



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

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

(11)



1-0034017

(51)⁷ C07H 19/06

(13) B

(21) 1-2016-01406

(22) 29/10/2014

(86) PCT/US2014/062874 29/10/2014

(87) WO2015/066162 07/05/2015

(30) 61/896,703 29/10/2013 US

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/08/2016 341A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

(72) CHOI, Hyeong-wook (KR); MATHIEU, Steven (US); FANG, Frank (US); LEWIS, Bryan Matthew (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HỢP CHẤT 2'-DEOXY-2',2'-
DIFLOTETRAHYDROURIDIN

(57) Sáng chế đề cập đến các phương pháp và các chất trung gian để tổng hợp các hợp chất 2'-deoxy-2',2'- diflotetrahydrouridin.

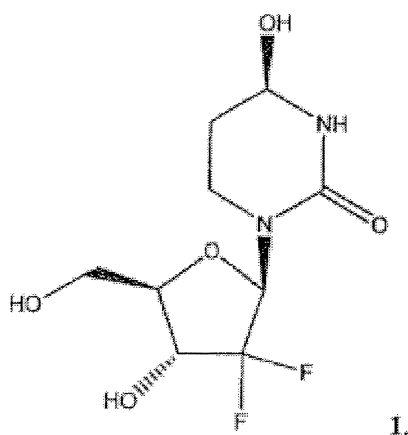
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các phương pháp và các chất trung gian để tổng hợp các hợp chất 2'-deoxy-2',2'-diflortetrahydrouridin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số hợp chất hóa trị liệu quan trọng là các chất tương tự của nucleotit xytidin, bao gồm decitabin, gemcitabin, 5-azaxytidin, ara-C, tezacitabin, 5-flo-2'-deoxyxytidin, và cytochlor. Là các chất tương tự của xytidin, các hợp chất này được phân hủy bởi enzym xytidin deaminaza (CDA), enzym này phân hủy các hợp chất này thành các chất chuyển hóa không hoạt tính. Sự có mặt CDA làm hạn chế hiệu lực của các chất tương tự xytidin, do vậy cần phải dùng liều lượng các chất tương tự này cao hơn và/hoặc tần suất nhiều hơn mới đạt được lợi ích điều trị.

Một phương pháp để khắc phục vấn đề này là sử dụng đồng thời chất ức chế CDA với chất tương tự xytidin, nhờ đó phong bế sự phân hủy chất tương tự xytidin. Một nhóm chất ức chế CDA là các hợp chất 2'-deoxy-2',2'-diflortetrahydrouridin. Patent Mỹ số 8,268,800, được đính kèm theo đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó, đã bộc lộ các hợp chất trong nhóm này, bao gồm hợp chất 1:

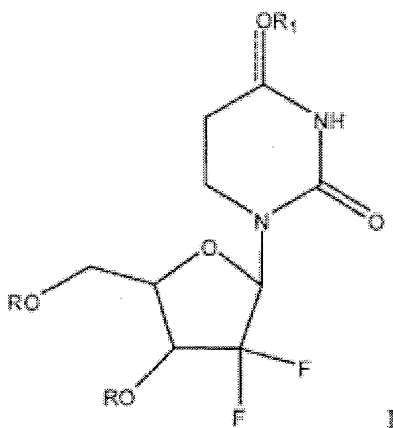


Cần có các quy trình hiệu quả hơn để sản xuất các chất ức chế CDA như 2'-deoxy-2',2'-diflortetrahydrouridin để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư và các rối loạn khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến sự phát triển của các phương pháp hiệu quả hơn để tổng hợp các hợp chất 2'-deoxy-2',2'-diflortetrahydrouridin và các chất trung gian có liên quan đến quy trình tổng hợp này. Các phương pháp tổng hợp trước đây là không thuận tiện do yêu cầu phản ứng hydro hóa ở áp suất cao và sử dụng HPLC điều chế để tách hợp chất cuối cùng. Hiệu quả được cải thiện của phương pháp theo sáng chế có thể đạt được dưới dạng kết quả của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh sau: (i) giảm số lượng tạp chất trong hợp chất cuối cùng, điều này có nghĩa là (ii) hợp chất cuối cùng có thể được tinh chế bằng cách kết tủa hoặc kết tinh, ví dụ, biến đổi chọn lọc chất đồng phân không đối quang nhờ kết tinh (crystallization-induced diastereoselective transformation: CIDT), cách này chuyển hóa hỗn hợp các epime thành hợp chất mong muốn và do đó (iii) dẫn đến việc gia tăng hiệu suất sản phẩm epime mong muốn.

Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



trong đó R là nhóm bảo vệ hydroxyl;

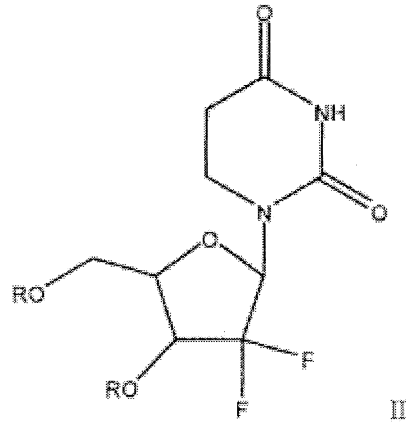
R₁ là H, nhóm bảo vệ hydroxyl, hoặc không có mặt;

---- là liên kết hoặc không có mặt; và

---- là không có mặt nếu R₁ là H hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl;

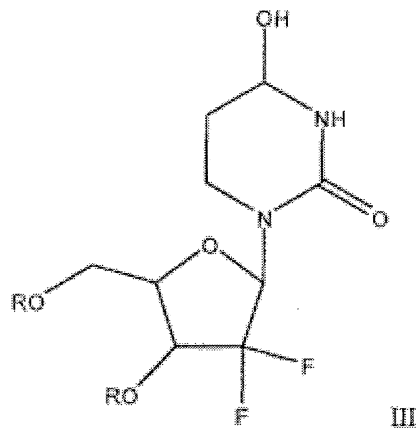
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc công thức II:



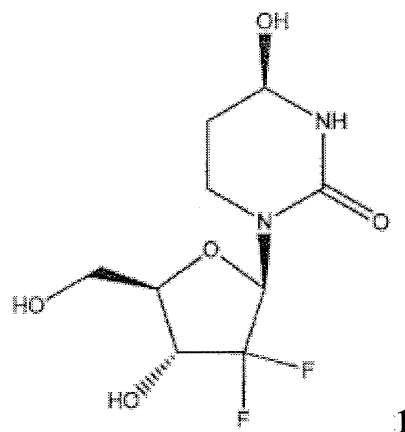
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc công thức III:



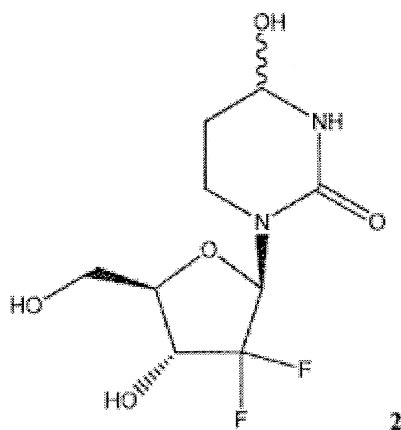
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất 1 (có tên là (4R)-1-[(2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-4-hydroxytetrahydropyrimidin-2(1H)-on):



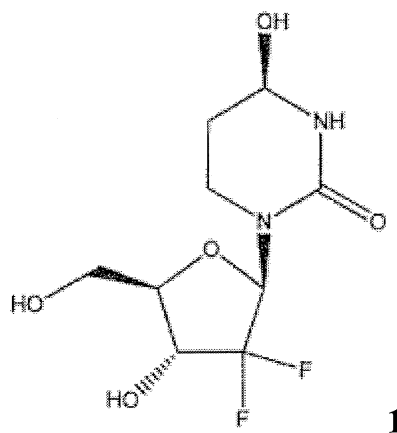
hoặc muối của nó;

bao gồm bước kết tủa hoặc kết tinh hợp chất **1** ra khỏi dung dịch chứa hợp chất **2**:



với sự có mặt của chất xúc tác.

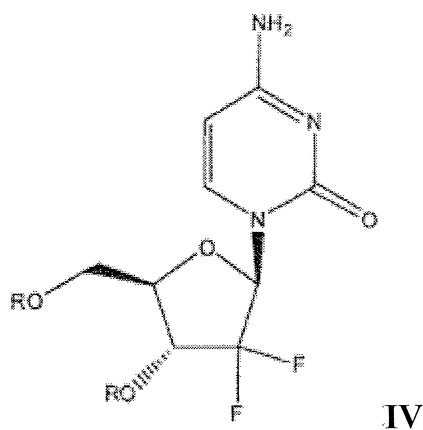
Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất **1**:



hoặc muối của nó;

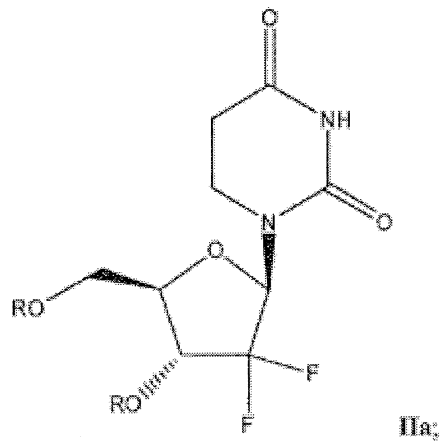
bao gồm các bước sau:

(a) hydro hóa hợp chất ban đầu có công thức **IV**:

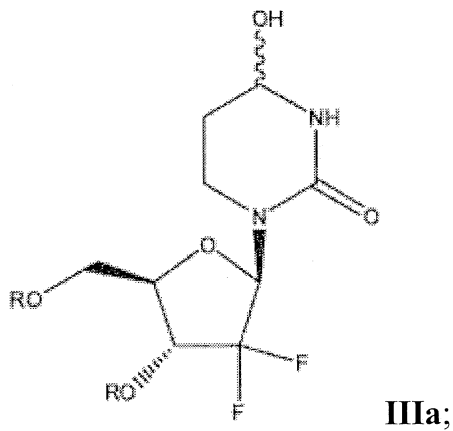


trong đó R là nhóm bảo vệ hydroxyl,

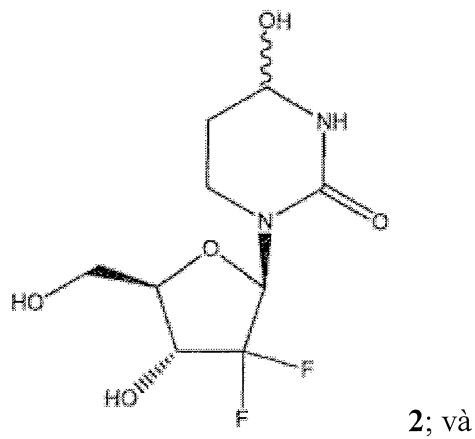
để tạo ra hợp chất có công thức **IIa**:



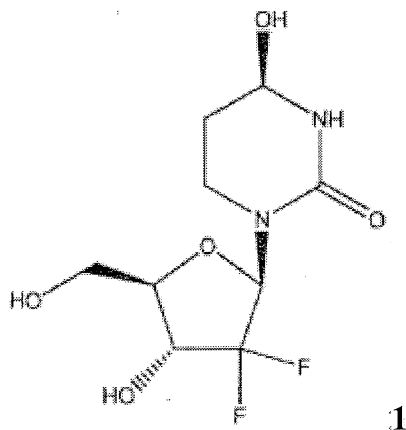
(b) khử hợp chất có công thức **IIa** để tạo ra hợp chất có công thức **IIIa**:



(c) khử bảo vệ hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất **2**:

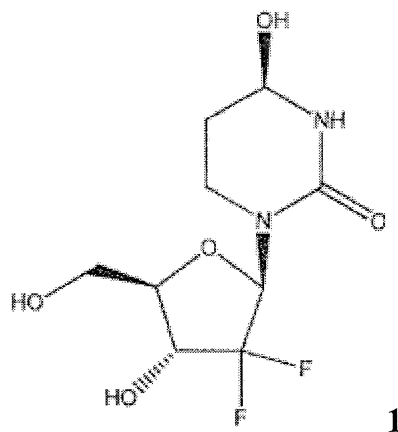


(d) kết tủa hoặc kết tinh hợp chất **2** với sự có mặt của chất xúc tác để tạo ra hợp chất **1**:



hoặc muối của nó.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất **1** có độ tinh khiết cao (ví dụ hợp chất **1** có độ tinh khiết ít nhất khoảng 80%, ví dụ, ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, hoặc 99,9%):



hoặc muối của nó; được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây sáng chế sẽ được mô tả cùng với các ví dụ đi kèm, trong đó các phương án của sáng chế sẽ được thể hiện. Tuy nhiên, sáng chế có thể được thể hiện ở nhiều dạng khác và sẽ không được hiểu là bị hạn chế ở các phương án được trình bày ở đây.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây đều có nghĩa giống như thường được hiểu biết bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Thuật ngữ được sử dụng trong phần mô tả sáng chế ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không được dự tính là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trừ khi văn cảnh chỉ rõ theo cách khác, đặc biệt dự tính là các dấu hiệu khác nhau của sáng chế được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong cách kết hợp bất kỳ. Hơn nữa, sáng chế cũng dự tính là, theo một số phương án của sáng chế, dấu hiệu bất kỳ hoặc kết hợp các dấu hiệu được thể hiện ở đây có thể được loại trừ hoặc bỏ qua. Để minh họa, nếu bản mô tả nêu rằng chế phẩm chứa các thành phần A, B và C, thì đặc biệt dự tính rằng bất kỳ trong số A, B hoặc C, hoặc kết hợp của chúng, có thể được bỏ qua và từ bỏ một cách riêng rẽ hoặc trong kết hợp bất kỳ.

Nhằm các mục đích ở đây, nếu có sự nhập nhằng bất kỳ giữa tên hóa học được viết ra và cấu trúc hóa học được vẽ ra thì cấu trúc hóa học được vẽ ra sẽ nắm quyền kiểm soát.

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, “các danh từ không có số lượng” có thể có nghĩa một hoặc nhiều. Ví dụ, “hợp chất” có thể có nghĩa là một hợp chất hoặc nhiều hợp chất.

Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, “và/hoặc” chỉ và bao gồm kết hợp bất kỳ và tất cả các kết hợp khả dĩ của một hoặc nhiều yếu tố được liệt kê kèm theo, cũng như sự không có các kết hợp nếu được giải thích theo cách thay thế (“hoặc”).

Thuật ngữ “khoảng”, như được sử dụng ở đây khi chỉ số đo như liều lượng (ví dụ, lượng hợp chất) và các loại tương tự, có nghĩa là bao gồm các lượng biến thiên $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$, hoặc thậm chí $\pm 0,1\%$ của lượng quy định.

Thuật ngữ “bao gồm” như được sử dụng ở đây, chỉ rõ sự có mặt của các dấu hiệu, các số nguyên, các bước, các thao tác, các yếu tố, và/hoặc các thành phần được nêu, nhưng không ngăn chặn sự có mặt của hoặc sự bổ sung một hoặc nhiều các dấu hiệu, các số nguyên, các bước, các thao tác, các yếu tố, các thành phần và/hoặc các nhóm của chúng.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ chuyển tiếp “về cơ bản là bao gồm” có nghĩa là phạm vi của yêu cầu bảo hộ được hiểu là bao gồm các nguyên liệu hoặc các bước đã được chỉ rõ được nêu trong yêu cầu bảo hộ “và các các nguyên liệu hoặc các bước mà không ảnh hưởng một cách thiết yếu đến (các) đặc tính cơ sở và mới” của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Xem, *In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q. 461, 463 (CCPA 1976) (nhấn mạnh trong bản gốc); ngoài ra, xem MPEP § 2111.03. Do đó,

thuật ngữ "về cơ bản là bao gồm" khi được sử dụng trong yêu cầu bảo hộ hoặc phần mô tả của sáng chế được dự tính là được hiểu là tương đương với thuật ngữ "bao gồm".

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "làm tăng", "được gia tăng", và các thuật ngữ tương tự chỉ sự tăng ít nhất khoảng 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% hoặc nhiều hơn thế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "giảm", "được làm giảm", "việc làm giảm", và các thuật ngữ tương tự có nghĩa là mức giảm ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% hoặc nhiều hơn thế. Theo các phương án cụ thể, việc làm giảm dẫn đến không có hoặc về cơ bản là không có (tức là, lượng không đáng kể, ví dụ, dưới khoảng 10% hoặc thậm chí 5%) lượng hoặc hoạt tính có thể phát hiện được.

Thuật ngữ "muối của chúng" bao gồm các muối được dụng. Thuật ngữ "muối được dụng" sẽ có nghĩa là các muối không độc của các hợp chất được sử dụng trong sáng chế mà thường được điều chế bằng cách cho axit tự do phản ứng với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp hoặc cho bazơ tự do phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp. Ví dụ về các muối này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, canxi, canxi edetat, camsylat, carbonat, clorua, clavulanat, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaptoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, oleat, oxalat, pamoat, palmitat, pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, kali, salixylat, natri, stearat, subaxetat, succinat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và valerat.

Thuật ngữ "bazơ Bronsted-Lowry" như được sử dụng ở đây chỉ các loại hợp chất mà có khả năng nhận proton.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ hydroxyl" như được sử dụng ở đây có thể là nhóm bảo vệ hydroxyl thích hợp bất kỳ, tức là, gốc hóa học không bền mà đã biết trong lĩnh vực này để bảo vệ nhóm hydroxyl chống lại các phản ứng không mong muốn trong các

bước tổng hợp. Sau (các) bước tổng hợp này, nhóm bảo vệ như nêu ở đây có thể được loại bỏ một cách chọn lọc. Xem, ví dụ, A. Isidro-Llobet et al, Amino Acid-Protecting Groups, *Chem. Rev.* 109:2455-2504 (2009) và T. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3d Ed. 1999). Theo một số phương án, nhóm bảo vệ hydroxyl là nhóm bảo vệ hydroxyl bền đối với axit. Ví dụ về các nhóm bảo vệ hydroxyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm alkyl, xycloalkyl, arylalkyl, aryl, các ete, các este, các ete vòng, các este vòng, axetal, axetal vòng, ketal, và ketal vòng và các nhóm tương tự mà có thể được loại bỏ trong điều kiện axit hoặc bazơ sao cho nhóm bảo vệ được loại bỏ và được thay thế bằng nguyên tử hydro. Các nhóm bảo vệ hydroxyl cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, axetat, etylaxetat, propionat, etylen glycol, propylen glycol, 4-metoxybenzyl, benzyl, trityl, trimetylsilyl, tetrahydropyranyl, và benzoyl. Các nhóm bảo vệ hydroxyl khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxymetyl (MOM), metylthiometyl (MTM), t-butylthiometyl, (phenyldimetylsilyl)metoxymetyl (SMOM), benzyloxymetyl (BOM), p-metoxybenzyloxymetyl (PMBM), (4-metoxyphenoxy)metyl (p-AOM), guaiacolmetyl (GUM), t-butoxymetyl, 4-pentenylloxymetyl (POM), siloxymetyl, 2-metoxyetoxymetyl (MEM), 2,2,2-tricloetoxymetyl, bis(2-cloetoxymetyl), 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEMOR), tetrahydropyranyl (THP), 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-metoxycyclohexyl, 4-metoxytetrahydropyranyl (MTHP), 4-metoxytetrahydrothiopyranyl, 4-metoxytetrahydrothiopyranyl S,S-dioxit, 1-[(2-clo-4-metyl)phenyl]-4-metoxypiperidin-4-yl (CTMP), 1,4-dioxan-2-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl, 1-etoxymetyl, 1-(2-cloetoxymetyl), 1-metyl-1-metoxymetyl, 1-metyl-1-benzyloxymetyl, 1-metyl-1-benzyloxy-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyletyl, 2-(phenylselenyl)etyl, t-butyl, alyl, p-clophenyl, p-metoxyphenyl, 2,4-dinitrophenyl, benzyl, p-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxymetyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-halobenzy, 2,6-diclobenzyl, p-xyanobenzy, p-phenylbenzy, 2-picolyl, 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl N-oxido, diphenylmetyl, p,p'-dinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberyl, triphenylmetyl, α -naphtyldiphenylmetyl, p-metoxyphenyldiphenylmetyl, di(p-metoxyphenyl)phenylmetyl, tri(p-metoxyphenyl)metyl, 4-(4'-bromophenaxyloxyphenyl)diphenylmetyl, 4,4',4''-tris(4,5-

diclophthalimidophenyl)metyl, 4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl)metyl, 4,4',4''-tris(benzoyloxyphenyl)metyl, 3-(imidazol-1-yl)bis(4',4''-dimetoxypheyl)metyl, 1,1-bis(4-metoxypheyl)-1'-pyrenylmetyl, 9-antryl, 9-(9-phenyl)xanthenyl, 9-(9-phenyl-10-oxo)antryl, 1,3-benzodithiolan-2-yl, benzisothiazolyl S,S-dioxido, trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), dimetylisopropylsilyl (IPDMS), dietylisopropylsilyl (DEIPS), dimetylthexylsilyl, t-butyl dimetylsilyl (TBDMS), t-butyl diphenylsilyl (TBDPS), tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmetylsilyl (DPMS), t-butyl metoxypheylsilyl (TBMPS), format, benzoylformat, axetat, cloaxetat, dicloaxetat, tricloaxetat, trifloaxetat, metoxyaxetat, triphenylmetoxyaxetat, phenoxyaxetat, p-clophenoxyaxetat, 3-phenylpropionat, 4-oxopentanoat (levulinat), 4,4-(etylendithio)pentanoat (levulmoyldithioaxetal), pivaloat, adamantooat, crotonat, 4-metoxycrotonat, benzoat, p-phenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat(mesitoat), alkyl metyl carbonat, 9-florenylmetyl carbonat (Fmoc), alkyl etyl carbonat, alkyl 2,2,2-tricloetyl carbonat (Troc), 2-(trimetylsilyl)etyl carbonat (TMSEC), 2-(phenylsulfonyl)etyl carbonat (Psec); 2-(triphenylphosphonio)etyl carbonat (Peoc), alkyl isobutyl carbonat, alkyl vinyl carbonat alkyl alyl carbonat, alkyl p-nitrophenyl carbonat, alkyl benzyl carbonat, alkyl p-metoxybenzyl carbonat, alkyl 3,4-dimetoxymethyl carbonat, alkyl o-nitromethyl carbonat, alkyl p-nitromethyl carbonat, alkyl S-benzyl thiocarbonat, 4-etoxy-1-naptyl carbonat, metyl dithiocarbonat, 2-iodobenzoat, 4-azidobutytrat, 4-nitro-4-metylpentanoat, o-(dibromometyl)benzoat, 2-formylbenzensulfonat, 2-(metylthiometoxymetyl)etyl, 4-(metylthiometoxymetyl)butytrat, 2-(metylthiometoxymetyl)benzoat, 2,6-diclo-4-metylphenoxyaxetat, 2,6-diclo-4-(1,1,3,3-tetrametylbetyl)phenoxyaxetat, 2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)phenoxyaxetat, clodiphenylaxetat, isobutytrat, monosucxinoat, (E)-2-metyl-2-butenooat, o-(metoxycarbonyl)benzoat, α -naphtoat, nitrat, alkyl N,N,N',N'-tetrametylphosphorodiamidat, alkyl N-phenylcarbammat, borat, dimetylphosphinothioyl, alkyl 2,4-dinitrophenylsulfenat, sulfat, metansulfonat(mesyilat), benzylsulfonat, và tosyilat (Ts). Phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hydroxyl đã được biết rõ và, ví dụ, có thể được tìm thấy trong ấn phẩm Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Liên kết được thể hiện bằng "-----" là có mặt hoặc không có mặt.

