc vòng bão hoà hoàn toàn hoặc chứa một hoặc nhiều đơn vị chưa bão hoà, nhưng không phải là thơm. Ví dụ, các

nhóm béo thích hợp bao gồm các nhóm alkyl alkenyl, alkynyl mạch thẳng mạch nhánh hoặc vòng, được thế hoặc không thế, và nhóm lai của nó, như (xycloalkyl)alkyl, (xycloalkenyl) alkyl hoặc (xycloalkyl)alkenyl. Theo các phương án khác nhau, nhóm béo có từ 1 đến 12, từ 1 đến 8, từ 1 đến 6, hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử carbon.

Thuật ngữ "alkyl", "alkenyl", và "alkynyl", được dùng riêng rẽ hoặc là một phần của một gốc lớn, để chỉ nhóm béo mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử carbon, tùy ý được thế bởi một, hai hoặc ba nhóm thế. Theo mục đích của sáng chế, thuật ngữ "alkyl" được sử dụng khi nguyên tử carbon gắn nhóm béo với phần còn lại của phân tử là nguyên tử carbon bão hoà. Tuy nhiên, nhóm alkyl có thể không bão hoà ở các nguyên tử carbon khác. Vì vậy, các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, alyl, propargyl, butyl, pentyl và hexyl.

Đối với mục đích của sáng chế, thuật ngữ "alkenyl" được sử dụng khi nguyên tử carbon gắn nhóm béo với phần còn lại của phân tử tạo thành một phần của liên kết đôi carbon-carbon. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 1-pentenyl và 1-hexenyl. Theo mục đích của sáng chế, thuật ngữ "alkynyl" được sử dụng khi nguyên tử carbon gắn nhóm béo với phần còn lại của phân tử tạo một phần của liên kết ba carbon-carbon. Các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, 1-pentynyl và 1-hexynyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl", "vòng carbon", "carboxyclyl", "carboxyclo", hoặc "carboxycyclic", được sử dụng riêng rẽ hoặc là một phần của gốc lớn hơn, để chỉ hệ vòng béo bão hoà hoặc không bão hoà một phần có 3 đến 14 cạnh, trong đó hệ vòng béo tùy ý được thế. Các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, xyclooctyl, xyclooctenyl và xyclooctadienyl. Theo một số phương án, xycloalkyl có 3-6 nguyên tử carbon. Thuật ngữ "xycloalkyl", "vòng carbon", "carboxyclyl", "carboxyclo", hoặc "carboxycyclic" cũng bao gồm các vòng béo ngưng tụ thành một hoặc nhiều nhân thơm hoặc không thơm, như decahydronaphtyl hoặc tetrahydronaphtyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn vào là nằm trên vòng béo.

Thuật ngữ "haloalkyl", "haloalkenyl" và "haloalkoxy" để chỉ nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkoxy, như trường hợp này có thể, được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" nghĩa là F, Cl, Br,

hoặc I. Trừ phi có hướng dẫn cụ thể khác, thuật ngữ "alkyl", "alkenyl", và "alkoxy" bao gồm các nhóm haloalkyl, haloalkenyl và haloalkoxy, bao gồm, cụ thể, các nhóm này có 1 đến 5 nguyên tử flo.

Thuật ngữ "aryl" và "ar-", dùng riêng rẽ hoặc là một phần của gốc lớn hơn, ví dụ, "aralkyl", "aralkoxy", hoặc "aryloxyalkyl", để chỉ gốc thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử carbon chứa một đến ba nhân thơm, tùy ý được thể. Tốt hơn là, nhóm aryl là nhóm aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, và anthraxenyl. Thuật ngữ "aryl", như sử dụng trong đây, cũng bao gồm các nhóm trong đó một nhân thơm được ngưng tụ thành một hoặc nhiều nhân không thơm, như indanyl, phenantridinyl, hoặc tetrahydronaphtyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn vào là nằm trên nhân thơm. Thuật ngữ "aryl" có thể được sử dụng thay thế cho thuật ngữ "nhân aryl".

Nhóm "aralkyl" hoặc "arylalkyl" bao gồm một nhóm aryl liên kết cộng trị với nhóm alkyl, cả hai độc lập tùy ý được thể. Tốt hơn là, nhóm aralkyl là C₆₋₁₀aryl (C₁₋₆)alkyl, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, phenetyl, và naphtylmetyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" và "heteroar-", sử dụng riêng rẽ hoặc là một phần của gốc lớn hơn, ví dụ, heteroaralkyl, hoặc "heteroaralkoxy", để chỉ các nhóm có 5 đến 14 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là 5, 6, 9, hoặc 10 nguyên tử trong vòng; có 6, 10, hoặc 14 electron ở chung trong hệ vòng; và có ngoài nguyên tử carbon, từ một đến bốn dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thienyl, furanyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, xinolyl, phtalazinyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, pteridinyl, cacbazolyl, acridinyl và phenazinyl. Thuật ngữ "heteroaryl" và "heteroar-", như được sử dụng trong đây, cũng bao gồm các nhóm trong đó nhân dị vòng thơm được ngưng tụ thành một hoặc nhiều nhân không thơm, trong đó gốc hoặc điểm gắn vào là nằm trên nhân dị vòng thơm. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. Thuật ngữ "heteroaryl" có thể được sử dụng thay thế cho thuật ngữ "nhân dị vòng thơm" hoặc thuật ngữ "dị vòng thơm", thuật ngữ bất kỳ trong số những thuật ngữ này là gồm các

vòng tùy ý được thế. Thuật ngữ "heteroaralkyl" để chỉ nhóm alkyl được thế bởi dị vòng thơm, trong đó các phần alkyl và dị vòng thơm độc lập tùy ý được thế.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "dị vòng", "nhóm dị vòng", hoặc "gốc dị vòng" để chỉ vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc gốc dị vòng hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh bên, các gốc này hoặc bão hoà hoặc không bão hoà một phần, và ngoài nguyên tử carbon, có một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxit hoá và nguyên tử nitơ tùy ý được tạo bazơ bậc bốn. Nhân dị vòng có thể gắn với nhóm đối xứng của nó tại nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử carbon bất kỳ tạo thành cấu trúc ổn định, và nguyên tử trong vòng bất kỳ tùy ý có thể được thế. Ví dụ về các gốc dị vòng bão hoà hoặc không bão hoà một phần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, và morpholinyl. Thuật ngữ "dị vòng", "nhóm dị vòng", và "gốc dị vòng", như sử dụng trong đây, cũng bao gồm các nhóm trong đó vòng chứa nguyên tử khác loại không thơm được ngưng tụ thành một hoặc nhiều nhân thơm hoặc không thơm, như indolinyl, chromanyl, phenantridinyl, hoặc tetrahydroquinolinyl, trong đó gốc hoặc vị trí gắn là nằm trên vòng chứa nguyên tử khác loại không thơm. Thuật ngữ "dị vòng thơm alkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bởi heterocyclyl, trong đó phần alkyl và heterocyclyl độc lập tùy ý được thế.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "không bão hoà một phần" để chỉ gốc vòng bao gồm ít nhất một liên kết đôi hoặc ba giữa các nguyên tử của vòng. Thuật ngữ "không bão hoà một phần" để chỉ vòng hoàn chỉnh có một hoặc nhiều vị trí không bão hoà, nhưng không nhằm chỉ các gốc aryl hoặc heteroaryl, như trong tài liệu này định nghĩa.

Thuật ngữ "thế", như sử dụng trong đây, có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro của gốc chỉ định được thay thế, với điều kiện là sự thay thế này tạo ra hợp chất ổn định hoặc có hiệu lực hoá học. Hợp chất ổn định hoặc có hiệu lực hoá học là một chất trong đó cấu trúc hoá học về căn bản không thay đổi khi được bảo quản ở nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn, không có hơi ẩm hoặc trong các điều kiện cho các phản ứng hoá học, trong ít nhất một tuần, hoặc hợp chất này duy trì sự nguyên vẹn của nó đủ lâu để

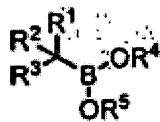
hữu dụng cho quy trình theo sáng chế. Cụm từ "một hoặc nhiều nhóm thế", như sử dụng trong đây, để chỉ một số nhóm thế tương đương từ một đến số lớn nhất của nhóm thế có thể tính trên số vị trí liên kết có thể, được đề xuất là đáp ứng các điều kiện trên về sự ổn định và khả năng hoá học.

Nhóm aryl (bao gồm gốc aryl trong aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl và các nhóm tương tự) hoặc heteroaryl (bao gồm gốc heteroaryl trong heteroaralkyl và heteroarylalkoxy và các nhóm tương tự) có thể chứa một hoặc nhiều nhóm thế. Ví dụ thích hợp về các nhóm thế trên nguyên tử carbon chưa bão hoà của nhóm aryl hoặc heteroaryl bao gồm -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^0$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^0$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^*-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$, và $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$. Độc lập, mỗi R^+ được chọn từ nhóm bao gồm R^* , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, và $-\text{SO}_2\text{R}^*$, hoặc hai gốc R^+ trên cùng nguyên tử nitro, gắn vào nguyên tử nitro, tạo vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 8 cạnh, ngoài nguyên tử nitro, có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O, và S. Mỗi R^* độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl được thế tùy ý. Mỗi R^0 độc lập là nhóm béo hoặc aryl tùy ý được thế.

Nhóm béo cũng có thể được thế với một hoặc nhiều các nhóm thế. Ví dụ thích hợp về các nhóm thế trên carbon bão hoà của nhóm béo hoặc của nhân dị vòng không thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm nêu trên đối với carbon không bão hoà của nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Các nhà sáng chế đã phát hiện rằng có thể tránh được các đòi hỏi về thiết bị khô hoàn toàn, dung môi, dung môi, và chất phản ứng đặc trưng của các quy trình đã được mô tả trước đây để sắp xếp lại hoạt hoá axit Lewis của phức boron "at" bằng cách sử dụng dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp. Đáng chú ý, sử dụng dung môi này cho phép phản ứng xảy ra ở quy mô nhiều kilogam mà không làm giảm hiệu năng hoặc độ tinh khiết. Về cơ bản, phạm vi của phản ứng chỉ giới hạn ở quy mô của khả năng sản xuất có thể.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình ở quy mô lớn để điều chế hợp chất este boronic có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là nhóm béo, thơm hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế;

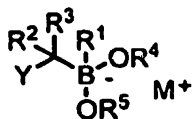
R^2 là hydro, nhóm cho proton, hoặc nhóm béo, thơm hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế;

R^3 là nhóm cho proton hoặc nhóm béo, thơm hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế; và

mỗi R^4 và R^5 , độc lập, là nhóm béo, thơm, hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế, hoặc R^4 và R^5 , gắn vào nguyên tử oxy và bo ở giữa, tạo ra vòng có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng cộng được chọn từ N, O, hoặc S.

Quy trình này bao gồm các bước:

(a) tạo ít nhất 5 mol phức boron“at” có công thức (II):



(II)

trong đó

Y là nhóm cho proton;

M^+ là cation; và

mỗi R_1 đến R_5 như được xác định trên đây; và

(b) cho phức boron“at” có công thức (II) tiếp xúc với axit Lewis trong điều kiện cho phép hợp chất este boronic có công thức (I), các bước tiếp xúc này được tiến hành trong hỗn hợp phản ứng bao gồm:

(i) dung môi ete phối trí có tính dễ trộn lẫn với nước thấp; hoặc

(ii) dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp và một đồng dung môi phối trí, với điều kiện là đồng dung môi phối trí chiếm không quá 20% thể tích/thể tích của hỗn hợp phản ứng;

trong đó độ hòa tan của nước trong dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp là nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, và

trong đó dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp chiếm ít nhất là 70% thể tích/thể tích hỗn hợp phản ứng.

Các quy trình đã thông báo trước đây về sự sắp xếp lại phức boron“at” được thúc đẩy bởi axit Lewis sử dụng tetrahydrofuran, dung môi ete trộn lẫn hoàn toàn với nước. Những thất bại khi sử dụng các thiết bị sấy khô hoàn toàn, dung môi, và chất phản ứng trong các quy trình dẫn đến sự giảm đáng kể tỷ lệ chất đồng phân không đối quang. Cụ thể, axit Lewis hút ẩm, đặc biệt, có đặc trưng phải được làm khô trên lửa trước khi sử dụng trong phản ứng. Mặc dù các kỹ thuật để thực hiện các phản ứng nhạy cảm với độ ẩm là tương tự như các kỹ thuật mà các chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết và thường được thực hành trong phạm vi phòng thí nghiệm, các phản ứng này vẫn tồn kém và khó để áp dụng rộng hơn.

Hơn nữa, các nỗ lực để áp dụng rộng rãi quy trình trong lĩnh vực này trước đây dẫn đến sự giảm mạnh tỷ lệ chất đồng phân không đối quang trong khi tiến hành và tách sản phẩm hợp chất este boronic. Matteson và Erdiik, *Organometallics*, 2:1083 (1983), báo cáo về sự tiếp xúc của các sản phẩm este alpha-haloboronic với ion halogenua tự do dẫn đến sự epime hoá ở trung tâm alpha-carbon. Không mong muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, các nhà sáng chế tin rằng sự epime hoá là đặc biệt không rõ ràng trong các bước phản ứng và/hoặc các bước tiếp theo. Ví dụ, sự epime hoá được tin rằng sẽ xảy ra trong khi cô hỗn hợp phản ứng để loại bỏ dung môi tetrahydrofuran và trao đổi nó với dung môi không trộn lẫn với nước. Việc không thể loại bỏ hoàn toàn tetrahydrofuran cũng tác động làm giảm đến tỷ lệ chất đồng phân không đối quang trong quá trình rửa bằng nước sau đó. Sự tiếp xúc của sản phẩm với ion halogenua trong các bước này là khó tránh khỏi, đặc biệt khi phản ứng được tiến hành với quy mô lớn.

Các nhà phát minh phát hiện ra rằng sự sắp xếp lại của phức boron“at” được tiến hành thuận lợi trong dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp. Việc sử dụng

dung môi này sẽ tránh sự cần thiết trao đổi dung môi trước khi rửa nước, và sản phẩm tan được trong dung môi hữu cơ được bảo vệ hiệu quả khỏi các ion halogenua trong nước trong khi rửa bằng nước, thậm chí là khi tiến hành trong phạm vi lớn. Tốt hơn là, độ hòa tan của nước trong dung môi ete là nhỏ hơn khoảng 5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 2% khối lượng/khối lượng. Theo các phương án khác nhau, dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp chiếm ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, hoặc ít nhất 95% thể tích/thể tích hỗn hợp phản ứng.

Tốt hơn là, dung môi ete là một dung môi thích hợp cho sử dụng thông thường trong việc sản xuất ở quy mô lớn. Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "quy mô lớn" để chỉ phản ứng sử dụng ít nhất khoảng 5 mol của ít nhất một nguyên liệu ban đầu. Tốt hơn là, quy trình ở quy mô lớn sử dụng ít nhất khoảng 10, 20, 50, hoặc 100 mol của ít nhất một nguyên liệu ban đầu.

Theo mục đích của sáng chế, thuật ngữ "ete" để chỉ bất kỳ nhóm các hợp chất hoá học có đặc điểm là có một nguyên tử oxy gắn với hai nguyên tử carbon. Một "dung môi ete" là hợp chất ete tồn tại ở dạng lỏng ở nhiệt độ phản ứng yêu cầu và có thể hoà tan (các) nguyên liệu ban đầu và/hoặc (các) sản phẩm của phản ứng. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế của dung môi ete thích hợp để sử dụng trong quy trình theo sáng chế bao gồm ete tert-butyl metyl, ete tert-butyl etyl, ete tert-amyl metyl, và ete isopropyl.

Theo một phương án, hỗn hợp phản ứng còn chứa thêm đồng dung môi phối trí. Theo phương án khác, dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp liên kết phối trí vừa đủ sao cho đồng dung môi phối trí là không cần thiết. Theo mục đích của sáng chế, thuật ngữ "đồng dung môi phối trí" và "dung môi phối trí" chỉ dung môi có thể phối trí với axit Lewis và solvat hoá các thành phần ion của phản ứng. Dung môi ete gây cản trở, như ete tert-butyl metyl, kém phối trí và tốt hơn là được sử dụng trong đồng dung môi phối trí. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế của đồng dung môi phối trí thích hợp để sử dụng trong thực hành theo sáng chế bao gồm tetrahydrofuran, dioxan, nước, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng chứa ít nhất 5% hoặc ít nhất 10% thể tích/thể tích của đồng dung môi phối trí. Tốt hơn là, lượng đồng dung môi phối trí có thể trộn lẫn với nước có mặt trong hỗn hợp phản ứng là không quá nhiều để cản trở

sự tách pha trong phản ứng hoặc khi diễn ra phản ứng. Theo các phương án khác nhau, đồng dung môi phối trí chiếm không quá 20%, 15%, hoặc 10% thể tích/thể tích của hỗn hợp phản ứng.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "cho proton" để chỉ nhóm bất kỳ có thể chịu được sự dịch chuyển ái nhân trong điều kiện sắp xếp lại của quy trình theo sáng chế. Các nhóm cho proton như thế đã được biết trong lĩnh vực này. Tốt hơn là, nhóm cho proton là halogen, tốt hơn nữa là clo hoặc brom. Trong thời gian của phản ứng sắp xếp lại để chuyển phức boron "at" có công thức (II) vào hợp chất este boronic có công thức (I), nhóm cho proton Y giải phóng ra Y^- . Ví dụ, khi Y là clo, ion clorua được giải phóng ở bước (b).

