



(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)



1-0034081

(51)¹⁹ C07J 73/00; C07J 75/00

(13) B

(21) 1-2019-04920

(22) 08/02/2018

(86) PCT/JP2018/004295 08/02/2018

(87) WO2018/147345 16/08/2018

(30) 2017-023569 10/02/2017 JP

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/10/2019 379A

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

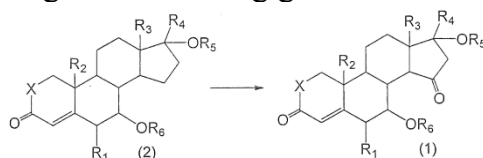
5-1, Shibaura 2-chome, Minato-ku, Tokyo 1088532 Japan

(72) TAKENAKA Yosuke (JP); ISOMURA Norihito (JP); ASAGARASU Akira (JP);
UCHIDA Hiroshi (JP).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D&N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT 15-OXOSTEROIT VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất và quy trình sản xuất hợp chất, trong đó hợp chất này có nhóm oxo được đưa cụ thể vào vị trí 15 của khung steroid và hữu dụng làm chất trung gian, với hiệu suất cao mà không cần các bước phức tạp. Hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) được cho phản ứng với chất oxy hóa (ví dụ, hợp chất iot siêu hóa trị) và chất đồng oxy hóa (ví dụ, peroxit) để sản xuất hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1), hữu dụng làm chất trung gian:



trong đó R₁ đến R₃ là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm biểu thị nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, hoặc nhóm haloalkoxy, R₄ biểu thị nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm axyl, hoặc nhóm alkoxycarbonyl, R₅ biểu thị nguyên tử hydro, nhóm alkyl, hoặc nhóm axyl, R₆ biểu thị nguyên tử hydro, nhóm alkyl, nhóm axyl, hoặc nhóm sulfonyl, X biểu thị nguyên tử oxy (O) hoặc nhóm metylen (CH₂).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 15-oxosteroid hữu dụng làm chất trung gian để điều chế hợp chất có nhóm oxo được đưa vào vị trí 15 của khung steroid của nó và có hoạt tính dược lý (ví dụ, hoạt tính kháng androgen) và quy trình sản xuất hợp chất 15-oxosteroid này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất pregnan (hợp chất steroid pregnan) có các hoạt tính sinh lý hoặc hoạt tính dược lý khác nhau được điều chế bằng cách đưa các nhóm chức hoặc các nhóm có hoạt tính khác nhau vào khung steroid. Hợp chất steroid có hoạt tính kháng androgen được sử dụng làm tác nhân để điều trị bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (phì đại tuyến tiền liệt) hoặc các bệnh khác. Tuy nhiên, cần phải có các bước phức tạp để đưa nhóm chức chứa oxy vào vị trí 15 của khung steroid

Patent Nhật Bản số 2591640 (tài liệu sáng chế 1) và Chem. Pharm. Bull. 41(5) 870-875 (1993) (tài liệu phi sáng chế 1) đề cập đến hợp chất 2-oxapregnan có nhóm axetoxy được đưa vào vị trí 15 của khung steroid của nó và bộ lộ 17 α -axetoxy-6-clo-2-oxa-4,6-pregnadien-3,15,20-trion (hợp chất 16 của biểu đồ 2 trong tài liệu phi sáng chế 1). Công thức phản ứng B của tài liệu sáng chế 1 và biểu đồ 2 của tài liệu phi sáng chế 1 bộ lộ rằng (a) 17-hydroxy-6-clo-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion (hợp chất 8) được khử nước bằng phospho oxyclorua để tạo ra 6-clo-2-oxa-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion (hợp chất 9), (b) hợp chất 16-dehydro được tạo ra bị oxy hóa để tạo ra 6-clo-17 α -hydroxy-2-oxa-4,6,15-pregnatrien-3,20-dion (hợp chất 10), (c) hợp chất 15-dehydro được tạo ra được đưa vào phản ứng cộng với N-bromoaxetamid (NBA), cho ra 15 β -axetoxy-16 α -bromo-6-clo-17 α -hydroxy-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion (hợp chất 12: hợp chất brom).

Đáng tiếc là, các quy trình này, trong đó nhóm axetoxy được đưa vào vị trí 15 của khung steroid thông qua ba bước (bước loại nước, bước oxy hóa, và bước cộng hợp), làm giảm đáng kể hiệu suất của hợp chất pregnan. Hơn nữa, vì phản ứng cộng với N-bromoaxetamid đưa nguyên tử brom vào vị trí 16 của khung steroid, việc loại bỏ nguyên tử brom đòi hỏi phản ứng khử brom của hợp chất 12

Cụ thể, cần nhiều bước phức tạp hơn để thu được hợp chất 2-oxapregnan (hợp chất 16) trong đó nhóm oxo được đưa vào vị trí 15 của khung steroid của nó. Cụ thể, cần phải khử brom của hợp chất 12 để tạo ra hợp chất 17-hydroxy (hợp chất 13) (bước khử brom), để axetyl hóa hợp chất 17-hydroxy để tạo ra hợp chất 15 β ,17-diaxetoxy (hợp chất 14) (bước axetyl hóa), để thủy phân hợp chất diaxetoxy để tạo ra hợp chất 15 β -hydroxy (bước thủy phân), và để oxy hóa hợp chất 15 β -hydroxy thu được để tạo ra hợp chất 15-oxo (hợp chất 3,15,20-trion của hợp chất 16) (bước oxi hóa). Do vậy, hợp chất 2-oxapregnan trong đó nhóm oxo được đưa vào vị trí 15 của khung steroid không thể được tạo ra với hiệu suất cao bằng phương pháp đơn giản.