Liên kết được thể hiện bằng  là liên kết mà bao gồm hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể.

Thuật ngữ "các chất đồng phân đối ảnh" chỉ các chất đồng phân lập thể của hợp chất mà hình ảnh qua gương của mỗi chất đồng phân là không chồng chập. Trong sáng chế, trừ khi được nêu rõ hoặc có quy định khác, ký hiệu hóa học của các hợp chất biểu thị hỗn hợp của tất cả các dạng đồng phân lập thể hóa học khả dĩ.

Thuật ngữ "các chất đồng phân không đối quang" chỉ các chất đồng phân lập thể của hợp chất mà có các cấu hình khác nhau tại một hoặc nhiều tâm lập thể nhưng không là hình ảnh qua gương của nhau (và do đó không phải là các chất đồng phân đối ảnh).

Thuật ngữ "epime" chỉ hai chất đồng phân không đối quang mà khác nhau chỉ ở một tâm lập thể.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon, ví dụ, 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "aryl" chỉ hệ vòng một vòng có 5 đến 8 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng có 8 đến 12 cạnh. Thuật ngữ này còn bao gồm các hệ vòng hai vòng thơm trong đó nguyên tử hydro đã được bổ sung vào một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon trên một trong số các vòng này (ví dụ, vòng bão hòa một phần). Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "axyl" chỉ nhóm alkyl hoặc aryl liên kết với nhóm carbonyl. Ví dụ về các nhóm axyl bao gồm formyl, axetyl, propionyl, acrylyl, benzoyl, và các nhóm tương tự.

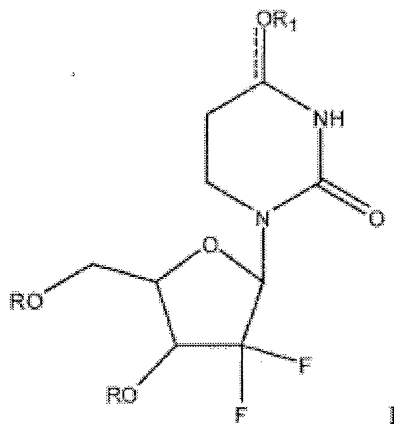
Thuật ngữ "benzoyl", như được sử dụng ở đây, chỉ axyl của axit benzoic (liên kết qua nguyên tử cacbon của nhóm carbonyl) và có cấu trúc sau.



Hợp chất

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các hợp chất trung gian hữu dụng để tổng hợp các hợp chất 2'-deoxy-2',2'-difluoro-tetrahydrouridin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức **I**:



trong đó R là nhóm bảo vệ hydroxyl;

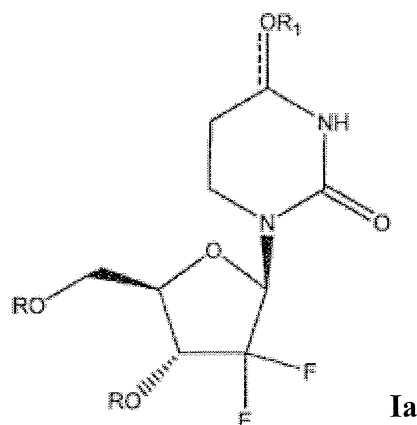
R₁ là H, nhóm bảo vệ hydroxyl, hoặc không có mặt;

----- là liên kết hoặc không có mặt; và

----- là không có mặt nếu R₁ là H hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl;

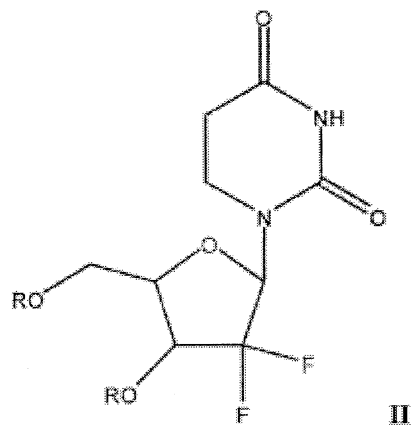
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng. Theo các phương án nhất định, R là benzoyl. Theo các phương án khác, R là benzoyl hoặc TBDMS. Theo các phương án nhất định, R₁ là H hoặc không có mặt.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** có cấu trúc công thức **Ia**:



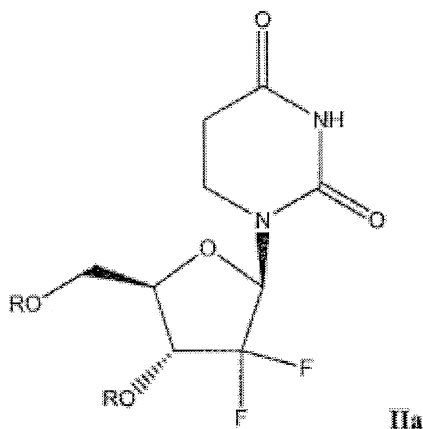
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng. Theo các phương án nhất định, R₁ là H hoặc không có mặt.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** có cấu trúc công thức **II**:



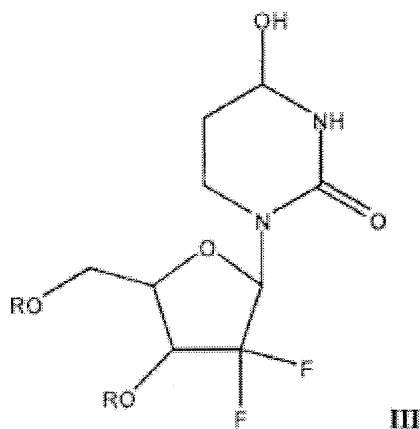
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng. Theo các phương án nhất định, R là benzoyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc công thức **IIa**:



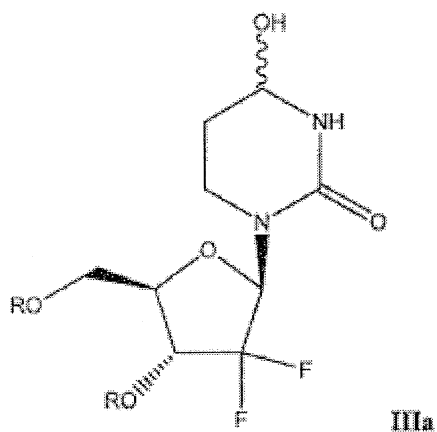
hoặc muối của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc công thức **III**:



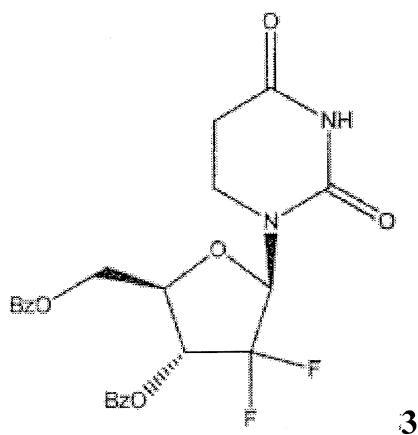
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng. Theo các phương án nhất định, R là benzoyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** có cấu trúc công thức **IIIa**:



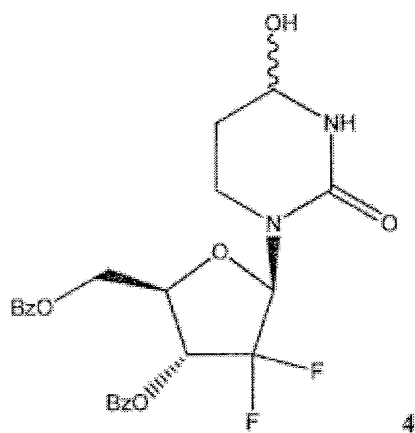
hoặc muối của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** là hợp chất **3**:



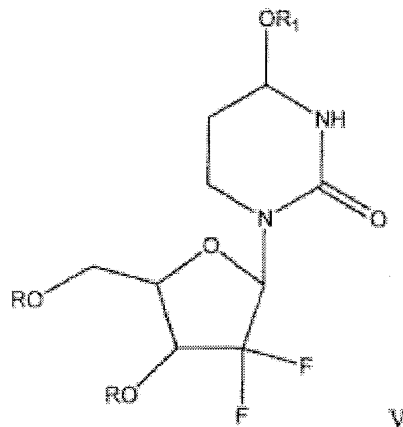
hoặc muối của nó, trong đó Bz là benzoyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức **I** là hợp chất **4**:



hoặc muối của nó, trong đó Bz là benzoyl.

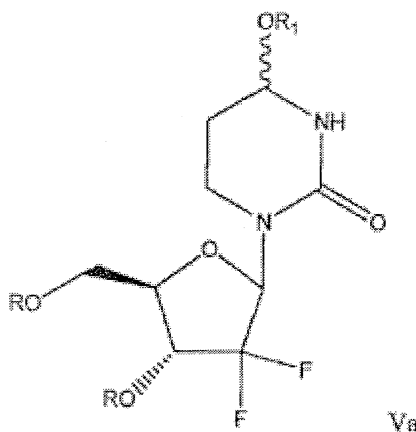
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức **V**:



trong đó R và R₁ độc lập là các nhóm bảo vệ hydroxyl;

hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng. Theo một số phương án, R₁ là nhóm alkyl hoặc axyl. Theo một số phương án, R₁ là nhóm C₁₋₁₂ alkyl, ví dụ, nhóm C₁₋₆ alkyl, ví dụ, nhóm C₁₋₄ alkyl. Theo một số phương án, R₁ là nhóm C₁₋₁₂ axyl, ví dụ, nhóm C₁₋₆ axyl, ví dụ, nhóm C₁₋₄ axyl.