M^+ có thể thay đổi là đối cation bất kỳ để nguyên tử bo hoá trị bốn điện tích âm trong phức boron "at" có công thức (II). Theo một số phương án ưu tiên, M^+ được chọn từ nhóm bao gồm Li^+ , Na^+ , và K^+ . Các chuyên gia trong lĩnh vực này nhận ra rằng các muối M^+Y^- được tạo thành là sản phẩm phụ trong phản ứng sắp xếp lại ở bước (b).

Tốt hơn, R^1 có thể thay đổi là nhóm có khả năng chuyển vị tốt. Theo một số phương án, R^1 là nhóm béo có từ 1 đến 8 nguyên tử carbon, aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon, hoặc (aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon)(nhóm béo có từ 1 đến 6 nguyên tử carbon), các nhóm bất kỳ này tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R_1 là nhóm béo có từ 1 đến 4 nguyên tử carbon, cụ thể là isobutyl.

Tốt hơn, R^2 có thể thay đổi là hydro, nhóm cho proton, hoặc nhóm béo có từ 1 đến 8 nguyên tử carbon, aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon, hoặc (aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon) (nhóm béo có từ 1 đến 6 nguyên tử carbon) tùy ý được thế. Tốt hơn, R^3 có thể thay đổi là nhóm cho proton hoặc nhóm béo có từ 1 đến 8 nguyên tử carbon, aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon, hoặc (aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon) (nhóm béo có từ 1 đến 6 nguyên tử carbon) tùy ý được thế. Các chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy các nhóm thế chức năng có thể nằm trên nhóm R^1 , R^2 , hoặc R^3 bất kỳ, với điều kiện là nhóm thế chức năng không gây cản trở cho việc cung cấp phức boron "at" có công thức (II).

Một phương án theo sáng chế đề cập đến quy trình để điều chế hợp chất este boronic có công thức (I), trong đó R^3 là nhóm cho proton. Các hợp chất này hữu dụng là chất trung gian để tổng hợp este boronic và các hợp chất axit thế ở vị trí alpha, bao

gồm các hợp chất axit và este alpha-aminboronic, như được mô tả dưới đây. Theo các phương án nhất định, R^3 là nhóm cho proton và R^2 là hydro.

Gốc R^4 và R^5 biến đổi có thể giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, R^4 và R^5 là liên kết trực tiếp, vì thế R^4 và R^5 , liên kết cùng với nguyên tử oxy và bo ở giữa, tạo ra vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế, có thể thêm từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O, hoặc S. Theo một số phương án, vòng này là vòng có 5 hoặc 6 cạnh, tốt hơn là vòng có 5 cạnh.

Sáng chế đặc biệt thuận lợi cho sự sắp xếp lại phức boron "at" có công thức (II) được thúc đẩy bằng axit Lewis, trong đó R^4 và R^5 được liên kết trực tiếp và cùng là gốc không đối xứng. Một phương án theo sáng chế đề cập đến sự sắp xếp lại các phức boron "at" không đối xứng để tạo ra hợp chất este boronic có công thức (I) trong đó nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 là tâm không đối xứng. Tốt hơn là, phản ứng sắp xếp lại tiến hành với độ hướng lập thể cao bởi các gốc không đối xứng R^4 - R^5 để tạo ra hợp chất este boronic có công thức (I) có tỷ lệ chất đồng phân không đối quang ở nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 là ít nhất 96:4 so với tâm không đối xứng trong gốc không đối xứng R^4 - R^5 . Tốt hơn là, tỷ lệ chất đồng phân không đối quang ít nhất là 97:3.

Thuật ngữ "đồng phân lập thể", "đồng phân đối ảnh", "đồng phân không đối quang", "epime", và "tâm không đối xứng", được dùng trong tài liệu này với mỗi ý nghĩa được đưa ra theo sử dụng thông thường của các chuyên gia trong lĩnh vực này. Do đó, đồng phân lập thể là các hợp chất có cùng liên kết nguyên tử, nhưng khác nhau về sự sắp xếp không gian của nguyên tử. Các đồng phân đối ảnh là đồng phân lập thể có mối quan hệ ảnh qua gương, đó là, cấu hình hoá học lập thể ở tất cả tâm không đối xứng tương ứng là đối nhau. Đồng phân không đối quang là đồng phân lập thể có nhiều hơn một tâm không đối xứng, khác với tâm không đối xứng khác trong đó cấu hình hoá học lập thể của ít nhất một, nhưng không phải tất cả, tâm không đối xứng tương ứng là đối nhau. Epime là đồng phân không đối quang khác biệt về cấu hình hoá học lập thể chỉ ở một tâm không đối xứng.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "tỷ lệ chất đồng phân không đối quang" là để chỉ tỷ lệ giữa các đồng phân không đối quang khác nhau về cấu hình hoá học lập thể ở một tâm không đối xứng, tương ứng với tâm không đối xứng thứ hai trong cùng một

phân tử. Ví dụ, một cấu trúc hoá học với hai tâm không đối xứng sẽ có thể có bốn đồng phân lập thể: R^*R , R^*S , S^*R , và S^*S , trong đó dấu hoa thị biểu thị tâm không đối xứng tương ứng trong mỗi đồng phân lập thể. Tỷ lệ chất đồng phân không đối quang đối với hỗn hợp đồng phân lập thể như vậy là tỷ lệ của một đồng phân không đối quang và đồng phân đối ảnh của nó với đồng phân không đối quang khác và đồng phân đối ảnh của nó $= (R^*R + S^*S) : (R^*S + S^*R)$.

Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng có thể có thêm các đồng phân lập thể xảy ra khi phân tử có nhiều hơn hai tâm không đối xứng. Với mục đích theo sáng chế, thuật ngữ "tỷ lệ chất đồng phân không đối quang" có nghĩa giống như nhau ở các hợp chất có nhiều tâm không đối xứng cũng như các hợp chất có hai tâm không đối xứng. Vì vậy, thuật ngữ "tỷ lệ chất đồng phân không đối quang" chỉ tỷ lệ của tất cả các hợp chất có cấu hình R^*R hoặc S^*S ở tâm không đối xứng cụ thể với tất cả các hợp chất có cấu hình R^*S hoặc S^*R ở các tâm không đối xứng cụ thể. Một cách thuận tiện, trong tài liệu này, tỷ lệ này là để chỉ tỷ lệ chất đồng phân không đối quang ở carbon đánh dấu hoa thị, so với tâm không đối xứng cụ thể thứ hai.

Tỷ lệ chất đồng phân không đối quang có thể đo được bằng phương pháp phân tích thích hợp bất kỳ để phân biệt giữa các hợp chất đồng phân không đối quang có cấu hình hoá học lập thể liên quan khác ở tâm không đối xứng cụ thể. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân (NMR - nuclear magnetic resonance), sắc ký khí (GC - gas chromatography), và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC - high performance liquid chromatography).

Như bản luận trên, một phương án theo sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất este boronic có công thức (I) có tỷ lệ chất đồng phân không đối quang ở nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 là ít nhất khoảng 96:4 so với tâm không đối xứng trong gốc không đối xứng R^4 - R^5 . Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ biết rõ rằng bản thân gốc không đối xứng R^4 - R^5 có thể chứa nhiều hơn một tâm không đối xứng. Khi R^4 - R^5 có nhiều hơn một tâm không đối xứng, tốt hơn là, nó có độ tinh khiết đồng phân không đối quang cao, và tỷ lệ chất đồng phân không đối quang ở nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 có thể đo được so với một tâm không đối xứng bất kỳ trong R^4 - R^5 .

Trong các quy trình theo sáng chế, gốc không đối xứng R^4 - R^5 tốt hơn là có độ tinh khiết đồng phân đối ảnh cao. Với mục đích theo sáng chế, thuật ngữ "độ tinh khiết

đồng phân đối ảnh" được sử dụng có nghĩa là "độ dư đồng phân đối ảnh", là lượng đồng phân đối ảnh chính vượt trội hơn đồng phân đối ảnh phụ, thể hiện dạng phần trăm của tổng. Tốt hơn là, gốc không đối xứng R^4-R^5 có độ tinh khiết đồng phân đối ảnh là ít nhất khoảng 98%, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 99%, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 99,5%, và tốt nhất là ít nhất khoảng 99,9%.

Khi gốc không đối xứng R^4-R^5 có độ tinh khiết đồng phân đối ảnh rất cao, tỷ lệ đồng phân không đối quang ở nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , R^3 xấp xỉ tỷ lệ epime ở trung tâm, nghĩa là, tỷ lệ chất đồng phân không đối quang $\cong (R^*R):(S^*R)$ hoặc $(R^*S):(S^*S) \cong (R^*):(S^*)$. Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "tỷ lệ epime" để chỉ tỷ lệ của sản phẩm có một cấu hình hoá học lập thể tuyệt đối ở tâm không đối xứng với sản phẩm có cấu hình hoá học lập thể tuyệt đối ngược nhau ở tâm không đối xứng tương ứng. Tốt hơn là, sản phẩm có cấu hình hoá học lập thể giống nhau ở tất cả các tâm không đối xứng tương ứng khác. Do vậy, theo một phương án, sáng chế đề cập đến sự sắp xếp lại phức boron "at" không đối xứng có công thức (II) để tạo ra hợp chất este boronic có công thức (I) trong đó tỷ lệ epime ở nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 là ít nhất 96:4, tốt hơn nữa là ít nhất 97:3.

Axit Lewis thích hợp để sử dụng trong thực hành theo sáng chế là các axit Lewis có khả năng tạo phức với nhóm cho proton để thúc đẩy sự thay thế nó khi chuyển vị R^1 . Tốt hơn là, axit Lewis còn có khả năng phối trí với một nguyên tử oxy gắn với boron. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về axit Lewis thích hợp bao gồm kẽm bromua, kẽm clorua, sắt bromua, và sắt clorua. Theo các phương án ưu tiên, axit Lewis là kẽm clorua.

Tốt hơn là, bước tiếp xúc được tiến hành ở nhiệt độ thấp, nhưng có thể được tiến hành ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao hơn. Sự lựa chọn nhiệt độ phản ứng thích hợp sẽ phụ thuộc phần lớn vào axit Lewis sử dụng, cũng như khả năng chuyển vị của gốc R^1 . Các chuyên gia trong lĩnh vực này có thể chọn nhiệt độ thích hợp trong phạm vi của điều kiện phản ứng được sử dụng.

Theo một số phương án, bước tiếp xúc được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng ít nhất là khoảng -100°C , -78°C , hoặc -60°C . Theo một số phương án, bước tiếp xúc được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng không cao hơn khoảng 80°C , 40°C , hoặc 30°C . Khoảng nhiệt độ bất kỳ từ nhiệt độ cao tới thấp bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Tốt hơn là, bước tiếp xúc được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -100°C đến 80°C, nằm trong khoảng từ -70°C đến 40°C, nằm trong khoảng từ -60°C đến 30°C, hoặc nằm trong khoảng từ 50°C đến 30°C. Theo các phương án được ưu tiên nhất định, bước tiếp xúc bắt đầu ở nhiệt độ thấp, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -70°C đến -30°C, và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm ấm, tốt hơn là đến nhiệt độ môi trường.

Ngạc nhiên, quy trình theo sáng chế không yêu cầu sự thận trọng đặc biệt để tránh sự có mặt của nước trong chính phản ứng sắp xếp lại. Theo một số phương án, axit Lewis ẩm được sử dụng, với sự giảm thiểu về tỷ lệ chất đồng phân không đối quang. Khi sử dụng trong tài liệu này, nhắc tới axit Lewis, thuật ngữ "ẩm" nghĩa là lượng nước của axit Lewis là cao hơn khoảng 100, 200, 500, hoặc 1.000 ppm. Đáng kể, axit Lewis thậm chí có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở dạng dung dịch nước mà không ảnh hưởng bất lợi đến tỷ lệ chất đồng phân không đối quang.

Vì vậy, theo một số phương án, quy trình theo sáng chế bao gồm các bước:

(a) tạo ra dung dịch chứa phức boron "at" có công thức (II) và

(i) dung môi ete phối trí có tính dễ trộn lẫn với nước thấp; hoặc

(ii) dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp và một đồng dung môi phối trí; với điều kiện là đồng dung môi phối trí chiếm không quá 20% thể tích/thể tích của hỗn hợp phản ứng;

trong đó độ hòa tan của nước trong dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp là nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, và

trong đó dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp chiếm ít nhất là 70% thể tích/thể tích hỗn hợp phản ứng.

(b) bổ sung vào dung dịch ở bước (a) dung dịch chứa axit Lewis gồm nước và một axit Lewis.

Theo một số phương án khác, dung dịch axit Lewis chứa tetrahydrofuran và axit Lewis.

Do đó, không giống các quy trình thực hành trước đây, quy trình theo sáng chế có thể dễ dàng áp dụng để sản xuất quy mô lớn. Theo các phương án khác nhau, ít nhất khoảng 5, 10, 20, 50, 100, 500, hoặc 1000 mol phức boron "at" có công thức (II) được

tiếp xúc với axit Lewis trong các điều kiện để thu được hợp chất este boronic có công thức (I). Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hợp chất este boronic có công thức (I), như được mô tả trong tài liệu này, và dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp. Tốt hơn là, chế phẩm này chứa ít nhất khoảng 5, 10, 20, 50, 100, 500, hoặc 1000 mol hợp chất este boronic có công thức (I). Theo các phương án nhất định, R^4 và R^5 cùng là gốc không đối xứng, và hợp chất có công thức (I) có mặt trong chế phẩm này có tỷ lệ chất đồng phân không đối quang là 96:4 ở nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 , tương ứng với tâm không đối xứng trong gốc không đối xứng R^4 - R^5 .

Tốt hơn là, sự tiến hành phản ứng bao gồm việc rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước và cô hỗn hợp phản ứng bằng cách loại bỏ dung môi để thu được phần cặn chứa hợp chất este boronic có công thức (I). Tốt hơn là, phần cặn chứa ít nhất khoảng 5, 10, 20, 50, 100, 500, hoặc 1000 mol hợp chất este boronic có công thức (I). Theo các phương án trong đó R^4 - R^5 là gốc không đối xứng, hợp chất este boronic có công thức (I) có trong phần cặn, tốt hơn là có tỷ lệ chất đồng phân không đối quang ít nhất là 96:4 ở nguyên tử carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 so với tâm không đối xứng trong gốc không đối xứng R^4 - R^5 . Tốt hơn nữa là, tỷ lệ chất đồng phân không đối quang là ít nhất khoảng 97:3.

Phức boron "at" có công thức (II) có thể điều chế được bằng các phương pháp bất kỳ đã biết, nhưng tốt hơn là được điều chế bằng phản ứng của este boronic có công thức (III):



với chất phản ứng có công thức (IV):

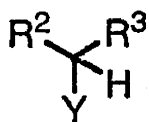


trong đó mỗi M^+ , Y, và R^1 đến R^5 được xác định như trên đối với phức boron "at" có công thức (II). Theo một số phương án, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng

là ít nhất khoảng -100°C , -78°C , hoặc -60°C . Theo một số phương án, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng không quá khoảng 0°C , -20°C hoặc -40°C . Khoảng nhiệt độ bất kỳ từ nhiệt độ cao và nhiệt độ thấp nằm trong phạm vi của sáng chế. Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -100°C đến 0°C , nằm trong khoảng từ -78°C đến -20°C , hoặc nằm trong khoảng từ -60°C đến -40°C . Theo một số phương án, phức boron "at" có công thức (II) được bào chế trong một dung dịch chứa dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp, và hỗn hợp phản ứng được xử lý trực tiếp với axit Lewis để sắp xếp lại hiệu quả thành hợp chất este boronic có công thức (I).

Theo một số phương án, chất phản ứng có công thức (IV) được tạo ra in situ. Các phương án này bao gồm các bước:

(i) tạo ra dung dịch chứa este boronic có công thức (III), là như xác định ở trên, và hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó R^2 và R^3 là như xác định ở trên với chất phản ứng có công thức (IV); và

(ii) xử lý dung dịch này với bazơ mạnh, cản trở về mặt lập thể để cung cấp phức boron "at" có công thức (II).