Org. Lett. Vol. 13, No. 16 4308-4311 (2011) (tài liệu phi sáng chế 2) bộc lộ phản ứng oxy hóa nhóm metylen không phản ứng, ở xa và tách biệt của xycloalkyl hoặc este alkyl hoạt động nhờ sử dụng diaxetoxiodobenzen (DIB) và t-butyl hydroperoxit (TBHP). Tài liệu phi sáng chế 2 bộc lộ rằng xyclopentyl axetat được oxy hóa để tạo ra 3-oxoxyclopentyl axetat với hiệu suất 32% và xyclohexyl axetat được oxy hóa để tạo ra 3-oxoxyclohexyl axetat và 4-oxoxyclohexyl axetat với tổng hiệu suất 52%.

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: patent Nhật Bản số 2591640 (Yêu cầu bảo hộ, công thức phản ứng B, và ví dụ 3)

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Chem. Pharm. Bull. 41(5) 870-875 (1993) (Biểu đồ 2)

Tài liệu phi sáng chế 2: Org. Lett. Vol. 13, No. 16 4308-4311 (2011) (Bảng 2)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có nhóm oxo được đưa cụ thể vào vị trí 15 của khung steroid của nó và quy trình sản xuất hợp chất này một cách hiệu quả mà không có các bước phức tạp.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất có nhóm oxo ở vị trí 15 của khung steroid của nó, và quy trình sản xuất hợp chất này với hiệu suất cao bằng một hoặc

chỉ một bước (hoặc phản ứng trong một bình).

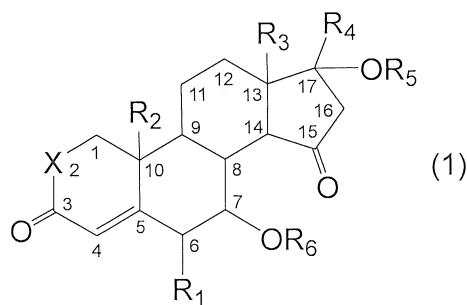
Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất hợp chất steroid hữu dụng để điều chế hợp chất có hoạt tính dược lý cao (ví dụ, hoạt tính kháng androgen), và quy trình sản xuất hợp chất steroid này.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu về việc cải biến khung steroid nhằm đạt được các mục đích nêu trên và cuối cùng phát hiện ra rằng hợp chất có nhóm thế (như nhóm hydroxy) tại vị trí 7 của khung steroid của nó được oxi hóa cụ thể tại vị trí 15 của khung steroid để đưa nhóm oxo vào và việc sử dụng hợp chất có nhóm oxo được đưa vào vị trí 15 của khung steroid như vậy làm chất trung gian cho phép dễ dàng điều chế hợp chất có hoạt tính dược lý cao (ví dụ, hoạt tính kháng androgen). Sáng chế được hoàn thành dựa trên các phát hiện nêu trên.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1) sau. Ngẫu nhiên, các vị trí tương ứng của khung steroid trong công thức (1) dưới đây được biểu thị bằng số vị trí.

Công thức hóa học 1



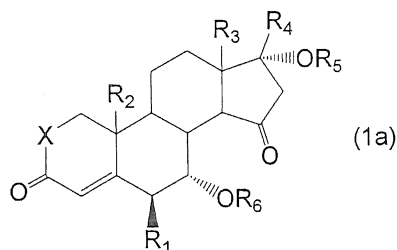
Trong công thức, R_1 đến R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm biểu thị nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, hoặc nhóm haloalkoxy, R_4 biểu thị nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm axyl, hoặc nhóm alkoxycarbonyl, R_5 biểu thị nguyên tử hydro, nhóm alkyl, hoặc nhóm axyl, R_6 biểu thị nguyên tử hydro, nhóm alkyl, nhóm axyl, hoặc nhóm sulfonyl, và X biểu thị nguyên tử oxy (O) hoặc nhóm metylen (CH_2).

R_1 có thể là nguyên tử halogen, R_2 đến R_3 là giống hoặc khác nhau và có thể là nhóm alkyl hoặc nhóm haloalkyl, R_4 và R_5 có thể là nhóm axyl giống hoặc khác nhau, R_6 có thể là nguyên tử hydro, nhóm axyl, hoặc nhóm sulfonyl, và X có thể là nguyên tử oxy

(O).

Hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1) trên đây có thể là chất triệt quang hoặc chất quang hoạt (hoặc chất đồng phân quang học) được biểu diễn, ví dụ, bằng công thức (1a) sau đây:

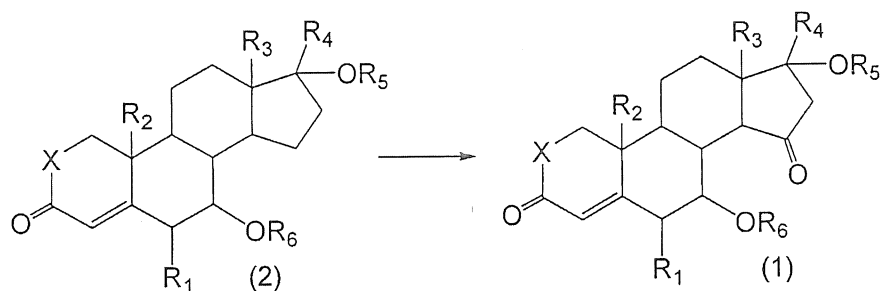
Công thức hóa học 2



trong đó R_1 đến R_6 và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở trên.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình sản xuất hợp chất 15-oxosteroid. Theo quy trình này, hợp chất được biểu diễn bằng công thức (1) trên có thể được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) sau để đưa nhóm oxo vào vị trí 15 của khung steroid.

Công thức hóa học 3

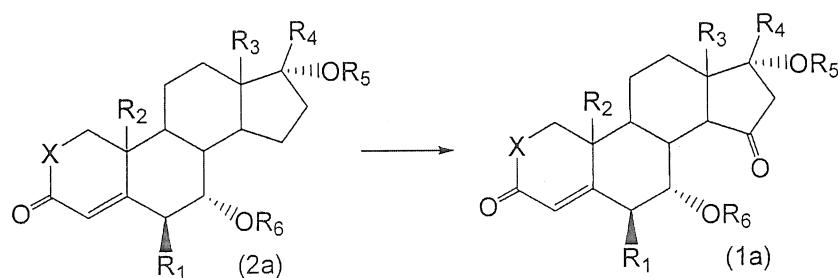


Trong công thức, R_1 đến R_6 và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở trên.