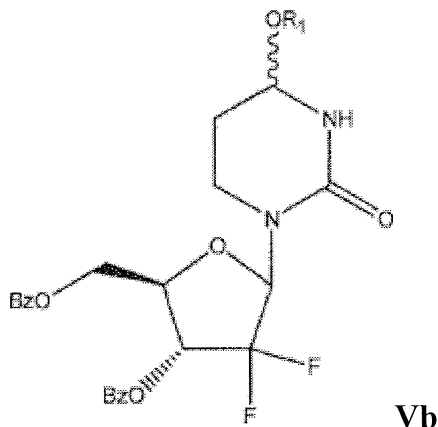
Theo một số phương án, hợp chất có công thức V có cấu trúc công thức Va:



trong đó R và R₁ độc lập là các nhóm bảo vệ hydroxyl;

hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức V có cấu trúc công thức Vb:



trong đó Bz là benzoyl và R_1 là nhóm bảo vệ hydroxyl;

hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

Các hợp chất nhất định được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, hoặc cách khác là có thể có khả năng tồn tại nhiều chất đồng phân lập thể. Phạm vi của sáng chế bao gồm các chất đồng phân lập thể tinh khiết cũng như các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh/các chất đồng phân không đối quang/các epime được tinh chế, các hỗn hợp được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân không đối quang/epime, hoặc các chất triệt quang (raxemat). Theo một số phương án, hợp chất có độ tinh khiết hóa học lập thể ít nhất khoảng 80%, ví dụ, ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc cao hơn thế.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hổ biến, ví dụ, các chất đồng phân hổ biến amit/iminol, trong các trường hợp nhất định. Mặc dù chỉ một cấu trúc cộng hưởng bất định có thể được mô tả, tất cả các dạng này được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể, như được lưu ý trên đây, được điều chế dưới dạng các muối được dụng của chúng. Các muối được dụng là các muối mà vẫn giữ hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất gốc và không truyền các tác động độc hại không mong muốn. Ví dụ về các muối này là (a) các muối cộng axit được tạo thành với các axit vô cơ, ví dụ axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric và các axit tương tự; và các muối được tạo thành với các axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit oxalic, axit tartaric, axit succinic, axit maleic, axit

fumaric, axit gluconic, axit xitric, axit malic, axit ascorbic, axit benzoic, axit tanic, axit palmitic, axit alginic, axit polyglutamic, axit naphtalensulfonic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalendisulfonic, axit polygalacturonic, và các axit tương tự; (b) các muối được tạo thành từ các anion nguyên tố như clo, brom, và iot, và (c) các muối thu được từ các bazơ, như các muối amoni, các muối của kim loại kiềm như các muối của natri và kali, các muối của kim loại kiềm thổ như các muối của canxi và magie, và các muối với các bazơ hữu cơ như dicyclohexylamin và N-metyl-D-glucamin. Theo một phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây được điều chế dưới dạng bazơ tự do.

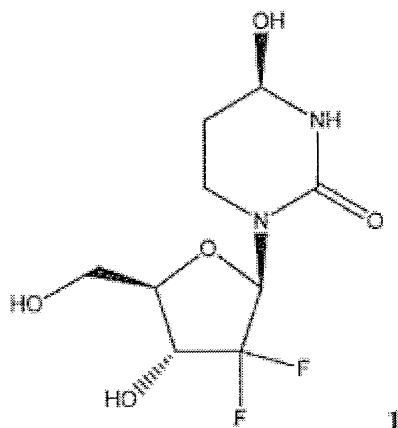
Cũng cần hiểu rằng các chế phẩm ở đây bao gồm các hợp chất và các kết hợp với các lượng tỷ lệ hóa học hoặc không tỷ lệ hóa học của nước, như các hydrat, hoặc của các thành phần khác, như solvat.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có độ tinh khiết ít nhất khoảng 80%, ví dụ, ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc cao hơn thế. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế chứa tạp chất các sản phẩm phụ của quy trình phản ứng và/hoặc các sản phẩm phụ thoái biến với lượng nhỏ hơn khoảng 20%, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, hoặc 0,1%.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất **1** (hoặc muối của nó) được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế, cụ thể là hợp chất **1** dưới dạng bazơ tự do có độ tinh khiết cao (ví dụ độ tinh khiết epime cao hoặc lượng tạp chất, dung môi, các sản phẩm phụ phản ứng và/hoặc các sản phẩm thoái biến thấp). Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất **1** có độ tinh khiết ít nhất khoảng 80%, ví dụ, ít nhất khoảng 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, hoặc 99,9%, hoặc cao hơn thế. Theo một số phương án, hợp chất **1** chứa tạp chất, dung môi, các sản phẩm phụ của phản ứng và/hoặc các sản phẩm thoái biến với lượng nhỏ hơn khoảng 20%, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, hoặc 0,1%. Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất **1** có tỷ lệ mol epime mong muốn (hợp chất **1**) so với epime khác (hợp chất **6**) ít nhất khoảng 60:40, ví dụ, ít nhất khoảng 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 hoặc cao hơn thế, ví dụ, độ tinh khiết epime ít nhất khoảng 60%, ví dụ, ít nhất khoảng 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc cao hơn thế, ví dụ, 99,5% hoặc 99,9%.

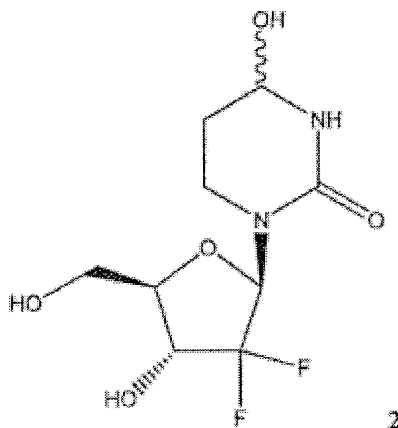
Phương pháp tổng hợp

Khía cạnh thêm nữa của sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất **1**:



hoặc muối của nó;

bao gồm bước kết tủa hoặc kết tinh hợp chất **1** ra khỏi dung dịch chứa hợp chất **2**:



với sự có mặt của chất xúc tác. Theo một phương án, phương pháp này sản xuất hợp chất **1**.

Phương pháp tạo điều kiện thuận lợi cho việc biến đổi chọn lọc chất đồng phân không đối quang nhờ kết tinh (CIDT) để nâng cao khả năng sản xuất epime mong muốn (hợp chất **1**). Chất xúc tác thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong phương pháp này. Thuật ngữ "chất xúc tác" như được sử dụng ở đây liên quan đến bước kết tủa hoặc kết tinh, chỉ hợp chất mà nếu có mặt với lượng cận tỷ lượng hóa học so với hợp chất **2** sẽ đẩy mạnh sự cân bằng giữa hợp chất **6** và hợp chất **1**. Không bị giới hạn bởi cơ chế, người ta tin rằng hợp chất **1** và hợp chất epime của nó **6** là ở trạng thái cân bằng với cấu trúc aldehyt mở của hợp chất là chất trung gian. Chất xúc tác được cho là hoạt động bằng cách tạo điều kiện thuận lợi cho việc mở hợp chất **6** thành dạng

aldehyt, nhờ đó tăng sự chuyển hóa một epime thành epime kia và làm cân bằng lượng hợp chất **1** và hợp chất **6** trong dung dịch vì, khi sử dụng dung môi thích hợp, hợp chất **1** ưu tiên kết tủa hoặc kết tinh ra khỏi dung dịch. Chất xúc tác có mặt với lượng hữu hiệu trong việc xúc tác. Theo một số phương án, chất xúc tác có thể là một axit ví dụ, axit vô cơ, ví dụ, axit hữu cơ, ví dụ, axit axetic hoặc axit trifloaxetic. Theo các phương án khác, chất xúc tác có thể là bazơ, ví dụ, bazơ Bronsted-Lowry, ví dụ, bazơ yếu (chất mà không ion hóa hoàn toàn trong dung dịch nước). Theo các phương án khác, chất xúc tác có thể là diisopropyletyl amin hoặc amoni hydroxit. Theo một số phương án, bazơ có độ bazơ bằng 10 hoặc cao hơn thế trong dung môi. Theo một số phương án, bazơ có pKa bằng 10 hoặc cao hơn thế trong dung môi, ví dụ, DMSO, ví dụ như được báo cáo trong ấn phẩm Bordwell, *Acc. Chem. Res.* 21:456 1988); Crampton, *J Chem. Res. (S)* 22 (1997); Kaliurand *et al*, *J. Org. Chem.* 65(19):6202 (2000); Kaljurand *et al*, *J. Org. Chem.* 70(3):1019 (2005). Theo một số phương án, chất xúc tác là bazơ mạnh. Theo một số phương án, chất xúc tác là bazơ mạnh như bazơ mạnh bị cản trở không gian, ví dụ, bazơ mạnh mà là chất ái nhân kém. Theo một số phương án, chất xúc tác là 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (DBU). DBU có thể có mặt với lượng bất kỳ mà là hữu hiệu, ví dụ, khoảng 1% mol đến khoảng 20% mol, ví dụ, khoảng 2% mol đến khoảng 15% mol, ví dụ, khoảng 5% mol đến 10% mol, ví dụ, khoảng 5% mol, hoặc ví dụ, khoảng 10% mol, ví dụ, khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20% mol. Theo một số phương án, DBU có thể có mặt với lượng 1% mol đến 20% mol, ví dụ, 2% mol đến 15% mol, ví dụ, 5% mol đến 10% mol, ví dụ, 5% mol, hoặc ví dụ, 10% mol, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20% mol.

Dung môi bất kỳ hoặc kết hợp của các dung môi có thể được sử dụng mà gây ra sự kết tủa hoặc kết tinh ưu tiên hợp chất **1** so với hợp chất **6**. Theo một phương án, dung môi này là dung môi trong đó hợp chất **6** có độ hòa tan lớn hơn so với hợp chất **1**. Theo một số phương án, dung dịch được sử dụng để tạo thành dung dịch của hợp chất **2** chứa, về cơ bản là bao gồm, hoặc bao gồm dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung dịch này chứa, về cơ bản là bao gồm, hoặc bao gồm nước hoặc dung môi nước. Theo một số phương án, dung môi này là dung môi proton. Theo một số phương án dung môi này là dung môi mà có thể hòa lẫn với nước. Theo các phương án

cụ thể, dung dịch này là axetonitril, axeton, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit, hoặc metanol. Theo các phương án cụ thể, dung dịch này là axetonitril nước, axeton nước, tetrahydrofuran nước, dimetylsulfoxit nước, hoặc metanol nước. Theo các phương án cụ thể, dung dịch này là axetonitril nước.

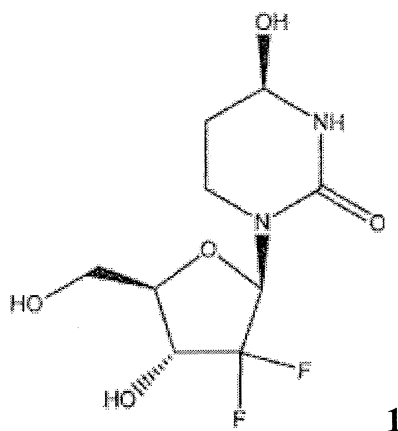
Việc kết tủa hoặc kết tinh có thể được thực hiện trong thời gian đủ để lượng thích hợp của hợp chất **1** được tạo thành, ví dụ, khoảng 0,5 ngày đến 14 ngày, ví dụ, khoảng 1 đến 4 ngày, ví dụ, khoảng 2 đến 3 ngày, ví dụ, khoảng 3 đến 10 ngày, ví dụ, khoảng 4 đến 6 ngày. Việc kết tủa hoặc kết tinh có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp bất kỳ, ví dụ, ở khoảng nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành việc kết tủa hoặc kết tinh, sản phẩm kết tủa có thể được thu gom, ví dụ, bằng cách lọc, và rửa, ví dụ, với axetonitril nước và/hoặc axetonitril. Tiến trình của phản ứng có thể được giám sát, ví dụ, bằng cách lấy mẫu phần nổi của hỗn hợp phản ứng và xác định tỷ lệ giữa hợp chất **1** và hợp chất **6**. Sự hoàn thành phản ứng được xác định bằng sự có mặt của hỗn hợp hợp chất **1** và hợp chất **6** với tỷ lệ 50:50 trong phần nổi. Nếu tỷ lệ này chưa đạt được, chất xúc tác bổ sung có thể được bổ sung vào và phản ứng được tiếp tục cho đến khi hoàn thành.