Theo một số phương án, bazơ cản trở về mặt lập thể này là bazơ kim loại kiềm dialkylamit có công thức $\text{M}^2\text{N}(\text{R}^{\#})_2$, trong đó M^2 là Li, Na, hoặc K, và mỗi $\text{R}^{\#}$, độc lập là nhóm béo có từ 3 đến 6 nguyên tử carbon vòng hoặc nhánh. Sự tạo ra in situ chất phản ứng có công thức (IV) là đặc biệt thuận lợi trong các phương án trong đó Y là nhóm cho proton, do sự không ổn định của chất phản ứng có công thức (IV).

Este boronic có công thức (III) có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết, nhưng đặc trưng được điều chế bằng phản ứng este hoá hợp chất axit boronic tương ứng, ví dụ, bằng các phương pháp được mô tả trong Brown và các đồng tác giả, *Organometallics*, 2: 1311-1316 (1983). Tốt hơn là, các este boronic vòng có công thức (III) được bào chế bằng cách:

(a) tạo ra dung dịch chứa:

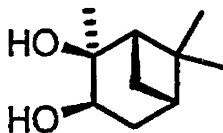
(i) hợp chất axit boronic có công thức $R^1-B(OH)_2$;

(ii) hợp chất có công thức $HO-R^4-R^5-OH$, trong đó R^4 và R^5 , gắn với nhau, và tùy ý được thể mạch liên kết gồm 2-5 nguyên tử carbon và 0-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm O, N, và S; và

(iii) dung môi hữu cơ tạo hỗn hợp đồng sôi với nước; và

(b) đun nóng đến hồi lưu dung dịch với sự loại nước đồng sôi.

Khi nhắc đến R^4 và R^5 , thuật ngữ "mạch liên kết" để chỉ mạch thẳng ngắn nhất của nguyên tử nối các nguyên tử oxy với nguyên tử mà R^4 và R^5 gắn vào. Mạch liên kết này tùy ý được thể ở nguyên tử bất kỳ trong mạch, và một hoặc nhiều nguyên tử thuộc mạch cũng là một phần của hệ vòng tạo xoắn với, ngưng tụ với, hoặc tạo cầu với mạch liên kết mạch thẳng. Theo một số phương án, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, hợp chất có công thức $HO-R^4-R^5-OH$ là pinandiol, có cấu trúc:



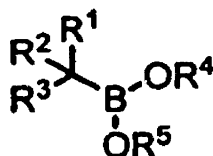
Theo phương án này, mạch liên kết R^4-R^5 chứa hai nguyên tử carbon, cùng nhau tạo ra một cạnh của hệ vòng bixyclo[3.1.1]heptan, và một trong hai nguyên tử carbon này được thể tiếp bằng nhóm methyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức $HO-R^4-R^5-OH$ là diol không đối xứng, tốt hơn là diol này có đồng phân không đối quang và độ tinh khiết đồng phân đối ảnh cao. Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá trong phương án này, hợp chất có công thức $HO-R^4-R^5-OH$ được sử dụng làm chất hỗ trợ không đối xứng hướng vào cấu hình hoá học lập thể ở carbon mang R^1 , R^2 , và R^3 . Diol không đối xứng hữu dụng là các chất hỗ trợ không đối xứng trong tổng hợp hữu cơ đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm 2,3-butandiol, tốt hơn là (2R,3R)-(-)-2,3-butandiol hoặc (2S,3S)-(+)-2,3-butandiol; pinandiol, tốt hơn là (1R,2R,3R,5S)-(-)-pinandiol hoặc (1S,2S,3S,5R)-(+)-pinandiol; 1,2-xyclopentandiol, tốt hơn là (1S,2S)-(+)-trans-1,2-xyclopentandiol hoặc (1R,2R)-(-)-trans-1,2-xyclopentandiol; 2,5-hexandiol, tốt hơn là (2S,5S)-2,5-hexandiol hoặc

(2R,5R)-2,5-hexandiol; 1,2-dicyclohexyl-1,2-ethandiol, tốt hơn là (1R,2R)-1,2-dicyclohexyl-1,2-ethandiol hoặc (1S,2S)-1,2-dicyclohexyl-1,2-ethandiol; hydrobenzoin, tốt hơn là (S,S)-(-)-hydrobenzoin hoặc (R,R)-(+)-hydrobenzoin; 2,4-pentandiol, tốt hơn là (R,R)-(-)-2,4-pentandiol hoặc (S,S)-(+)-2,4-pentandiol; erytronic γ -lacton, tốt hơn là D-erytronic α -lacton. Carbohydrat, ví dụ manitol được bảo vệ ở vị trí 1,2,5,6-đối xứng, cũng có thể được sử dụng là diol không đối xứng.

Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về dung môi hữu cơ thích hợp để sử dụng trong phản ứng este hoá bao gồm axetonitril, toluen, hexan, heptan, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là dung môi ete, tốt hơn là dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp. Theo các phương án ưu tiên nhất định, phản ứng este hoá được tiến hành trong dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp, và dung dịch sản phẩm chứa este boronic có công thức (III) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo, không cần tách este boronic.

Như chú ý trên, quy trình theo sáng chế lần đầu tiên cho phép tiến hành phản ứng quy mô lớn mà không làm giảm đáng kể tỷ lệ chất đồng phân không đối quang. Vì thế, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất khoảng 5, 10, 20, 50, 100, 500, hoặc 1000 mol hợp chất este boronic có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là nhóm béo, thơm, hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế;

R^2 là hydro, nhóm cho proton, hoặc nhóm béo, thơm, hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế;

R^3 là nhóm cho proton hoặc nhóm béo, thơm, hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế; và

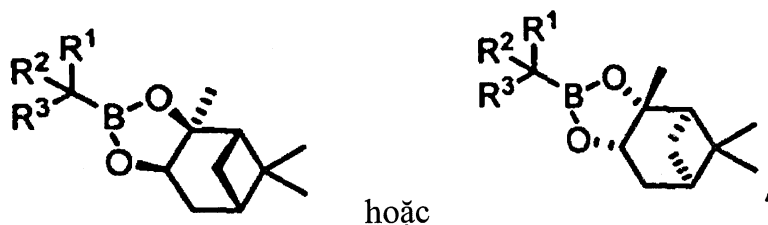
R^4 và R^5 , cùng gắn vào nguyên tử oxy và bo ở giữa, tạo vòng không đối xứng có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng thêm được chọn từ N, O, hoặc S;

trong đó nguyên tử carbon mà R^1 , R^2 , và R^3 gắn vào là tâm không đối xứng, có tỷ lệ chất đồng phân không đối quang là ít nhất 96:4, tốt hơn là ít nhất 97:3, so với tâm không đối xứng trong gốc không đối xứng R^4 - R^5 .

Giá trị ưu tiên đối với R^1 đến R^3 được mô tả trên đây. Tốt hơn là, dung môi chứa chế phẩm theo khía cạnh này của sáng chế với lượng ít hơn 30% khối lượng/khối lượng, 20% khối lượng/khối lượng, 10% khối lượng/khối lượng, hoặc 5% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, hợp chất este boronic có công thức (I) chứa chế phẩm với lượng ít nhất 70% khối lượng/khối lượng, 80% khối lượng/khối lượng, 90% khối lượng/khối lượng, hoặc 95% khối lượng/khối lượng.

Một phương án đề cập chế phẩm được mô tả trên, trong đó có ít nhất một trong các đặc điểm sau:

- (a) R^3 là clo;
- (b) hợp chất este boronic (I) là



- (c) R^2 là hydro; và
- (d) R^1 là gốc béo có từ 1 đến 4 nguyên tử carbon.

Tất cả hợp chất este boronic có công thức (I) có mặt trong chế phẩm này có thể được sản xuất theo quy trình một mẻ. Với mục đích theo sáng chế, thuật ngữ "quy trình một mẻ" để chỉ sự thực hiện quy trình tổng hợp, trong đó mỗi bước của quy trình được tiến hành chỉ một lần. Tốt hơn là, hợp chất este boronic có công thức (I) có trong chế phẩm được bào chế trong quy trình một mẻ theo quy trình ở khía cạnh đầu tiên của sáng chế. Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá lượng sản xuất đưa ra của sản phẩm bằng quy trình một mẻ theo quy trình ở quy mô lớn là hiệu suất hơn và tạo ra sản phẩm đồng nhất hơn sản xuất với lượng của sản phẩm do sự thực hiện lặp đi lặp lại của quy trình quy mô nhỏ.

Các hợp chất este boronic có công thức (I) trong đó R^3 là nhóm cho proton hữu dụng là chất trung gian để tổng hợp các hợp chất este alpha-aminboronic. Vì thế, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình ở quy mô lớn để điều chế este alpha-aminboronic, tốt hơn là theo quy trình bao gồm các bước:

(a) tạo ra phức boron“at” có công thức (II):



trong đó

Y là nhóm cho proton;

M^+ là cation;

R^1 là nhóm béo, thơm hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế;

R^2 là hydro;

R^3 là nhóm cho proton; và

mỗi R^4 và R^5 , độc lập, là nhóm béo, thơm hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế, hoặc R^4 và R^5 , cùng gắn vào nguyên tử oxy và bo ở giữa, tạo ra vòng có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại thêm trong vòng được chọn từ được chọn từ N, O, hoặc S;

(b) cho phức boron“at” có công thức (II) tiếp xúc với axit Lewis trong điều kiện để thu được hợp chất este boronic có công thức (I):



trong đó mỗi nhóm R^1 đến R^5 là như xác định ở trên, bước tiếp xúc này được tiến hành trong hỗn hợp phản ứng bao gồm:

(i) dung môi ete phối trí có tính dễ trộn lẫn với nước thấp; hoặc

(ii) dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp và đồng dung môi phối trí; với điều kiện là đồng dung môi phối trí chiếm không quá 20% thể tích/thể tích của hỗn hợp phản ứng; và

trong đó độ hòa tan của nước trong dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp là nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, và

trong đó dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp chiếm ít nhất là 70% thể tích/thể tích hỗn hợp phản ứng.

(c) xử lý hợp chất este boronic có công thức (I) với chất phản ứng có công thức $M^1N(G)_2$, trong đó M^1 là kim loại kiềm và mỗi nhóm G riêng rẽ hoặc cùng nhau là nhóm bảo vệ nhóm amin để tạo sản phẩm phụ có công thức M^1-R^3 và hợp chất có công thức (VIII):



trong đó mỗi nhóm G và R^1 đến R^5 là như xác định ở trên; và

(d) loại bỏ các nhóm G để tạo ra hợp chất có công thức (VII):



hoặc muối cộng axit của nó.

Theo một số phương án, ở bước (c), hợp chất este boronic có công thức (I) được xử lý với chất phản ứng có công thức $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$ trong đó M^1 là kim loại kiềm và mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, aralkyl, và aryl, trong đó phần aryl hoặc aryl của aralkyl tùy ý được thế.

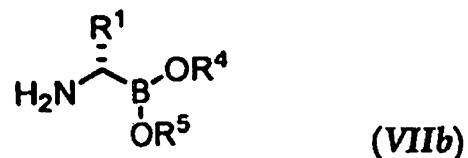
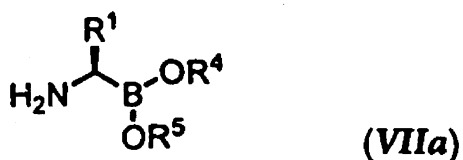
Tốt hơn là, phản ứng của hợp chất este boronic có công thức (I) với chất phản ứng có công thức $M^1-N(G)_2$ được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -100°C tới 50°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -50°C đến 25°C, và tốt hơn nữa là nằm

trong khoảng từ -30°C đến 0°C . Theo một số phương án, R^3 là halogen, tốt hơn là clo, và M^1 là Li. Để tách thuận lợi sản phẩm có công thức (VIII), tốt hơn là hỗn hợp phản ứng chứa dung môi hữu cơ trong đó sản phẩm phụ $\text{M}^1\text{-R}^3$ có độ hòa tan thấp. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về dung môi hữu cơ thích hợp bao gồm methylcyclohexan, cyclohexan, heptan, hexan, và toluen. Theo một số phương án, bước (c) bao gồm thêm việc lọc hỗn hợp phản ứng để loại $\text{M}^1\text{-R}^3$ và tạo một dịch lọc chứa hợp chất có công thức (VIII). Tốt hơn là, dịch lọc này được sử dụng trực tiếp ở bước (d).

Theo các phương án trong đó hỗn hợp phản ứng chứa dung môi hữu cơ trong đó sản phẩm phụ $\text{M}^1\text{-R}^3$ có độ hòa tan thấp, hỗn hợp phản ứng có thể chứa thêm một dung môi trong đó sản phẩm phụ $\text{M}^1\text{-R}^3$ có độ hòa tan cao. Trong trường hợp này, tốt hơn là dung môi mà sản phẩm phụ $\text{M}^1\text{-R}^3$ có độ hòa tan cao trong đó được loại bỏ trước khi lọc hỗn hợp phản ứng. Ví dụ, theo một số phương án, chất phản ứng có công thức $\text{M}^1\text{-N}(\text{Si}(\text{R}^6)_3)_2$ được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng dạng dung dịch gồm tetrahydrofuran. Theo các phương án này, tốt hơn là bước (c) bao gồm thêm việc loại bỏ tetrahydrofuran trước khi lọc hỗn hợp phản ứng.

Các chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết các phương pháp khác nhau có thể được sử dụng để loại các nhóm G bảo vệ trong hợp chất có công thức (VIII), bao gồm, ví dụ, thủy phân nước hoặc xử lý với axit. Sản phẩm este alpha-aminboronic có công thức (VIII) có độ ổn định thấp và tốt hơn nên là dẫn xuất trung gian (Matteson và các đồng tác giả, J. Am. Chem. Soc, 103:5241 (1981)) hoặc được tách ra là muối cộng axit. Theo một số phương án, bước (d) bao gồm việc xử lý hợp chất có công thức (VIII) với một axit và tách hợp chất có công thức (VII) dạng muối cộng axit. Theo phương án ưu tiên nhất định, axit này là axit trifloaxetic, và hợp chất có công thức (VII) được tách ra là muối cộng axit trifloaxetic.

Như bản luận trên, các quy trình theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để bào chế các hợp chất este alpha-aminboronic có công thức (VII), trong đó carbon alpha là tâm không đối xứng. Do đó, một phương án theo sáng chế đề cập quy trình ở quy mô lớn để điều chế hợp chất este alpha-aminboronic có công thức (VIIa) hoặc (VIIb):



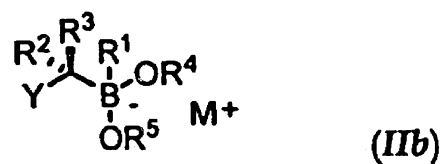
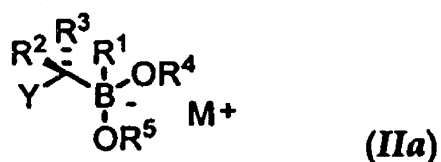
hoặc một muối cộng axit của nó, trong đó:

R^1 là nhóm béo, thơm hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế; và

R^4 và R^5 , cùng gắn vào nguyên tử oxy và bo ở giữa, tạo ra este boronic vòng không đối xứng tùy ý được thế;

quy trình trên bao gồm:

(a) tạo ra phức boron“at” có công thức (IIa) hoặc (IIb):



trong đó

Y là nhóm cho proton;

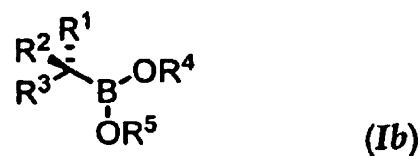
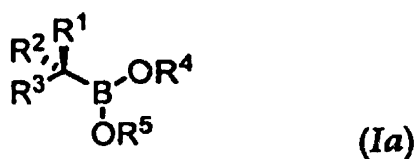
M^+ là cation;

R^2 là hydro;

R^3 là nhóm cho proton; và

R^4 và R^5 là như xác định ở trên;

(b) cho phức boron“at” có công thức (IIa) hoặc (IIb) tiếp xúc với axit Lewis trong các điều kiện để thu được hợp chất este boronic có công thức (Ia) hoặc (Ib):



trong đó mỗi R^1 đến R^5 là như xác định ở trên, bước tiếp xúc này được tiến hành trong hỗn hợp phản ứng bao gồm:

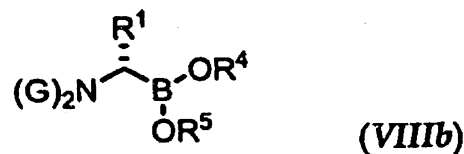
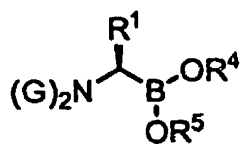
(i) dung môi ete phối trí có tính dễ trộn lẫn với nước thấp; hoặc

(ii) dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp và đồng dung môi phối trí; với điều kiện là đồng dung môi phối trí chiếm không quá 20% thể tích/thể tích của hỗn hợp phản ứng; và

trong đó độ hòa tan của nước trong dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp là nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, và

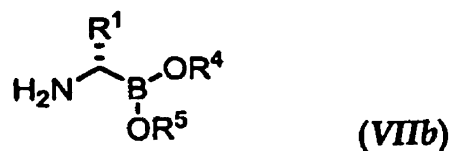
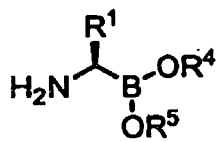
trong đó dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp chiếm ít nhất là 70% thể tích/thể tích hỗn hợp phản ứng.