Ví dụ, hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1) trên có thể được tạo ra bằng cách oxy hóa hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) với chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa (tác nhân đồng oxy hóa).

Trong quy trình này, chất quang hoạt được biểu diễn bằng công thức (2a) có thể được sử dụng làm hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) để điều chế chất đồng phân quang học được biểu diễn bằng công thức (1a) trên trong khi duy trì cấu hình của nó.

Công thức hóa học 4



Trong công thức, R_1 đến R_6 và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở trên.

Trong quy trình này, chất oxy hóa có thể gồm, ví dụ, hợp chất iot siêu hóa trị. Chất đồng oxy hóa có thể gồm peroxit và/hoặc axit peroxy. Trong phản ứng oxy hóa với chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa, phản ứng này có thể được thực hiện với sự cùng tồn tại của chất cùng tồn tại như axit, bazơ hoặc muối. Chất cùng tồn tại có thể cùng tồn tại tích cực với chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa trong phản ứng, và chất cùng tồn tại có thể được thêm vào hệ phản ứng trước đó, trước khi thêm chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa vào hệ phản ứng hoặc có thể được thêm vào sau khi thêm chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa vào hệ phản ứng. Cụ thể hơn, hợp chất được biểu diễn bằng công thức (1) trên có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) trên phản ứng với hợp chất iot siêu hóa trị và peroxit với sự có mặt của axit mạnh trong dung môi (ví dụ, dung môi trơ hoặc bất hoạt với phản ứng), sau đó thêm cacbonat kim loại kiềm vào hệ phản ứng và tiếp tục phản ứng.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Theo sáng chế, hợp chất có nhóm oxo được đưa cụ thể vào vị trí 15 của khung steroid là có thể được sản xuất một cách đơn giản và hiệu quả thông qua chất trung gian cụ thể (hợp chất (2)) mà không có các bước phức tạp. Cụ thể, hợp chất có nhóm oxo ở vị trí 15 của khung steroid được sản xuất với hiệu suất cao bằng một hoặc chỉ một bước (hoặc phản ứng trong một bình). Hơn nữa, việc sử dụng hợp chất có nhóm oxo được đưa vào vị trí 15 của khung steroid làm chất trung gian cho phép sản xuất đơn giản hợp chất có hoạt tính dược lý cao (ví dụ, hoạt tính kháng androgen) với số bước giảm hoặc nhỏ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất 15-oxosteroid

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức (1) trên là hợp chất mới và hữu dụng để

sản xuất hợp chất có hoạt tính dược lý cao (ví dụ, hoạt tính kháng androgen).

Trong công thức (1) trên, nguyên tử halogen được biểu thị bằng mỗi nhóm R_1 đến R_4 có thể bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot. Nguyên tử halogen thực tế có thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, đặc biệt là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Ví dụ về nhóm alkyl được biểu thị bằng mỗi nhóm R_1 đến R_6 là, có thể đề cập đến nhóm C_{1-12} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm s-butyl, nhóm t-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopenty, nhóm hexyl, hoặc nhóm octyl. Nhóm alkyl thường là nhóm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc tốt hơn nữa là nhóm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Nhóm alkoxy được biểu thị bằng mỗi nhóm R_1 đến R_4 có thể bao gồm nhóm alkoxy tương ứng với nhóm alkyl, ví dụ, nhóm C_{1-12} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm butoxy, hoặc nhóm t-butoxy. Nhóm alkoxy thường là nhóm C_{1-6} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là nhóm C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và tốt hơn nữa là nhóm C_{1-3} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Ví dụ về nguyên tử halogen trong nhóm haloalkyl và nhóm haloalkoxy được biểu thị bằng mỗi nhóm R_1 đến R_3 là, có thể đề cập đến nguyên tử halogen được minh họa bằng ví dụ trên. Nguyên tử halogen thường là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, đặc biệt là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo. Ví dụ về nhóm haloalkyl có thể bao gồm nhóm $haloC_{1-12}$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm clometyl, nhóm triclometyl, nhóm flometyl, nhóm triflometyl, nhóm 2,2,2-tricloetyl, nhóm percloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm perfloetyl, hoặc nhóm perfloisopropyl. Nhóm haloalkyl thường là nhóm $haloC_{1-6}$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm triclometyl hoặc nhóm triflometyl, tốt hơn là nhóm $haloC_{1-4}$ alkyl, và tốt hơn nữa là nhóm $haloC_{1-3}$ alkyl.

Ví dụ về nhóm haloalkoxy được biểu thị bằng mỗi nhóm R_1 đến R_3 là, có thể đề cập đến nhóm haloalkoxy tương ứng với nhóm haloalkyl, ví dụ, nhóm $haloC_{1-12}$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm triclometoxy, nhóm triflometoxy, nhóm percloetoxo, nhóm perfloethoxy, hoặc nhóm perflopropoxy. Nhóm haloalkoxy thường là nhóm $haloC_{1-6}$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm triclometoxy hoặc nhóm

triflometoxy, tốt hơn là nhóm haloC₁₋₄alkoxy, và tốt hơn nữa là nhóm haloC₁₋₃alkoxy.

Nhóm axyl được biểu thị bằng mỗi R₄, R₅, và R₆ có thể bao gồm, ví dụ, nhóm formyl; nhóm C₁₋₁₂alkyl-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm butyryl, nhóm isobutyryl, nhóm t-butyryl, nhóm pentanoyl (nhóm valeryl), hoặc nhóm hexanoyl; nhóm C₃₋₁₀cycloalkyl-carbonyl như nhóm cyclohexylcarbonyl; nhóm C₆₋₁₂aryl-carbonyl có thể có nhóm thế (như nhóm C₁₋₄alkyl, nguyên tử halogen, hoặc nhóm nitro), chẳng hạn, nhóm benzoyl, nhóm toluoyl, hoặc nhóm naphthoyl; và nhóm axyl dị vòng có ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ (như nhóm furoyl, nhóm nicotinoyl, hoặc nhóm isonicotinoyl). Nhóm axyl thường là nhóm alkylcarbonyl, ví dụ, nhóm C₁₋₆alkyl-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là nhóm C₂₋₄alkyl-carbonyl, và tốt hơn nữa là nhóm C₂₋₃alkyl-carbonyl.

Nhóm alkoxycarbonyl được biểu thị bằng R₄ có thể bao gồm, ví dụ, nhóm C₁₋₁₂alkoxy-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm propoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm butoxycarbonyl, nhóm t-butoxycarbonyl, hoặc nhóm hexyloxycarbonyl. Nhóm alkoxycarbonyl thường là nhóm C₁₋₆alkoxy-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là nhóm C₁₋₄alkoxy-carbonyl, và tốt hơn nữa là nhóm C₁₋₃alkoxy-carbonyl.

Ví dụ về nhóm sulfonyl được biểu thị bằng R₆, có thể đề cập đến nhóm C₁₋₆alkansulfonyl như nhóm metansulfonyl, nhóm etansulfonyl, hoặc nhóm t-butansulfonyl, và nhóm C₆₋₁₂arensulfonyl có thể có nhóm thế (như nhóm C₁₋₄alkyl, nguyên tử halogen, hoặc nhóm nitro), chẳng hạn, nhóm benzensulfonyl hoặc nhóm toluensulfonyl.

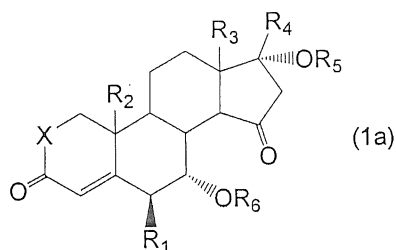
X có thể là nguyên tử oxy (O) hoặc nhóm metylen (CH₂).

Trong hợp chất 15-oxosteroit được biểu diễn bằng công thức (1) trên, R₁ thực tế có thể là nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo) và R₂ và R₃ thực tế có thể là giống hoặc khác nhau và biểu thị nhóm alkyl (ví dụ, nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh) hoặc nhóm haloalkyl (ví dụ, nhóm C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh). Hơn nữa, trong trường hợp thực tế, R₄ và R₅ có thể là nhóm axyl giống hoặc khác, ví dụ, nhóm alkylcarbonyl (ví dụ, nhóm C₁₋₄ alkyl-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh), R₆ có thể là nguyên tử hydro hoặc nhóm axyl (ví dụ, nhóm alkylcarbonyl như nhóm C₁₋₄ alkyl-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh), và X có thể là nguyên tử

oxy (O).

Hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1) có thể là chất triệt quang hoặc chất đồng phân quang học. Hợp chất 15-oxosteroid ưu tiên bao gồm chất quang hoạt (chất đồng phân quang học) được biểu diễn bằng công thức (1a) sau:

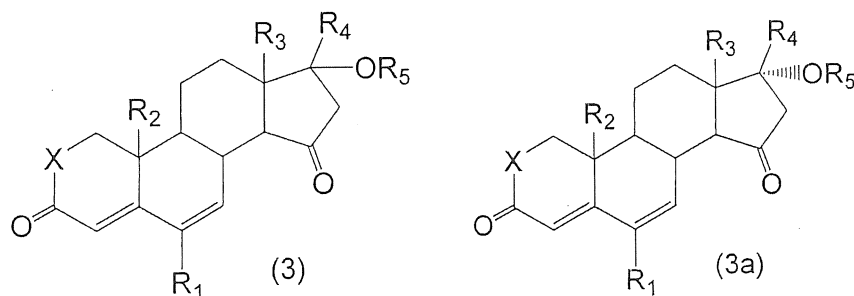
Công thức hóa học 5



trong đó R_1 đến R_6 và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở trên.

Hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1) hoặc (1a) trên đây có thể có hoạt tính sinh lý hoặc hoạt tính dược lý. Việc sử dụng hợp chất 15-oxosteroid theo sáng chế làm chất trung gian để sản xuất hợp chất có hoạt tính sinh lý hoặc hoạt tính dược lý một cách đơn giản với hiệu suất cao. Ví dụ, trong công thức (1) hoặc (1a), nhóm $-OR_6$ ở vị trí 7 của khung steroid có thể được loại bỏ bằng phương pháp thông thường để điều chế hợp chất được biểu diễn bằng công thức (3) hoặc (3a) sau và được mô tả trong tài liệu phi sáng chế 1 (chẳng hạn hợp chất 16):

Công thức hóa học 6



trong đó R_1 đến R_5 và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở trên.

Cụ thể, ví dụ, hợp chất được biểu diễn bằng công thức (1) trên trong đó nhóm $-OR_6$ là nhóm hydroxyl có thể, ví dụ, được đưa vào phản ứng loại nước với sự có mặt của tác nhân loại bỏ (như tionyl clorua, phospho oxycloclorua, hoặc Martin sulfuran) để điều chế hợp chất được biểu diễn bằng công thức (3) hoặc (3a).

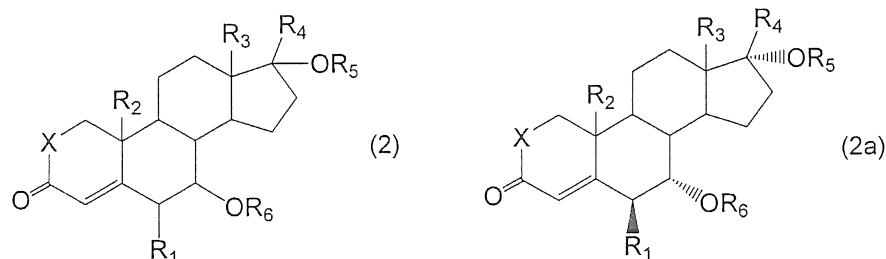
Hơn nữa, trường hợp trong đó hợp chất có nhóm alkoxy như nhóm $-OR_6$, nhóm alkoxy này có thể được biến đổi thành nhóm hydroxyl nhờ tác động của axit (ví dụ, axit sulfuric, axit hydriodic, và axit bromhydric) và được đưa vào phản ứng loại nước giống như trên, do vậy điều chế hợp chất được biểu diễn bằng công thức (3) hoặc (3a).

Trường hợp trong đó hợp chất có nhóm axyloxy (như nhóm axetyloxy) hoặc nhóm sulfonyloxy như nhóm $-OR_6$, nhóm $-OR_6$ có thể được loại bỏ (hoặc được giải phóng) bằng cách đưa hợp chất này vào phản ứng loại bỏ với sự có mặt của dung môi bazơ hoặc bazơ (ví dụ, hydroxit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, và axetat kim loại kiềm như natri axetat hoặc kali axetat).

Quy trình sản xuất hợp chất 15-oxosteroid

Hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1) trên có thể được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) sau. Thậm chí là trong trường hợp mà hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2a) sau bị oxy hóa, chất quang hoạt được biểu diễn bằng công thức (1a) có thể được điều chế trong khi duy trì cấu hình (cấu hình không gian).

Công thức hóa học 7



Trong công thức, R_1 đến R_6 và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở trên.

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) hoặc (2a) trên là chất đã biết. Ví dụ, hợp chất trong đó R_6 là nhóm hydroxyl và hợp chất trong đó R_6 là nhóm axetyl được mô tả là hợp chất 11 và hợp chất 13 trong biểu đồ 2 của tài liệu Chem. Pharm. Bull. 40(4), 935-941 (1992). Do vậy, hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) hoặc (2a) có thể được điều chế theo phương pháp mô tả trong tài liệu này, hoặc nếu có thể, có thể là hợp chất có bán sẵn trên thị trường.

Phản ứng oxy hóa có thể được thực hiện nhờ sử dụng chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa.

Ví dụ về chất oxy hóa có thể bao gồm hợp chất iot siêu hóa trị (periodua hữu cơ hoặc chất xúc tác), ví dụ, iodosobenzen diacetat (hoặc iodobenzen diacetat), [bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen, (di-tert-butylcarbonyloxyiodo)benzen, (hydroxytosyloxyiodo)benzen (thuốc thử Koser), (difloiodo)toluen, axit 2-iodoxybenzoic, axit 2-iodoxybenzensulfonic, iodosylbenzen, và iodoxybenzen. Hơn nữa, chất oxy hóa có thể là loại hoạt động hoặc chất xúc tác được đề cập ở trên được tạo ra từ hợp chất iot hữu cơ trong hệ phản ứng. Các chất oxy hóa này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp. Chất oxy hóa ưu tiên bao gồm iodobenzen diacetat, [bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen, hoặc các chất oxy hóa khác.

Lượng chất oxy hóa có thể là, ví dụ, khoảng 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là khoảng 0,5 đến 25 mol (ví dụ, khoảng 1 đến 20 mol), và tốt hơn nữa là khoảng 2 đến 10 mol (ví dụ, khoảng 3 đến 8 mol), so với 1 mol của hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2).

Chất đồng oxy hóa có thể bao gồm peroxit, ví dụ, hydro peroxit, tert-butyl hydroperoxit (TBHP), di-tert-butyl peroxit, tert-amyl hydroperoxit, di-tert-amyl peroxit, cumen hydroperoxit, dicumyl peroxit, tert-butyl cumyl peroxit, tert-butyl peroxyvalat, benzoyl peroxit, lauroyl peroxit, và etylbenzen hydroperoxit; axit peroxy, ví dụ, axit peraxetic, axit tricloperaxetic, axit trifloperaxetic, axit perbenzoic, và axit p-nitroperbenzoic; và Oxon, ví dụ, muối kali của axit persulfuric (peroxymonosulfat kali). Các chất đồng oxy hóa này có thể cũng được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp. Chất đồng oxy hóa, thực tế được sử dụng có thể là peroxit hoặc axit peroxy, ví dụ, peroxit như tert-butyl hydroperoxit (TBHP).

Lượng chất đồng oxy hóa có thể là, ví dụ, khoảng 0,1 đến 100 mol, (ví dụ, khoảng 1 đến 50 mol), tốt hơn là khoảng 1,5 đến 30 mol, và tốt hơn nữa là khoảng 5 đến 25 mol (ví dụ, khoảng 5 đến 15 mol), so với 1 mol hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2).

Phản ứng oxy hóa có thể được thực hiện với sự cùng tồn tại của chất cùng tồn tại (ví dụ, axit, bazơ và muối). Phản ứng với sự có mặt của chất cùng tồn tại như vậy có thể cải thiện hiệu suất của hợp chất đích.

Axit có thể là hợp chất bất kỳ trong số axit vô cơ, axit hữu cơ và axit Lewis. Ví dụ về axit vô cơ, có thể đề cập đến axit khoáng như axit clohydric, hydro clorua, axit bromhydric, hydro bromua, axit sulfuric, axit sulfuro, axit sulfuric bốc khói, axit nitric, axit nitric bốc khói, axit nitơ, axit phosphoric, axit boric, axit hydrofloboric, axit

cacbonic hoặc axit silixic.

Axit hữu cơ có thể bao gồm hợp chất axit carboxylic hữu cơ và hợp chất axit sulfonic. Ví dụ về hợp chất axit carboxylic hữu cơ, có thể đề cập đến axit alkancarboxylic có thể có nguyên tử halogen, như axit formic, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit butyric, axit valyic, axit caproic, hoặc axit lauric; axit hydroxycarboxylic như axit glycolic, axit lactic, axit malic, axit tartaric hoặc axit xitric; axit xycloalkancarboxylic như axit xyclohexancarboxylic; axit dicarboxylic hoặc axit polycarboxylic như axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit glutamic, axit adipic, axit fumaric, axit maleic hoặc axit aconitic; và axit arencarboxylic hoặc axit polycarboxylic như axit benzoic, axit phthalic, axit melitic hoặc axit xinamic. Ví dụ về hợp chất axit sulfonic có thể bao gồm axit alkansulfonic có thể có nguyên tử halogen, chẳng hạn như axit metansulfonic hoặc axit triflometansulfonic; axit arensulfonic như axit benzensulfonic hoặc axit p-toluensulfonic; và axit xycloalkansulfonic có thể là một hợp chất vòng cầu nối, chẳng hạn như axit camphorsulfonic.

Axit Lewis có thể bao gồm, ví dụ, scandi triflometansulfonat và sắt triflometansulfonat.

Các axit này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp. Axit được ưu tiên bao gồm axit mạnh, ví dụ, axit vô cơ như axit sulfuric, axit haloalkancarboxylic như axit trifloaxetic và axit sulfonic. Thực tế sử dụng có thể là axit sulfuric.

Lượng axit (hoặc chất xúc tác axit) không bị giới hạn cụ thể ở một lượng đặc biệt và có thể là, ví dụ, khoảng 0,0001 đến 0,1 đương lượng, tốt hơn là khoảng 0,0005 đến 0,05 đương lượng, và tốt hơn nữa là 0,001 đến 0,01 đương lượng, so với 1 mol hợp chất được biểu diễn bởi công thức (2).

Bazơ có thể bao gồm bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Ví dụ về bazơ vô cơ, có thể đề cập đến cacbonat kim loại kiềm hoặc hydro cacbonat như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat, natri hydro cacbonat, hoặc kali hydro cacbonat; alkoxit của kim loại kiềm như t-butoxykali; hydroxit của kim loại kiềm như natri hydroxit hoặc kali hydroxit; hydroxit của kim loại kiềm thổ như canxi hydroxit hoặc bari hydroxit; hydroxit của kim loại đa hóa trị như nhôm hydroxit; và kim loại kiềm được alkyl hóa như n-butyllithi. Ví dụ về bazơ hữu cơ có thể bao gồm amin bậc ba như pyridin hoặc trietylamin. Các bazơ hoặc muối này có thể cũng được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết

hợp. Bazơ là, cacbonat của kim loại kiềm, ví dụ, kali cacbonat, có thể được sử dụng thực tế.

Muối (bao gồm hợp chất halogen vô cơ) có thể bao gồm muối vô cơ, muối axit hữu cơ và phức kim loại chuyển tiếp (hoặc muối phức). Ví dụ như muối vô cơ, có thể đề cập đến muối axit vô cơ, ví dụ, hợp chất halogen kim loại, ví dụ, hợp chất halogen kim loại kiềm như natri clorua, kali clorua hoặc kali bromua và hợp chất halogen kim loại kiềm thổ như canxi clorua; sulfat kim loại kiềm như natri sulfat hoặc kali sulfat, sulfat kim loại kiềm thổ như magie sulfat, canxi sulfat hoặc bari sulfat và sulfat kim loại đa hóa trị như nhôm sulfat, đồng sulfat, sắt sulfat, niken sulfat hoặc coban sulfat; nitrat kim loại kiềm như natri nitrat hoặc kali nitrat, nitrat kim loại kiềm thổ như magie nitrat hoặc bari nitrat và nitrat kim loại đa hóa trị như niken nitrat. Ví dụ về muối axit hữu cơ, có thể đề cập đến muối axit carboxylic (ví dụ: axetat) như magie axetat hoặc mangan axetan. Phức kim loại chuyển tiếp (hoặc muối phức) có thể bao gồm phức coban. Các muối này có thể là muối trung tính.

Lượng bazơ hoặc muối có thể là, ví dụ, khoảng 0,1 đến 15 mol, tốt hơn là khoảng 0,5 đến 10 mol, và tốt hơn nữa là khoảng 1 đến 7 mol (ví dụ, khoảng 2 đến 6 mol), so với với 1 mol hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2).

Chất cùng tồn tại có thể cùng tồn tại tích cực với chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa trong phản ứng, và thời gian bổ sung chất cùng tồn tại vào hệ phản ứng không bị giới hạn cụ thể theo cách cụ thể. Chất cùng tồn tại có thể được thêm vào hệ phản ứng trước khi thêm chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa hoặc có thể được thêm vào sau khi thêm chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa.

Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi. Dung môi có thể bao gồm các dung môi khác nhau (cụ thể, dung môi trơ hoặc bất hoạt với phản ứng), ví dụ, dung môi nhóm ete (ví dụ, hợp chất chuỗi ete như dimetyl ete, dietyl ete, diisopropyl ete, metyl tert-butyl ete, dimetoxietan, hoặc xyclopentyl metyl ete, và hợp chất ete vòng như tetrahydrofuran hoặc dioxan), dung môi nhóm hydrocacbon [ví dụ, dung môi nhóm hydrocarbon thơm (như benzen, toluen, xylen, hoặc clobenzen) và dung môi nhóm hydrocarbon béo (như pentan, hexan, heptan, hoặc octan)], dung môi nhóm amit (như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, hoặc N-metylpyrrolidon), dung môi rượu (ví dụ, alkanol như metanol, triclometanol, triflometanol, etanol, trifloetanol, tricloetanol, n-

propanol, 2-propanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, pentanol, hoặc hexanol; xycloalkanol như xyclopropanol, xyclobutanol, xyclopentanol, hoặc xyclohexanol; diol như etylen glycol, 1,3-propandiol, 1,4-butandiol, hoặc 1,5-pentandiol; và rượu polyhydric như glyxerin), dung môi nhóm este (như metyl axetat, etyl axetat, hoặc isopropyl axetat), dung môi nhóm nitril (như axetonitril, propionitril, hoặc benzonitril), dung môi nhóm nitroalkan (nitrometan, nitroetan), và dung môi chứa nitơ bazơ (amin bậc ba, ví dụ, trialkylamin như trietylamin, và amin vòng như pyridin hoặc quinolin). Các dung môi này có thể được sử dụng riêng hoặc là dung môi hỗn hợp. Dung môi được ưu tiên có thể là dung môi hỗn hợp chứa ít nhất hai loại dung môi hữu cơ, ví dụ, dung môi hỗn hợp gồm 2,2,2-trifloetanol và clobenzen.

Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng -50°C đến 50°C (ví dụ, khoảng -30°C đến 0°C), và ở khí quyển có thể là, ví dụ, khí quyển chứa oxy (ví dụ, trong không khí) hoặc trong khí quyển trơ. Hơn nữa, phản ứng thường có thể được thực hiện trong khi thêm liên tục hoặc gián đoạn chất oxy hóa mạnh vào hệ phản ứng.

Phản ứng với sự có mặt của bazơ hoặc muối cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng -50°C đến 50°C (ví dụ, khoảng -30°C đến 0°C) như mô tả ở trên.

Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng có thể được tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế thông thường, ví dụ, phương pháp như chiết bằng dung môi, trung hòa, cô đặc, rửa, kết tinh hoặc kết tinh lại, để cho ra hợp chất đích với hiệu suất cao.

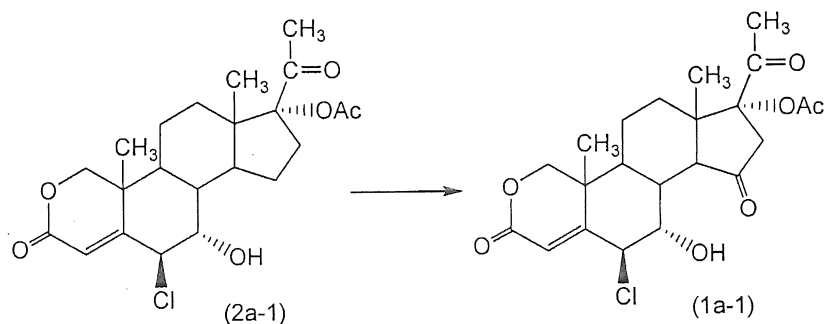
Ngẫu nhiên, tài liệu phi sáng chế 2 bộc lộ phản ứng oxy hóa của cơ chất như axetyloxyxyclopentan với chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa với sự có mặt của axit. Tuy nhiên, trong tài liệu phi sáng chế 2, hợp chất đích chỉ thu được với hiệu suất thấp. Ngược lại, theo sáng chế, sự oxy hóa hợp chất có nhóm thế cụ thể ở vị trí 7 của khung steroid có thể đưa một cách chọn lọc hoặc cụ thể nhóm oxo vào vị trí 15 của khung steroid, trong khi duy trì hoạt tính quang học cho chất quang hoạt, và có thể sản xuất hợp chất đích với tính chuyển đổi và tính chọn lọc cao.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm mô tả sáng chế chi tiết hơn và không được hiểu là xác định phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1

Công thức hóa học 8



Hợp chất (2a-1) trên được đưa vào phản ứng oxy hóa để tạo ra hợp chất (1a-1) trên.

Cụ thể, hỗn hợp của 6 β -clo-7 α -hydroxy-3,20-dioxo-2-oxapregn-4-en-17-yl axetat (hợp chất (2a-1) trên, 90,0g), 2,2,2-trifloetanol (162mL), và clobenzen (2,520L) được làm lạnh đến $-24 \pm 2^{\circ}\text{C}$, và iodobenzen diaxetat (409,2g) và axit sulfuric (0,3mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước tert-butyl hydroperoxit (301mL) có nồng độ 70% ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 40 phút trong khi duy trì nhiệt độ trên. Hỗn hợp phản ứng được thêm kali cacbonat (131,8g) trong khi duy trì nhiệt độ trên và hỗn hợp thu được được khuấy trong 44 giờ ở cùng nhiệt độ.

Hỗn hợp phản ứng thu được được đổ vào dung dịch được làm mát chứa natri pyrosulfit (90,0g) và natri clorua (540,0g) trong nước (1,53 L) và có nhiệt độ 2°C , bình phản ứng được rửa bằng etyl axetat (720mL), và hỗn hợp kết hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được tách thành lớp (hoặc pha) trên và lớp (hoặc pha) dưới, và lớp dưới được chiết lại bằng etyl axetat (360mL). Các lớp trên được kết hợp, và các lớp trên kết hợp này được rửa bằng dung dịch chứa natri dihydro phosphat (180,0g) và natri clorua (270,0g) trong nước (1,8L) và có độ pH 7,5 được điều chỉnh bằng natri hydroxit có nồng độ 30% trọng lượng. Sau đó, lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch chứa natri clorua (225,0g) trong nước (720mL) và lớp rửa được cô đặc ở nhiệt độ không cao hơn 50°C dưới áp suất giảm đến khi lượng còn lại giảm xuống khoảng 2,52L. Phần cô đặc được khuấy mạnh và heptan (5,4 L) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 18°C qua đêm. Tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng heptan (315mL). Tinh thể thô thu được được hòa tan trong hỗn hợp axeton (378mL) và nước

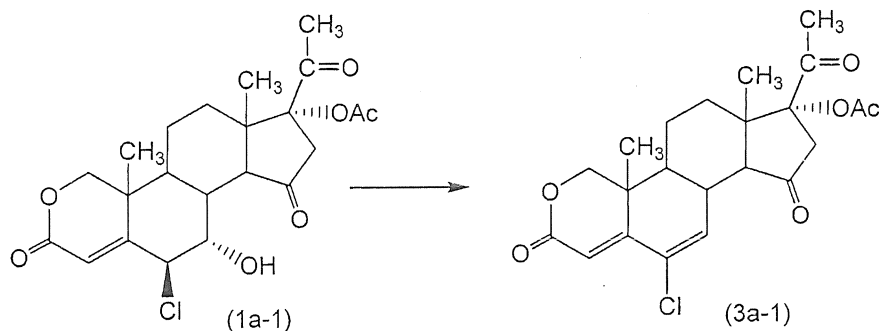
(38mL), và nước (1,44L) được thêm vào đó kèm khuấy mạnh. Dịch huyền phù thu được được cô đặc ở nhiệt độ không cao hơn 50°C dưới áp suất giảm cho đến khi lượng còn lại giảm xuống còn khoảng 1,44L. Dịch huyền phù được khuấy trong 75 phút ở 10°C và tinh thể được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước (270mL). Tinh thể thu được được sấy khô ở 50°C trong 10 giờ để cho ra 6 β -clo-7 α -hydroxy-3,15,20-trioxo-2-oxapregn-4-en-17-yl axetat (hợp chất (1a-1) trên, 65,2g (hiệu suất 70,1%)). Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải n-hexan : etyl axetat = 1: 1 đến 1: 2) để thu được mẫu phân tích.

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)d: 0,83 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,49-1,71 (4H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,46-2,56 (2H, m), 2,78 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,49 (1H, d, $J = 20,0$ Hz), 4,09, 4,22 (2H, ABq, $J = 10,8$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 5,04 (1H, brs), 6,01 (1H, s)

MASS: m/z 438 (M^+)

Ví dụ 2

Công thức hóa học 9



Hợp chất (1a-1) trên được đưa vào phản ứng loại nước để tạo ra hợp chất (3a-1) trên.

Cụ thể, hỗn hợp 6 β -clo-7 α -hydroxy-3,15,20-trioxo-2-oxapregn-4-en-17-yl axetat (hợp chất (1a-1) trên, 9,35g) và diclometan (240mL) được làm mát bằng nước đá trong môi trường argon và hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt dung dịch Martin sulfurane (bis [α,α -bis (triflometyl) benzenmetanolato] diphenylsulfur) (20g) trong diclometan (110mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô đặc thu được được tinh

chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải n-hexan: etyl axetat = 1: 1 đến 2: 3) để tạo ra 17 α -axetoxy-6-clo-2-oxa-4,6-pregnadien-3,15, 20-trion (hợp chất (3a-1) trên, 5,8g (hiệu suất 64,7%)).

Ví dụ so sánh

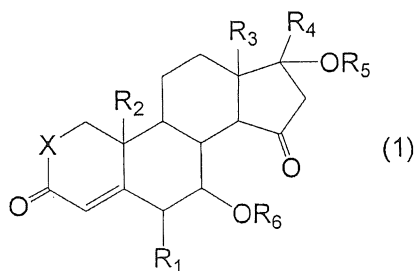
Theo biểu đồ 2 và các điều kiện của mỗi bước phản ứng được mô tả trong tài liệu phi sáng chế 1, hợp chất 12 được điều chế từ hợp chất 8 là nguyên liệu ban đầu thông qua hợp chất 9 và hợp chất 10. Hiệu suất là 7,8%. Hơn nữa, hợp chất 16 được điều chế từ hợp chất 12 qua hợp chất 13, hợp chất 14 và hợp chất 15a. Hiệu suất là 7,7%.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất 15-oxosteroid theo sáng chế được biểu diễn bằng công thức (1) có thể sản xuất hợp chất có nhóm oxo ở vị trí 15 của khung steroid bằng cách loại bỏ nhóm -OR₆. Vì vậy, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng làm chất trung gian để sản xuất hợp chất có hoạt tính dược lý cao (ví dụ, hoạt tính kháng androgen).

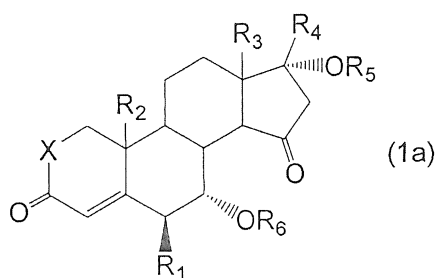
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 15-oxosteroid được biểu diễn bằng công thức (1) sau:



trong đó R_1 đến R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm biểu thị nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxy, hoặc nhóm haloalkoxy, R_4 biểu thị nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm axyl, hoặc nhóm alkoxy carbonyl, R_5 biểu thị nguyên tử hydro, nhóm alkyl, hoặc nhóm axyl, R_6 biểu thị nguyên tử hydro, nhóm alkyl, nhóm axyl, hoặc nhóm sulfonyl, và X biểu thị nguyên tử oxy (O) hoặc nhóm metylen (CH_2).

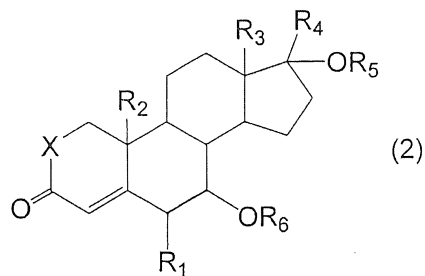
2. Hợp chất 15-oxosteroid theo điểm 1, được biểu diễn bằng công thức (1a) sau:



trong đó R_1 đến R_6 và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa trong điểm 1.

3. Hợp chất 15-oxosteroid theo điểm 1 hoặc 2, trong R_1 là nguyên tử halogen, R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau và là nhóm alkyl hoặc nhóm haloalkyl, R_4 và R_5 là nhóm axyl giống hoặc khác nhau, R_6 là nguyên tử hydro, nhóm axyl, hoặc nhóm sulfonyl, và X là nguyên tử oxy.

4. Quy trình sản xuất hợp chất 15-oxosteroid theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, quy trình này bao gồm bước oxy hóa hợp chất được biểu diễn bằng công thức (2) sau:



trong đó R₁ đến R₆ và X có nghĩa tương tự như được định nghĩa trong điểm 1 với chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó chất cùng tồn tại được thêm vào quá trình oxy hóa với chất oxy hóa và chất đồng oxy hóa.

6. Quy trình theo điểm 4 hoặc 5, trong đó chất oxy hóa bao gồm hợp chất iot siêu hóa trị, và chất đồng oxy hóa gồm peroxit và/hoặc axit peroxy.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó hợp chất được cho phản ứng với hợp chất iot siêu hóa trị và peroxit với sự có mặt của axit mạnh trong dung môi, sau đó thêm cacbonat của kim loại kiềm vào hệ phản ứng và phản ứng được tiếp tục.