Sau khi kết tủa hoặc kết tinh, hợp chất **1** tùy ý được tinh chế tiếp bằng cách tái kết tinh hoặc tạo huyền phù đặc, ví dụ, từ axetonitril nước, tùy ý với sự bổ sung axit ví dụ, axit trifloaxetic. Ví dụ, kết tủa có thể được tái tạo huyền phù trong nước:axetonitril với tỷ lệ khoảng 1:2 đến khoảng 1:10 (thể tích/thể tích), gia nhiệt đến khoảng 35 đến 45°C, sau đó làm lạnh đến khoảng 0°C. Kết tủa thu được có thể được rửa trong nước: axetonitril với tỷ lệ khoảng 1:2 đến khoảng 1:10 (thể tích/thể tích) và sau đó rửa trong axetonitril. Theo các phương án nhất định, hợp chất **1** tùy ý được tinh chế tiếp bằng các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này, chẳng hạn như phương pháp HPLC.

Tỷ lệ mol giữa epime mong muốn (hợp chất **1**) và epime khác (hợp chất **6**) sau khi kết tủa hoặc kết tinh có thể ít nhất là khoảng 60:40, ví dụ, ít nhất khoảng 70:30, 80:20, hoặc 90:10 hoặc cao hơn thế. Tỷ lệ mol giữa epime mong muốn (hợp chất **1**) và epime khác (hợp chất **6**) sau bước tinh chế thứ hai (ví dụ, tái kết tinh hoặc tạo huyền phù đặc) có thể ít nhất là khoảng 80:20, ví dụ, ít nhất là khoảng 90:10, 95:5, hoặc 98:2 hoặc cao hơn thế. Độ tinh khiết của hợp chất **1** có thể được gia tăng bằng cách giảm kích cỡ hạt. Kích cỡ hạt của hợp chất **1** có thể được giảm ví dụ bằng cách sử dụng các

biện pháp thủ công như giã bằng chày hoặc bằng các biện pháp cơ học như nghiền. Điều này tạo điều kiện giải phóng hiệu quả dung môi dư (ví dụ axetonitril). Hiệu quả của việc nghiền như là biện pháp để loại bỏ dung môi là lớn hơn nếu áp lực nghiền được đặt ở mức cao hơn để cho phép giảm cỡ hạt (D90) đến khoảng 50 μ m hoặc nhỏ hơn, ví dụ khoảng 25 μ m hoặc nhỏ hơn, cụ thể là khoảng 10 μ m hoặc nhỏ hơn (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 μ m, 1 đến 10 μ m, 1 đến 25 μ m hoặc 1 đến 50 μ m). Quy trình nghiền phun bằng không khí đối với nguyên liệu bằng cách cơ học cho phép dung môi được giải phóng mà không cần tái tạo huyền phù. Tuy nhiên, bước tái tạo huyền phù tùy ý trong dung môi có thể cũng được thực hiện sau đó, ví dụ, bằng các tái tạo huyền phù nguyên liệu trong etyl axetat.

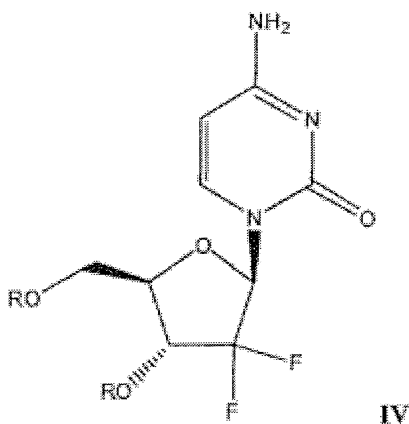
Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất 1:



hoặc muối của nó;

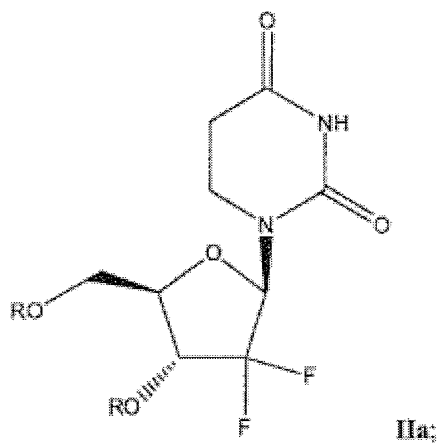
bao gồm các bước sau:

(a) hydro hóa hợp chất ban đầu có công thức IV:

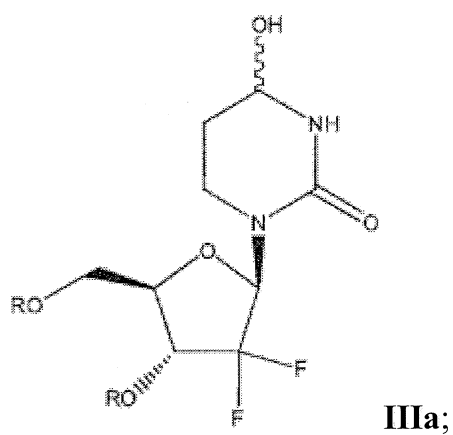


trong đó R là nhóm bảo vệ hydroxyl,

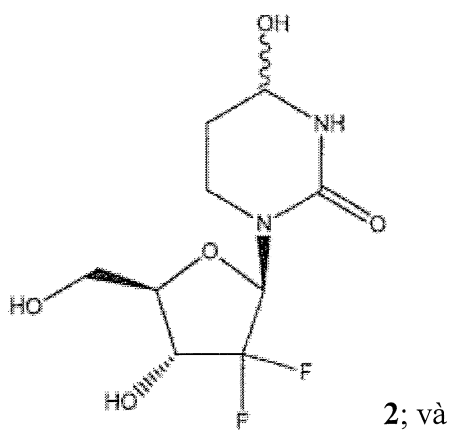
để tạo ra hợp chất có công thức **IIa**:



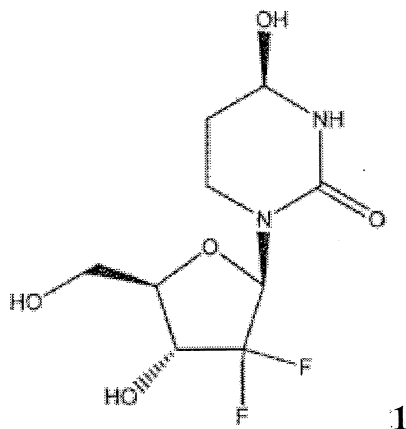
(b) khử hợp chất có công thức **IIa** để tạo ra hợp chất có công thức **IIIa**:



(c) khử bảo vệ hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất **2**:



(d) kết tủa hoặc kết tinh hợp chất **2** với sự có mặt của chất xúc tác để tạo ra hợp chất **1**:



hoặc muối của nó.

Hợp chất ban đầu có công thức **IV** có thể được mua trên thị trường, ví dụ, từ Aurora Fine Chemicals (San Diego, CA), hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được bộc lộ trong ấn phẩm của Wheeler et al., J. Labeled Compounds Radiopharm. 29:583 (1991) và Chou et al., Synthesis 6:565 (1992), được đính kèm bằng cách viện dẫn ở đây đến toàn bộ nội dung của nó. Phản ứng hydro hóa của hợp chất có công thức **IV** trong bước (a) để tạo ra hợp chất có công thức **IIa** có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, bước này có thể được thực hiện trong điều kiện hydro hóa chuyển hóa nhờ xúc tác, ví dụ, với sự có mặt của 5% paladi trên than hoạt tính. Phản ứng hydro hóa có thể xảy ra bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức **IV** để hồi lưu, ví dụ, với axit formic và axit clohydric trong dung môi, ví dụ, etyl axetat nước. Phản ứng hydro hóa có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ khoảng 50°C đến khoảng 80°C, ví dụ, ở khoảng 68°C trong thời gian khoảng 12 đến 48 giờ, ví dụ, khoảng 24 giờ. Các chất phản ứng được sử dụng để tác động đến phản ứng hydro hóa (ví dụ, paladi và than hoạt tính) có thể được bổ sung sau khi hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ cao (ví dụ, khoảng 50°C đến khoảng 80°C, hoặc, ở khoảng 68°C). Sau khi hoàn thành, chất xúc tác có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách lọc, và được rửa, ví dụ, bằng etyl axetat. Sau khi tách lớp chất hữu cơ nó có thể được rửa, ví dụ, bằng nước natri bicarbonat và/hoặc nước NaCl.

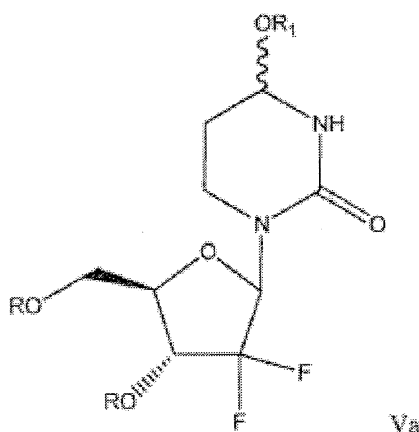
Phản ứng khử của hợp chất có công thức **IIa** thành hợp chất có công thức **IIIa** ở bước (b) có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phản ứng khử có thể được thực hiện bằng chất khử như natri borohydrua trong dung môi hữu cơ, ví dụ, hỗn hợp của metylen clorua và etanol. Phản ứng khử có thể

được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp bất kỳ, ví dụ, khoảng -5°C đến khoảng 10°C , ví dụ, khoảng 0°C đến khoảng 5°C , trong thời gian khoảng 0,5 đến 3 giờ, ví dụ, khoảng 1,5 giờ. Phản ứng khử có thể tùy ý được thực hiện với sự có mặt của xeri trichlorua. Theo một phương án, lượng xeri clorua là khoảng 50% mol (ví dụ, 50% mol). Theo phương án khác, lượng xeri clorua là khoảng 20% mol hoặc khoảng 10% mol (ví dụ 20% mol hoặc 10% mol). Sau khi khử, hỗn hợp phản ứng có thể được đập tắt, ví dụ, bằng axeton, và dung dịch phản ứng được trung hòa bằng axit, ví dụ, axit clohydric. Lớp chất hữu cơ chứa hợp chất có công thức **IIIa** có thể được tách và rửa, ví dụ, bằng nước.

Phản ứng khử bảo vệ của hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất **2** ở bước (c) có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ yếu, ví dụ, amoni hydroxit, trong dung môi, ví dụ, metanol. Phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 12 đến 48 giờ, ví dụ, khoảng 24 giờ. Sau khi khử bảo vệ, hỗn hợp phản ứng có thể được cô, hòa tan trong dung môi nước, ví dụ, nước, và rửa bằng dung môi hữu cơ, ví dụ, etyl axetat.

Việc kết tủa hoặc kết tinh hợp chất **2** để tạo ra hợp chất **1** ở bước (d) có thể được thực hiện như nêu trên.

Theo các phương án nhất định, phương pháp có thể được cải biến để bao gồm bước bảo vệ nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất có công thức **Va**, ví dụ, dưới dạng một phần của bước (b) nêu trên hoặc dưới dạng bước (b1) sau bước (b). Theo một ví dụ, phương pháp bao gồm bước bảo vệ hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất có công thức **Va**:



trong đó mỗi R và R₁ độc lập là nhóm bảo vệ hydroxyl;

hoặc muối của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp có thể còn bao gồm bước khử bảo vệ hợp chất có công thức **Va** bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxyl R₁ để tạo ra hợp chất có công thức **IIIa**, ví dụ, dưới dạng một phần của bước (b) nêu trên hoặc dưới dạng bước (b2) sau các bước (b) và (b). Theo các phương án khác, phương pháp có thể còn bao gồm bước khử bảo vệ hợp chất có công thức **Va** bằng cách loại bỏ tất cả các nhóm bảo vệ hydroxyl để tạo ra hợp chất 2, ví dụ, dưới dạng bước bổ sung (c) hoặc dưới dạng bước (b2) sau các bước (b) và (b1).