(c) xử lý hợp chất este boronic có công thức (Ia) hoặc (Ib) với chất phản ứng có công thức $M^1-N(G)_2$, trong đó M^1 là kim loại kiềm và G là gốc bảo vệ nhóm amin, để tạo ra hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc (VIIIb):



trong đó mỗi G và R^1 đến R^5 là như xác định ở trên; và

(d) loại bỏ các nhóm G để tạo ra hợp chất có công thức (VIIa) hoặc (VIIb):



hoặc muối cộng axit của nó.

Các giá trị ưu tiên đối với Y, M^+ , R^1 đến R^5 , và G như được mô tả trên. Hợp chất có công thức (VIIa) hoặc (VIIb) tốt hơn là có tỷ lệ chất đồng phân không đối quang ở carbon alpha là ít nhất khoảng 96:4, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 97:3, so với tâm không đối xứng trong gốc không đối xứng R^4-R^5 .

Các hợp chất este alpha-aminboronic có công thức (VII) là chất trung gian tổng hợp hữu dụng để bảo chế các hợp chất este peptidyl boronic. Vì thế, theo một số phương án, quy trình theo khía cạnh này của sáng chế còn bao gồm việc kết hợp hợp chất có công thức (VII) với hợp chất có công thức (IX):



trong đó:

P^1 là gốc khoá nhóm amin;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, gốc béo có từ 1 đến 10 nguyên tử carbon, aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử carbon tùy ý được thế, hoặc gốc béo có từ 1 đến 6 nguyên tử carbon- R^8 ; và

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkoxy, alkylthio, aryl tùy ý được thế, heteroaryl, và heteroxyclyl, và các nhóm amin tùy ý được bảo vệ, hydroxy, và guanidin; và

X là OH hoặc nhóm rời chuyển;

để tạo ra hợp chất có công thức (X):



trong đó mỗi nhóm P^1 , R^1 , R^4 , R^5 , và R^7 là như xác định ở trên.

Nhóm rời chuyển X là nhóm bất kỳ có thể dịch chuyển ái nhân bởi nhóm alpha-amin của hợp chất có công thức (VII). Theo một số phương án, gốc $-\text{C}(\text{O})-\text{X}$ là este hoạt động, như este O-(N-hydroxysuccinimit). Theo một số phương án, este hoạt động được sinh ra in situ bằng cách cho hợp chất có công thức (IX), trong đó X là OH, tiếp xúc với chất phản ứng để kết hợp peptit. Ví dụ về chất phản ứng để kết hợp peptit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất phản ứng carbodiimit, ví dụ,

dixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit (EDC); chất phản ứng phosphoni, ví dụ, benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (chất phản ứng BOP); và chất phản ứng uroni, ví dụ, O-(1H-benzotriazol-1-yl)- N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TBTU).

Các chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ về các quy trình cho phép kết hợp trực tiếp amin được bảo vệ bằng silyl, mà không có bước loại nhóm bảo vệ trước đó. Theo các quy trình này, các nhóm silyl được loại in situ trong điều kiện phản ứng kết hợp. Vì thế, theo một số phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (VIII) được tiếp xúc với hợp chất có công thức (IX) trong điều kiện để loại bỏ các nhóm $(R^6)_3Si$ in situ và tạo hợp chất có công thức (X).

Đối với mục đích của sáng chế, thuật ngữ "gốc khoá nhóm amin" để chỉ nhóm bất kỳ dùng để tạo dẫn xuất nhóm amin, đặc biệt là nhóm amin ở N tận cùng của peptit hoặc axit amin. Thuật ngữ "gốc khoá nhóm amin" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là tổng hợp peptit. Xem, ví dụ, Gross và Mienhoffer, eds., *The Peptits*, Vol.3, Academic Press, New York, 1981, trang 3-88; Green và Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley và Sons, Inc., New York, 1999. Tuy nhiên, trừ khi có hướng dẫn cụ thể khác, không cần thiết gốc khoá nhóm amin có thể tách ra dễ dàng. Các gốc khoá nhóm amin bao gồm, ví dụ, gốc alkyl, axyl, alkoxycarbonyl, amincarbonyl, và sulfonyl. Theo một số phương án, gốc khoá nhóm amin là gốc axyl nguồn gốc axit amin hoặc peptit, hoặc một dẫn xuất hoặc chất tương tự của nó.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ "axit amin" bao gồm cả axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên. Với mục đích theo sáng chế, "dẫn xuất" của axit amin hoặc peptit là dẫn xuất trong đó nhóm chức năng, ví dụ, nhóm hydroxy, amin, carboxy, hoặc guanidin ở N tận hoặc trên chuỗi bên, được thay đổi bằng nhóm khoá. Như sử dụng trong đây, một "chất tương tự" của axit amin hoặc peptit là một chất trong đó bao gồm một chuỗi bên hoặc khung cơ bản được biến đổi. Thuật ngữ "chất tương tự peptit" là chỉ bao gồm peptit trong đó một hoặc nhiều trung tâm lập thể được đảo ngược và một hoặc nhiều liên kết peptit được thay thế bằng đẳng cấu điện tử peptit.

Theo một số phương án, P¹ là nhóm bảo vệ có thể tách ra. Ví dụ về các nhóm bảo vệ có thể tách ra bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm bảo vệ axyl, ví dụ, các nhóm bảo vệ formyl, axetyl (Ac), suxinyl (Suc), hoặc metoxysuxinyl (MeOSuc), và uretan, ví dụ, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), hoặc fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc).

Theo một số phương án như vậy, quy trình theo khía cạnh này của sáng chế còn bao gồm các bước:

(f) loại bỏ nhóm bảo vệ P¹ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



hoặc muối cộng axit của nó, trong đó mỗi nhóm R¹, R⁴, R⁵, và R⁷ là như xác định ở trên; và

(g) kết hợp hợp chất có công thức (XI) với chất phản ứng có công thức P²-X, trong đó P² là gốc khoá nhóm amin bất kỳ, được mô tả trên, và X là nhóm rời chuyển, để tạo ra hợp chất có công thức (XII):

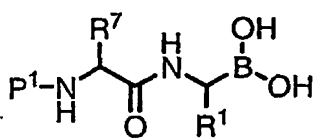


trong đó mỗi nhóm P², R¹, R⁴, R⁵, và R⁷ là như xác định ở trên. Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận ra trong các phương án trong đó P² là nhóm axyl, bao gồm, ví dụ, gốc axyl nguồn gốc axit amin hoặc peptit, hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của nó, nhóm rời chuyển X có thể tạo ra in situ, như đã bàn luận trên với hợp chất có công thức (IX).

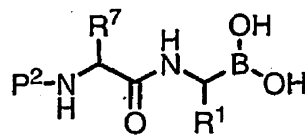
Trong mỗi các hợp chất (X) và (XII), gốc axit boronic được bảo vệ là este boronic. Nếu muốn, gốc axit boronic có thể được loại nhóm bảo vệ bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Tốt hơn là, gốc axit boronic được loại nhóm bảo vệ bằng phản ứng chuyển este hoá trong hỗn hợp hai pha. Tốt hơn nữa là, bước loại bỏ nhóm bảo vệ axit boronic bao gồm các bước:

(i) tạo ra hỗn hợp hai pha chứa hợp chất este boronic có công thức (X) hoặc (XII), chất nhận axit boronic hữu cơ, alkanol thấp hơn, dung môi hydrocarbon có từ 5 đến 8 nguyên tử carbon, và dung dịch axit vô cơ;

(ii) khuấy hỗn hợp hai pha này để thu được hợp chất axit boronic được bảo vệ tương ứng có công thức (Xa) hoặc (XIII):



(Xa)



(XIII);

(iii) để phân lớp các lớp dung môi; và

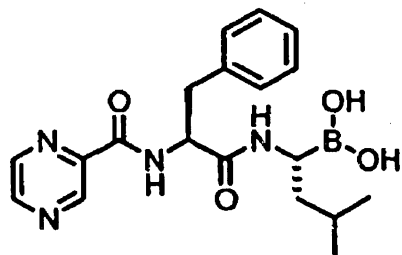
(iv) chiết hợp chất có công thức (Xa), (XIII), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, vào trong một dung môi hữu cơ.

Chất nhận axit boronic hữu cơ ở bước (i) tốt hơn là béo, aryl, hoặc axit boronic thơm (béo). Theo một số phương án, chất nhận axit boronic được chọn từ nhóm bao gồm axit phenylboronic, axit benzylboronic, axit butylboronic, axit pentylboronic, axit hexylboronic, và axit xyclohexylboronic. Theo các phương án nhất định, chất nhận axit boronic là axit isobutylboronic. Theo một số phương án, chất nhận axit boronic được chọn sao cho hợp chất este boronic có công thức (III) được tạo thành là sản phẩm phụ của phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ. Hợp chất este boronic có công thức (III) sau đó có thể được sử dụng trong quy trình mở khác của quy trình được mô tả trên. Theo các phương án như vậy, gốc R⁴-R⁵ được quay vòng hiệu quả, điều này có thể đặc biệt có lợi nếu R⁴-R⁵ là gốc không đối xứng đất liền.

Để tăng độ tinh khiết của sản phẩm, lớp nước chứa hợp chất có công thức (Xa) hoặc (XIII) tốt hơn là nên được rửa để loại các tạp chất hữu cơ trung tính trước bước chiết (iv). Theo các phương án như vậy, bước (iii) tốt hơn là bao gồm các bước:

- (1) để phân lớp các lớp dung môi;
- (2) điều chỉnh lớp nước đến độ pH kiềm;
- (3) rửa lớp nước bằng một dung môi hữu cơ; và
- (4) điều chỉnh lớp nước đến độ pH khoảng nhỏ hơn 6.

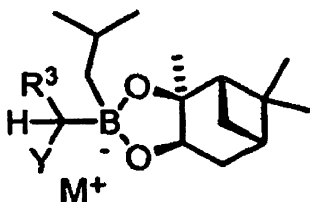
Theo một số phương án, sáng chế đề cập quy trình cải tiến để sản xuất bortezomib chất ức chế proteasom. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình ở quy mô lớn để tạo ra hợp chất có công thức (XIV):



(XIV)

hoặc anhydrit của axit boronic của nó. Quy trình này bao gồm các bước:

(a) cung cấp phức boron“at” có công thức (XV):



(XV)

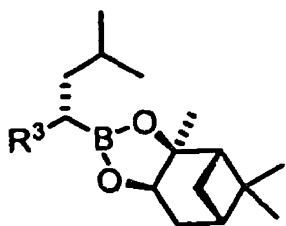
trong đó:

R^3 là nhóm cho proton;

Y là nhóm cho proton; và

M^+ là kim loại kiềm;

(b) cho phức boron“at” có công thức (XV) tiếp xúc với axit Lewis trong các điều kiện để thu được hợp chất este boronic có công thức (XVI):



(XVI)

bước tiếp xúc này được thực hiện trong hỗn hợp phản ứng chứa:

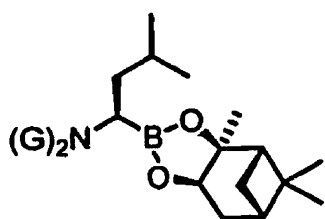
(i) dung môi ete phối trí có tính dễ trộn lẫn với nước thấp; hoặc

(ii) dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp và đồng dung môi phối trí; với điều kiện là đồng dung môi phối trí chiếm không quá 20% thể tích/thể tích của hỗn hợp phản ứng;

trong đó độ hòa tan của nước trong dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp là nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, và

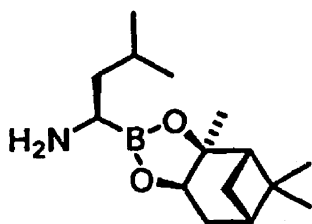
trong đó dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp chiếm ít nhất là 70% thể tích/thể tích hỗn hợp phản ứng.

(c) xử lý hợp chất este boronic có công thức (XVI) với chất phản ứng có công thức $M^1-N(G)_2$, trong đó M^1 là kim loại kiềm và mỗi G riêng rẽ hoặc cùng là nhóm bảo vệ nhóm amin, để tạo ra hợp chất có công thức (XVII):



(XVII)

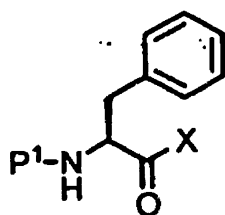
(d) loại bỏ các nhóm G để tạo ra hợp chất có công thức (XVIII):



(XVIII)

hoặc muối cộng axit của nó;

(e) kết hợp hợp chất có công thức (XVIII) với hợp chất có công thức (XIX);



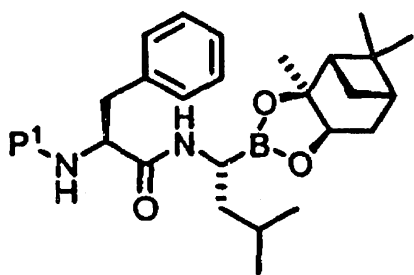
(XIX)

trong đó:

P^1 là gốc bảo vệ nhóm amin có thể tách ra; và

X là OH hoặc nhóm rời chuyển;

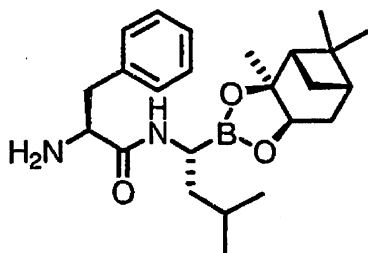
để tạo ra hợp chất có công thức (XX):



(XX)

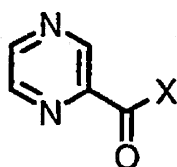
trong đó P^1 là như xác định ở trên;

(f) loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 để tạo ra hợp chất có công thức (XXI):


$$(XXI)$$

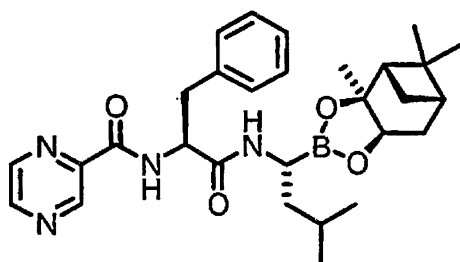
hoặc một muối cộng axit của nó;

(g) kết hợp hợp chất có công thức (XXI) với chất phản ứng có công thức (XXII)



(XVII)

trong đó X là nhóm OH hoặc nhóm rời chuyên, để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII):



(XXIII) ;

và

(h) loại nhóm bảo vệ gốc axit boronic để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) hoặc anhydrit của axit boronic của nó.

Theo một số phương án, quy trình đặc trưng bởi ít nhất một trong các đặc điểm từ (1) đến (5) sau đây. Theo các phương án ưu tiên nhất định, quy trình được đặc trưng bởi tất cả năm đặc điểm từ (1) đến (5) sau đây.

(1) Trong phức boron "at" có công thức (XV), R^3 và Y đều là clo.

(2) Bước kết hợp (e) bao gồm các bước:

(i) kết hợp hợp chất có công thức (XVIII) với hợp chất có công thức (XIX) trong đó X là nhóm OH trong sự có mặt 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU) và amin bậc ba trong diclometan;

(ii) tiến hành việc trao đổi dung môi để thay thế diclometan bằng etyl axetat; và

(iii) tiến hành rửa bằng nước dung dịch etyl axetat.

(3) Bước loại bỏ nhóm bảo vệ (f) bao gồm các bước:

(i) xử lý hợp chất có công thức (XX) với HCL trong etyl axetat;

(ii) bổ sung heptan vào hỗn hợp phản ứng; và

(iii) tách bằng cách kết tinh hợp chất có công thức (XXI) là muối cộng HCl của nó.

(4) Bước kết hợp (g) bao gồm các bước:

(i) kết hợp hợp chất có công thức (XXI) với axit 2-pyrazincarboxylic trong sự có mặt của TBTU và amin bậc ba trong diclometan;

(ii) tiến hành việc tiến hành việc trao đổi dung môi để thay thế diclometan bằng etyl axetat; và

(iii) tiến hành rửa bằng nước dung dịch etyl axetat.

(5) Bước loại nhóm bảo vệ axit boronic (h) bao gồm các bước:

(i) tạo hỗn hợp hai pha chứa hợp chất có công thức (XXIII), chất nhận axit boronic hữu cơ, alkanol thấp hơn, dung môi hydrocarbon có từ 5 đến 8 nguyên tử carbon, và dung dịch axit vô cơ;

(ii) khuấy hỗn hợp hai pha để thu được hợp chất có công thức (XIV);

(iii) để phân lớp các lớp dung môi; và

(iv) chiết hợp chất có công thức (XIV), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, vào trong một dung môi hữu cơ.

Tốt hơn là, bước (h)(iii) bao gồm các bước:

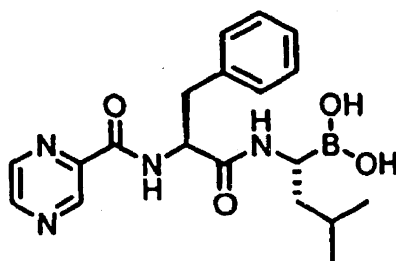
(1) để phân lớp các lớp dung môi;

(2) điều chỉnh lớp nước đến độ pH kiềm;

(3) rửa lớp nước bằng dung môi hữu cơ; và

(4) điều chỉnh lớp nước đến độ pH nhỏ hơn khoảng 6;

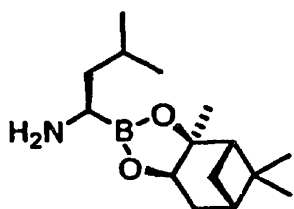
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình sử dụng ít nhất 5 mol của ít nhất một nguyên liệu ban đầu để tạo ra hợp chất có công thức (XIV)



(XIV)

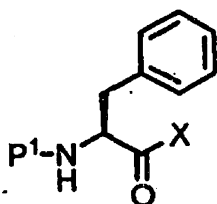
hoặc anhydrit của axit boronic của nó, bao gồm các bước:

(aa) kết hợp hợp chất có công thức (XVIII):



(XVIII)

hoặc muối cộng axit của nó, với hợp chất có công thức (XIX):



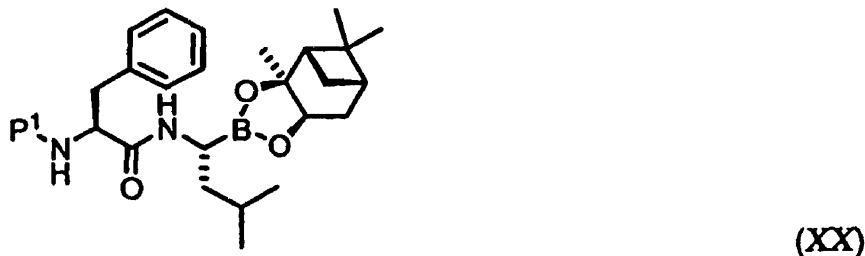
(XIX)

trong đó:

P¹ là gốc bảo vệ nhóm amin tách ra được; và

X là nhóm OH hoặc nhóm rời chuyển;

để tạo ra hợp chất có công thức (XX):



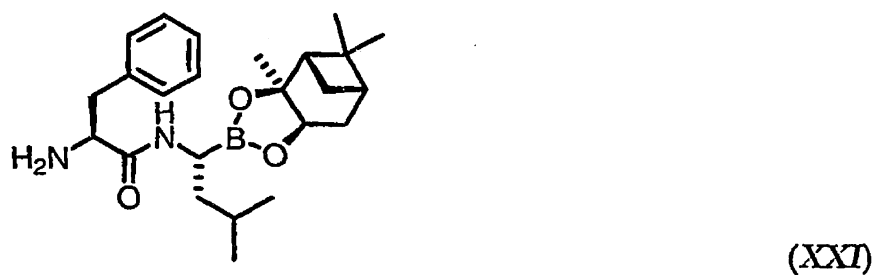
trong đó P¹ là như xác định ở trên, kết hợp bước này (aa) bao gồm các bước:

(i) kết hợp hợp chất có công thức (XVIII) với hợp chất có công thức (XIX) trong đó X là nhóm OH trong sự có mặt của 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni tetrafloroborat (TBTU) và amin bậc ba trong diclometan;

(ii) tiến hành việc trao đổi dung môi để thay thế diclometan với etyl axetat; và

(iii) tiến hành rửa bằng nước dung dịch etyl axetat;

(bb) loại bỏ nhóm bảo vệ P¹ để tạo ra hợp chất có công thức (XXI):



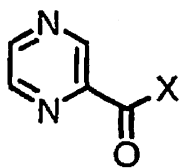
hoặc muối cộng axit của nó, bước loại bỏ nhóm bảo vệ (bb) bao gồm các bước:

(i) xử lý hợp chất có công thức (XX) với HCl trong etyl axetat;

(ii) bổ sung heptan vào hỗn hợp phản ứng; và

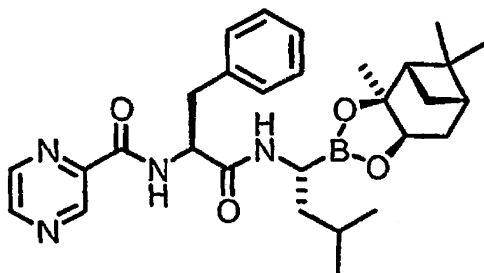
(iii) tách bằng cách kết tinh hợp chất có công thức (XXI) là muối cộng HCl của nó;

(cc) kết hợp hợp chất có công thức (XXT) với chất phản ứng có công thức (XXII)



(XXII)

trong đó X là OH hoặc nhóm rời chuyển, để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII):



(XXIII),

bước kết hợp (cc) bao gồm các bước:

(i) kết hợp hợp chất có công thức (XXI) với axit 2-pyrazincarboxylic trong sự có mặt của trong sự có mặt của TBTU và amin bậc ba trong diclometan;

(ii) tiến hành việc trao đổi dung môi để thay thế diclometan với etyl axetat; và

(iii) tiến hành rửa dung dịch etyl axetat bằng nước; và

(dd) loại nhóm bảo vệ gốc axit boronic để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) hoặc anhydrit của axit boronic của nó, loại nhóm bảo vệ bước này (dd) bao gồm các bước:

(i) tạo ra hỗn hợp hai pha chứa hợp chất có công thức (XXIII), chất nhận axit boronic hữu cơ, alkanol thấp hơn, dung môi hydrocarbon có từ 5 đến 8 nguyên tử carbon, và dung dịch axit vô cơ;

(ii) khuấy hỗn hợp hai pha để thu được hợp chất có công thức (XIV);

(iii) để phân lớp các lớp dung môi; và

(iv) chiết hợp chất có công thức (XTV), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, vào trong một dung môi hữu cơ.

Tốt hơn là, bước (dd)(iii) bao gồm các bước:

- (1) để phân lớp các lớp dung môi;
- (2) điều chỉnh lớp nước đến độ pH kiềm;
- (3) rửa lớp nước bằng dung môi hữu cơ; và
- (4) điều chỉnh lớp nước đến độ pH nhỏ hơn khoảng 6;

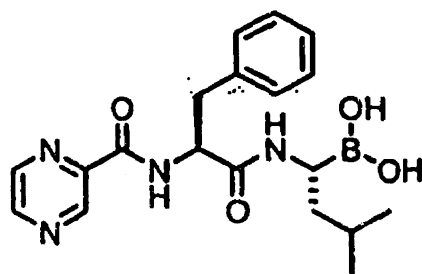
Hiệu suất của các quy trình được mô tả trên được tăng lên bằng cách rút ngắn các bước, ví dụ, bằng cách đưa hỗn hợp phản ứng hoặc dung dịch sản phẩm đang xảy ra từ một phản ứng vào trực tiếp phản ứng tiếp theo, không cần tách sản phẩm trung gian. Ví dụ, theo một số phương án, bước (e)(iii) hoặc (aa)(iii) thu được dung dịch ethyl axetat chứa hợp chất có công thức (XX), và dung dịch ethyl axetat được tác động trực tiếp ở bước (f) hoặc (bb) đến điều kiện hiệu quả để loại bỏ nhóm bảo vệ P¹. Theo một số phương án như vậy, nhóm bảo vệ P¹ là nhóm bảo vệ axit không bền, ví dụ, tert-butoxycarbonyl (Boc), và dung dịch ethyl axetat từ bước (e)(iii) hoặc (aa)(iii) được xử lý với axit. Theo các phương án ưu tiên nhất định, dung dịch ethyl axetat từ bước (e)(iii) hoặc (aa)(iii) được làm khô theo cách đồng sôi và sau đó xử lý với khí HCl.

Khi bước loại nhóm bảo vệ (f) hoặc (bb) được tiến hành trong các điều kiện khan, như được mô tả trên, sản phẩm có công thức (XXI) có thể tách bằng cách kết tinh từ hỗn hợp phản ứng muối cộng HCl của nó. Kết tinh muối sản phẩm được thúc đẩy bằng cách bổ sung dung môi hydrocarbon như n-heptan. Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng được cô một phần trước khi thêm dung môi hydrocarbon. Các nhà sáng chế đã phát hiện ra rằng việc kết tinh hợp chất có công thức (XXI) theo cách này loại bỏ hiệu quả tạp chất tripeptit bất kỳ có thể tạo thành trong bước kết hợp (e) hoặc (aa). Các tạp chất này khó loại bỏ ở các bước sau của quy trình tổng hợp.

Có thể rút ngắn hơn nữa của quy trình là bằng cách đưa hỗn hợp sản phẩm từ bước kết hợp (g) hoặc (cc) trực tiếp vào bước loại nhóm bảo vệ gốc axit boronic (h) hoặc (dd). Tốt hơn là, dung môi hữu cơ từ phản ứng kết hợp được thay thế bằng ethyl axetat nhằm tạo điều kiện cho việc rửa sạch bằng nước. Chuyển dung môi thứ hai vào trong dung môi hydrocarbon sau đó để dung dịch sản phẩm từ bước (g) hoặc (cc) được

sử dụng trực tiếp trong bước loại nhóm bảo vệ axit boronic hai pha (h) hoặc (dd), không cần tách hợp chất có công thức (XXIII).

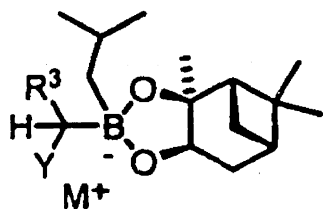
Một cách thay thế, phương pháp rút ngắn hơn có thể được chấp nhận để tổng hợp hợp chất có công thức (XIV). Do đó, theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình ở quy mô lớn để tạo ra hợp chất có công thức (XIV)



(XIV)

hoặc anhydrit của axit boronic của nó. Quy trình này bao gồm các bước:

(a) tạo ra phức boron“at” có công thức (XV):



(XV)

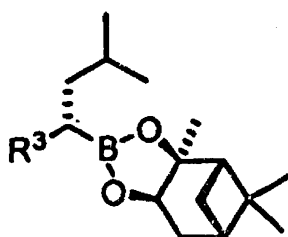
trong đó:

R^3 là nhóm cho proton;

Y là nhóm cho proton; và

M^+ là kim loại kiềm;

(b) cho phức boron“at” có công thức (XV) tiếp xúc với axit Lewis trong các điều kiện để thu được hợp chất este boronic có công thức (XVI):



(XVI)

bước tiếp xúc này được tiến hành trong hỗn hợp phản ứng chứa:

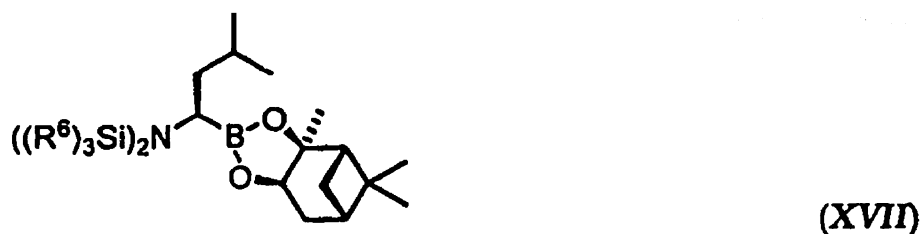
(i) dung môi ete phối trí có tính dễ trộn lẫn với nước thấp; hoặc

(ii) dung môi ete có tính dễ trộn lẫn với nước thấp và đồng dung môi phối trí; với điều kiện là đồng dung môi phối trí chiếm không quá 20% thể tích/thể tích của hỗn hợp phản ứng;

trong đó độ tan của nước trong dung môi ete theo mục (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp là nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, và

trong đó dung môi ete của (i) hoặc (ii) có tính dễ trộn lẫn với nước thấp chiếm ít nhất là 70% thể tích/thể tích hỗn hợp phản ứng.

(c) xử lý hợp chất este boronic có công thức (XVI) với chất phản ứng có công thức $M^1-N(Si(R^6)_3)_2$ trong đó M^1 là kim loại kiềm và mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, aralkyl, và aryl, trong đó phần aryl hoặc aryl của aralkyl tùy ý được thế, để tạo ra hợp chất có công thức (XVII):



(d) loại bỏ các nhóm $(R^6)_3Si$ để tạo ra hợp chất có công thức (XVIII):

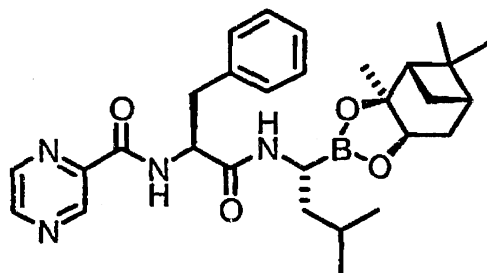


hoặc muối cộng axit của nó;

(e') kết hợp hợp chất có công thức (XVIII) với hợp chất có công thức (XIXa):



trong đó X là nhóm OH hoặc nhóm rời chuyển, để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII):



(XXIII);

và

(f') loại nhóm bảo vệ gốc axit boronic để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) hoặc anhydrit của axit boronic của nó.

Theo một số phương án, quy trình được đặc trưng bởi ít nhất một trong các đặc điểm từ (1) đến (3) sau đây. Theo các phương án ưu tiên nhất định, quy trình được đặc trưng bởi tất cả ba đặc điểm từ (1) đến (3) sau đây.

(1) Trong phức boron "at" có công thức (XV), cả R^3 và Y đều là clo.

(2) Bước kết hợp (e') bao gồm các bước:

(i) kết hợp hợp chất có công thức (XVIII) với hợp chất có công thức (XIXa) trong đó X là nhóm OH trong sự có mặt của 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU) và amin bậc ba trong diclometan;

(ii) tiến hành việc trao đổi dung môi để thay thế diclometan bằng etyl axetat; và

(iii) tiến hành rửa bằng nước dung dịch etyl axetat.

(3) Bước loại nhóm bảo vệ axit boronic (f') bao gồm các bước:

(i) tạo hỗn hợp hai pha chứa hợp chất có công thức (XXIII), chất nhận axit boronic hữu cơ, alkanol thấp hơn, dung môi hydrocarbon có từ 5 đến 8 nguyên tử carbon, và dung dịch axit vô cơ;

(ii) khuấy hỗn hợp hai pha này để thu được hợp chất có công thức (XIV);

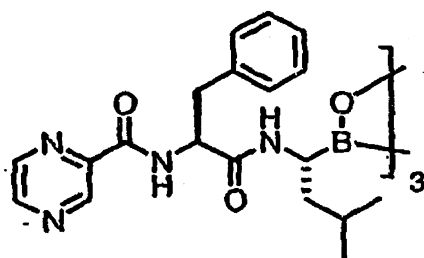
(iii) để phân lớp các lớp dung môi; và

(iv) chiết hợp chất có công thức (XIV), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, vào trong một dung môi hữu cơ.

Tốt hơn là, bước (f')(iii) bao gồm các bước:

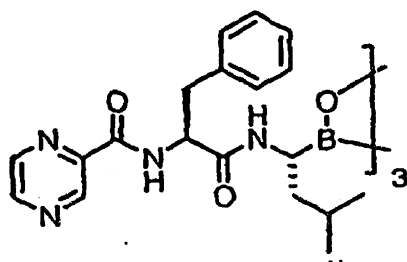
- (1) để phân lớp các lớp dung môi;
- (2) điều chỉnh lớp nước đến độ pH kiềm;
- (3) rửa lớp nước bằng dung môi hữu cơ; và
- (4) điều chỉnh lớp nước đến độ pH nhỏ hơn khoảng 6;

Ở bước (h)(iv), (dd)(iv), hoặc (f')(iv) của các quy trình được mô tả trên, hợp chất có công thức (XIV), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, tốt hơn là được chiết vào trong etyl axetat và kết tinh bằng cách bổ sung hexan hoặc heptan. Theo một số phương án, quy trình bao gồm thêm việc tách anhydrit của axit boronic của hợp chất có công thức (XIV), tốt hơn là anhydrit của axit boronic trime có công thức (XXIV):



(XXIV)

Các quy trình theo sáng chế cho phép sản xuất quy mô lớn bortezomib với độ tinh khiết hoá học và hoá học lập thể rất cao. Các quy trình trong lĩnh vực này trước đây hạn chế về quy mô và thu được sản phẩm với độ tinh khiết tổng thể thấp hơn. Vì thế, theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một kilogram hợp chất có công thức (XXIV):



(XXIV)

Hợp chất có công thức (XXIV) có thể được điều chế theo quy trình được mô tả ở trên, và có thể chiếm ít nhất 99% khối lượng/khối lượng của sản phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các từ viết tắt

BOC	tert-butoxycarbonyl
D.I.	được khử ion
DMF	N,N-dimetylformamit
GC	sắc ký khí
GC-MS	sắc ký khí - phổ khối lượng
h	giờ
HDDPE	polyetylen tỷ trọng cao
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
LDA	lithi diisopropylamit
LOD	hao hụt do sấy
min	phút
MTBE	ete t-butyl metyl
RP-HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo
RPM	vòng trên phút
TBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat
THF	tetrahydrofuran

Ví dụ 1: Quy trình sản xuất (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat

(1S)-(S)-pinandiol 1-clo-3-metylbutan-1-boronat

1. (S)-pinandiol-2-metylpropan-1-boronat (12,0kg, 50,8mol) được nạp vào bình phản ứng được duy trì trong môi trường khí nitơ.
2. Ete tert-butyl metyl (53kg) và diclometan (22,5kg) được nạp vào và hỗn hợp thu được được làm lạnh xuống đến nhiệt độ -57°C có khuấy.