Phản ứng bảo vệ hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất có công thức **Va** có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhóm hydroxyl có thể được bảo vệ dưới dạng ete. Phản ứng bảo vệ nhóm hydroxyl dưới dạng alkyl ete (ví dụ, metyl ete) có thể được thực hiện với chất alkyl hóa (ví dụ, chất metyl hóa như dimetyl sulfat) với sự có mặt của, ví dụ, tetrabutylamoni iodua trong hệ hai pha, ví dụ, hỗn hợp của hexan và dung dịch nước natri hydroxit 50%. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp bất kỳ, ví dụ, khoảng 5°C đến khoảng 45°C, ví dụ, khoảng 30°C đến khoảng 45°C, trong thời gian khoảng 0,5 đến 6 giờ, ví dụ, khoảng 3 giờ. Cách khác, nhóm hydroxyl có thể được bảo vệ dưới dạng este. Phản ứng bảo vệ nhóm hydroxyl dưới dạng este có thể được thực hiện với chất axyl hóa như anhydrit axetic trong dung môi hữu cơ, ví dụ, pyridin. Phản ứng axyl hóa có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp bất kỳ, ví dụ, khoảng 0°C đến khoảng 40°C, ví dụ, khoảng 15°C đến khoảng 25°C, trong thời gian khoảng 8 đến 24 giờ, ví dụ, khoảng 12 giờ.

Phản ứng khử bảo vệ của hợp chất có công thức **Va** khi nhóm hydroxyl được bảo vệ dưới dạng ete để tạo ra hợp chất có công thức **IIIa** có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phản ứng tách metyl ete có thể được thực hiện với axit Lewis như bo trichlorua trong dung môi hữu cơ như diclometan. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp bất kỳ ví dụ, khoảng -78°C đến khoảng -65°C, trong thời gian khoảng 8 đến 16 giờ, ví dụ, khoảng 12 giờ.

Phản ứng khử bảo vệ hợp chất có công thức **Va** khi nhóm hydroxyl được bảo vệ dưới dạng este để tạo ra hợp chất 2 có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phản ứng khử bảo vệ này có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ yếu, ví dụ, amoni hydroxit, trong dung môi, ví dụ, metanol. Phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 12 đến 48 giờ, ví dụ, khoảng 24 giờ. Sau khi khử bảo vệ, hỗn hợp phản ứng có thể được cô, hòa tan trong dung môi nước, ví dụ, nước, và được rửa bằng dung môi hữu cơ, ví dụ, etyl axetat.

Ứng dụng

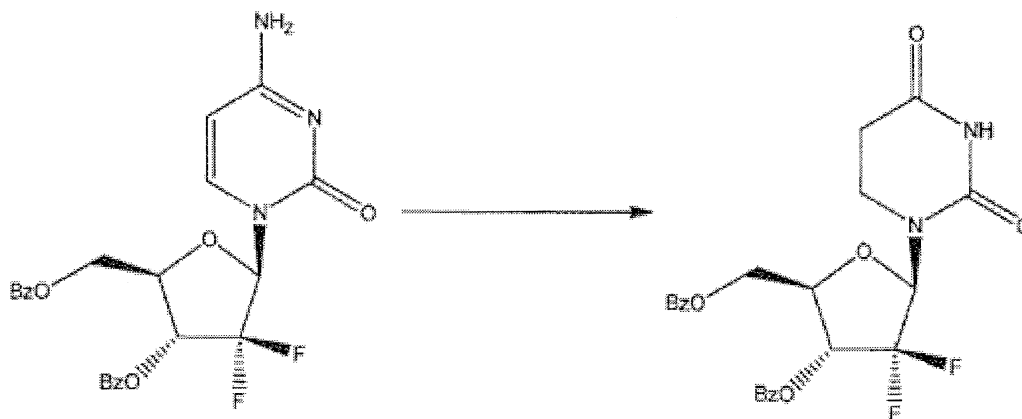
Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó được sản xuất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính của CDA. Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó có thể ở dạng chế phẩm được, ví dụ, cùng với tá dược được dụng. Theo một số phương án, hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị kết hợp với thuốc nền CDA, ví dụ, thuốc nền CDA mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về thuốc nền CDA bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, decitabin, 5-azaxytidin, gemcitabin, ara-C, tezacitabin, 5-flo-2'-deoxyxytidin, và cytochlor. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh ung thư máu và các bệnh ung thư thể rắn. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư máu có thể là các hội chứng loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính hoặc bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư thể rắn có thể là bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phúc mạc, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư bàng quang, caxinom tế bào vảy, caxinom tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư phụ khoa, caxinom vòi Fallope, bệnh ung thư gan, caxinom tế bào gan, bệnh ung thư phổi, caxinom cổ tử cung, bệnh ung thư đường sinh dục niệu, hoặc bệnh ung thư đường tiêu hóa. Theo một số phương án, hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng về cơ bản là đồng thời với thuốc nền CDA, trước khi dùng thuốc nền CDA hoặc sau khi dùng thuốc nền CDA, tùy ý dưới dạng liều đơn vị đơn hoặc dưới dạng nhiều liều đơn vị riêng rẽ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án theo sáng chế được minh họa trong các ví dụ không giới hạn dưới đây.

Ví dụ 1

Điều chế hợp chất 4 từ hợp chất 3



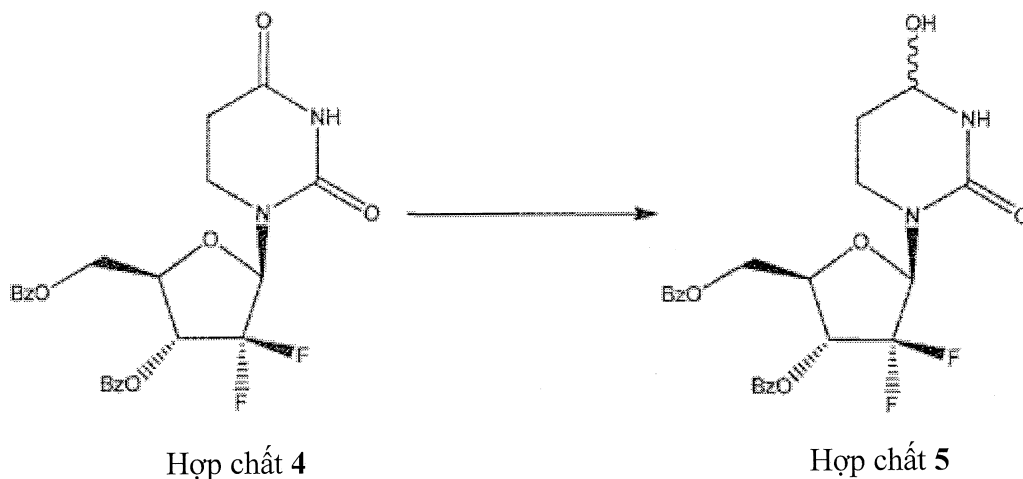
Hợp chất 3

Hợp chất 4

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất 3 (300g, 636mmol), etyl axetat (4,5L), nước (720mL) và dung dịch HCl 1N (25,5 mL, 0,040 đương lượng) trong 5 phút và sau đó bổ sung axit formic (240mL, 10,0 đương lượng) vào đó. Sau khi thổi bằng khí nitơ trong 5 phút, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 68°C và xử lý bằng Pd/C (120g, 5% trọng lượng trên cơ sở chất khô, lượng ẩm 50%, Degussa loại E107 MA/W, 0,044 đương lượng). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 68 đến 70°C trong 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ 30 đến 35°C, lọc qua đệm lọc Celite® (300 g) và rửa đệm lọc này bằng etyl axetat (1500mL). Tách lớp chất hữu cơ ra khỏi dịch lọc, và rửa ba lần bằng dung dịch nước NaHCO₃ 10% (1500mL) và sau đó bằng dung dịch nước NaCl 27% (750mL). Cô lớp chất hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 4 thô (290g, hiệu suất 97%).

Ví dụ 2

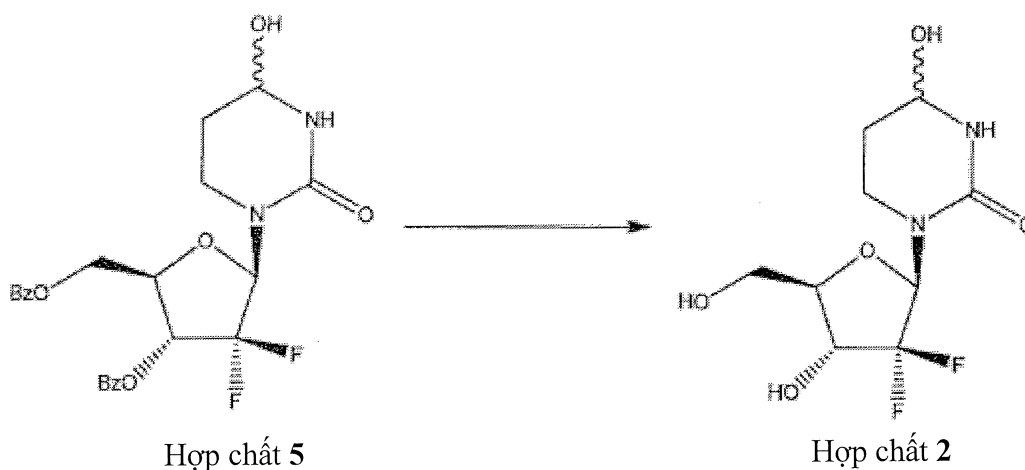
Điều chế hợp chất 5 từ hợp chất 4



Hòa tan hợp chất 4 (99,3g, 209mmol) trong metylen clorua (1,1L) và sau đó xử lý bằng etanol (0,73L) và xeri (III) clorua heptahydrat (39g, 105mmol, 0,50 đương lượng). Lắc hỗn hợp trong 5 phút và làm lạnh đến 3°C. Bổ sung dung dịch natri borohydrua (19,8g, 523mmol, 2,5 đương lượng) trong nước (94mL) vào trong thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ dưới 6°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng axeton (42 mL, 565mmol, 2,7 đương lượng) duy trì nhiệt độ dưới 8°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, xử lý hỗn hợp bằng dung dịch hydro clorua 0,2M (1,2 L, 1,18 đương lượng) để điều chỉnh độ pH đến 7 trong khi duy trì nhiệt độ dưới 8°C. Tách lớp hữu cơ ở nhiệt độ 2 đến 10°C, trộn với dung dịch nước NaHCO₃ 10% (0,44L) và sau đó làm ấm đến 25°C. Tách lớp chất hữu cơ, rửa bằng nước (0,33L), và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 5 thô (100,3 g).

Ví dụ 3

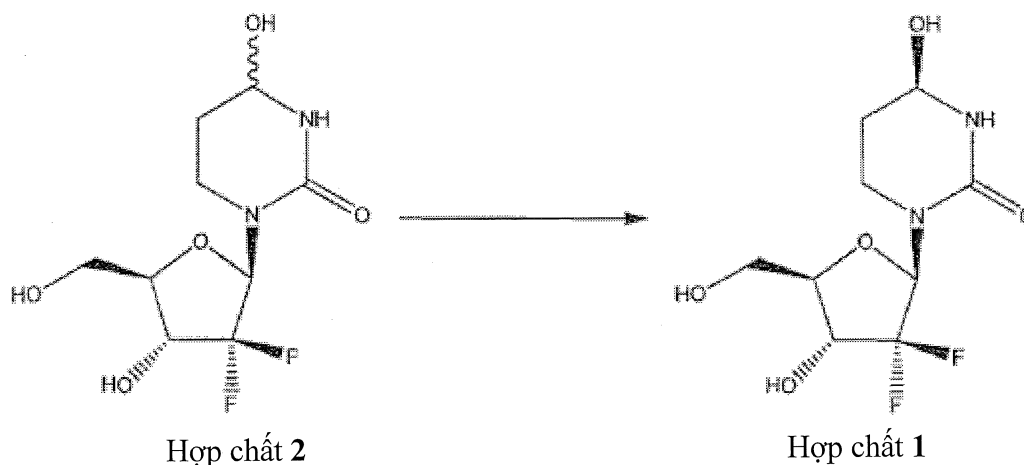
Điều chế hợp chất 2 từ hợp chất 5



Xử lý hợp chất **5** (90,4g, 190mmol) bằng amoniac (dung dịch 7,0M trong metanol, 0,69 L, 25 đương lượng). Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 27 giờ và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn cô trong nước (570mL) và rửa hai lần bằng etyl axetat (mỗi lần 520mL). Cô lớp nước trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ dưới 35°C để thu được hợp chất **2** (48,5g, hiệu suất 95%).

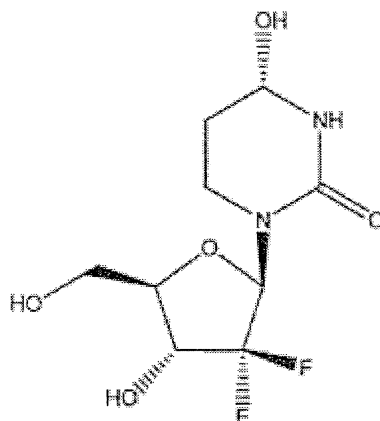
Ví dụ 4

Điều chế hợp chất **1** từ hợp chất **2** bằng cách sử dụng DBU



Tạo huyền phù hợp chất **2** (164g, 611,4mmol, chứa 25 mL nước bằng phân tích KF) trong hỗn hợp của axetonitril (39,2mL) và nước (40,7mL). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút để thu được huyền phù chứa bột mịn và xử lý bằng 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (9,1 mL, 61,0mmol, 0,10 đương lượng). Tiếp tục khuấy ở 25°C trong 64 giờ. Lọc kết tủa thu được, và rửa bằng hỗn hợp của nước và axetonitril tỷ lệ 1:7 (thể tích/thể tích) (162mL) và sau đó rửa hai lần bằng axetonitril (mỗi lần 164mL). Làm khô bánh lọc bằng cách thổi khí nitơ để thu được hợp chất **1** (113,1g, hiệu suất 69%; hợp chất **1**/hợp chất **6** (epime của hợp chất **1**) = 90/10).

Xử lý một phần của hợp chất **1** (100g, 372,8mmol) bằng axetonitril (320mL) và nước (80mL), và gia nhiệt đến 40°C trong 1,5 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C trong 4 giờ và khuấy ở 0°C trong 17 giờ. Lọc và rửa kết tủa bằng hỗn hợp của nước và axetonitril với tỷ lệ 1:6 (thể tích/thể tích) (100mL) và sau đó rửa hai lần bằng axetonitril (mỗi lần 100mL). Làm khô bánh lọc bằng cách thổi khí nitơ để thu được hợp chất **1** (86,1g, hiệu suất thu hồi 86,1%; hợp chất **1**/hợp chất **6** (epime của hợp chất **1**) = 95/5).



Hợp chất 6

Ví dụ 5

Điều chế hợp chất 1 từ hợp chất 2 bằng cách sử dụng DBU

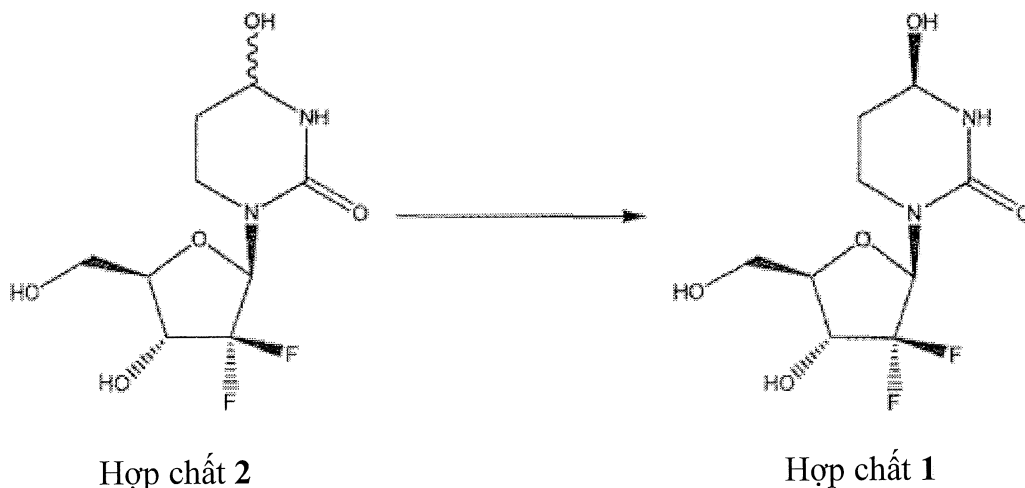
Điều chế mở hợp chất 1 bổ sung từ hợp chất 2 sử dụng DBU. Tạo huyền phù hợp chất 2 (5,69 kg dựa trên tính toán lý thuyết đối với nguyên liệu được điều chế về cơ bản là như được mô tả với mô hình lượng lớn đối với ví dụ nêu trên, 21,2 mol, chứa 1,01L nước bằng phân tích KF) trong hỗn hợp của axetonitril (19,4L) và nước (1,51L). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút để tạo ra huyền phù chứa bột mịn và xử lý bằng 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (150g, 1,06 mol, 0,05 đương lượng). Tiếp tục khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Đưa mẫu dịch nổi của hỗn hợp phản ứng vào hệ HPLC để kiểm tra liệu dung dịch nổi này có chứa hợp chất 1/hợp chất 6 với tỷ lệ 50/50 hay không. Dịch nổi là hỗn hợp chứa hợp chất 1/hợp chất 6 với tỷ lệ 50/50. Không cần 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en bổ sung (150g, 1,06 mol, 0,05 đương lượng). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 3 ngày. Lọc kết tủa thu được, và rửa bằng hỗn hợp nước và axetonitril với tỷ lệ 1:7 (thể tích/thể tích) (4,3 kg) và sau đó rửa bằng axetonitril (mỗi lần 4,27 kg). Làm khô bánh lọc bằng cách thổi khí nitơ để thu được hợp chất 1 (3,53 kg, hiệu suất 59%; hợp chất 1/hợp chất 6 = 95/5).

Xử lý một phần hợp chất 1 được gom lại từ mẻ trên và mẻ thứ hai được điều chế theo cách thức về cơ bản là tương tự (5,46 kg, 20,4 mol) bằng axetonitril (17,5L) và nước (4,4L), và gia nhiệt đến 40°C trong 4 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp đến 0°C trong 4 giờ và khuấy ở 0°C trong 12 giờ. Lọc kết tủa và rửa bằng hỗn hợp của nước và axetonitril với tỷ lệ 1:6 (thể tích/thể tích) (4,5 kg) và sau đó rửa hai lần bằng axetonitril

(mỗi lần 4,3 kg). Làm khô bánh lọc bằng cách thổi khí nitơ để thu được hợp chất **1** (3,97 kg, hiệu suất thu hồi 73%; hợp chất **1**/hợp chất **6** = 98,6/1,4).

Ví dụ 6

Điều chế hợp chất **1** từ hợp chất **2** bằng cách sử dụng axit axetic hoặc axit trifloaxetic



Xử lý hợp chất **2** (45,8g, 171mmol) bằng nước (24mL) và axetonitril (163mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút để thu được huyền phù chứa bột mịn. Xử lý hỗn hợp này bằng axit axetic (0,96 mL, 0,05 đương lượng) và khuấy ở 25°C trong 5 ngày. Lọc kết tủa thu được và rửa bằng hỗn hợp của nước và axetonitril với tỷ lệ 1:7 (thể tích/thể tích) (10,9mL) và sau đó rửa hai lần bằng axetonitril (mỗi lần 16,4mL). Làm khô bánh lọc bằng cách thổi khí nitơ để thu được hợp chất **1** (27,3g, hiệu suất 60%; hợp chất **1**/hợp chất **6** (epime của hợp chất **1**) = 93/7).

Tạo huyền phù hợp chất **2** (48,6g, 181mmol) trong hỗn hợp của axetonitril (84,0mL) và nước (25,8mL) và gia nhiệt đến 80°C trong 5 phút. Pha loãng dung dịch thu được bằng axetonitril (90,0mL) và làm nguội đến 30°C. Xử lý hỗn hợp bằng axit trifloaxetic (0,14mL, 1,81mmol, 1,0% mol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 ngày. Lọc kết tủa và rửa bằng axetonitril (25,0mL) để thu được hợp chất **1** (27,8g, 57%, hợp chất **1**/hợp chất **6** (epime của hợp chất **1**) = 95/5).

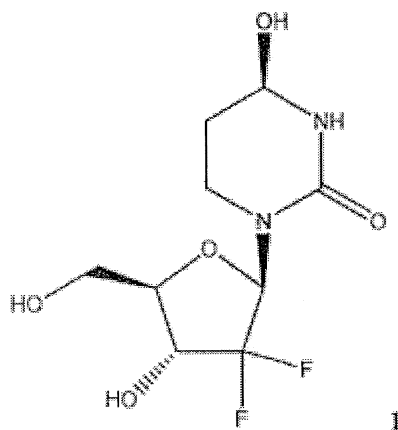
Phần nêu trên là nhằm minh họa sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Sáng chế được xác định bằng các yêu cầu bảo hộ dưới đây, với

các phương án tương đương với các yêu cầu bảo hộ này được nằm trong phạm vi sáng chế.

Tất cả các công bố, các đơn yêu cầu cấp patent, các patent, và các tài liệu viện dẫn khác được nêu ở đây được đính kèm theo đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó về các bộc lộ có liên quan đến câu và/hoặc đoạn mà được viện dẫn đến.

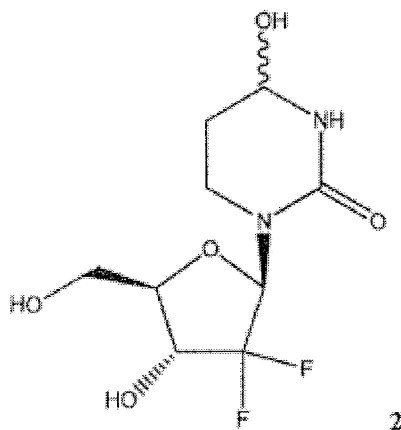
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất hợp chất 1:



hoặc muối của nó;

bao gồm bước kết tủa hoặc kết tinh hợp chất 1 ra khỏi dung dịch chứa hợp chất 2:



với sự có mặt của chất xúc tác,

trong đó dung dịch này chứa axetonitril, axeton, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit (DMSO), hoặc metanol, và

trong đó chất xúc tác này là 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (DBU), axit axetic, axit trifloaxetic, diisopropyletylamin, hoặc amoni hydroxit.