3. Diisopropylamin, (6,7kg) được nạp vào một bình phản ứng khác được duy trì trong môi trường khí nitơ.
4. Ete tert-butyl metyl (27kg) được nạp vào diisopropylamin và hỗn hợp thu được được làm lạnh xuống đến nhiệt độ -10°C có khuấy.
5. n-hexyllithi trong hexan (33,2% khối lượng dung dịch) (17,6kg) được bổ sung vào hỗn hợp diisopropylamin trong thời gian 57 phút, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ -10°C đến -7°C
6. Hỗn hợp này (hỗn hợp LDA) được khuấy trong 33 phút ở nhiệt độ từ -9°C đến -7°C trước khi nó được sử dụng.
7. Kẽm clorua, (12,1kg) được nạp vào bình phản ứng thứ 3 được duy trì trong môi trường khí nitơ.
8. Ete tert-butyl metyl (16kg) được nạp vào kẽm clorua và hỗn hợp thu được được làm ấm lên đến nhiệt độ 30°C và khuấy.
9. Tetrahydrofuran (53kg) được bổ sung vào huyền phù kẽm clorua trong thời gian 18 phút, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ 35°C đến 40°C .
10. Hỗn hợp này (hỗn hợp ZnCl_2) được khuấy trong 4 giờ và 28 phút ở nhiệt độ từ 38°C đến 39°C đến khi nó được sử dụng.
11. Hỗn hợp LDA (từ #3 - 6) được bổ sung vào bình phản ứng chứa (S)-pinandiol-2-metylpropan-1-boronat trong thời gian 60 phút, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ -60°C đến -55°C .
12. Dung dịch rửa ete tert-butyl metyl (10kg) được sử dụng để hoàn thành việc bổ sung.
13. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 20 phút ở nhiệt độ từ -59°C đến -55°C .
14. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ -50°C trong thời gian là 11 phút.
15. Hỗn hợp ZnCl_2 (từ #7- 10) được bổ sung vào trong thời gian 48 phút vào bình phản ứng chứa (S)-pinandiol-2-metylpropan-1-boronat và hỗn hợp LDA, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ -50°C đến -45°C
16. Dung dịch ete tert-butyl metyl (10kg) được sử dụng để hoàn thành việc bổ sung.

17. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ từ -45°C đến -40°C và sau đó được làm ấm lên đến nhiệt độ 10°C trong thời gian 81 phút.
18. Dung dịch axit sulfuric 10% (72kg) được bổ sung vào bình phản ứng trong thời gian 40 phút, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ 10°C đến 21°C .
19. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 phút ở nhiệt độ môi trường, trước khi pha nước được tách.
20. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước đã khử ion (D.I.) (32kg), và dung dịch natri clorua 10% (26,7kg), mỗi lần rửa cần khuấy mạnh trong thời gian từ 15 đến 17 phút ở nhiệt độ môi trường.
21. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm ($p_{\min} = 81.10^2\text{Pa}$), duy trì nhiệt độ bên ngoài (áo/bể) từ 50°C đến 55°C , tạo ra phần cặn được hoà tan trong metylxyclohexan (56kg).
22. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu (trong bình ngưng kiểu Dean-Stark để tách nước) trong điều kiện áp suất giảm ($P_{\min} \sim 67.10^2\text{Pa}$), duy trì nhiệt độ bên ngoài (áo/bể) từ 50°C đến 55°C trong 2 giờ và 7 phút, đến khi không còn nước được tách.
23. Khoảng 35L dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm ($P_{\min} \sim 81.10^2\text{Pa}$), duy trì nhiệt độ bên ngoài (áo giảm nhiệt/bể) từ 50°C đến 55°C .
24. Hỗn hợp metylxyclohexan khô thu được chứa (1S)-(S)-pinandiol 1-clo-3-metylbutan-1-boronat được làm lạnh xuống đến nhiệt độ 14°C .

(1R)-(S)-pinandiol 1-bis(trimetylsilyl)amin-3-metylbutan-1-boronat

1. Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (19,4% khối lượng dung dịch), (41,8kg) được nạp vào bình phản ứng được duy trì trong môi trường khí nitơ và được làm lạnh xuống đến nhiệt độ -19°C bằng cách khuấy.
2. Hỗn hợp metylxyclohexan chứa (1S)-(S)-pinandiol 1-clo-3-metylbutan-1-boronat được bổ sung vào trong thời gian 55 phút, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ -19°C đến -13°C .
3. Dung dịch rửa metylxyclohexan (5kg) được sử dụng để hoàn thành quá trình bổ sung.

4. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 65 phút ở nhiệt độ từ -13°C đến -12°C và sau đó được làm ấm lên đến nhiệt độ 25°C trong thời gian 25 phút.
5. Huyền phù chứa Celite (2,5kg) trong methylcyclohexan (22kg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.
6. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm ($p_{\min} \sim 25 \cdot 10^2 \text{Pa}$), duy trì nhiệt độ bên ngoài (áo/bể) ở nhiệt độ từ 45°C đến 50°C , tạo ra phần cặn được hoà tan trong methylcyclohexan (36kg).
7. Sau đó lấy mẫu để thử nghiệm hàm lượng tetrahydrofuran trong quy trình bằng GC.
8. Thử nghiệm hàm lượng tetrahydrofuran là 0,58%.
9. Chất rắn được loại bằng cách lọc, dịch lọc được lọc qua nút Silica Gel (2,0kg).
10. Cả hai đơn vị lọc được rửa bằng ete isopropyl (30kg).
11. Hỗn hợp methylcyclohexan/ete isopropyl thu được chứa (1R)-(S)-pinandiol 1-bis(trimetylsilyl)amin-3-metylbutan-1-boronat được bảo quản trong bình chứa ở nhiệt độ môi trường cho đến khi được sử dụng trong bước tiếp theo.

(1R)-(S)-pinandiol 1-amonitriphloaxetat-3-metylbutan-1-boronat

1. Axit trifloaxetic, (12kg) được nạp vào bình phản ứng khác được duy trì trong môi trường khí nitơ.
2. Ete isopropyl (78 kg) được nạp vào axit trifloaxetic và hỗn hợp thu được được làm lạnh xuống đến nhiệt độ -10°C bằng cách khuấy.
3. Hỗn hợp methylcyclohexan/ete isopropyl chứa (1R)-(S)-pinandiol 1-bis(trimetylsilyl)amin-3-metylbutan-1-boronat được bổ sung vào trong thời gian 53 phút gây kết tủa sản phẩm, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ -10°C đến -5°C .
4. Dung dịch rửa ete isopropyl (5kg) được sử dụng để hoàn thành việc bổ sung.
5. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 8 giờ và 20 phút ở nhiệt độ từ -9°C đến -7°C .

6. Chất rắn được thu bằng cách lọc, được rửa bằng ete isopropyl (70kg) làm hai phần, và làm khô trong điều kiện áp suất giảm ($p_{\min} \sim 56.10^2 \text{Pa}$) ở nhiệt độ từ 41°C đến 42°C trong 2 giờ và 15 phút.
7. Chất rắn được khuấy với nước D.I. (60kg) trong 24 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó nước D.I. được lọc bỏ.
8. Chất rắn được rửa bằng nước D.I. (12kg).
9. Chất rắn này sau đó được làm khô trong môi trường chân không ($p_{\min} \sim 4.10^2 \text{Pa}$) ở nhiệt độ từ 40°C đến 44°C trong 9 giờ và 22 phút, sau thời gian này độ hao hụt do sấy là 0,51%, đáp ứng yêu cầu là $< 1\%$.
10. Chất trung gian, (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat, thô, sau đó được đóng gói vào các túi polyetylen riêng trong các ống polypropylen và được dán nhãn. Hiệu suất là 72%.

Kết tinh lại (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat, thô

1. (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat, thô, (13kg) được nạp vào bình phản ứng được duy trì trong môi trường khí nitơ.
2. Axit trifloaxetic (31kg) được nạp vào bình phản ứng và hỗn hợp thu được được làm lạnh xuống đến nhiệt độ 40°C với khuấy.
3. Tất cả chất rắn được hoà tan một lần để tạo ra hỗn hợp đục nhẹ, ete isopropyl (29kg) được bổ sung vào trong thời gian 57 phút, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ 2°C đến 3°C .
4. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được lọc qua phễu lọc vào bình nhận được duy trì trong môi trường khí nitơ.
5. Bình phản ứng và phễu được rửa bằng hỗn hợp axit trifloaxetic (3,8kg) và ete isopropyl (5kg). Dung dịch rửa được bổ sung vào dịch lọc.
6. Ete isopropyl (126kg) được bổ sung vào trong thời gian 15 phút gây kết tủa sản phẩm, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì ở nhiệt độ từ 16°C đến 18°C .

7. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 16°C đến 18°C trong 15 phút, sau đó được làm lạnh xuống đến nhiệt độ -50°C trong thời gian 67 phút, và khuấy ở nhiệt độ từ -30°C đến -5°C trong môi trường khí nitơ trong 89 phút.
8. Sau đó, chất rắn được tách ra bằng cách lọc, rửa bằng ete isopropyl (48kg) thành hai phần, và làm khô trong điều kiện chân không ($p_{\min} = 2.10^2 \text{Pa}$) ở nhiệt độ từ 34°C đến 40°C trong 2 giờ và 55 phút, sau thời gian này độ hao hụt do sấy là 0,32%, đáp ứng yêu cầu là <0,5%.
9. Sản phẩm, (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat, sau đó được đóng gói trong túi polyetylen hai lần trong ống bằng sợi và được dán nhãn. Hiệu suất là 86%.

Ví dụ 2: Quy trình sản xuất anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic

(1S,2S,3R,5S)-pinandiol N-BOC-L-phenylalanin-L-leuxin boronat

1. Trong tủ hút khói, bình phản ứng bằng thủy tinh ba cổ được trang bị với nhiệt kế đầu Claisen và một máy khuấy cơ được rửa bằng nitơ.
2. (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat (2,0kg), được nạp vào bình.
3. BOC-L-phenylalanin (1,398 kg) được nạp vào bình.
4. 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,3,3-tetrametyl uroni tetrafloroborat, TBTU (1,864kg) được nạp vào bình.
5. Diclometan (15,8L) được nạp vào bình.
6. Động cơ khuấy được chỉnh để khuấy ở 260 tốc độ RPM.
7. Sử dụng bể làm lạnh chứa đá/nước, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống đến nhiệt độ 1,0°C, được duy trì trong môi trường khí nitơ.
8. N,N-diisopropyletylamin (2,778L) được nạp vào bình thủy tinh và truyền vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 117 phút bằng cách sử dụng tiêm nhu động duy trì nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0,7°C - 2,1°C. Tốc độ bổ sung tổng thể là 23,7mL/phút.

9. Dung dịch rửa diclometan (0,2L) của bình vào hỗn hợp phản ứng được sử dụng để hoàn thành việc bổ sung này.
10. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 35 phút. Nhiệt độ khi bắt đầu khuấy là 1,8°C, và 2,5°C khi kết thúc khuấy.
11. Lấy mẫu để thử nghiệm trong quy trình bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC). Phần trăm chuyển đổi được xác định là 99,3%.
12. Hỗn hợp phản ứng được chuyển thành hai nửa xấp xỉ bằng nhau vào hai bình bốc hơi kiểu quay. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm bằng cách sử dụng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bên ngoài là từ 29 đến 30°C.
13. Etyl axetat (4,0L) được chia thành hai phần xấp xỉ bằng nhau và nạp vào hai bình bốc hơi kiểu quay.
14. Hỗn hợp trong mỗi bình được cô trở lại trong điều kiện áp suất giảm dùng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì duy trì nhiệt độ bên ngoài bề là 29-30°C.
15. Sau đó, phần cặn trong mỗi bình bốc hơi kiểu quay được chuyển trở lại bình phản ứng bằng cách dùng etyl axetat (13,34L).
16. Trong bình thủy tinh được trang bị máy khuấy, dung dịch axit phosphoric 1% trong nước được bào chế bằng cách phối hợp nước D.I. (13,18L) và axit phosphoric (0,160kg).
17. Trong bình thủy tinh trang bị máy khuấy, dung dịch kali carbonat 2% trong nước (12,0L) được bào chế bằng cách trộn nước D.I. (11,76L) và kali carbonat (0,24kg).
18. Trong bình thủy tinh được trang bị máy khuấy, dung dịch natri clorua 10% trong nước (13,34L) được bào chế bằng cách trộn nước D.I. (13,34L) và natri clorua (1,334kg).
19. Nước D.I. (13,34L) được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 380 RPM trong 7 phút. Các lớp được để phân lớp và pha nước (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp trong điều kiện chân không và được loại bỏ.

20. Lặp lại, nước D.I. (13,34 L) được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 385 RPM trong 7 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp trong điều kiện chân không và loại bỏ.
21. Dung dịch axit phosphoric 1% pha chế ở bước 16 được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 365 RPM trong 7 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước axit (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
22. Dung dịch kali carbonat 2% pha chế trong bước 17 được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 367 RPM trong 7 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước kiềm (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
23. Dung dịch natri clorua 10% pha chế trong bước 18 được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 373 RPM trong 6 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
24. Dung dịch etyl axetat được chuyển vào bình bốc hơi kiểu quay và cô trong điều kiện áp suất giảm bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bể từ 29 đến 30°C, để thu phần cặn.
25. Phần cặn được hoà tan lại trong etyl axetat (4,68L).
26. Dung dịch này được cô trong điều kiện chân không bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bể là từ 29 đến 30°C, để tạo phần cặn một lần nữa.
27. Lặp lại, phần cặn này được hoàn tan lại trong etyl axetat (4,68L) và lấy hai mẫu để xác định hàm lượng nước bằng cách sử dụng chuẩn độ Karl Fisher. Hàm lượng nước của hai mẫu này được xác định là 0,216% và 0,207%.
28. Sử dụng thêm một lượng etyl axetat (12,66L), hỗn hợp này được chuyển từ bình bốc hơi kiểu quay vào bình phản ứng khô được trang bị nhiệt kế, máy khuấy cơ, và ống phân tán khí nóng chảy, và được làm sạch bằng khí nitơ.

(1S,2S,3R,5S)-pinandiol L-phenylalanin-L-leuxin boronat, muối HCl

1. Dung dịch etyl axetat chứa (1S,2S,3R,5S)-pinandiol N-BOC-L-phenylalanin-L-leuxin boronat được làm lạnh bằng bể đá/nước làm lạnh xuống đến nhiệt độ $-0,9^{\circ}\text{C}$.
2. Khí hydro clorua (1,115kg) được sục vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1,48 giờ. Nhiệt độ khi bắt đầu sục là $-0,9^{\circ}\text{C}$, và khi kết thúc là $6,8^{\circ}\text{C}$.
3. Phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ $14,4^{\circ}\text{C}$ trong vòng 50 phút, trong khi được duy trì trong môi trường khí nitơ.
4. Lấy một mẫu để kiểm tra trong quy trình bằng RP-HPLC. Phần trăm chuyển đổi là 68,9% (% bề mặt).
5. Phản ứng được khuấy trong 35 phút. Nhiệt độ khi bắt đầu là 14°C , và là $14,8^{\circ}\text{C}$ vào khi kết thúc.
6. Lấy một mẫu để kiểm tra trong quy trình bằng RP-HPLC. Phần trăm chuyển đổi là 94,7% (% bề mặt).
7. Phản ứng được khuấy thêm trong khoảng 50 phút, duy trì nhiệt độ là $10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
8. Lấy một mẫu để kiểm tra trong quy trình bằng RP-HPLC. Phần trăm chuyển đổi là 97,3%.
9. Phản ứng được khuấy thêm trong khoảng 50 phút, duy trì nhiệt độ là $10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Nhiệt độ cuối cùng là $14,6^{\circ}\text{C}$.
10. Lấy một mẫu để kiểm tra trong quy trình bằng RP-HPLC. Tổng cộng thời gian phản ứng sau khi sục khí hydro clorua là bốn (4) giờ.
11. Phần trăm chuyển đổi là 99%.
12. Quan sát thấy một chất sền sệt.
13. n-heptan (8,8L) được nạp vào hỗn hợp phản ứng.
14. Chất sền sệt này được khuấy trong 2 giờ. Nhiệt độ khi bắt đầu khuấy là $12,7^{\circ}\text{C}$, và là $15,3^{\circ}\text{C}$ khi kết thúc.
15. Chất rắn được tách bằng cách lọc trên phễu Buchner nối với miếng lọc bằng polypropylen.

16. Chất rắn được rửa bằng n-heptan (4,68L).
17. Trong tủ hút, chất rắn được chuyển vào ba khay sấy không dày quá 1" và sấy bằng không khí trong 1 giờ.
18. Sau đó, chất rắn được làm khô ở nhiệt độ $<35^{\circ}\text{C}$ trong điều kiện chân không là 27"Hg trong 16 giờ 28 phút trong lò chân không được trang bị chân không kế và nhiệt kế.
19. Lấy mẫu chất rắn từ mỗi khay sấy để xác định % hao hụt khi sấy (Loss on Drying-LOD). Giá trị LOD được xác định là 0%, 0,02%, và 0,02% trên ba mẫu lấy ra.
20. Sau đó (1S,2S,3R,5S)-pinandiol L-phenylalanin-L-leuxin boronat, muối HCl được đóng gói trong hai lần túi trong các ống bằng sợi và dán nhãn, và lấy mẫu.
21. Hiệu suất tách là 1,87kg, 79,1%. Chất trung gian này được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C cho đến khi sản xuất tiếp.

(1S,2S,3R,5S)-pinandiol N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronat

1. Trong tủ hút khói, bình phản ứng ba cổ bằng thủy tinh được nối với đầu Claisen, nhiệt kế và máy khuấy cơ được xịt bằng khí nitơ.
2. (1S,2S,3R,5S)-pinandiol L-phenylalanin-L-leuxin boronat, muối HCl (1,85kg) được nạp vào bình.
3. Axit 2-pyrazincarboxylic (0,564kg) được nạp vào bình.
4. 2-(H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uroni tetrafloroborat, TBTU (1,460 kg) được nạp vào bình.
5. Diclometan (18,13 L) được nạp vào bình.
6. Động cơ khuấy được điều chỉnh đến tốc độ 272 RPM.
7. Sử dụng bể làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống đến nhiệt độ $-1,2^{\circ}\text{C}$.
8. N,N-diisopropylemylamin (1,865kg) được nạp vào bình thủy tinh và chuyển vào phản ứng trong thời gian 50 phút bằng tiêm nhu động duy trì nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng $-1,2^{\circ}\text{C}$ đến $2,8^{\circ}\text{C}$.

9. Dung dịch rửa diclometan (0,37L) của bình trong hỗn hợp phản ứng được sử dụng để hoàn thành việc bổ sung.
10. Hỗn hợp phản ứng để cho ấm lên và khuấy thêm trong 81 phút.
11. Nhiệt độ khi bắt đầu thời gian khuấy là 15°C, và 24,9°C khi kết thúc.
12. Lấy một mẫu để kiểm tra trong quy trình bằng RP-HPLC. Phần trăm chuyển đổi được xác định là 99,9%.
13. Hỗn hợp phản ứng được chuyển thành hai nửa bằng nhau vào hai bình bốc hơi kiểu quay. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm bằng hai thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bề bên ngoài là 33-34°C.
14. Etyl axetat (12,95L) được chia thành hai phần gần bằng nhau và nạp vào hai bình bốc hơi kiểu quay.
15. Sau đó, hỗn hợp trong mỗi bình được cô trong điều kiện áp suất giảm bằng máy bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bề bên ngoài là 33-34°C.
16. Sau đó, phần cặn trong mỗi bình bốc hơi kiểu quay được chuyển trở lại bình phản ứng bằng cách dùng etyl axetat (12,95L).
17. Trong bình thủy tinh trang bị máy khuấy, dung dịch axit phosphoric 1% trong nước (12,34 L) được pha chế bằng cách trộn nước D.I. (12,19L) và axit phosphoric (0,148 kg).
18. Trong bình thủy tinh được trang bị máy khuấy, dung dịch kali carbonat 2% trong nước (12,34L) được điều chế bằng cách trộn nước D.I. (12,09L) và kali carbonat (0,247kg).
19. Trong bình thủy tinh được trang bị máy khuấy, dung dịch natri clorua 10% trong nước (12,34L) được điều chế bằng cách phối hợp nước D.I. (12,34L) và natri clorua (1,234 kg).
20. Nước D.I. (12,34L) được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 382 RPM trong 7 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
21. Lặp lại, nước D.I. (12,34 L) được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 398 RPM trong 7 phút. Các lớp

được để cho phân lớp và pha nước (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.

22. Dung dịch axit phosphoric 1% pha chế trong bước 17 được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 364 RPM trong 8 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước axit (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
23. Dung dịch kali carbonat 2% pha chế trong bước 18 được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 367 RPM trong 8 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước kiềm (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
24. Dung dịch natri clorua 10% pha chế trong bước 19 được nạp vào bình phản ứng chứa dung dịch etyl axetat và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 374 RPM trong 8 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha nước (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
25. Dung dịch etyl axetat được chuyển thành hai nửa gần bằng nhau vào hai bình bốc hơi kiểu quay trong điều kiện chân không và cô trong điều kiện áp suất giảm bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bề bên ngoài là 34°C.
26. n-heptan (14,8L) được chia thành hai phần xấp xỉ bằng nhau và nạp vào hai bình bốc hơi kiểu quay. Sau đó, hỗn hợp trong mỗi bình được cô trong điều kiện áp suất giảm bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bề bên ngoài là 34°C.

Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic, thô

1. Trong bình thủy tinh được trang bị máy khuấy, dung dịch axit clohydric 1N (22,2L) được điều chế bằng cách trộn nước D.I. (20,36L) và axit clohydric (1,84kg).
2. Trong bình thủy tinh được trang bị máy khuấy, dung dịch natri hydroxit 2N (12,03L) được điều chế bằng cách trộn nước D.I. (12,03L) và natri hydroxit (0,962kg).
3. Sau đó, phần cặn chứa (2S,2S,3R,5S)-pinandiol N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronat trong mỗi bình bốc hơi kiểu quay được chuyển

sang bình phản ứng thủy tinh ba cổ trang bị cùng nhiệt kế và máy khuấy cơ, dùng n-heptan (14,8L) và metanol (14,8L).

4. Động cơ khuấy được điều chỉnh đến tốc độ 284 RPM.
5. Axit 2-metylpropanboronic (0,672kg) được nạp vào bình.
6. Axit clohydric 1N pha chế trong bước 1 (11,2L) được nạp vào bình.
7. Động cơ khuấy được chỉnh đến tốc độ khuấy là 326 RPM.
8. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16,38 giờ. Nhiệt độ mẻ bắt đầu là 28,6°C, và nhiệt độ kết thúc của mẻ là 21,6°C.
9. Lấy mẫu để thử nghiệm trong quy trình bằng RP-HPLC.
10. Phần trăm chuyển đổi được xác định là 100%.
11. Dừng khuấy và hỗn hợp hai pha được để cho tách.
12. Lớp n-heptan (lớp trên) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
13. n-heptan (5,37L) được nạp vào bình phản ứng và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 381 RPM trong 6 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha n-heptan (lớp trên) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
14. Lặp lại, n-heptan (5,37L) được nạp vào bình phản ứng và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 340 RPM trong 6 phút. Các lớp được để cho phân lớp và pha n-heptan (lớp trên) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
15. Dung dịch metanol trong nước được chuyển thành hai nửa xấp xỉ bằng nhau vào hai bình bốc hơi kiểu quay và cô trong điều kiện áp suất giảm bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bể bên ngoài là 33-34°C. 15L metanol được thu lại.
16. Diclometan (5,37L) được sử dụng để chuyển phần cặn từ bình bốc hơi kiểu quay trở lại vào bình phản ứng.
17. Natri hydroxit 2N (11,2L) điều chế trong bước 2 được nạp vào bình.
18. Lớp diclometan (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
19. Diclometan (5,37L) được nạp vào bình và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 374 RPM trong 6 phút. Các pha được để cho tách và lớp diclometan (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.

20. Lặp lại, diclometan, (5,37L) được nạp vào bình và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 368 RPM trong 8 phút. Các pha được để cho tách và lớp diclometan (lớp dưới) được chuyển vào bình thích hợp và loại bỏ.
21. Diclometan (5,37L) được nạp vào bình.
22. Axit clohydric 1N (10,7L) được nạp vào bình và khuấy. Độ pH của pha nước được xác định là 6.
23. Dừng khuấy và các pha được để cho tách.
24. Pha diclometan (lớp dưới) được chuyển vào bình nhận bằng thủy tinh trong điều kiện chân không.
25. Diclometan (5,37L) được nạp vào bình và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 330RPM trong 6 phút. Pha diclometan và lớp diclometan (lớp dưới) được chuyển vào bình nhận bằng thủy tinh.
26. Lặp lại, diclometan, (5,37L) được nạp vào bình và hỗn hợp này được khuấy với tốc độ 335 RPM trong 6 phút. Pha diclometan và lớp diclometan (lớp dưới) được chuyển vào bình nhận bằng thủy tinh.
27. Dịch chiết diclometan được kết hợp lại và chuyển thành hai nửa xấp xỉ bằng nhau vào hai bình bốc hơi kiểu quay và cô trong điều kiện áp suất giảm bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bể bên ngoài là từ 33 đến 34°C.
28. Etyl axetat (12,95L) được chia thành hai phần xấp xỉ bằng nhau và chuyển vào hai bình bốc hơi kiểu quay. Sau đó, hỗn hợp trong mỗi bình được cô trong điều kiện áp suất giảm bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bể bên ngoài là từ 45 đến 46°C.
29. Lặp lại, etyl axetat (12.95 L) được chia thành hai phần xấp xỉ bằng nhau và chuyển vào hai bình bốc hơi kiểu quay. Hỗn hợp trong mỗi bình sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm bằng thiết bị bốc hơi kiểu quay, duy trì nhiệt độ bể bên ngoài là từ 45 đến 46°C, cho đến khi còn lại xấp xỉ 10% thể tích ban đầu.
30. n-heptan (10,2L) được chia thành hai phần xấp xỉ bằng nhau và chuyển vào hai bình bốc hơi kiểu quay, và khuấy chất sền sệt trong môi trường khí nitơ trong 2,67 giờ ở nhiệt độ từ 22 đến 23°C.

31. Chất rắn được tách ra bằng cách lọc trên phễu Buchner, nối với miếng lọc làm bằng polypropylen.
32. Chất rắn được rửa sạch bằng n-heptan (2,96L).
33. Trong tủ hút, chất rắn được chuyển vào bốn khay sấy và làm khô trong không khí trong 1,25 giờ.
34. Chất rắn sau đó được làm khô đến đến nhiệt độ đến 36 đến 50°C trong chân không là 27" Hg trong 18 giờ 27 phút trong lò sấy chân không được trang bị chân không kế và nhiệt kế.
35. Chất rắn được lấy mẫu từ mỗi khay để xác định % hao hụt do sấy (Loss on Drying-LOD). LOD được xác định là 0,38%, 0,62%, 0,71%, và 0,63% trên bốn mẫu thu được.
36. Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic, thô được đóng gói trong hai chai miệng rộng 5L, HDPE, tránh xáo trộn và dán nhãn.
37. Hiệu suất tách là 1,314kg, 83%.

Kết tinh lại anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic, thô

1. Trong tủ hút, bình phản ứng thủy tinh trang bị máy khuấy cơ, bình ngưng hồi lưu và nhiệt kế được làm sạch bằng khí nitơ.
2. Etyl axetat (21L) được nạp vào bình.
3. Etyl axetat được làm nóng đến nhiệt độ 66,8°C trong môi trường khí nitơ, sử dụng bể nước/hơi nước nóng.
4. Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic, thô (1,311kg) được chuyển từ từ vào bình phản ứng. Việc chuyển này diễn ra trong thời gian là 3 phút.
5. Hỗn hợp được khuấy trong 1 phút cho đến khi tất cả chất rắn được hoà tan. Nhiệt độ của dung dịch này là 64°C.
6. Nguồn nhiệt được bỏ đi và hỗn hợp này được làm lạnh từ từ đến 60°C bằng bể làm lạnh.

7. Dung dịch ethyl axetat nóng được chuyển vào trong bình nhận qua nhiều ống và nang lọc polypropylen bằng tiêm nhu động.
8. Hỗn hợp này được để cho lạnh đến $2,72^{\circ}\text{C}$, và để yên trong môi trường khí nitơ mà không khuấy, trong 17,75 giờ. Nhiệt độ cuối cùng được ghi lại là $20,5^{\circ}\text{C}$.
9. Hỗn hợp này được làm lạnh bằng bể đá/nước và khuấy trong 2,33 giờ. Nhiệt độ khi bắt đầu khuấy là $3,8^{\circ}\text{C}$, và $-2,8^{\circ}\text{C}$ khi kết thúc.
10. Chất rắn được tách bằng cách lọc trên phễu Buchner nối với miếng lọc bằng polypropylen. Dịch lọc được tập trung vào bình thu.
11. Chất rắn được rửa bằng ethyl axetat (2,62L), làm lạnh xuống đến nhiệt độ $4,7^{\circ}\text{C}$.
12. Trong tủ hút, chất rắn được chuyển vào hai khay sấy.
13. Chất rắn sau đó được sấy ở nhiệt độ từ 51 đến 65°C trong môi trường chân không $27''\text{Hg}$ trong 19 giờ 10 phút trong lò chân không trang bị cùng chân không kế và nhiệt kế.
14. Chất rắn được lấy mẫu để xác định % hao hụt do sấy (Loss on Drying-LOD). LOD được xác định là $0,65\%$ và $0,62\%$ trên hai mẫu thu được.
15. Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic được đóng gói vào bốn chai rộng miệng Amber 1L, Kiểu 3, với nút hàn bằng Teflon và dán nhãn.
16. Hiệu suất tách là 1,132kg, $86,3\%$.
17. Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic được bảo quản ở nhiệt độ từ -25 đến -15°C .

Ví dụ 3: Quy trình tổng hợp rút ngắn anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic

(1S,2S,3R,5S)-pinandiol N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronat

Dung dịch chứa (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat (13,97g) và N-hydroxysuxinimit (6,23g) trong 66mL DMF được làm lạnh xuống đến nhiệt độ -5°C , sau đó thêm dicyclohexylcarbodiimit (10,83g). Huyền phù thu được được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ -5 đến 0°C . Với dung dịch chứa N-(2-

pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin (19,52g; điều chế bằng cách kết hợp este suxinimit của axit pyrazincarboxylic tạo thành trước đó với L-phenylalanin trong dioxan-nước trong 62mL DMF được bổ sung vào N-metylmorpholin (5,7mL) ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch thu được được bổ sung vào huyền phù này. Huyền phù này được điều chỉnh đến độ pH= 7 bằng cách bổ sung thêm 5,7mL N-metylmorpholin và khuấy qua đêm, tăng nhiệt độ từ từ đến 21°C. Sau khi lọc, bánh lọc được rửa hai lần bằng MTBE và dịch lọc gộp được pha loãng bằng 950mL MTBE. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit xitric 20% trong nước (3 x 150mL), NaHCO₃ 20% trong nước (3 x 150mL), và nước muối (2 lần). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô, hiệu suất 25,5g (95,5%) của hợp chất trong tiêu đề là dạng bột. Như chỉ định bởi tlc, nguyên liệu này chứa một số tạp chất phụ, bao gồm gần 2% là xyclohexyl ure.

Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic

Dung dịch chứa (1S,2S,3R,5S)-pinandiol N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronat (25,2g) trong 207mL MeOH và 190mL hexan được làm lạnh xuống đến nhiệt độ 15°C, và 109,4 mL HCl 1N được bổ sung từng phần vào, giữ nhiệt độ trong khoảng 15 và 25°C. Sau đó, 2-metylpropanaxit boronic (8,67g) được bổ sung vào trong điều kiện khuấy mạnh, và tiếp tục khuấy hỗn hợp hai pha này qua đêm. Sau khi lọc hai pha, lớp dưới được chiết một lần bằng 75mL hexan. Sau đó, lớp dưới này được cô trong điều kiện chân không cho đến khi nó vẫn đục, sau đó thêm 109,4mL NaOH 2N và 100mL Et₂O. Hai pha này được tách lớp, lớp dưới được chiết bằng Et₂O (4 x 100mL), và sau đó chỉnh độ pH đến 6,0 bằng cách bổ sung 109mL HCl 1N. Sau khi chiết bằng 100mL etyl axetat, lớp dưới được điều chỉnh đến độ pH bằng 6,0 bằng HCl 1N và chiết một lần nữa bằng 75mL etyl axetat. Lớp etyl axetat kết hợp được rửa bằng nước muối bão hoà một nửa (2 x 25mL) và nước muối (2 x 25mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để thu được 15,3g (81,8%) anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic thô dạng bột. Nguyên liệu thô này được hoà tan trong 150mL etyl axetat và cô trong chân không thành huyền phù, sau đó thêm 150mL MTBE. Huyền phù này được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C qua đêm, lọc, rửa hai lần bằng MTBE, và làm khô trong điều kiện chân không cao, hiệu suất là

10,69g (57,2%) anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 4: Định lượng tỷ lệ chất đồng phân không đối quang của (1R)-(1S,2S,3R,5S)-pinandiol-1- amonitrifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat

Độ tinh khiết không đối quang của (1R)-(1S,2S,3R,5S)-pinandiol-1-amonitrifloaxetat-3-metylbutan-1-boronat (hợp chất 1) được xác định bằng sắc ký khí (gas chromatography-GC) không bắt đối.

Hoá chất: Axetonitril (của Bruker hoặc tương đương)
Tetradecan (chất chuẩn nội) (Fluka puriss. hoặc tương đương)
Anhydrit trifloaxetic (TFAA) (của hãng Merck hoặc tương đương)

Thiết bị: Hệ thống Trace-GC 2000 hoặc tương đương

Pha động: H₂

Dung môi A Gắn 300mg tetradecan được cân với độ chính xác 0,1mg trong (với chất chuẩn bình thể tích 100mL. Thêm 1,5mL TFAA và bình được điều chỉnh tới thể tích bằng axetonitril.

Điều chế mẫu: Khoảng 150mg mẫu được cân chính xác (trong 0,1mg) vào trong bình dung tích 10mL. Bình được chỉnh tới thể tích bằng Dung môi A. Dung dịch được bảo quản trong 15 phút trước khi bơm.

Các thông số GC:

Cột: Rtx-200; đường kính bên trong 105m x 0,25mm x phim 0,25µm

Pha động: H₂

Nhiệt độ của chương trình: 130°C (0,5 phút); 0,5°C/phút đến 200°C (0 phút); 30°C/phút đến 300°C (2 phút)

Dòng: 0,9mL/phút (hằng số, tốc độ dòng)

Nhiệt độ bơm: 250°C

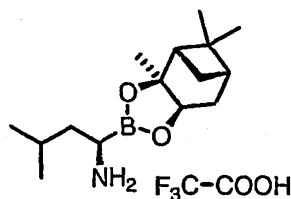
Nhiệt độ tách: 250°C (FID)

Độ dịch chuyển: 1:50

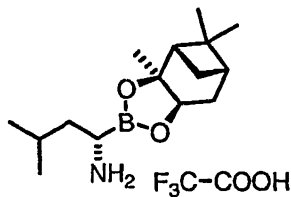
Cột bơm: 1μL

Hợp chất

Hợp chất 1 (1R)-(1S,2S,3R,5S)-pinandiol-1-amomitrifloaxetat-3- methylbutan-1-boronat



Hợp chất 2 (1S)-(1S,2S/3R,5S)-pinandiol-1-amonitrifloaxetat-3-methylbutan-1-boronat



Độ ổn định của dung dịch

Dung dịch bảo quản chứa hợp chất 1 được điều chế bằng cách cân 150,13mg hợp chất 1 vào trong bình dung tích 10mL và chỉnh nó tới thể tích trong Dung môi A. Độ ổn định của dung dịch này được kiểm tra ở nhiệt độ môi trường sau 48 giờ. Dung dịch bảo quản được nạp đầy trong 6 ống GC riêng rẽ. Tiến hành tiêm lên trên hệ GC từ các ống này sau 0, 12, 24, 48, và 72 giờ (tiêm hai lần mỗi ống). Diện tích% của hợp chất 1 và hợp chất 2 được xác định. Không quan sát thấy có sự thay đổi về % diện tích, chỉ ra rằng dung dịch là ổn định trong 72 giờ ở nhiệt độ môi trường.

Đỉnh đặc trưng

Xấp xỉ 150 mg mẫu chứa hợp chất 1 và hợp chất 2 được hoà tan trong dung môi A và tiêm vào hệ sắc ký GC. Đỉnh của hợp chất 1 được tách hẳn với đỉnh của hợp chất

2. Kiểm tra đỉnh tinh khiết bằng GC- MS chỉ ra rằng không có thành phần nào khác được tách cùng với hợp chất 1 hoặc hợp chất 2.

Giới hạn phát hiện

Giới hạn phát hiện (LOD-limit of detection) được định nghĩa là nồng độ mà tại đó tín hiệu của hợp chất 1 chỉ ra tỷ lệ tín hiệu với độ nhiễu ít nhất là 3:1. Phép đo mẫu trắng trước đó tiến hành chỉ ra rằng không đỉnh nào khác gây cản trở. Tỷ lệ tín hiệu cho độ nhiễu được tính theo phương trình:

$$S / N = \frac{H(\text{tín hiệu})}{H(\text{mức cơ sở})}$$

S/N = tỷ lệ cho tín hiệu nhiễu

H(tín hiệu) = chiều cao của tín hiệu của hợp chất 1 [mm]

H(mức cơ sở) = chiều cao của tín hiệu mức cơ sở [mm]

Nồng độ mẫu 0,05% của nồng độ mẫu thử chuẩn được bơm và chỉ ra tỷ lệ cho tín hiệu nhiễu là 4,3. Vì thế, giới hạn phát hiện là 0,0075 mg/mL.

Giới hạn định lượng

Giới hạn định lượng (LOQ) được định nghĩa là nồng độ tại đó tín hiệu của hợp chất 1 biểu hiện tỷ lệ cho tín hiệu nhiễu ít nhất là 10:1. Tỷ lệ cho tín hiệu nhiễu được tính toán như mô tả trên. Nồng độ mẫu bằng 0,1% nồng độ mẫu chuẩn được tiêm và chỉ tỷ lệ cho tín hiệu nhiễu là 10,1. Vì thế, giới hạn định lượng là 0,015mg/mL.

Ví dụ 5: Thử nghiệm độ tinh khiết đối với anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic

Độ tinh khiết của anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic (hợp chất 3) được thử nghiệm bằng HPLC pha đảo.

Chất phản ứng:

Nước, loại dành cho HPLC

Axetonitril, loại dành cho HPLC

Axit formic, loại ACS, độ tinh khiết > 98%

Hydro peroxit 3%, mức ACS hoặc tương đương

Dụng cụ

Sắc ký lỏng hiệu năng cao	Bơm 20-μL phân chia có thể lấy mẫu tự động và duy trì nhiệt độ là 50°C Bơm có thể bơm theo gradien 1,0 mL/phút Thiết bị phát hiện UV có thể kiểm soát nhánh ở bước sóng 270nm
Cột	Cột sắc ký Symmetry C18, đường kính bên trong 250mm x 4,6mm, 5- μ m, Nước, cat# WAT054275.
Điều chế mẫu:	Xấp xỉ 50mg hợp chất 3 được cân chính xác vào trong bình dung tích 50mL. Pha động B (5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được dùng sóng siêu âm để hoà tan hợp chất 3 (gần 30-60 giây). Dung dịch được để đến nhiệt độ phòng, pha loãng đến thể tích bằng Pha động A, và trộn kỹ. Mỗi mẫu được điều chế thành hai mẫu giống nhau và có thể ổn định trong 7 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C tránh ánh sáng.
Các thông số HPLC:	
Pha động A:	Axetonitril/nước/axit formic, 30:70:0,1 (thể tích/thể tích/thể tích), loại khí
Pha động B:	Axetonitril/nước/axit formic, 80:20:0,1 (thể tích/thể tích/thể tích), loại khí
Tốc độ dòng:	1,0mL/phút
Thiết bị dò:	UV ở bước sóng 270nm
Thể tích bơm:	20 μ L
Nhiệt độ cột:	Môi trường
Nhiệt độ khay mẫu:	50°C

Chương trình gradien: Thời gian %A %B

0 100 0

15 100 0

30 0 100

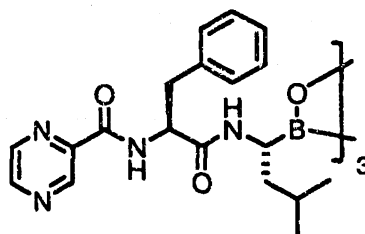
45 0 100

47 100 0

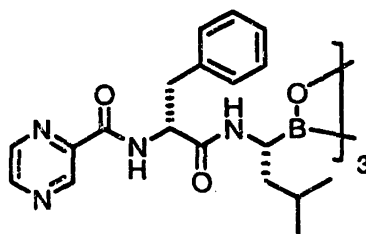
55 100 0

Hợp chất

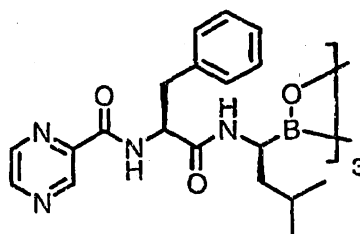
Hợp chất 3: Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic



Hợp chất 4: Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-D-leuxin boronic



Hợp chất 5: Anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-D-leuxin boronic



Thời gian lưu của hợp chất 3 đặc trưng là từ 10 đến 14 phút khi sử dụng hệ HPLC với thể tích dừng là 1,3 phút. Các hợp chất 4 và 5 cùng được rửa giải với thời gian lưu lâu hơn, với hệ số tách $> 2,0$.

Độ lưu tương đối của hợp chất 3 trong phổ sắc ký của mẫu với phổ sắc ký trong phổ sắc ký chuẩn được tính theo phương trình sau:

$$R_r = \frac{t_{sam}}{t_{std}}$$

Trong đó:

R_r = độ lưu tương đối

t_{sam} = thời gian lưu của đỉnh hợp chất 3 trong phổ sắc ký mẫu, phút

t_{std} = thời gian lưu của đỉnh được chất trong phổ sắc ký chuẩn gần nhất đứng trước, phút

Kết quả thử nghiệm được tính cho mỗi mẫu theo phương trình sau:

$$\% \text{ thử nghiệm} = \frac{A_{sam}}{A_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{W_{sam}} \times \frac{1}{\left(\frac{100 - M}{100} \right)} \times 100$$

Trong đó:

A_{sam} = diện tích đỉnh đáp ứng của hợp chất 3 trong chế phẩm mẫu

A_{std} = diện tích đỉnh đáp ứng trung bình của hợp chất 3 trong chất chuẩn sử dụng

W_{std} = khối lượng của chất chuẩn, mg

P = độ tinh khiết quy định của chất chuẩn (dạng thập phân)

W_{sam} = khối lượng mẫu, mg

M = hàm ẩm của mẫu, %

100 = chuyển sang phần trăm

Độ lưu tương đối và mức tạp chất trong mỗi mẫu được tính theo phương trình sau:

$$R_r = \frac{t_i}{t_{ds}}$$

trong đó:

R_r = độ lưu tương đối,

t_i = thời gian lưu của tạp chất cụ thể

t_{ds} = thời gian lưu của đỉnh hợp chất 3

$$\%I_i = \frac{A_i \times W_{std} \times P \times DF \times RF_i}{A_{std, 1\%} \times W_{sam}} \times 100$$

trong đó:

I_i = tạp chất cụ thể

A_i = diện tích đỉnh đáp ứng của tạp chất cụ thể trong chế phẩm mẫu

$A_{std, 1\%}$ = diện tích đỉnh trung bình đáp ứng của hợp chất 3 trong chất chuẩn 1%

W_{std} = khối lượng của chất chuẩn, mg

W_{sam} = khối lượng của mẫu, mg

P = độ tinh khiết quy định của chất chuẩn (dạng thập phân)

DF = độ pha loãng, 1/100

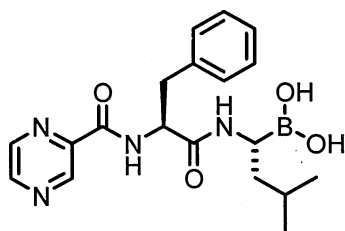
RF_i = hệ số đáp ứng tương đối của tạp chất cụ thể

100 = chuyển thành hệ số phần trăm

Khi thử nghiệm bằng phương pháp này, anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxinboronic thu được từ ví dụ 2 thể hiện mức tạp chất tổng cộng là nhỏ hơn 1%.

YÊU CẦU BẢO HỘ

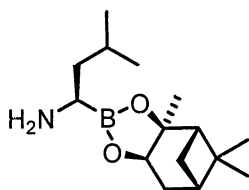
1. Quy trình tổng hợp quy mô lớn để tạo ra hợp chất có công thức (XIV):



(XIV)

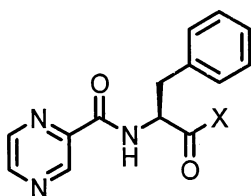
hoặc anhydrit của axit boronic của nó, quy trình này bao gồm các bước:

(e') kết hợp muối cộng axit của hợp chất có công thức (XVIII):



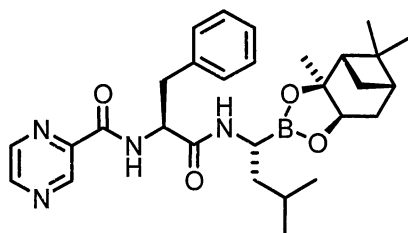
(XVIII)

với hợp chất có công thức (XIXa):



(XIXa)

trong đó gốc $-C(O)X$ là O-(N-hydroxysuccinimit)este, để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII):



(XXIII); và

(f) loại nhóm bảo vệ của gốc axit boronic để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) hoặc anhydrit của axit boronic của nó.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (XIXa) được tạo ra *in situ* bằng cách cho N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin tiếp xúc với chất phản ứng kết hợp carbodiimit peptit và N-hydroxysuccinimit.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất phản ứng kết hợp carbodiimit peptit là dixyclohexylcarbodiimit.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước loại nhóm bảo vệ của axit boronic (f) bao gồm các bước:

- (i) tạo ra hỗn hợp hai pha bao gồm hợp chất có công thức (XXIII), chất nhận axit boronic hữu cơ, alkanol thấp, dung môi C₅₋₈ hydrocarbon, và dung dịch nước axit vô cơ;
- (ii) khuấy hỗn hợp hai pha này để thu được hợp chất có công thức (XIV);
- (iii) tách các lớp dung môi; và
- (iv) chiết hợp chất có công thức (XIV), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, vào dung môi hữu cơ.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó bước (f)(iii) bao gồm các bước:

- (1) tách các lớp dung môi;
- (2) điều chỉnh lớp nước đến độ pH bazơ;
- (3) rửa lớp nước bằng dung môi hữu cơ; và
- (4) điều chỉnh lớp nước đến độ pH nhỏ hơn 8.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó trong bước (f)(iii)(4), lớp nước được điều chỉnh đến độ pH nhỏ hơn 6.

7. Quy trình theo điểm 4, trong đó trong bước (f)(iv), hợp chất có công thức (XIV), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, được chiết vào etyl axetat, và hợp chất có công thức (XIV), hoặc anhydrit của axit boronic của nó, được kết tinh bằng cách bổ sung hexan hoặc heptan.

8. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này là để tạo ra anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic,

trong đó bước (e') kết hợp muối cộng axit của hợp chất có công thức (XVIII), với hợp chất có công thức (XIXa) bao gồm:

(i) tạo ra dung dịch chứa (1R)-(S)-pinandiol 1-amoni trifloaxetat-3-metylbutan-1-borolat và N-hydroxysuccinimit trong DMF, sau đó bổ sung dicyclohexylcarbodiimit để tạo ra huyền phù;

(ii) tạo ra dung dịch chứa N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin trong DMF và bổ sung N-metylmorpholin vào đó;

(iii) bổ sung dung dịch thu được từ bước (ii) vào huyền phù thu được từ bước (i) và điều chỉnh huyền phù thu được đến độ pH=7 bằng cách bổ sung N-metylmorpholin, lọc huyền phù, rửa dịch lọc bằng ete tert-butylmetyl và cô dịch lọc;

và trong đó bước loại nhóm bảo vệ của axit boronic (f') bao gồm các bước:

(i) tạo ra hỗn hợp hai pha chứa hợp chất có công thức (XXIII), metanol, hexan và axit clohydric và bổ sung axit 2-metylpropan boronic vào đó;

(ii) khuấy hỗn hợp hai pha;

(iii) tách các lớp dung môi; và

(iv) chiết anhydrit N-(2-pyrazincarbonyl)-L-phenylalanin-L-leuxin boronic vào etyl axetat, sau đó kết tinh bằng cách bổ sung ete tert-butylmetyl.