2 . Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất xúc tác là DBU với lượng khoảng 1% mol đến khoảng 20% mol.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2 , trong đó chất xúc tác là DBU với lượng khoảng 5% mol đến khoảng 10% mol.

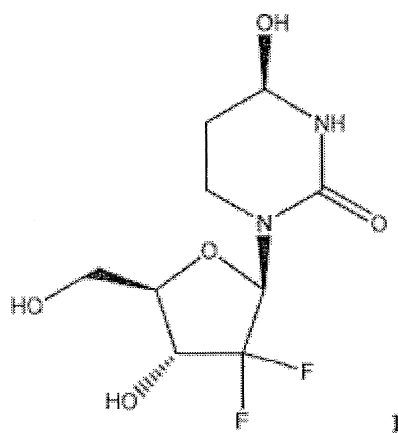
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó chất xúc tác là DBU với lượng khoảng 5% mol.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất xúc tác này là axit axetic, axit trifloaxetic, diisopropyletylamin, hoặc amoni hydroxit.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dung dịch này chứa axetonitril.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dung dịch này chứa axeton, tetrahydrofuran, DMSO, hoặc metanol.

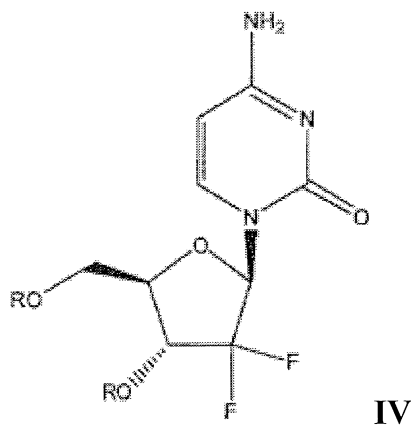
8. Phương pháp sản xuất hợp chất **1**:



hoặc muối của nó;

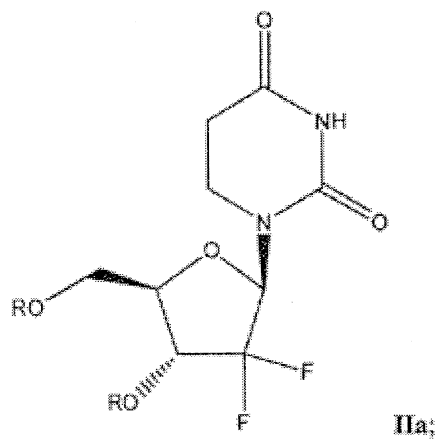
bao gồm các bước sau:

(a) hydro hóa hợp chất có công thức **IV**:

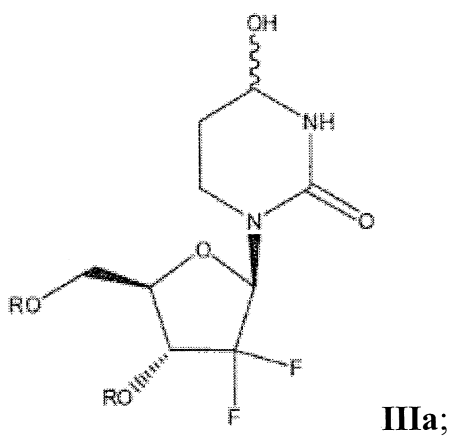


trong đó R là nhóm bảo vệ hydroxyl,

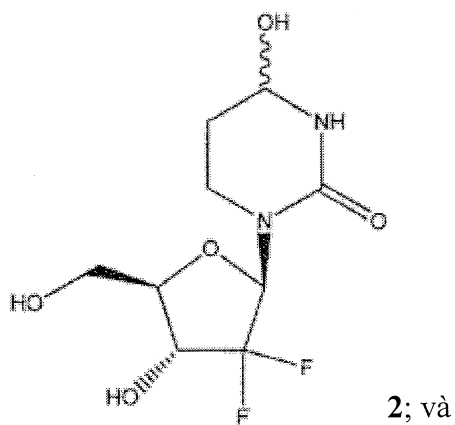
để tạo ra hợp chất có công thức **IIa**:



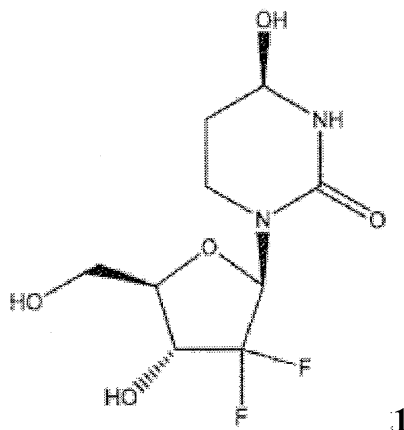
(b) khử hợp chất có công thức **IIa** để tạo ra hợp chất có công thức **IIIa**:



(c) khử bảo vệ hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất **2**:



(d) kết tủa hoặc kết tinh hợp chất **2** với sự có mặt của chất xúc tác để tạo ra hợp chất **1**:



hoặc muối của nó,

trong đó chất xúc tác này là DBU, axit axetic, axit trifloaxetic, diisopropyletylamin, hoặc amoni hydroxit.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó chất xúc tác là DBU với lượng khoảng 1% mol đến khoảng 20% mol.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó chất xúc tác là DBU với lượng khoảng 5% mol đến khoảng 10% mol.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó chất xúc tác là DBU với lượng khoảng 5% mol.

12. Phương pháp theo điểm 8, trong đó chất xúc tác là axit axetic, axit trifloaxetic, diisopropyletylamin, hoặc amoni hydroxit.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 12, trong đó sản phẩm cuối cùng được tái kết tinh hoặc tạo huyền phù đặc.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 13, trong đó bước (d) được thực hiện với sự có mặt của dung dịch chứa axetonitril.

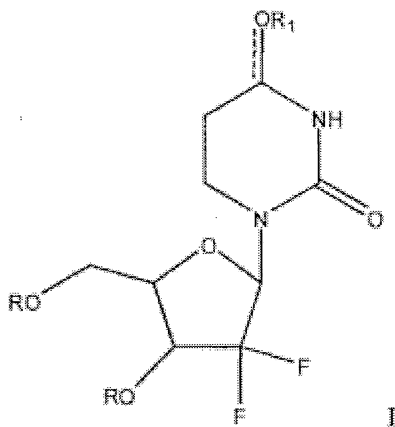
15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 13, trong đó bước (d) được thực hiện với sự có mặt của dung dịch chứa axeton hoặc tetrahydrofuran.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 15, trong đó bước (b) được thực hiện với sự có mặt của CeCl_3 .

17. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 16, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước giảm kích cỡ hạt của hợp chất 1.

18. Phương pháp theo điểm 17, trong đó kích cỡ hạt được giảm đến khoảng 50 μ m hoặc nhỏ hơn.

19. Hợp chất có công thức I:



trong đó R là nhóm bảo vệ hydroxyl;

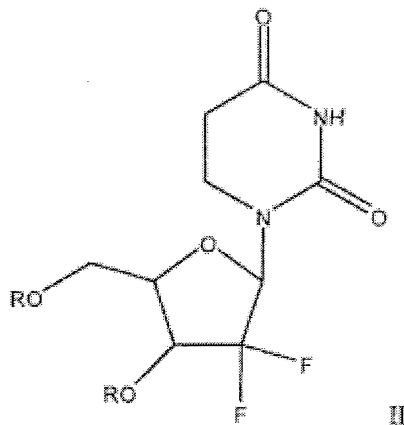
R₁ là H, nhóm bảo vệ hydroxyl, hoặc không có mặt;

----- là liên kết hoặc không có mặt; và

----- là không có mặt nếu R₁ là H hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl;

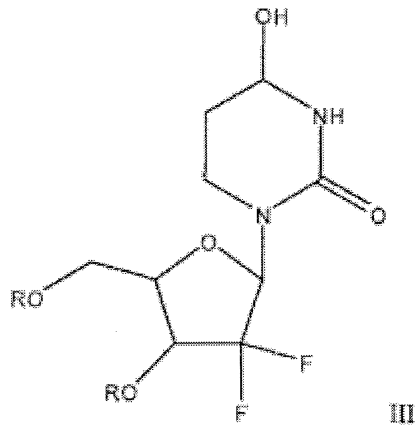
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 19, trong đó hợp chất này có cấu trúc công thức II:



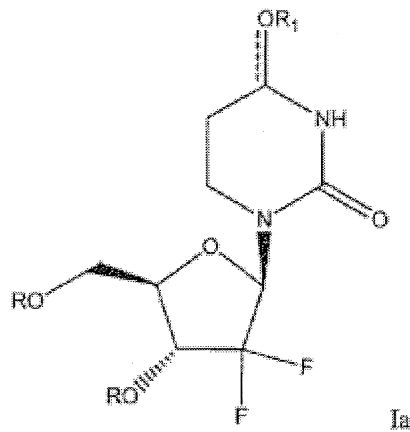
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

21. Hợp chất theo điểm 19, trong đó hợp chất này có cấu trúc công thức III:



hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

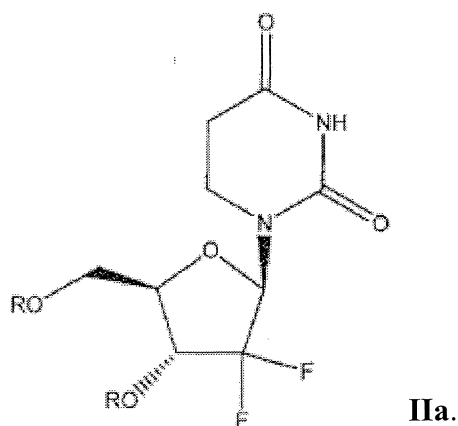
22. Hợp chất theo điểm 19, trong đó hợp chất này có cấu trúc công thức **Ia**:



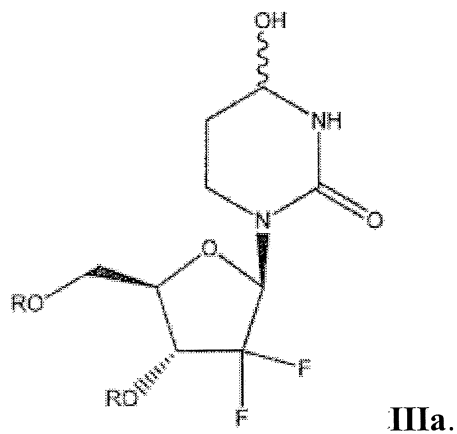
hoặc muối, hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang của chúng.

23. Hợp chất theo điểm 19 hoặc 22, trong đó R₁ là H hoặc không có mặt.

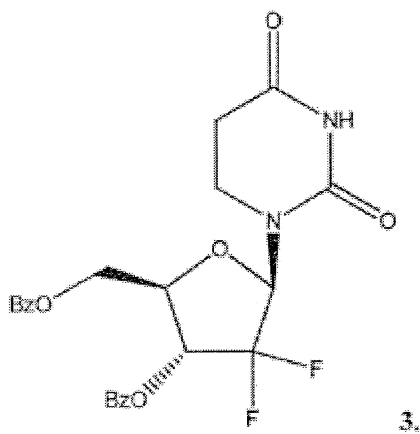
24. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này có cấu trúc công thức **IIa**:



25. Hợp chất theo điểm 22, có cấu trúc công thức **IIIa**:



26. Hợp chất theo điểm 24, trong đó hợp chất này là hợp chất **3**:



27. Hợp chất theo điểm 25, trong đó hợp chất này là hợp chất **4**:

