



(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)



1-0034479

(51)⁸ C07C 23/08; C07D 317/44; C07F 9/44; (13) B
C07D 473/26; C07D 473/34; C07D
473/40; C07C 13/11; C07D 473/18

(21) 1-2018-04994

(22) 01/03/2017

(86) PCT/US2017/020165 01/03/2017

(87) WO 2017/176392 A1 12/10/2017

(30) 62/319,694 07/04/2016 US

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/07/2019 376A

(73) UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH FOUNDATION, INC. (US)

Boyd Graduate Studies Research Center, D.W. Brooks Drive, Athens, GA 30602-7411, United States of America

(72) CHU, Chung K. (US); MULAMOOTTIL, Varughese Alexander (IN); MISHRA, Ram C. (IN); SINGH, Uma Sharan (IN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Vàng (GINTASSET CO., LTD.)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 2'-FLO-6'-METYLEN-CARBOXYCLIC ADENOSIN (FMCA)

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 2'-flo-6'-metylen-carboxylic adenosin (FMCA) và 2'-flo-6'-metylen-carboxylic guanosin (FMCG) từ nguyên liệu ban đầu có thể mua được dễ dàng theo tám bước. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp hiệu quả và có tính thực tế để điều chế theo cách lập thể đặc thù hợp chất trung gian quan trọng là hợp chất vòng cacbon đa năng, (1*S*,3*R*,4*R*)-3-tert-butoxy-4-(tert-butoxymetyl)-2-flo-5-metylenxyclopentanol (hợp chất có công thức 8 của sơ đồ 1A hoặc a) chỉ trong sáu (6) bước. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất tiền dược chất của các hợp chất này.

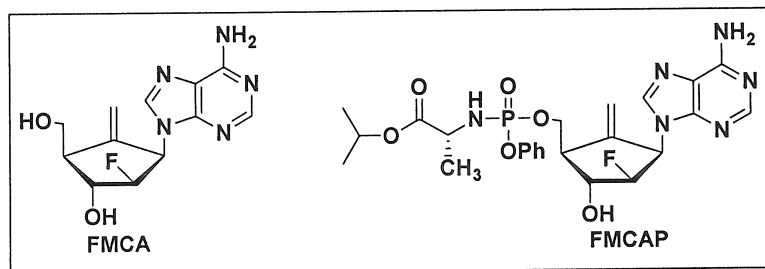
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 2'-flo-6'-metylen-carboxylic adenosin (FMCA) dùng làm hợp chất trung gian quan trọng là hợp chất vòng cacbon đa năng, (1*S*,3*R*,4*R*)-3-tert-butoxy-4-(tert-butoxymetyl)-2-flo-5-metylenxyclopentanol (hợp chất có công thức 8 của sơ đồ 1A và sơ đồ 1).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut viêm gan B (Hepatitis B virus: HBV) là một trong số các nguyên nhân hàng đầu của tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong của con người trên khắp thế giới. Theo tổ chức y tế thế giới WHO, có 2 tỷ người đã nhiễm virut HBV, trong số đó có khoảng 3,5 triệu người mắc bệnh nhiễm virut HBV mạn tính.¹ Do mức độ nhiễm virut này ở mức cao, mỗi năm trên thế giới có từ 0,5 đến 1,2 triệu ca tử vong được thông báo. Bệnh nhiễm virut HBV không được điều trị có thể phát triển thành bệnh suy gan, xơ gan và cuối cùng là caxinom tế bào gan dẫn đến nhu cầu cấp bách là cấy ghép gan. Mặc dù có nhiều loại dược chất và vaccin đã được đưa vào để điều trị bệnh nhiễm virut HBV, nhưng không loại nào trong số chúng là ứng viên thành công để diệt trừ hoàn toàn virut này.² Một nhóm các chất nucleos(t)it cụ thể có thể tiếp cận để điều trị bệnh nhiễm virut HBV.³ Các chất nucleos(t)it này ức chế enzym transcriptaza ngược (reverse transcriptase: RT)/ADN polymeraza của virut là enzym thiết yếu cho sự tổng hợp ADN trong virut. Dựa vào cơ chế tương tự, lần đầu tiên Lamivudine đã được đưa vào để điều trị bệnh nhiễm virut HBV. Sau một khoảng thời gian, quan sát được virut HBV kháng liệu pháp lamivudine (LVDr) ở số lượng đáng kể bệnh nhân.⁴ Hiện nay, Entecavir và Tenofovir là các dược chất được kê đơn nhiều nhất để điều trị bệnh nhiễm virut HBV.⁵ Liệu pháp sử dụng các dược chất này trong thời gian dài kích thích sự đột biến bộ đôi và bộ ba ở virut và trở thành virut HBV kháng thuốc.⁶ Gần đây, có thông báo về sự đột biến bộ ba ở virut (L180M + M204V + S202G) làm hạn chế việc sử dụng entecavir/lamivudine.⁷ Các đột biến bộ đôi và bộ ba này ở virut trở thành thách thức chủ yếu cho việc điều trị bệnh nhiễm virut HBV.⁸ Không có dược chất bất kỳ có thể ức chế sự kháng thuốc của virut, và các rào cản này ngăn cản việc điều trị

bệnh nhiễm virus HBV kháng thuốc. Vì thế, các nhà nghiên cứu cần nhanh chóng tìm ra phân tử mới có thể chống lại các đột biến này và tạo ra sự điều trị thành công hoàn toàn đối với bệnh nhiễm virus HBV.



Cấu trúc của hợp chất FMCA và tiền dược chất phosphoramidat của nó là FMCAP.

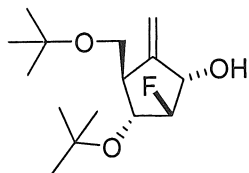
Trong quá trình nghiên cứu các gốc mới của chất kháng virus trong hai thập kỷ qua, các tác giả sáng chế đã tìm ra nucleosit chứa flo. Để khắc phục vấn đề kháng thuốc của virus HBV, các tác giả sáng chế đã tìm ra hợp chất 2'-flo-6'-metylen-carboxycyclic adenosin (FMCA) và tiền dược chất monophosphat của nó (FMCAP, hình vẽ trên đây). FMCA đã được chứng minh là có hoạt tính đáng kể đối với kiểu đại cũng như lamivudine, adefovir, và các thể đột biến bộ đôi kháng thuốc lamivudine/entecavir.² Ngoài ra, chất này đã được thử nghiệm đối với dòng kháng lamivudine/entecavir (L180M + M204V + S202G) và trở thành thách thức chính cho việc sử dụng các dược chất hiện nay để điều trị bệnh nhiễm virus HBV. May mắn là FMCA đã được chứng minh là có hoạt tính kháng virus tiềm năng đối với kiểu đại cũng như thể kháng lamivudine/entecavir. Trong nhiều trường hợp, cũng quan sát được và đã có thông báo trong tài liệu chuyên ngành rằng sự mono-phosphoryl hóa là bước làm hạn chế tỷ lệ đối với hoạt tính của nucleosit gốc.^{10,11} Vì thế, tiền dược chất monophosphat của FMCA được tổng hợp và bất ngờ là tiền dược chất (FMCAP) đã được chứng minh là có hoạt tính kháng virus HBV gấp 12 lần so với nhân của thể đột biến bộ ba (L180M + M204V + S202G) của thể kháng entecavir/lamivudine-¹² Các đánh giá của nghiên cứu về ty thể và độc tính tế bào của FMCA cũng được thực hiện, và quan sát được không có độc tính đáng kể với nồng độ tới 100 μ M. Dựa vào kết quả thu được, chất này trở thành mối quan tâm lớn để đánh giá hoạt tính mở rộng *in-vivo* của FMCA đối với virus HBV kháng thuốc. Do đó, để sàng lọc sinh học thêm, cần lượng lớn FMCA. Vì vậy, việc phát triển quy trình tổng hợp FMCA hữu hiệu về chi phí và có tính thực tiễn nhất là nhu cầu cấp bách.

Tuy nhiên, trong phần trên đây, các tác giả sáng chế đã thông báo quá trình điều

chế FMCA qua Vince lactam theo 14 bước.¹³ Nhưng do một số bước có hiệu suất thấp làm hạn chế sử dụng quy trình này để tổng hợp trên quy mô lớn. Hơn nữa, việc không có sẵn về mặt thương mại của đường carboxylic có công thức 1 cũng là thách thức chính để tổng hợp các loại này của nucleos(t)it trên cơ sở vòng cacbon. Các tác giả sáng chế đã tập trung vào việc tổng hợp nucleosit vòng cacbon từ hợp chất D- ribosa và phương pháp thuận tiện đã được thông báo.¹⁴ Nhiều nhà cung cấp thương mại đã chọn quy trình tổng hợp này và hiện nay việc cung cấp keton vòng cacbon có công thức 1 có thể mua được dễ dàng theo yêu cầu. Do đó, các tác giả sáng chế thông báo ở đây quy trình tổng hợp FMCA có tính thực tiễn cao theo 7 bước bằng cách sử dụng đường cacboxylic có công thức 1. Việc kiểm soát các phản ứng đơn giản cùng với phương pháp có ít bước hơn và sử dụng các chất phản ứng rẻ tiền làm cho phương pháp tổng hợp này thuận tiện hơn để điều chế FMCA với quy mô có thể mở rộng. Quá trình điều chế này có thể được sử dụng dễ dàng để tổng hợp FMCA và tiền dược chất FMCAP của nó trên quy mô lớn. Trong khi chuẩn hóa quá trình điều chế này, thu được đường 2'-deoxy-carboxylic quan tâm có công thức 5 và 6. Đáng chú ý là quá trình điều chế các đường 2-deoxy carboxylic là rất quan trọng. Việc tạo ra các đường 2-deoxy carboxylic cần quá trình điều chế đắt tiền, tốn kém để tạo cấu trúc của loại đường này. Quá trình này có thể được sử dụng để tổng hợp các đường 2-deoxy. Ngoài ra, hợp chất có công thức 6 là đường carboxylic hấp dẫn, hợp chất trung gian có thể được sử dụng trong quá trình điều chế entecavir có thể mở rộng^{15,16}, cũng như trong quá trình điều chế các hợp chất 2'-deoxy-carboxylic nucleos(t)it khác. Hợp chất có công thức 5 cũng có thể dùng làm đường carboxylic nhân để tạo cấu trúc của các loại nucleos(t)it được đa dạng hóa khác nhau, các loại này có thể được thử nghiệm đối với nhiều loại virus có hại, là mối đe dọa chính đối với cuộc sống của con người.

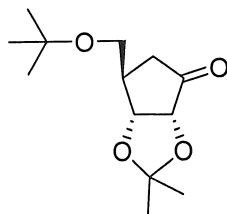
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp có tính thực tế và hiệu quả cao để điều chế hợp chất FMCA kháng virus HBV quan trọng cũng có hoạt tính kháng virus. Phương pháp này liên quan đến hợp chất trung gian quan trọng, hợp chất có công thức 8:



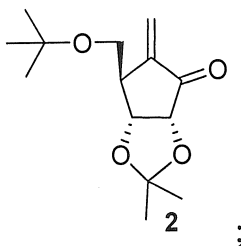
8

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức 8 từ dẫn xuất pentanon được thể có công thức 1:



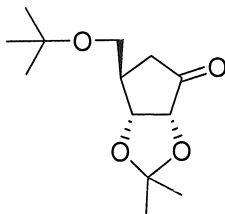
1

bao gồm bước đưa nhóm metylen ở vị trí α vào nhóm keto của hợp chất có công thức 1 bằng cách cho hợp chất có công thức 1 phản ứng với bazơ mạnh trong dung môi ở nhiệt độ thấp (ví dụ, -78°C), sau đó cho thêm muối Eschenmoser và tiếp đó cho thêm iodometan để tạo ra hợp chất có công thức 2A dưới đây, hợp chất này có thể được tách, nhưng tốt hơn là được khử tại chỗ bằng cách sử dụng natri bohydrua để tạo ra hợp chất có công thức 2;



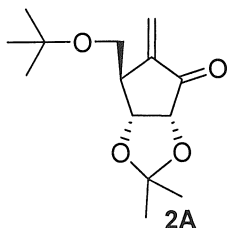
2

Hoặc theo cách khác và tốt hơn là hợp chất có công thức 1

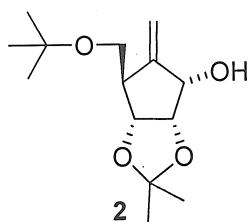


1

được xử lý bằng paraformaldehyt (HCHO)₄ với sự có mặt của muối diisopropyl amoni trifloaxetat và diisopropylamin trong dung môi (ví dụ, THF) ở nhiệt độ cao (tốt hơn là đun hồi lưu) để đưa liên kết đôi (nhóm olefin) ở vị trí 5 của vòng xyclopentan vào hợp chất có công thức 1 để tạo ra hợp chất có công thức 2A

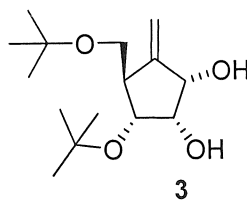


với hiệu suất cao (ít nhất 60% từ hợp chất có công thức 1, phổ biến hơn là ít nhất 70% từ hợp chất có công thức 1), tùy ý, hợp chất này được tinh chế bằng cách sắc ký (ví dụ, cột silicagel 5% EtOAc/hexan) nhưng tốt hơn là được khử tại chỗ mà không cần tinh chế thêm bằng cách sử dụng chất khử (ví dụ, natri bohydrua) và axit Lewis (ví dụ, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) trong dung môi (ví dụ, metanol) tốt hơn nếu nhóm keto của hợp chất có công thức **2A** được khử theo cách lập thể chọn lọc bằng cách sử dụng natri bohydrua với sự có mặt của CeCl_3 trong dung môi (ví dụ, DCM) ở nhiệt độ giảm để tạo ra hợp chất có công thức **2**



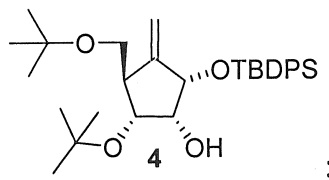
hợp chất này tùy ý và tốt hơn là được tách (ví dụ, sắc ký cột trên silicagel) với hiệu suất cao trong một bình theo hai bước (ít nhất khoảng 50%, tốt hơn là cao hơn hoặc bằng 52%);

Sau đó, hợp chất có công thức **2** được cho phản ứng với trialkyl nhôm (tốt hơn nếu là AlMe_3) trong dung môi (ví dụ, THF, DCM/hexan) ở nhiệt độ trong phòng (ban đầu ở nhiệt độ thấp để cho thêm trialkyl nhôm vào hợp chất có công thức **2** và hỗn hợp phản ứng được để ấm) trong khoảng thời gian từ 24 giờ đến vài ngày/72 giờ để tạo ra hợp chất có công thức **3**, hợp chất này tùy ý được tách với hiệu suất cao hơn 70% (để không tạo ra nhóm 2-hydroxyl đã được bảo vệ và metyl hóa ete được tạo ra bằng cách thủy phân nhóm isopropyliden, do đó tạo ra nhóm t-butyl ete như được thể hiện trong hợp chất có công thức **3**, dưới đây),

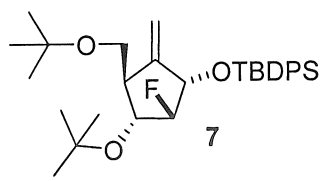


Hợp chất có công thức **3** được cho phản ứng với tiền chất của nhóm bảo vệ silyl được án ngữ không gian (tốt hơn nếu là tert-butyldiphenylsilyl clorua) trong dung môi (ví dụ, DCM) để tạo ra hợp chất có công thức **4**, hợp chất này tùy ý được tinh chế và tách

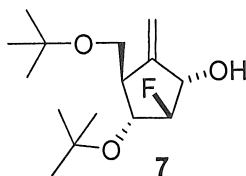
(với hiệu suất cao hơn 70%)



Hợp chất có công thức 4 được cho phản ứng với chất flo hóa (ví dụ, diethylamino lưu huỳnh triflorua, DAST) trong dung môi khan (ví dụ, metylen clorua) để flo hóa theo cách lập thể chọn lọc vị trí 2' để tạo ra hợp chất có công thức 7, dưới đây (phản ứng tạo ra hợp chất có công thức 7 cũng tạo ra hợp chất có công thức 6 và hợp chất có công thức 5 dưới dạng sản phẩm phụ, ví dụ, xem Fig.1, Sơ đồ 1A và Fig.2, Sơ đồ 1)



sau đó, hợp chất này được cho phản ứng để loại bỏ nhóm bảo vệ silyl bằng cách sử dụng tetrabutylamoni florua (TBAF) trong dung môi (ví dụ, THF) để tạo ra hợp chất có công thức 8:

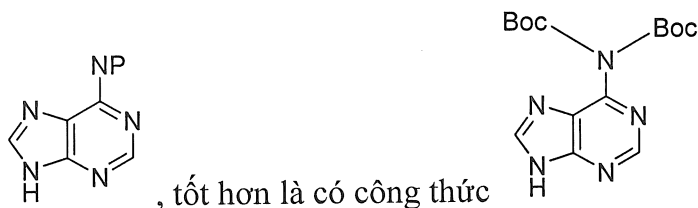


trong đó một hoặc nhiều bước của quá trình điều chế hoặc toàn bộ quá trình điều chế này có thể được tiến hành trong một bình hoặc theo các bước, có bước tách và/hoặc tinh chế mỗi hợp chất để tạo ra một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức 2A, 2, 3, 4, 7 và 8 (hợp chất có công thức 5 và 6, các sản phẩm phụ, cũng có thể được tách/tinh chế). Cần lưu ý rằng các nhóm bảo vệ khác, khác với nhóm bảo vệ t-butyl ete, có thể được sử dụng để tạo ra đường synthon (hợp chất có công thức 8).

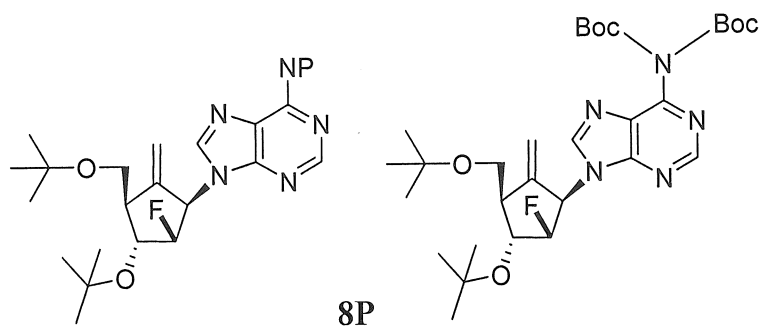
Sáng chế đề xuất phương pháp chuyển hóa hợp chất có công thức 8 thành FMCA (hợp chất có công thức 10) theo ít nhất là hai bước điều chế từ hợp chất có công thức 8. Xem Fig.1, Sơ đồ 1A hoặc Fig.3, Sơ đồ 2.

FMCA (hợp chất có công thức 10) được điều chế từ hợp chất có công thức 8 như được thể hiện trên Fig.1, Sơ đồ 1A hoặc Fig.3, Sơ đồ 2, bằng cách ngưng tụ hợp chất adenin được bảo vệ amin (tốt hơn nếu nhóm bảo vệ amin là nhóm BOC, nhưng có

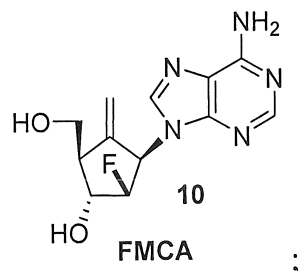
thể là các nhóm bảo vệ amin khác như được mô tả theo cách khác ở đây -tốt hơn nếu nhóm amin chứa hai nhóm bảo vệ Boc để làm giảm đến mức tối thiểu cơ hội là nhóm amin được bảo vệ một lần sẽ tham gia vào phản ứng ngưng tụ và làm giảm đáng kể hiệu suất ngưng tụ)



trên hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) trong dung môi (ví dụ, THF, DCM) để tạo ra hợp chất có công thức **8P** hoặc hợp chất có công thức **9** trong đó P là ít nhất một nhóm bảo vệ amin (nếu chỉ một nhóm bảo vệ có mặt thì nhóm còn lại là H) hoặc (tốt hơn nếu P là hai nhóm bảo vệ, tốt hơn nữa nếu là hai nhóm BOC như được thể hiện bởi hợp chất có công thức **9** trên Fig.1, Sơ đồ 1A hoặc Fig.3, Sơ đồ 2 và như được thể hiện dưới đây)



Sau đó, một trong hai hợp chất này được khử bảo vệ (trong trường hợp các nhóm bảo vệ BOC được ưu tiên, tốt hơn nếu sử dụng axit trifloaxetic/nước trong dung môi để loại bỏ cả nhóm BOC và các nhóm ete) để tạo ra hợp chất có công thức **10** (FMCA),

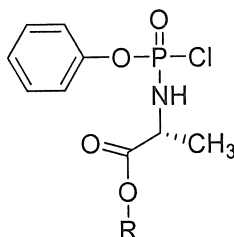


trong đó quá trình điều chế này có thể được tiến hành trong một bình hoặc theo các bước, có bước tách và/hoặc tinh chế để tạo ra hợp chất có công thức **8P**, hợp chất có công thức **9** và/hoặc hợp chất có công thức **10** (thường bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột/silica gel). Tốt hơn nếu ít nhất là hợp chất có công thức **10** được tinh

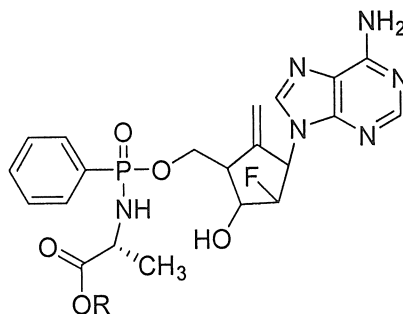
chế dưới dạng sản phẩm cuối (ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột trên silicagel EtOAc/hexan).

Sáng chế còn đề cập đến tổ hợp bất kỳ của các bước điều chế riêng biệt và/hoặc các hợp chất riêng biệt (hợp chất trung gian) dọc theo sơ đồ điều chế. Theo đó, sáng chế cũng đề cập đến số lượng bất kỳ của các bước điều chế được mô tả ở đây đối với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8P, 9, 9P, 9G, 10 và hợp chất có công thức 12 và 12G riêng biệt hoặc trong hỗn hợp bất kỳ. Ngoài ra, một hoặc nhiều bước tổng hợp được sử dụng để tạo ra các hợp chất, các hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp theo sáng chế có thể được tiến hành trong một bình hoặc từng bước, bằng cách tinh chế và/hoặc tách hợp chất sau một hoặc nhiều bước tổng hợp.

FMCA (hợp chất có công thức 10) có thể được chuyển hóa thành dạng tiền dược chất phosphoramidat bằng cách cho hợp chất FMCA phản ứng với chất phản ứng clophenylphosphoryl-L-alaninat thích hợp (ví dụ, bằng cách sử dụng hợp chất có công thức 11A như được thể hiện trên Fig.3, Sơ đồ 2 đối với FMCA hoặc chất phản ứng trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế)



trong đó R là nhóm C₁-C₂₀ alkyl, tốt hơn nếu là nhóm metyl hoặc isopropyl (và nhóm phenyl tùy ý được thế) với sự có mặt của metylimidazol hoặc bazơ yếu khác trong dung môi (ví dụ, THF) để tạo ra các dạng tiền dược chất 5'-O-phosphoramidat của hợp chất FMCA:



trong đó R là C₁-C₂₀ alkyl, tốt hơn nếu là metyl hoặc isopropyl.

FMCA hoặc dạng tiền dược chất của nó là đặc biệt hữu ích làm chất kháng

virut, đặc biệt là chất kháng virut HBV.

Các khía cạnh này và khía cạnh khác của sáng chế được mô tả thêm trong phần mô tả chi tiết sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1, Sơ đồ 1A thể hiện sơ đồ hóa học tổng hợp để điều chế hợp chất 2'-flo-6'-metylen-carboxylic adenosin (FMCA) và 2'-flo-6'-metylen-carboxylic guanosin (FMCG) từ hợp chất có công thức 1 bằng cách sử dụng muối Eschenmoser, bazơ mạnh (LDA), và metyliodua trong dung môi.

Fig.2, Sơ đồ 1 thể hiện sơ đồ hóa học tổng hợp để điều chế hợp chất có công thức 8 từ hợp chất có công thức 1. Bước thứ nhất sử dụng paraformaldehyt, muối diisopropylamoni trifloaxetat và diisopropylamin trong THF để đưa nhóm olefin ở vị trí 6 (vị trí cacbon không được thế) của vòng xycloheptyl. Tất cả các bước còn lại là tương tự với chính các bước hóa học trên Fig.1, Sơ đồ 1A. Các chất phản ứng và điều kiện: (b) $\text{Al}(\text{Me})_3$ (2,0M trong hexan), THF; (c) TBDPSCl, imidazol, DCM; (d) DAST, DCM; và (e) TBAF, THF.

Fig.3, Sơ đồ 2 thể hiện sơ đồ điều chế FMCA (hợp chất có công thức 10) và FMCAP (hợp chất có công thức 11) từ hợp chất trung gian có công thức 8 để tạo ra hợp chất có công thức 9 trong bước thứ nhất, hợp chất này ngưng tụ adenin (Boc) được bảo vệ hai lần trên hợp chất có công thức 8, sau đó, khử bảo vệ nhóm amin và nhóm hydroxyl để tạo ra FMCA, hợp chất này có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức 11A để tạo ra tiền dược chất FMCAP (hợp chất có công thức 12). Các phản ứng và điều kiện: (a) diBoc-adenin, DIAD, TPP, THF; (b) TFA, DCM; (c) hợp chất có công thức 11A, NMI, THF.

Fig.4, Sơ đồ 3 thể hiện cơ chế được đề xuất để điều chế hợp chất có công thức 5 và hợp chất có công thức 6 bắt đầu từ hợp chất có công thức 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi một khoảng giá trị được đưa ra, cần hiểu rằng mỗi giá trị ở giữa, đến một phần mười đơn vị của giới hạn dưới, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác (như trong trường hợp một nhóm chứa nhiều nguyên tử cacbon trong đó mỗi số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng được đề xuất), giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng này

và giá trị đã nêu khác bất kỳ hoặc giá trị nằm giữa trong khoảng đã nêu vẫn được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Giới hạn trên và giới hạn dưới của các khoảng nhỏ hơn này có thể độc lập được đưa vào trong khoảng nhỏ hơn cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, tùy thuộc vào giới hạn được loại trừ cụ thể bất kỳ trong khoảng đã nêu. Khi khoảng đã nêu bao gồm một hoặc cả hai giới hạn này, các khoảng loại trừ cả hai giới hạn đã đưa vào này cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Nếu không được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Tuy nhiên, các phương pháp và chất tương tự hoặc tương đương bất kỳ với phương pháp và chất được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm của sáng chế, các phương pháp và chất được ưu tiên sẽ được mô tả dưới đây.

Cần lưu ý rằng khi được sử dụng ở đây và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều, nếu ngữ cảnh không chỉ rõ theo cách khác. Thuật ngữ “khoảng” khi được sử dụng, thể hiện lượng nằm trong khoảng $\pm 5\%$ của lượng hoặc số đã được nêu cụ thể.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất”, trừ khi được lưu ý theo cách khác, để chỉ hợp chất hóa học hoặc hợp chất trung gian cụ thể bất kỳ được bộc lộ ở đây, và thường dùng để chỉ chất tương tự nucleosit β -D hoặc chất trung gian để tạo ra các hợp chất nucleosit này bằng cách sử dụng các bước tổng hợp được mô tả ở đây, nhưng có thể bao gồm, trong ngữ cảnh, tautome, chất đồng phân dị hình, anome, và nếu có thể, chất đồng phân dị cấu quang học (chất đồng phân đối ảnh) hoặc chất đồng phân không đối quang (có hai tâm không đối xứng) của chúng của các hợp chất này, cũng như các muối được dùng của chúng, solvat và/hoặc dạng đa hình của chúng. Khi sử dụng trong ngữ cảnh của nó, thuật ngữ hợp chất thường dùng để chỉ hợp chất đơn, nhưng cũng có thể bao gồm các hợp chất khác như các chất đồng phân lập thể và/hoặc chất đồng phân dị cấu quang học (bao gồm cả các hỗn hợp racemic và/hoặc chất đồng phân không đối quang như được mô tả ở đây) cũng như các chất đồng phân đối ảnh cụ thể, các chất đồng phân không đối quang riêng biệt hoặc được làm giàu về mặt chất đồng phân đối ảnh hoặc hỗn hợp của các hợp chất được bộc lộ. Cần lưu ý rằng trong trường hợp khoảng nguyên tử cacbon được chỉ rõ đối với một hợp chất, khoảng này thể hiện rằng mỗi hoặc mọi nguyên tử cacbon riêng biệt là phần được xem xét của

khoảng này. Ví dụ, nhóm C_1 - C_{20} mô tả nhóm có một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, ba nguyên tử cacbon, bốn nguyên tử cacbon, v.v. cho đến hai mươi nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "muối được dụng" hoặc "muối" được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này để mô tả, khi thích hợp, dạng muối của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây mà khi có mặt làm tăng độ tan của hợp chất, theo một số phương án trong đó việc sử dụng được thực hiện, ở dịch dạ dày của đường dạ dày ruột của bệnh nhân để kích thích sự hòa tan và độ sinh khả dụng của các hợp chất. Các muối được dụng bao gồm các muối có nguồn gốc từ bazơ và axit hữu cơ hoặc vô cơ được dụng, khi thích hợp. Các muối thích hợp bao gồm các muối có nguồn gốc từ các kim loại kiềm như kali và natri, các kim loại kiềm thổ như các muối canxi, magie và amoni, ngoài nhiều loại axit khác đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Các muối natri và kali là đặc biệt được ưu tiên làm các muối trung hòa của phosphat theo sáng chế.

Thuật ngữ "dẫn xuất được dụng" được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này để mô tả dạng tiền dược chất được dụng bất kỳ (như este, ete hoặc amit, phosphoramidat hoặc nhóm tiền dược chất khác) mà khi sử dụng cho bệnh nhân, cung cấp trực tiếp hoặc gián tiếp hợp chất này hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của hợp chất này.

Thuật ngữ "alkyl" sẽ có nghĩa trong ngữ cảnh của nó là gốc hydrocacbon C_1 - C_{20} , tốt hơn nếu là gốc hydrocacbon C_1 - C_{10} , no hoàn toàn, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, gốc này có thể tùy ý được thế. Cần lưu ý rằng trong trường hợp khoảng cacbon được chỉ định, khoảng này thể hiện mỗi và mọi nguyên tử cacbon được cho là một phần của khoảng này. Ví dụ, nhóm C_1 - C_{20} mô tả nhóm có một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, ba nguyên tử cacbon, bốn nguyên tử cacbon, v.v.. Thuật ngữ "ete" sẽ có nghĩa là nhóm C_1 - C_{20} ete tùy ý được thế, được tạo ra từ oxy và nhóm alkyl, hoặc theo cách khác, cũng có thể chứa ít nhất một oxy trong mạch alkyl hoặc alkylen.

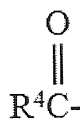
Thuật ngữ "thơm" hoặc "aryl" sẽ có nghĩa trong ngữ cảnh của nó là gốc vòng cacbon thơm hóa trị một, được thế hoặc không được thế, có một vòng (ví dụ, phenyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ, naphtyl, antraxen, phenantren). Các ví dụ khác bao gồm các nhóm vòng thơm dị vòng tùy ý được thế ("dị vòng" hoặc "heteroaryl") có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh trong vòng, và tốt hơn là bao gồm các nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, như imidazol, furyl, pyrol, furanyl, thien,

thiazol, pyridin, pyrazin, triazol, oxazol, ngoài các nhóm khác, nhưng cũng có thể bao gồm các nhóm heteroaryl vòng ngưng tụ như nhóm indol, ngoài các nhóm khác. Nhóm aryl được ưu tiên trong các hợp chất theo sáng chế là nhóm phenyl hoặc nhóm phenyl được thế.

Thuật ngữ “dị vòng” sẽ có nghĩa là gốc tùy ý được thế, gốc này là gốc vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác với nguyên tử cacbon, như nitơ, lưu huỳnh, oxy hoặc nguyên tử khác, vòng này có thể no và/hoặc không no.

Thuật ngữ “không được thế” sẽ có nghĩa là chỉ được thế bằng các nguyên tử hydro. Thuật ngữ “được thế” sẽ có nghĩa trong ngữ cảnh hóa học của hợp chất được định nghĩa, là nhóm thế (mỗi nhóm thế có thể chính là nhóm được thế) được chọn từ hydrocarbyl (chính nhóm này có thể được thế, tốt hơn là bằng nhóm alkyl hoặc flo tùy ý được thế, ngoài các nhóm khác), tốt hơn nếu là alkyl (thường là có không nhiều hơn khoảng 3 đơn vị cacbon trong chiều dài mạch), bao gồm cả CF₃, aryl tùy ý được thế, halogen (F, Cl, Br, I), thiol, hydroxyl, carboxyl, C₁-C₃ alkoxy, alkoxycarbonyl, CN, nitro hoặc amin tùy ý được thế (ví dụ, alkylenamin hoặc C₁-C₃ monoalkyl hoặc dialkyl amin). Các gốc tùy ý được thế khác nhau có thể được thế bằng 3 hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là có không nhiều hơn 3 nhóm thế và tốt hơn là được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế.

Thuật ngữ “axyl” được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này để mô tả nhóm ở vị trí 5' hoặc 3' của chất tương tự nucleosit (nghĩa là ở vị trí hydroxyl tự do trong gốc vòng cacbon) hoặc trên amin ngoài vòng của bazơ nucleosit chứa mạch C₁ - C₂₀ alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng. Nhóm axyl kết hợp với nhóm hydroxyl tạo thành este và nhóm axyl kết hợp với nhóm amin ngoài vòng tạo thành amit, mà sau khi sử dụng, có thể được phân giải để tạo ra dạng nucleosit tự do của sáng chế. Các nhóm axyl theo sáng chế được thể hiện bởi cấu trúc:

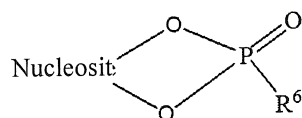
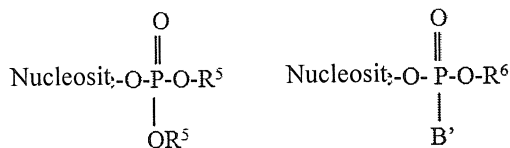


trong đó R⁴ là nhóm C₁ - C₂₀ alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, tùy ý được thế, tốt hơn là bằng, ví dụ, 1-3 nhóm hydroxyl, 1-3 nhóm halo (F, Cl, Br, I) hoặc nhóm amin (chính nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý mang từ 1 đến 3 nhóm hydroxyl), alkoxyalkyl (bao gồm cả mạch etylen oxit, mạch này có thể ở cuối trong nhóm hydroxyl tự do hoặc nhóm C₁-C₁₀ alkyl và có

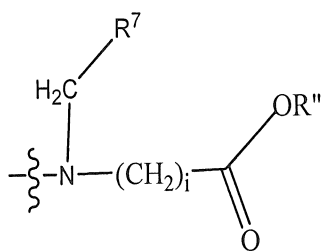
trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 50 đến 40000 hoặc nằm trong khoảng từ 200 đến 5000), như các nhóm phenoxymetyl, aryl, alkoxy, alkoxycacbonxyloxy (ví dụ, [(isopropoxycacbonyl)oxy]-metoxy), aryloxyalkyl, ngoài các nhóm khác, tất cả các nhóm này có thể tùy ý được thế, như đã mô tả trên đây. Các nhóm axyl được ưu tiên là các nhóm trong đó R^4 là nhóm $C_1 - C_{12}$ alkyl. Các nhóm axyl theo sáng chế còn bao gồm, ví dụ, các nhóm axyl có nguồn gốc từ axit benzoic và các axit liên quan, axit 3-clobenzoic, các nhóm succinic, capric và caproic, lauric, myristic, palmitic, stearic và oleic, ngoài nhiều nhóm khác và có thể bao gồm các nhóm liên quan như nhóm sulfon, ví dụ các nhóm mesylat. Tất cả các nhóm có thể được thế thích hợp theo ngữ cảnh như được mô tả theo cách khác ở đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các nhóm axyl sẽ có tính hữu ích trong sáng chế này, hoặc để tổng hợp các hợp chất có hoạt tính được đích hoặc làm tiền được chất của nucleosit theo sáng chế.

Thuật ngữ “axit amin” hoặc “gốc axit amin” sẽ có nghĩa trong ngữ cảnh là gốc axit amin D- hoặc L- được liên kết cộng hóa trị với chất tương tự nucleosit ở vị trí amin ngoài vòng 4' của bazơ xytosin hoặc vị trí nhóm 5'- hoặc 3'-OH của đường synthon (R^2 , R^1 hoặc R^{1a}) qua gốc axit carboxylic của axit amin, do đó tạo ra gốc amit hoặc este liên kết nucleosit với axit amin tương ứng. Các axit amin cũng có thể được sử dụng để tạo ra các nhóm phosphoamidat trong hợp chất nucleosit theo sáng chế như được mô tả theo cách khác ở đây. Các axit amin làm đại diện bao gồm cả axit amin tự nhiên và không tự nhiên, tốt hơn là bao gồm, ví dụ, alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan hoặc tyrosin, ngoài các axit amin khác.

Thuật ngữ “phosphat este” hoặc “phosphodiester” (thuật ngữ này bao gồm cả các nhóm phosphotrieste và nhóm phosphoamidat trong ngữ cảnh) được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này để mô tả các nhóm mono-phosphat ở vị trí 5' của đường synthon carboxylic, các nhóm này được mono- hoặc dieste hóa (hoặc được amit hóa và tùy ý được este hóa trong trường hợp phosphoamidat) sao cho nhóm phosphat có điện tích âm hoặc được làm cho trung tính, nghĩa là có điện tích trung hòa. Các nhóm phosphat este, phosphodiester và/hoặc phosphoamidat để sử dụng trong sáng chế bao gồm các nhóm được thể hiện bằng cấu trúc:



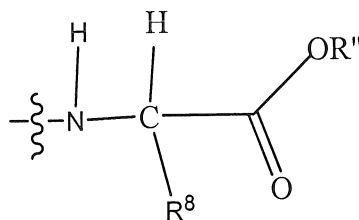
trong đó mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, nhóm $C_1 - C_{20}$ alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, như phenoxymetyl, aryl tùy ý được thế (đặc biệt là nhóm phenyl tùy ý được thế) và alkoxy, ngoài các nhóm khác, bao gồm các nhóm alkoxyacetyloxy (ví dụ, (isopropoxyacetyl)oxy]-metoxy), mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế (ví dụ, nhóm phenyl hoặc nhóm khác có thể tùy ý được thế như được mô tả theo cách khác ở đây hoặc tốt hơn là được thế bằng từ một đến ba nhóm $C_1 - C_6$ alkyl, halogen, tốt hơn nếu là F, Cl hoặc Br, nitro, xyano, hoặc nhóm $C_2 - C_6$ carboxyeste) với điều kiện là ít nhất một nhóm R^5 không phải H, hoặc hai nhóm R^5 cùng nhau tạo thành nhóm dị vòng có năm hoặc sáu cạnh;



B' là nhóm có công thức

hoặc nhóm thu được từ axit amin (axit

amin tự nhiên hoặc không tự nhiên, ví dụ như alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan hoặc tyrosin, ngoài các axit amin khác) để tốt hơn là tạo ra nhóm có cấu trúc



trong đó i bằng 0, 1, 2 hoặc 3 (tốt hơn là bằng 0)

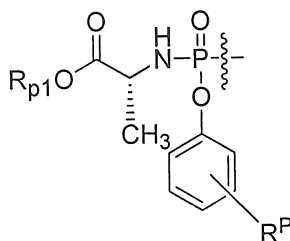
R^7 là nhóm $C_1 - C_{20}$ alkyl hoặc axyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, như phenoxymetyl, nhóm aryl tùy ý được thế (như được mô

tả trên đây) và alkoxy, ngoài các nhóm khác, mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể tùy ý được thế;

R^8 là mạch bên của axit amin, tốt hơn nếu là mạch bên của axit amin được chọn từ nhóm bao gồm alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan hoặc tyrosin (tốt hơn nếu nhóm R^8 có nguồn gốc từ alanin, leuxin, isoleuxin hoặc threonin, tốt hơn nữa nếu alanin- R^8 là metyl), và

R'' là nhóm $C_1 - C_{20}$ alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng hoặc nhóm phenyl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế.

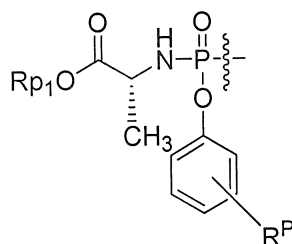
Các monophosphat este được ưu tiên để sử dụng trong các dạng tiền dược chất theo sáng chế là các hợp chất trong đó R^5 là nhóm $C_1 - C_{20}$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn nữa nếu là nhóm $C_1 - C_3$ alkyl, tất cả các nhóm này có thể tùy ý được thế. Các hợp chất khác được ưu tiên là như được mô tả theo cách khác ở đây, đặc biệt là trong đó R^1 là nhóm phosphoamidat như được mô tả theo cách khác ở đây. Nhóm phosphoamidat được ưu tiên là nhóm có công thức



trong đó R_{p1} là nhóm $C_1 - C_{20}$ alkyl (OH, halo) tùy ý được thế, tốt hơn nếu là nhóm $C_1 - C_4$ alkyl, đặc biệt tốt hơn nữa nếu là nhóm metyl, etyl, isopropyl hoặc nhóm isobutyl; và

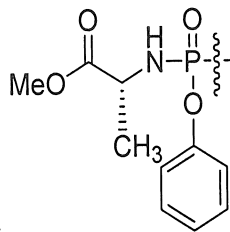
R^P là H, nitro, xyano, metoxy, hoặc nhóm $C_1 - C_3$ alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế halogen (tốt hơn nếu là F).

Các nhóm phosphoamidat được ưu tiên đối với R^1 bao gồm các nhóm theo cấu trúc hóa học:



trong đó R^P là H hoặc nhóm $C_1 - C_3$ alkyl (tốt hơn nếu là H) và R_{p1} là nhóm metyl, etyl,

isopropyl hoặc isobutyl, tốt hơn nữa nếu là nhóm methyl hoặc isopropyl.



Theo các phương án khác, R^1 là nhóm có công thức

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” sẽ có nghĩa là lượng hoặc nồng độ của hợp chất có hiệu quả trong ngữ cảnh sử dụng hoặc việc sử dụng của nó, để có thể ức chế, phòng bệnh và/hoặc điều trị. Trong ngữ cảnh tất cả các hợp chất có hoạt tính được sử dụng trong sáng chế, các hợp chất này được sử dụng với lượng hữu hiệu. Sáng chế còn đề cập đến hỗn hợp của các hợp chất chứa lượng hữu hiệu của mỗi hợp chất được sử dụng, bất kể việc hỗn hợp này có hiệu quả cộng tính hoặc hiệu quả hiệp đồng hay không, với điều kiện là hiệu quả chung của hỗn hợp các hợp chất là để ức chế sự phát triển, làm giảm khả năng hoặc điều trị bệnh nhiễm virus ở bệnh nhân như được mô tả theo cách khác ở đây.

Thuật ngữ “cấu hình D” khi được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế để chỉ cấu hình của các hợp chất nucleosit theo sáng chế bất chước cấu hình tự nhiên của các gốc đường trái ngược với các nucleosit không có trong tự nhiên hoặc cấu hình “L”. Thuật ngữ “ β ” hoặc “anome β ” được sử dụng để mô tả các chất tương tự nucleosit theo sáng chế trong đó bazơ nucleosit được tạo cấu hình (được bố trí) trên mặt phẳng của gốc vòng cacbon trong hợp chất này.

Thuật ngữ “được làm giàu về mặt chất đồng phân đối ảnh” được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này để mô tả nucleosit bao gồm ít nhất khoảng 95%, tốt hơn là ít nhất khoảng 96%, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 97%, đặc biệt tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 98%, và đặc biệt tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 100% hoặc nhiều hơn chất đồng phân đối ảnh đơn của nucleosit này. Các hợp chất nucleosit vòng cacbon theo sáng chế thường là hợp chất β -D-nucleosit. Khi các hợp chất theo sáng chế được đề cập trong bản mô tả này, hợp chất này được cho là các nucleosit có cấu hình D-nucleosit và được làm giàu về mặt chất đồng phân đối ảnh (tốt hơn là khoảng 100% D-nucleosit), trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Thuật ngữ “tinh khiết về mặt chất đồng phân không đối quang” được sử dụng để mô tả chất đồng phân không đối quang đơn của hợp chất theo sáng chế chứa ít nhất 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% hoặc 100% trọng lượng của chất đồng phân không đối quang đơn để bao gồm cả các chất đồng phân không đối

quang có thể có khác.

Thuật ngữ “lập thể chọn lọc” được sử dụng để mô tả một bước hoặc loạt các bước tổng hợp trong đó một chất phản ứng tạo ra một chất đồng phân cụ thể (của ít nhất hai chất đồng phân có thể có) với lượng lớn hơn một hoặc nhiều chất đồng phân có thể có từ chất phản ứng này. Trong một số trường hợp, tính lập thể chọn lọc của phản ứng có thể gần bằng 100%.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” hoặc “nhóm ngăn chặn” được sử dụng để mô tả nhóm hoặc gốc hóa học được đưa vào phân tử bằng cách cải biến hóa học nhóm chức để thu được tính chọn lọc hóa học trong phản ứng hóa học sau đó. Nó đóng vai trò quan trọng trong việc cung cấp tiền chất cho các thành phần hóa học để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Các nhóm ngăn chặn có thể được sử dụng để bảo vệ các nhóm hydroxyl trên cơ sở đường synthon hoặc purin để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Các nhóm ngăn chặn thông thường được sử dụng đối với nhóm rượu và nhóm amin theo sáng chế.

Các nhóm bảo vệ rượu/hydroxyl làm ví dụ bao gồm axetyl (được loại bỏ bằng axit hoặc bazơ), benzoyl (được loại bỏ bằng axit hoặc bazơ), benzyl (được loại bỏ bằng phương pháp hydro phân, β -metoxyetoxymetyl ete (MEM, được loại bỏ bằng axit), dimetoxytiryl [bis-(4-metoxyphenyl)phenylmetyl] (DMT, được loại bỏ bằng axit yếu), metoxymetyl ete (MOM, được loại bỏ bằng axit), metoxytiryl [(4-metoxyphenyl)diphenylmetyl], (MMT, được loại bỏ bằng axit và phương pháp hydro phân), p-metoxylbenzyl ete (PMB, được loại bỏ bằng axit, phương pháp hydro phân, hoặc oxy hóa), isopropyliden (được loại bỏ bằng axit), metylthiometyl ete (được loại bỏ bằng axit), pivaloyl (Piv, được loại bỏ bằng axit, bazơ hoặc chất khử. Ổn định hơn các nhóm bảo vệ axyl khác, tetrahydropyranyl (THP, được loại bỏ bằng axit), tetrahydrofuran (THF, được loại bỏ bằng axit), tiryl (triphenyl metyl, (Tr, được loại bỏ bằng axit), silyl ete (ví dụ, trimetylsilyl, TMS, *tert*-butyldimetylsilyl hoặc TBDMS, tri-*iso*-propylsilyloxymetyl hoặc TOM, triisopropylsilyl hoặc TIPS, và t-butylsilyl, tất cả các chất được loại bỏ bằng axit hoặc ion florua như NaF, TBAF (tetra-*n*-butylamoni florua, HF-Py, hoặc HF-NEt₃); các ete alkyl, bao gồm metyl hoặc t-butyl ete (được loại bỏ bằng axit mạnh, TMSI trong DCM, MeCN hoặc clorofom hoặc bằng BBr₃ trong DCM) hoặc etoxyetyl ete (được loại bỏ bằng axit mạnh). Theo các khía cạnh được ưu tiên của sáng chế, việc sử dụng t-butyl ete thường

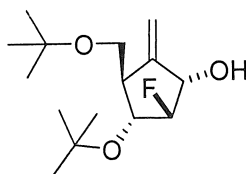
được ưu tiên. Theo các khía cạnh được ưu tiên, nhóm bảo vệ hydroxyl được sử dụng trong đường synthon là các nhóm bảo vệ t-butyl ete, isopropyliden và t-butylidiphenylsilyl được bộc lộ theo cách khác ở đây.

Các nhóm bảo vệ amin làm ví dụ bao gồm carbobenzyloxy (nhóm Cbz, được loại bỏ bằng phương pháp hydro phân), p-metoxylbenzyl cacbon (nhóm Moz hoặc MeOZ, được loại bỏ bằng phương pháp hydro phân), tert-butyloxycarbonyl (nhóm BOC, được loại bỏ bằng axit mạnh đậm đặc hoặc bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ cao), 9-florenylmethyloxycarbonyl (nhóm FMOC, được loại bỏ bằng bazơ yếu, như piperidin hoặc pyridin), nhóm axyl (axetyl, benzoyl, pivaloyl, bằng cách xử lý bằng bazơ), benzyl (các nhóm Bn, được loại bỏ bằng cách hydro phân), carbamat, được loại bỏ bằng axit và gia nhiệt nhẹ, p-metoxybenzyl (PMB, được loại bỏ bằng phương pháp hydro phân), 3,4-dimetoxymethyl (DMPM, được loại bỏ bằng phương pháp hydro phân), p-metoxyphenyl (nhóm PMP, được loại bỏ bằng amoni xeri IV nitrat hoặc CAN); tosyl (nhóm Ts được loại bỏ bằng axit đậm đặc và chất khử, các hợp chất sulfonamid khác, các nhóm mesyl, Nosyl & Nps, được loại bỏ bằng samari iodua, tributyl thiếc hydrua. Theo các khía cạnh được ưu tiên của sáng chế, hai nhóm BOC được sử dụng để bảo vệ purin ngoài vòng (adenin hoặc guanin) amin được ngưng tụ với đường synthon để tạo ra FMCA và FMCG theo sáng chế. Theo các khía cạnh được ưu tiên, nhóm bảo vệ hydroxyl được sử dụng trong đường synthon là các nhóm bảo vệ t-butyl ete, isopropyliden và t-butylidiphenylsilyl được bộc lộ theo cách khác ở đây.

Tổng hợp hóa học

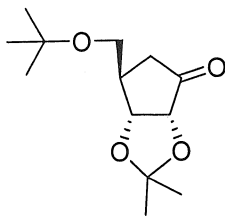
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức 8:

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức 8:



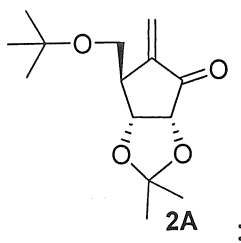
8

từ dẫn xuất pentanon được thể có công thức 1:

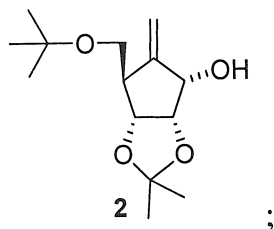


1

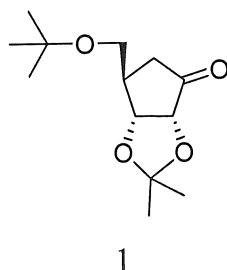
bao gồm bước đưa nhóm metylen ở vị trí α vào nhóm keto của hợp chất có công thức 1 bằng cách cho hợp chất có công thức 1 phản ứng với bazơ mạnh (ví dụ, LDA hoặc bazơ mạnh khác) trong dung môi ở nhiệt độ thấp (ví dụ, -78°C) sau đó, cho thêm muối Eschenmoser để tạo ra hỗn hợp, hỗn hợp này được khuấy trong vài giờ (khoảng từ 2 đến 4 giờ, tốt hơn là 3 giờ) ở nhiệt độ thấp, sau đó khuấy trong thời gian dài (ví dụ, từ 4 đến 10 giờ hoặc lâu hơn) ở nhiệt độ trong phòng, trong thời gian đó iodometan được cho thêm vào và khuấy ở nhiệt độ môi trường (tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng) trong khoảng thời gian từ 4 đến 6 giờ, tốt hơn là khoảng 4 giờ và dung dịch này được tôi bằng bazơ yếu (ví dụ, dung dịch natri bicacbonat 10% trong nước, được chiết (dung môi hữu cơ, tốt hơn nếu là metylen clorua) và được rửa và tùy ý được tinh chế (ví dụ, sắc ký cột trên silicagel, sắc ký silic oxit nhanh) để tạo ra hợp chất có công thức 2A dưới đây:



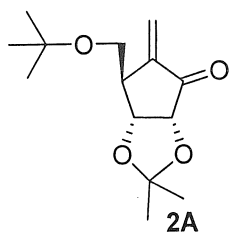
Hợp chất có công thức 2 được điều chế từ hợp chất có công thức 2A bằng cách khử nhóm keto bằng cách hòa tan hợp chất có công thức 2A trong dung môi (ví dụ, metanol khan) ở nhiệt độ thấp (-78°C), cho thêm CeCl_3 hoặc axit Lewis khác, khuấy trong thời gian ngắn, sau đó, cho thêm natri bohydrua, khuấy trong một khoảng thời gian nữa (ví dụ, khoảng từ 30 phút đến một giờ), và để cho dung dịch này tăng nhiệt độ đến khoảng 0°C , khi đó amoni clorua được thêm vào và khuấy trong một giờ nữa trước khi dung môi được loại bỏ (tốt hơn là dưới áp suất giảm) và phần cặn thu được được chiết bằng dung môi (ví dụ, metylen clorua), các chất chiết hữu cơ kết hợp được kết hợp, rửa (ví dụ, bằng nước muối), được làm khô và cô trong chân không trước khi được tinh chế thêm (ví dụ, sắc ký trên cột silicagel hoặc sắc ký cột silic oxit nhanh) để tạo ra hợp chất có công thức 2 dưới đây



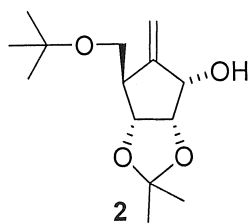
Theo cách khác và tốt hơn là tạo ra hợp chất có công thức 2 theo hai bước (tốt hơn là không có bước tinh chế), hợp chất có công thức 1



được xử lý bằng paraformaldehyt (HCHO)₄ với sự có mặt của muối diisopropyl amoni trifloaxetat và diisopropylamin trong dung môi (ví dụ, THF) ở nhiệt độ cao (tốt hơn là đun hồi lưu) để đưa liên kết đôi (nhóm olefin) ở vị trí 6 vào hợp chất có công thức 1 để tạo ra hợp chất có công thức 2A



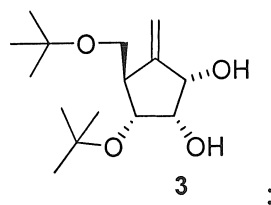
với hiệu suất cao (ít nhất 60% từ hợp chất có công thức 1, phổ biến hơn là ít nhất 70% từ hợp chất có công thức 1), tùy ý, hợp chất này được tinh chế bằng cách sắc ký (ví dụ, trên cột silicagel EtOAc 5%/hexan) và sau đó được khử tại chỗ (tốt hơn là không cần tinh chế thêm) bằng cách sử dụng chất khử (ví dụ, natri bohydrua) và axit Lewis (ví dụ, CeCl₃·7H₂O) trong dung môi (ví dụ, metanol). Tốt hơn nếu nhóm keto của hợp chất có công thức 2A được khử theo cách lập thể chọn lọc bằng cách sử dụng natri bohydrua với sự có mặt của CeCl₃ trong dung môi (ví dụ, DCM) ở nhiệt độ giảm để tạo ra hợp chất có công thức 2



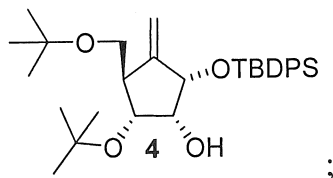
hợp chất này tùy ý và tốt hơn là được tách (ví dụ, sắc ký cột trên silicagel) với hiệu suất cao trong một bình theo hai bước (ít nhất khoảng 50%, tốt hơn

là cao hơn hoặc bằng 52%);

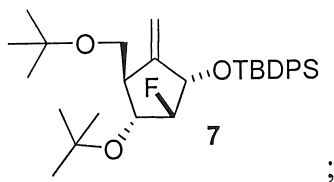
Sau đó, hợp chất có công thức **2** được cho phản ứng với AlMe_3 trong dung môi (ví dụ, THF hoặc dung môi khác) ở nhiệt độ môi trường, sau đó tôi bằng dung dịch rượu (metanol)/amoni clorua ở nhiệt độ thấp (ví dụ, nằm trong khoảng từ -20°C đến -50°C , tốt hơn là ở nhiệt độ -30°C) và được tinh chế (ví dụ, sắc ký cột, phương pháp khác) để tạo ra hợp chất có công thức **3** dưới đây



Sau đó, hợp chất có công thức **3** được cho phản ứng với chất phản ứng là nhóm bảo vệ silyl (tốt hơn nếu chất phản ứng nhóm silyl được án ngữ không gian như tert-butyldiphenylsilyl clorua) trong dung môi (ví dụ, metylen clorua khan) chứa bazơ để tẩy tạp axit HCl (ví dụ, imidazol) ở nhiệt độ thấp (ví dụ, 0°C) trong một khoảng thời gian để bảo vệ chọn lọc nhóm hydroxyl ít bị án ngữ của hợp chất có công thức **3**, sau đó, hợp chất này được tách (ví dụ, bằng cách pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và tách lớp hữu cơ ra kèm theo làm khô) và sau đó tinh chế lớp hữu cơ (ví dụ, sắc ký cột, các kỹ thuật tách khác) để tạo ra hợp chất có công thức **4**, dưới đây

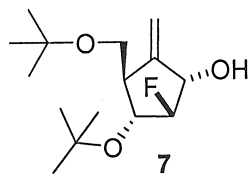


Sau đó, hợp chất có công thức **4** được cho phản ứng với chất flo hóa (ví dụ, diethylamino lưu huỳnh triflorua, DAST) trong dung môi khan (ví dụ, metylen clorua) để flo hóa theo cách lập thể chọn lọc vị trí 2', được tôi (bằng nước đá ở nhiệt độ -20°C), lớp hữu cơ được tách ra, được chiết (ví dụ, metylen clorua) và tinh chế để tạo ra hợp chất có công thức **7** dưới đây (hợp chất có công thức **5** và **6** của Fig.2, Sơ đồ 1 cũng được tạo ra trong phản ứng này)

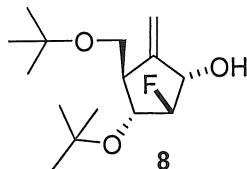


Sau đó, hợp chất có công thức **8** được cho phản ứng để loại bỏ nhóm bảo vệ silyl (tốt hơn là sử dụng tetrabutylamoni florua) trong (dung môi) THF, được tách, thu gom và

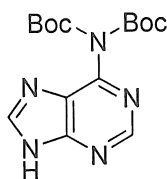
tinh chế để tạo ra hợp chất có công thức **8** dưới đây:



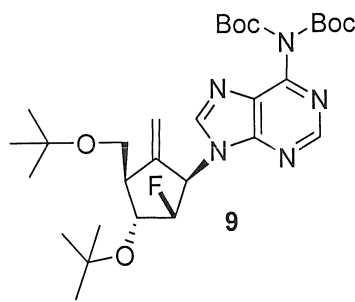
Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất FMCA từ hợp chất có công thức **8** theo hai bước với hiệu suất cao



bằng cách cho hợp chất có công thức **8** phản ứng với dẫn xuất adenin được bảo vệ và được ưu tiên theo cấu trúc hóa học:

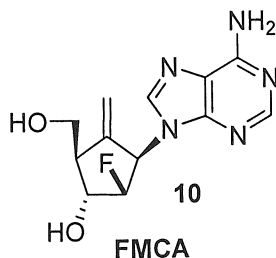


trong đó triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) được trộn lẫn trong dung môi (tốt hơn nếu là THF) ở nhiệt độ giảm (ví dụ, khoảng -10°C) trong khoảng thời gian từ 20 đến 45 phút và dẫn xuất adenin được bảo vệ được thêm vào và trộn lẫn ở nhiệt độ giảm (ví dụ, 0°C) trong một khoảng thời gian nữa (ví dụ, từ 20 đến 45 phút, tốt hơn là khoảng 30 phút), sau đó, hợp chất có công thức **8** được thêm vào và khuấy trong thời gian đủ (ví dụ, khoảng 1,5 giờ) để liên kết hợp chất adenin được bảo vệ với đường synthon (hợp chất có công thức **8**) để tạo ra hợp chất có công thức **9**, dưới đây sau khi tinh chế (sắc ký cột)



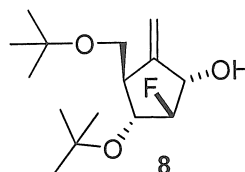
Hợp chất có công thức **9** được khử bảo vệ (tốt hơn là bằng cách sử dụng axit trifloaxetic trong nước, ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng thời gian đủ để loại bỏ nhóm bảo vệ- khoảng 2 giờ hoặc lâu hơn) và được tinh chế để tạo ra hợp chất có công

thức 10 (FMCA):

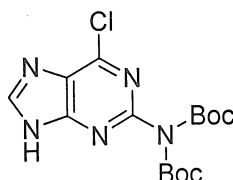


Điều chế hợp chất FMCG từ hợp chất có công thức 8 (không là một phần của sáng chế)

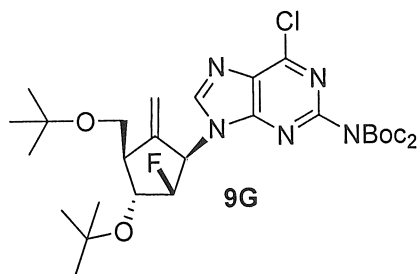
Hợp chất FMCG được điều chế theo hai bước với hiệu suất cao từ hợp chất có công thức 8



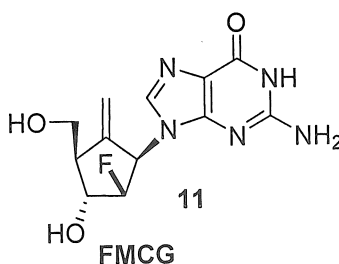
bằng cách cho hợp chất có công thức 8 phản ứng với dẫn xuất 6-clo purin được bảo vệ 2-amino theo cấu trúc hóa học được ưu tiên:



trong đó triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) được trộn lẫn trong dung môi (tốt hơn nếu là THF) ở nhiệt độ giảm (ví dụ, khoảng -10°C) trong khoảng thời gian từ khoảng 20 đến 45 phút, hỗn hợp này được trộn lẫn và dẫn xuất adenin được bảo vệ được thêm vào và trộn lẫn ở nhiệt độ giảm (ví dụ, ở nhiệt độ 0°C) trong một khoảng thời gian nữa (ví dụ, từ 20 đến 45 phút, tốt hơn là khoảng 30 phút) sau đó hợp chất có công thức 7 được thêm vào và khuấy trong thời gian đủ (ví dụ, khoảng 1,5 giờ) để liên kết hợp chất 6-clopurin được bảo vệ với đường synthon (hợp chất có công thức 7) để tạo ra hợp chất có công thức 9G dưới đây sau khi tinh chế (sắc ký cột)



Hợp chất có công thức **9G** được khử bảo vệ và vị trí 6-clo được chuyển hóa thành nhóm keto bằng cách sử dụng axit trifloaxetic trong nước (tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 60°C trong thời gian đủ để loại bỏ các nhóm bảo vệ - khoảng 2 giờ hoặc lâu hơn) và được tinh chế để tạo ra hợp chất có công thức **11** (FMCG):



Phần thử nghiệm thể hiện chi tiết quy trình điều chế hợp chất hóa học FMCA (hợp chất có công thức 10) và FMCG (hợp chất có công thức 11) được thể hiện chi tiết dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần thứ nhất của các ví dụ (liên quan đến Fig.1, Sơ đồ 1A)

(3a*R*,6*R*,6a*R*)-6-(tert-butoxymetyl)-2,2-dimetyl-5-metylendihydro-3a*H*-xylopenta[d][1,3]dioxol-4(5*H*)-on (hợp chất có công thức **2A**): dung dịch khuấy chứa hợp chất có công thức **1** (15g, 61,9mmol) trong THF ở nhiệt độ -78°C được cho thêm dung dịch LDA trong THF (53,6ml, 80mmol) bằng cách sử dụng phễu nhỏ giọt. Dung dịch này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ -78°C và muối Eshenmoser (45,8g, 248mmol) được thêm vào theo một phần. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ nữa ở cùng nhiệt độ và khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, iodometan (131ml) được thêm vào và khuấy trong 4 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NaHCO₃ 10% trong nước (100ml) và được khuấy trong 1 giờ và chiết bằng metylen clorua (2 X 300ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 10% trong nước (200ml), sau đó rửa bằng nước muối (80ml) và làm khô (bằng Na₂SO₄) và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế nhanh trên

silic oxit (EtOAc 5%/hexan) để thu được hợp chất có công thức **2** dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất (11,4g, 72,4%); ^1H NMR [500MHz, CDCl_3]: δ 6,22 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 5,52 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 4,59 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 4,48 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 3,64 (dd, $J = 3,5, 8,5\text{Hz}$, 1H), 3,46 (dd, $J = 3,5, 8,5\text{Hz}$, 1H), 3,09 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,08 (s, 9H);

MS (ESI) m/z : 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(tert-butoxymetyl)-2,2-dimetyl-5-metylentetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (hợp chất có công thức **2**): dung dịch chứa hợp chất có công thức **2** (11,4g, 44,8mmol) trong metanol khan (150ml) được cho thêm $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (18,37g, 49,3mmol) ở nhiệt độ -78°C và được khuấy trong 10 phút. Sau đó, NaBH_4 (1,86g, 49,3mmol) được cho thêm vào hỗn hợp này theo một phần. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được để tăng lên nhiệt độ 0°C và NH_4Cl bão hòa (20ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong một giờ nữa và sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được chiết bằng metylen clorua (2 x 200ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế nhanh trên silic oxit (EtOAc 5%/hexan) để thu được hợp chất có công thức **3** dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất (9,1g, 79%); ^1H NMR [500MHz, CDCl_3]: δ 5,25 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,50-4,53 (m, 3H), 3,46 (dd, $J = 3,5, 8,5\text{Hz}$, 1H), 3,27 (dd, $J = 3,5, 8,5\text{Hz}$, 1H), 2,63 (t, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H), 2,25 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,12 (s, 9H);

MS (ESI) m/z : 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1S,2S,3R,4R)-3-tert-butoxy-4-(tert-butoxymetyl)-5-metylenxyclopentan-1,2-diol (hợp chất có công thức **3**): hợp chất có công thức **3** (2,2g, 8,58mmol) được hòa tan trong 20ml THF và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trên bề nước đá, sau đó cho thêm dung dịch trimetyl nhôm (172mmol, 86ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -30°C và được tôi bằng 2ml metanol và dung dịch amoni clorua bão hòa. Sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat và hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất có công thức **3** dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. Hiệu suất (1,8g, 77%). ^1H -NMR [500MHz, CDCl_3] δ 5,32 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 4,5 \text{ \& } 8,5\text{Hz}$, 1H), 3,35 (dd, $J = 5,0 \text{ \& } 8,5\text{Hz}$, 1H), 2,80 (bs, 1H),

2,64-2,62 (m, 1H), 2,51 (bs, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,15 (s, 9H)

MS (ESI) m/z: 258 [M+H]⁺

(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-*tert*-butoxy-3-(*tert*-butoxymetyl)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-metylenxyclopentanol (hợp chất có công thức 4): dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (1,7g, 6,24mmol) trong metylen clorua khan (25ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm imidazol (0,85g, 12,48mmol) và khuấy trong 5 phút. Dung dịch này được cho thêm *tert*-butyldiphenylsilyl clorua (2,06g, 7,49mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml) và lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước (2 x 20ml) và làm khô trên natri sulfat. Lớp hữu cơ được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột (etyl axetat: hexan theo tỷ lệ 1:9) để thu được hợp chất có công thức 5 dưới dạng dầu. Hiệu suất: (2,52g, 79%); ¹H-NMR [500MHz, CDCl₃] δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 5H), 5,19 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,70 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,05 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 512 [M+H]⁺

((1*S*,3*R*,4*R*)-3-*tert*-butoxy-4-(*tert*-butoxymetyl)-2-flo-5-metylenxyclopentyloxy) (*tert*-butyl)diphenylsilan (hợp chất có công thức 7): dung dịch chứa hợp chất có công thức 5 (2,5g, 4,89mmol) trong diclometan khan (DCM) được cho thêm từ từ diethylamino lưu huỳnh triflorua (DAST; 3,23ml, 24,47mmol) ở nhiệt độ -20°C, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước đá ở nhiệt độ -20°C, lớp hữu cơ được thu gom, và pha nước được chiết bằng DCM (20ml x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel (EtOAc 1%/hexan 99%) để thu được hợp chất có công thức 7 dưới dạng dầu màu hơi vàng. Hiệu suất: (900mg, 36%); ¹H-NMR [500MHz, CDCl₃] δ 7,75-7,73 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 6H), 5,11 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 0,5 H), 4,64-4,60 (m, 1,5 H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,42 (dd, *J* = 4,0 & 8,0Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* = 4,0 & 8,5Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,08 (s, 9H); ¹⁹F-NMR [500MHz, CDCl₃]: δ -188,98 (s, 1F); MS (ESI) m/z: 514 [M+H]⁺

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-*tert*-butoxy-4-(*tert*-butoxymetyl)-2-flo-5-metylenxyclopentanol (hợp

chất có công thức 8): dung dịch chứa hợp chất có công thức 7 (0,9g, 1,80mmol) trong THF được cho thêm tetrabutylamoni florua (TBAF, dung dịch 1M trong THF) (3,61ml, 3,61mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm; phần cặn được hòa tan trong etylaxetat (50ml) và rửa bằng nước (2 × 20ml). Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô (bằng Na₂SO₄), lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất có công thức 8 dưới dạng bột. Hiệu suất (0,35g, 75%); ¹H-NMR [500MHz, CDCl₃] δ 5,33 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 2,5Hz, 1H), 4,64-4,62 (m, 0,5 H), 4,54-4,47 (m, 1,5 H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 2,5Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 8,0Hz, 1H) 1,26 (s, 9H), 1,19 (s, 9H); ¹⁹F-NMR [500MHz, CDCl₃]: δ -189,2 (s, 1F); MS (ESI) *m/z*: 275 [M+H]⁺;

9-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-*tert*-butoxy-4-(*tert*-butoxymetyl)-2-flo-5-metylenxyclopentyl)-N,N-diboc-9H-purin-6-amin (hợp chất có công thức 9): dung dịch khuấy chứa triphenylphosphin (115mg, 0,44mmol), trong THF (15ml) ở nhiệt độ -10°C, được cho thêm nhỏ giọt DIAD (88mg, 0,44mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó dung dịch chứa adenin được bảo vệ N,N-diBoc (110mg, 0,33mmol) trong THF (2ml) được cho thêm vào; hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hợp chất có công thức 7 (60mg, 0,22mmol) trong THF (1ml) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan với tỷ lệ từ 1/20 đến 1/10) để thu được hợp chất có công thức 9 dưới dạng bột xốp màu trắng. Hiệu suất (95mg, 60%); ¹H-NMR [500MHz, CDCl₃] δ 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 5,98 (d, *J* = 28,5Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,92 (s, 0,5 H), 4,81-4,72 (m, 1,5 H), 4,34 (d, *J* = 14Hz, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 1,48 (s, 18H), 1,29 (s, 9H), 1,28 (s, 9H); ¹⁹F-NMR [500MHz, CDCl₃]: δ -188,14 (s, 1F); MS (ESI) *m/z*: 421 [M+H]⁺;

(1*R*,3*R*,5*R*)-3-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylenxyclopentanol (FMCA, hợp chất có công thức 10): hợp chất có công thức 9 (80mg, 0,116mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của axit trifloaxetic và nước (5ml, 3:2), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ

dưới áp suất giảm và phân căn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (metanol/DCM với tỷ lệ từ 0,2/10 đến 0,6/10) để thu được hợp chất có công thức **9** (26mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp 215–218 °C; $[\alpha]_{25D} = +152,10^\circ$ (c 0,5, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ [500MHz, CD_3OD]: δ 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 5,90 (d, $J = 25,0\text{Hz}$, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,96 (dt, $J = 2,5, 52,5\text{Hz}$, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,44 (dt, $J = 3,0, 14,0\text{Hz}$, 1H), 3,81–3,91 (m, 2H), 2,81 (s, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ -192,93 (ddd, $J = 14,0, 28,0$, and $56,0\text{Hz}$, 1F); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR [125MHz, CD_3OD]: δ 51,0, 57,5 (d, $J = 17,4\text{ Hz}$), 61,7, 72,9 (d, $J = 23,6\text{ Hz}$), 95,9 (d, $J = 184,0\text{ Hz}$), 111,7, 117,9, 141,1, (d, $J = 5,3\text{ Hz}$), 146,0, 149,9, 152,5, 156,0.

9-((1R,2R,3R,4R)-3-tert-butoxy-4-(tert-butoxymetyl)-2-flo-5-metylenxyclopentyl)-6-clo-N,N-diboc-9H-purin-2-amin (hợp chất có công thức **9G**): dung dịch khuấy chứa triphenylphosphin (86mg, 0,33mmol), trong THF (15ml) ở nhiệt độ -10°C , được cho thêm nhỏ giọt DIAD (67mg, 0,33mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, và sau đó dung dịch chứa hợp chất 6-Cl-purin được bảo vệ 2-N,N-diBoc (121mg, 0,33mmol) trong THF (2ml) được thêm vào; hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C . Tiếp đó, hợp chất có công thức **7** (60mg, 0,22mmol) trong THF (1ml) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phân căn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan với tỷ lệ từ 1/20 đến 1/10) để thu được hợp chất có công thức **9G** dưới dạng bột xộp màu trắng. Hiệu suất (95mg, 60%); $^1\text{H-NMR}$ [500MHz, CDCl_3] δ 8,35 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 25\text{Hz}$, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,92 (s, 0,5 H), 4,88 (s, 1,5 H), 4,78 (s, 0,5 H) 4,34 (d, $J = 13,5\text{Hz}$, 1H), 3,64–3,62 (m, 1H), 3,57–3,54 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,48 (s, 18H), 1,28 (s, 18H); $^{19}\text{F-NMR}$ [500MHz, CDCl_3]: δ -187,12 (s, 1F); MS (ESI) m/z : 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

2-amino-9-((1R,2R,3R,4R)-2-flo-3-hydroxy-4-(hydroxymetyl)-5-metylenxyclopentyl)-1H-purin-6(9H)-on (FMCG, hợp chất có công thức **11**): hợp chất có công thức **9G** (70mg, 0,116mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của axit trifloaxetic và nước (5ml, 3:2), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phân căn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (metanol/DCM với tỷ lệ từ 0,2/10 đến 0,6/10) để thu được hợp chất có công thức **11** (23mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà; $[\alpha]_{25D} = +140$ (c 0,5,

MeOH); $^1\text{H-NMR}$ [500MHz, CD_3OD]: δ 7,67 (s, 1H), 5,73 (d, $J = 25,0\text{Hz}$, 1H), 5,41 (s, 1H), 51,6 (s, 0,5 H), 4,83 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 12,5\text{Hz}$, 1H), 3,84-2,83 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 2,78 (s, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ -190,21 (ddd, $J = 14,0, 28,0$, and $56,0\text{Hz}$, 1F); MS (ESI) m/z : 296,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Nhóm tài liệu tham khảo thứ nhất

- (1) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- (2) Bhattacharya, D.; Thio, C. L. *Clinical Infectious Diseases* **2010**, *51*, 1201.
- (3) Kim, K. H.; Kim, N. D.; Seong, B. L. *Molecules* **2010**, *15*, 5878.
- (4) Mukaide, M.; Tanaka, Y.; Shin-I, T.; Yuen, M. F.; Kurbanov, F.; Yokosuka, O.; Sata, M.; Karino, Y.; Yamada, G.; Sakaguchi, K.; Orito, E.; Inoue, M.; Baqai, S.; Lai, C. L.; Mizokami, M. *Antimicrob. Agents Ch* **2010**, *54*, 882.
- (5) Bartholomeusz, A.; Locarnini, S. *Journal of Medical Virology* **2006**, *78*, S52.
- (6) Wang, J. N.; Singh, U. S.; Rawal, R. K.; Sugiyama, M.; Yoo, J.; Jha, A. K.; Scroggin, M.; Huang, Z. H.; Murray, M. G.; Govindarajan, R.; Tanaka, Y.; Korba, B.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6328.
- (7) Rawal, R. K.; Singh, U. S.; Chavre, S. N.; Wang, J. N.; Sugiyama, M.; Hung, W.; Govindarajan, R.; Korba, B.; Tanaka, Y.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 503.
- (8) Walsh, A. W.; Langley, D. R.; Colonno, R. J.; Tenney, D. J. *PLoS. One* **2010**, *5*.
- (9) Jin, Y. H.; Liu, P.; Wang, J. N.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9012.
- (10) Jin, Y. H.; Chu, C. K. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2003**, *22*, 771.
- (11) Gadthula, S.; Rawal, R. K.; Sharon, A.; Wu, D.; Korba, B.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3982.

Các ví dụ tiếp theo

Nhóm ví dụ thứ hai (liên quan đến Fig.2 và Fig.3, Sơ đồ 1 và 2)

Nhóm tài liệu tham khảo thứ hai được sử dụng

Các tác giả sáng chế đã công bố quy trình điều chế hợp chất FMCA hiệu quả và theo cách lập thể chọn lọc bằng hợp chất Vince Lactam.¹³ Mặc dù, hiệu suất của bước diazo hóa-tách nhóm amino, bao gồm cả việc đảo ngược cấu hình của nhóm hydroxy trong quá trình điều chế đã giải thích trước đó bởi Vince lactam là thấp, làm cho con đường tổng hợp này không có khả năng thực hiện đối với quá trình tổng hợp FMCA trên quy mô lớn. Trong khi tìm kiếm các phương pháp mới và có tính thực tế để tổng hợp FMCA, nhóm nghiên cứu của tác giả sáng chế đã xem xét lại tất cả các khả năng tổng hợp có thể được sử dụng để tổng hợp đáng kể nucleosit này. Trong loạt ví dụ này, các tác giả sáng chế thông báo quá trình điều chế khả thi và có tính thực tiễn cao đối với hợp chất FMCA qua hợp chất trung gian có công thức **8** là hợp chất có thể được sử dụng trong quá trình tổng hợp trên quy mô công nghiệp. Con đường hiện được mô tả này có hiệu suất tốt hơn và có ít bước hơn về sự tạo ra hợp chất trung gian và tránh được việc tinh chế sắc ký cột đắt tiền có hiệu quả trong một số bước. Các cải tiến này tạo ra con đường tổng hợp thích hợp hơn đối với quá trình điều chế FMCA trên quy mô lớn. Như đã được giải thích trong phần mô tả trước đó¹³, trước khi ngưng tụ với adenin được bảo vệ Bo, sự đảo ngược cấu hình nhóm hydroxyl của hợp chất quan trọng được làm trung gian (đường flo) là cần thiết, nhưng trong quá trình điều chế theo sáng chế, bước này được loại bỏ. Hợp chất trung gian có công thức **8** đã cung cấp được liên kết trực tiếp với di-Boc adenin trong điều kiện liên kết Mitsunobu tạo ra nucleosit hướng đích với hiệu suất tốt. Bằng cách loại bỏ các vấn đề của con đường tổng hợp trước đây, quá trình điều chế theo sáng chế có tính thực tiễn và khả thi hơn nữa đối với quá trình điều chế FMCA trên quy mô lớn theo 7 bước.

Hợp chất có công thức **1** có bán trên thị trường. Quá trình điều chế hợp chất có công thức **2** được tiến hành bằng cách đưa nhóm metylen ngoài vòng vào keton có công thức **1** ở vị trí 6 của hợp chất này (vị trí 5 của góc xyclopentan). Theo một phương pháp, việc kết hợp liên kết đôi ngoài vòng được thực hiện bằng cách xử lý keton có công thức **1** bằng muối Eschenmoser với sự có mặt của LDA, sau đó, loại bỏ Hoffman bằng metyl iodua. Bước này rất khó khăn và tốn kém; và việc sử dụng lượng dư metyl iodua trong quá trình điều chế trên quy mô lớn sẽ không có chi phí hữu hiệu. Trong quá trình điều chế mới, để tránh các chất phản ứng đắt tiền và có hại này, việc chèn liên kết đôi ngoài vòng được thực hiện bằng cách sử dụng paraformaldehyt với

sự có mặt của diisopropylamin cùng với TFA làm muối.¹⁷ Theo phương pháp này, keton có công thức **1** được xử lý bằng paraformaldehyt với sự có mặt của muối diisopropyl amoni trifloaxetat có xúc tác trong THF để đưa liên kết đôi ở vị trí 6 của keton và tạo ra enon có công thức **2A** với hiệu suất 73%. Việc khử chọn lọc tại chỗ enon được tiến hành bằng cách sử dụng phức chất natri bohydrua/xeri clorua hydrat ($\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) bằng phương pháp khử Luche¹⁸ để chỉ tạo ra hợp chất α -hydroxyl có công thức **2** với hiệu suất 90%. Việc mở chọn lọc vùng của isopropyliden của hợp chất có công thức **2** được thực hiện bằng phương pháp đã thông báo của Ogasawara và các đồng tác giả.¹⁹ Việc xử lý hợp chất có công thức **2** bằng trimetyl nhôm (dung dịch 2M trong hexan) tạo ra hợp chất diol có công thức **3** mà vẫn duy trì cấu hình α của các nhóm hydroxyl với hiệu suất 76-77%. Việc bảo vệ chọn lọc rượu allylic có công thức **3** được tiến hành với hợp chất *tetra*-butyl-diphenyl silyl (TBDPS). Hợp chất diol có công thức **3** được xử lý bằng TBDPSCl với sự có mặt của imidazol trong DCM ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức **4** được bảo vệ với hiệu suất lên đến 92%. Do khả năng phản ứng cao hơn của rượu allylic và các nhóm TBDPS bảo vệ lớn hơn, sự bảo vệ nhóm 3-hydroxy của hợp chất có công thức **3** là không cần thiết và chỉ tạo ra hợp chất có công thức **4** được bảo vệ allyl hydroxy.

Bước tiếp là đưa flo ở vị trí 2 của hợp chất trung gian có công thức **4** vào. Sự chuyển hóa hợp chất 2- α -hydroxy thành hợp chất trung gian 2- β -flo có công thức **7** được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất có công thức **4** bằng diethylamino lưu huỳnh triflorua (DAST) ở nhiệt độ từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, tạo ra hợp chất có công thức **7** với hiệu suất 36%. Mặc dù trong quá trình phản ứng flo hóa này, thu được sự quan sát thú vị và là kết quả đáng chú ý để thông báo. Sự flo hóa hợp chất có công thức **4** được tiến hành bằng hợp chất DAST trong DCM, để sử dụng hoàn toàn chất ban đầu, phản ứng được kéo dài và được theo dõi sao cho xuất hiện đồng thời hai vết phân cực trên TLC với hiệu suất tốt cùng với hợp chất có công thức **7** mong muốn. Các kết quả này thúc đẩy các tác giả sáng chế trong việc tách và nhận biết các vết phân cực đã được tạo ra trong quá trình flo hóa. Cả hai vết phân cực được tinh chế và việc xác định rõ cấu trúc của chúng được tiến hành bằng nhiều kỹ thuật phân tích khác nhau. Tất cả các số liệu phân tích đều khẳng định sự tạo ra hợp chất có công thức **5** và **6**. Xem Fig.2, Sơ đồ 1. Thú vị là hợp chất trung gian có công thức **6** là

đường carboxycyclic rất có giá trị về y học và hóa học. Trong hai thập kỷ qua, cũng đã thấy rõ trong các tài liệu chuyên ngành rằng việc điều chế các đường 2-deoxy carboxycyclic là rất khó khăn. Hợp chất có công thức **6** là đường 2-deoxy carboxycyclic, có thể được sử dụng để tổng hợp các dẫn xuất khác nhau của nucleos(t)it có tầm quan trọng trong y học. Ví dụ, sau khi khử chọn lọc hợp chất có công thức **6** sẽ tạo ra đường 2-deoxy-carboxylic quan trọng, đường này có thể được sử dụng để tổng hợp được chất Entecavir kháng bệnh viêm gan đã biết rõ. ^{15,16}

Việc xác nhận cấu trúc của hợp chất có công thức **6** được thực hiện bằng phương pháp ¹H NMR, ¹H-¹H COSY, cacbon DEPT và phổ HSQC. Phổ ¹H NMR của hợp chất có công thức **6** cho thấy hai đỉnh đôi của hai proton H-2 ở δ bằng 2,72 và đỉnh bốn của proton H-3 ở δ bằng 4,17 ppm với sự vắng mặt hoàn toàn của proton H-1. Phổ ¹H-¹H COSY của hợp chất có công thức **6** cho thấy sự tương quan của hai đỉnh đôi của proton H-2 với đỉnh bốn của các proton H-3. ¹⁹F-NMR của hợp chất có công thức **6** cho thấy sự biến mất hoàn toàn của nguyên tử flo khẳng định sự loại bỏ flo và hai đỉnh đôi của các proton H-2 chứng minh sự tạo ra đường 2-deoxy có công thức **6**. Để khẳng định thêm, thử nghiệm cacbon DEPT được thực hiện cho thấy ba đỉnh cacbon CH₂ ở 118,4, 61,1, 47,5 và hai đỉnh của cacbon CH ở 68,1 và 50,4. Phổ HSQC cũng cho thấy rằng hai đỉnh đôi của hai proton H-2 ở δ bằng 2,72 cho thấy sự tương quan với cacbon CH₂ ở 47,5 khẳng định cấu trúc của keton có công thức **6**.

Hợp chất có công thức **5** cũng được khẳng định bằng kỹ thuật phân tích tương tự. Phổ ¹H NMR của hợp chất có công thức **5** cho thấy hai đỉnh đôi của các proton H-2 và H-3 ở δ bằng 7,70 và δ 6,44 bộc lộ sự tạo ra các proton olefin. Sự vắng mặt hoàn toàn của các proton 3-O- *tert*-butyl được thể hiện bởi phổ ¹H-NMR. Sự loại bỏ môi trường axit của nhóm 3-O- *tert*-butyl có thể xảy ra để tạo ra động lực tích cực cho sự tạo ra hợp chất olefin được liên hợp có công thức **5**. Trong phổ ¹H-¹H COSY, các proton H-2 và H-3 của olefin này có sự tương quan rõ ràng cũng khẳng định các proton ở vị trí liền kề với nhau. Ngoài ra, để khẳng định cấu trúc của hợp chất có công thức **5**, thử nghiệm cacbon DEPT và HSQC được thực hiện. Trong đó, trong thử nghiệm DEPT, hai nhóm CH₂ được cho tiếp xúc ở δ bằng 117,7, 64,0 và thu được ba nhóm CH ở δ bằng 160,9, 135,7 và 45,8 cùng với một nhóm CH₃ với nồng độ 27,5 ppm. Trong phổ HSQC, cacbon ở vị trí 1160,9 cho thấy sự tương quan với đỉnh đôi của proton H-3 ở vị trí δ bằng 7,70 và cacbon ở vị trí 135,7 có tương quan với proton

đỉnh đôi của H-2 ở vị trí δ 6,44 chứng minh sự loại bỏ nhóm 3-O-*tert*-butyl với sự tạo ra alken được liên hợp của keton có công thức 5. Cơ chế đáng tin cậy của sự tạo ra hợp chất có công thức 5 và 6 được thể hiện trên Sơ đồ 3. Hợp chất có công thức 5 cũng có thể được sử dụng làm đường synthon để tổng hợp nucleo(t)sit được dẫn xuất hóa.

Sự khử bảo vệ TBDPS của hợp chất có công thức 7 được thực hiện bằng *tetra*-butyl amoni florua (TBAF). Hợp chất có công thức 7 được xử lý bằng dung dịch 2M của TBAF trong THF ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức 8 với hiệu suất 87%. Đối với quá trình điều chế này, hợp chất có công thức 8 được dùng làm hợp chất trung gian quan trọng. Hợp chất này được ngưng tụ với adenin được bảo vệ *N,N*-diBoc trong điều kiện liên kết Mitsunobu bằng cách sử dụng diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) và triphenylphosphin (TPP) trong THF tạo ra hợp chất có công thức 9 với hiệu suất 74% (Sơ đồ-2). Các nhóm bảo vệ *tert*-butyl và Boc của hợp chất có công thức 9 được loại bỏ bằng cách sử dụng 2 mol axit trifloaxetic (TFA) trong DCM ở nhiệt độ trong phòng, tạo ra hợp chất đích có công thức 10 (FMCA) với hiệu suất 80%. Tiền dược chất phosphoramidat (FMCAP) được tổng hợp bằng cách ngưng tụ FMCA với hợp chất có công thức 11A. Hợp chất có công thức 11A được tạo ra bằng cách cho hợp chất phenyl phosphoryl clorua phản ứng với este L-alanin isopropyl trong DCM ở nhiệt độ -78°C để tạo ra chất phản ứng 11. Để thu được dạng tiền dược chất, FMCA được xử lý bằng hợp chất có công thức 11 với sự có mặt của *N*-metyl imidazol (NMI) trong THF ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất đích có công thức 12 với hiệu suất 61%.

Kết luận

Liên quan đến việc sàng lọc sinh học *in vivo* để xác nhận thêm về hợp chất FMCA và FMCAP hoặc theo cách khác, FMCG và FMCGP đối với thể đột biến kháng thuốc HBV, phương pháp phân tích FMCA có hiệu quả và có thể mở rộng là cần thiết và được mô tả ở đây qua hợp chất keton có công thức 1 có bán trên thị trường. Việc mở chọn lọc nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 2, sau đó, bảo vệ nhóm allyl của hợp chất có công thức 3 tạo ra hợp chất có công thức 4 với hiệu suất tốt. Sự flo hóa hợp chất có công thức 4 bao gồm cả việc khử bảo vệ TBDPS tạo ra hợp chất trung gian quan trọng có công thức 8. Hợp chất trung gian này, bằng cách sử dụng liên kết Mitsunobu với adenin được bảo vệ Boc, sau đó, việc khử bảo vệ này tạo ra hợp chất đích có công thức 10 (FMCA) theo 7 bước với tổng hiệu suất khoảng 6,7%.

Ngoài ra, sự liên kết của hợp chất phosphorocloridat có công thức 11A với FMCA tạo ra tiền dược chất phosphoramidat có công thức 12 (FMCAP) với hiệu suất cao. Sự giảm số lượng bước và sử dụng chất phản ứng rẻ tiền trong quá trình điều chế chứng minh rằng quy trình này thuận tiện hơn nhiều để điều chế FMCA trên quy mô lớn so với các phương pháp đã biết khác. Trong nỗ lực đáng kể cho quá trình tổng hợp này, đường 2'-deoxy có công thức 6 quan trọng được tách ra. Hợp chất có công thức 6 có thể được sử dụng trong quá trình điều chế nhiều hợp chất 2'-deoxy nucleos(t)it bao gồm cả quá trình điều chế dược chất entecavir kháng virus HBV được sử dụng hiện nay.

Phần thử nghiệm

Các phương pháp phân tích chung

Các chất phản ứng và dung môi khan được mua và sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các phản ứng được theo dõi bằng các đĩa sắc ký lớp mỏng (TLC silicagel GF 250 micron) được theo dõi bằng mắt thường bằng cách sử dụng đèn UV (254nm) và được làm hiện màu bằng dung dịch axit sulfuric 15% trong metanol. Các điểm nóng chảy được ghi lại trên thiết bị phân tích điểm nóng chảy kỹ thuật số và không được hiệu chỉnh. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi lại ở tần số 500 MHz đối với phổ ^1H NMR, ^{19}F NMR và 125 MHz đối với phổ ^{13}C NMR với tetrametylsilan làm chất chuẩn nội. CFCl_3 (trichloro-metan) được sử dụng làm chất chuẩn nội (tham chiếu) đối với phổ ^{19}F -NMR. Độ dịch chuyển hóa học (δ) được thể hiện dưới dạng s (đỉnh đơn), bs (đỉnh rộng), d (đỉnh đôi), t (đỉnh ba), q (đỉnh bốn), m (đa đỉnh), dd (đỉnh đôi kép) và dt (đỉnh ba kép). Các lần quay quang được xác định trên phân cực kế kỹ thuật số. Phổ khối lượng phân giải cao ESI được ghi lại trên phổ khối lượng Q-TOF. Phương pháp sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên đĩa thủy tinh được phủ silicagel. Các bước tổng hợp sau đây được thể hiện trên Fig.2, Sơ đồ 1 và Fig.3, Sơ đồ 2 kèm theo

(3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(*tert*-butoxymetyl)-2,2-dimetyl-5-metylentetrahydro-3*aH*-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (hợp chất có công thức 2). Dung dịch huyền phù được khuấy chứa hợp chất có công thức 1 (50,0g, 206,6mmol) và paraformaldehyt (12,4g, 413,2mmol) trong THF khan được thêm muối diisopropyl amoni trifloaxetat (44,0g, 206,6mmol) và diisopropylamin (29,0ml, 206,6mmol). Dung dịch huyền phù được đun hồi lưu trong 2 giờ, hỗn hợp trở nên trong suốt. Sau đó, hỗn hợp phản ứng

được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cho thêm từng phần paraformaldehyt (12,4g, 413,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu lại trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng 1 lít etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (400ml X 3) và làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Chất thô thu được được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Chất thô (52,0g, 200,7mmol) được hòa tan trong metanol khan (500ml) và cho thêm $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (98,7g, 265,0mmol) ở nhiệt độ -78°C và được khuấy trong 20 phút. Sau đó, NaBH_4 (9,7g, 256,9mmol) được cho thêm vào hỗn hợp này theo một phần ở nhiệt độ -78°C . Sau khi khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch NH_4Cl bão hòa (200ml) được thêm vào và khuấy trong 1 giờ nữa. Dung môi hữu cơ dư được loại bỏ dưới áp suất giảm và cho thêm dung dịch axit axetic 10% trong nước (100ml). Lớp nước kết hợp được chiết bằng etyl axetat (200ml X 2). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml X 2), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (EtOAc 5%/hexan) để thu được hợp chất có công thức 2 dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất (27g, tổng hiệu suất 52% theo 2 bước); ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5,25 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,50-4,53 (m, 3H), 3,46 (dd, $J = 3,5$ & 8,5Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 3,5$ & 8,5Hz, 1H), 2,63 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,12 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 153,9, 110,2, 109,3, 81,6, 79,3, 73,8, 72,7, 64,3, 49,9, 27,3, 26,5, 24,7; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4 + \text{Na})^+$ 279,1572, theo thực nghiệm 279,1577.

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-*tert*-butoxy-4-(*tert*-butoxymetyl)-5-metylenxyclopentan-1,2-diol (hợp chất có công thức 3). Hợp chất có công thức 2 (40,0g, 156,2mmol) được hòa tan trong 500ml DCM và được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trên bề nước đá, sau đó cho thêm dung dịch trimetyl nhôm (dung dịch 2M trong hexan, 986,0ml, 1562,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C và được tối bằng 200ml dung dịch amoni clorua bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cho đi qua tấm xelit và tấm này được rửa kỹ bằng diclometan (250ml X 2). Phần nước lọc được làm khô bằng Na_2SO_4 , cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (EtOAc 10%/hexan) để thu được hợp chất có công thức 3 dưới dạng chất rắn màu

trắng ngà. Hiệu suất (32,4g, 76%). $[\alpha]_D^{24} = -70,24$ (c 1,0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 5,34 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,26 (d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,46 (dd, $J = 4,0$ & $8,5\text{Hz}$, 1H), 3,37 (dd, $J = 5,0$ & $8,0\text{Hz}$, 1H), 2,88 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 2,65 (bs, 1H), 2,50 (d, $J = 11,0\text{Hz}$, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,17 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 152,4, 150,0, 109,9, 75,8, 74,9, 72,4, 62,2, 48,8, 28,5, 27,5; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4 + \text{Na})^+$ 295,1885, theo thực nghiệm 295,1882.

(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-*tert*-butoxy-3-(*tert*-butoxymetyl)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-metylenxyclopentanol (hợp chất có công thức 4). Dung dịch chứa hợp chất có công thức 3 (20,0g, 73,5mmol) trong metylen clorua khan (250ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm imidazol (20,0g, 294,1mmol) và khuấy trong 15 phút. Dung dịch này được cho thêm *tert*-butyldiphenylsilyl clorua (28,7ml, 110,2mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (300ml) và lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước (200ml X 2) và làm khô bằng Na_2SO_4 , cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (EtOAc 3%/Hexan) để thu được hợp chất có công thức 4 dưới dạng dầu. Hiệu suất: (34,6g, 92%). $[\alpha]_D^{24} = -16,42$ (c 1,0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 5H), 5,19 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,70 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 1,05 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 151,6, 135,9, 135,8, 135,3, 134,8, 134,1, 133,6, 129,6, 127,7, 127,5, 74,1, 72,0, 61,8, 28,4, 27,4, 26,9, 26,6, 19,4, 19,0, 14,1; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_4 \text{ Si} + \text{Na})^+$ 533,3063, theo thực nghiệm 533,3059.

((1*S*,3*R*,4*R*)-3-*tert*-butoxy-4-(*tert*-butoxymetyl)-2-fluoro-5-metylenxyclopentyloxy) (*tert*-butyl)diphenylsilan (hợp chất có công thức 7). Dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 (20,0g, 39,2mmol) trong diclometan khan (DCM) được cho thêm từ từ DAST (36,4ml, 274,4mmol) ở nhiệt độ -30°C , và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tủa bằng nước đá ở nhiệt độ -30°C , lớp hữu cơ được thu gom, và pha nước được chiết bằng DCM (200ml X 2). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên

silicagel (1% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất có công thức 7 dưới dạng dầu màu hơi vàng. Hiệu suất (7,2g, 36%). Hai hợp chất phân cực nổi bật có công thức 5 và 6 cũng được tạo ra trong phản ứng này. Các điểm phân cực của hợp chất có công thức 5 và 6 tạo ra được tách bằng cách sắc ký cột. Trong khi tinh chế hợp chất có công thức 7 về tính phân cực tăng lên của dung môi rửa giải từ 10 đến 20%, EtOAc/hexan thu được hợp chất có công thức 5 đã tinh chế với hiệu suất 25% và hợp chất có công thức 6 với hiệu suất 30% dưới dạng dầu. $[\alpha]^{24}_D = -30,17$ (c 1,0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7,75-7,73 (m, 4H), 7,46-7,38 (m, 6H), 5,12 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,68 (dt, $J = 50,0$ & $75,0\text{Hz}$, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,42 (dd, $J = 4,0$ & $8,0\text{Hz}$, 1H), 3,32 (dd, $J = 4,0$ & $8,5\text{Hz}$, 1H), 2,50 (bs, 1H), 1,22 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 1,06 (s, 9H); $^{19}\text{F-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) d -188,8 (dt, $J = 17,5$ & $56,5\text{Hz}$, 1F); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 148,1, 136,0, 135,9, 134,1, 133,6, 129,5, 127,4, 109,1, 103,3 (d, $J = 191,0$ Hz), 73,9, 72,2, 61,9, 48,3, 31,6, 28,8, 27,3, 27,0, 22,6, 19,5; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{FO}_3\text{Si}+\text{Na})^+$ 535,3020, theo thực nghiệm 535,3017.

(*R*)-4-(*tert*-butoxymetyl)-5-metylenxyclopent-2-en-1-on (hợp chất có công thức 5). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 6,44 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,56 (bs, 2H), 3,37 (bs, 1H), 1,22 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 196,7, 160,9, 135,7, 117,7, 72,9, 64,0, 45,8, 27,5; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2+\text{H})^+$ 181,1229, theo thực nghiệm 181,1224.

(3*R*)-4-(*tert*-butoxy)-3-(*tert*-butoxymetyl)-2-metylenxyclopentan-1-on (hợp chất có công thức 6). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 6,12 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,17 (q, $J = 6,0$ & $12,0\text{Hz}$, 1H), 3,55 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,72 (dd, $J = 7,0$ & $18,5\text{Hz}$, 1H), 2,36 (dd, $J = 6,0$ & $18,0\text{Hz}$, 1H), 1,24 (s, 9H), 1,20 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 205,1, 145,4, 118,4, 74,2, 72,8, 68,3, 61,1, 50,4, 47,5, 28,6, 27,5; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_3+\text{H})^+$ 255,1960, theo thực nghiệm 255,1956.

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-*tert*-butoxy-4-(*tert*-butoxymetyl)-2-flu-5-metylenxyclopentanol (hợp chất có công thức 8): Dung dịch chứa hợp chất có công thức 7 (9,2g, 17,9mmol) trong THF được cho thêm tetrabutylamonium florua (TBAF, dung dịch 1M trong THF) (27,0ml, 26,95mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ.

Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất thô thu được được hòa tan trong ethyl axetat (250ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (200ml X 2) và cuối cùng rửa bằng dung dịch nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (4% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất có công thức **8** dưới dạng bột xốp màu trắng. Hiệu suất (4,3g, 87%). $[\alpha]_D^{24} = -76,69$ (c 1,0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 5,33 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,55 (dt, $J = 5,5$ & 53,5Hz, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 2,64 (bs, 1H), 2,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 1,26 (s, 9H), 1,19 (s, 9H); $^{19}\text{F-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ -190,6 (dt $J = 14,0$ & 56,5Hz, 1F); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 150,0, 149,0, 102,2 (d, $J = 189,2$ Hz), 74,7, 72,59, 62,0, 48,9, 28,6, 27,4; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{FO}_3 + \text{Na})^+$ 297,1842, theo thực nghiệm 297,1839.

9-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-tert-butoxy-4-(tert-butoxymethyl)-2-fluoro-5-metylenxyclopentyl)-*N,N*-diboc-9H-purin-6-amin (hợp chất có công thức **9**): Dung dịch khuấy chứa triphenylphosphin (4,78g, 18,24mmol), trong THF (50ml) ở nhiệt độ -10°C , được cho thêm nhỏ giọt DIAD (3,68g, 18,24mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, và sau đó dung dịch chứa adenin được bảo vệ *N,N*-diBoc (3,6g, 10,9mmol) trong THF (20ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -20°C và hợp chất có công thức **8** (2,0g, 2,29mmol) trong THF (10ml) được cho thêm nhỏ giọt vào. Nhiệt độ phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (EtOAc 5%/hexan) để thu được hợp chất có công thức **9** dưới dạng bột xốp màu trắng. Hiệu suất (3,2g, 74%). $[\alpha]_D^{24} = -51,47$ (c 1,0, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 30,5$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,90 (dd, $J = 9,0$ & 52,5Hz, 1H), 4,49-4,77 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 2,85 (bs, 1H), 1,47 (s, 18H), 1,28 (s, 9H), 1,27 (s, 9H); $^{19}\text{F-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ -191,1 (ddd, $J = 17,5$, 35,0 & 49,0Hz, 1F); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125MHz, CDCl_3) δ 153,9, 152,0, 150,4, 150,2, 150,0, 146,4, 145,3, 128,1, 111,7, 109,9, 83,7, 75,7, 73,2, 62,6, 49,8, 28,2, 27,8, 27,5; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với

hợp chất $(C_{30}H_{47}FN_5O_6+H)^+ 592,3510$, theo thực nghiệm 592,3509.

(+)-9-[(1'*R*, 2'*R*, 3'*R*, 4'*R*)-2'-flo-3'-hydroxy-4'-(hydroxymetyl)-5'-metylenxyclopentan-1'-yl]adenin (FMCA, hợp chất có công thức **9**). Hợp chất có công thức **9** (3,3g, 5,58mmol) được hòa tan trong 30ml DCM. Axit trifloaxetic (6ml) được cho thêm vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. TFA với dung môi dư được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được làm đồng bay hơi ba lần với metanol để loại bỏ axit trifloaxetic dư và được làm trung hòa bằng dung dịch amoniac 28% trong nước, cô dưới áp suất giảm. Chất thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (metanol 6%/DCM) để thu được hợp chất có công thức **10** dưới dạng chất rắn màu trắng. (Hiệu suất 1,2g, 80%). Mp 215–218°C; $[\alpha]^{24}_D = +152,10^\circ$ (c 0,5, MeOH); 1H -NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 5,90 (d, $J = 26,0$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,96 (dt, $J = 2,5$ & 52,5Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,44 (dd, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,88–3,82 (m, 2H), 2,81 (bs, 1H); ^{19}F NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ -192,93 (ddd, $J = 14,0, 28,0$ & 56,0Hz, 1F); $^{13}C\{^1H\}$ NMR [125MHz, CD_3OD]: δ 51,0, 57,5 (d, $J = 17,4$ Hz), 61,7, 72,9 (d, $J = 23,6$ Hz), 95,9 (d, $J = 184,0$ Hz), 111,7, 117,9, 141,1, (d, $J = 5,3$ Hz), 146,0, 149,9, 152,5, 156,0; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(C_{12}H_{15}FN_5O_2+H)^+ 280,1210$, theo thực nghiệm 280,1216.

Este isopropyl của axit {[*(1R,3R,4R)*-3-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-flo-5-hydroxy-2-metylenxyclopentyl]metoxy}(phenoxyphosphoryl amino}propionic (hợp chất có công thức **12**)

Phenyl diclophosphat (1,0 đương lượng mol) và muối hydroclorua của este L-alanin isopropyl (1,0 mol) được hòa tan trong diclometan khan và làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Trietylamin (2,0 mol) được cho thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C và được khuấy trong 1 giờ. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất thô được tái tạo huyền phù trong ete khan và được lọc qua tấm xelit trong môi trường nitơ. Phần nước lọc được cô để tạo ra hợp chất có công thức **11**, hợp chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. *N*-Metylimidazol, NMI (0,9ml, 10,7mmol) được thêm vào huyền phù khuấy chứa hợp chất có công thức **10** (0,5g, 1,79mmol) trong THF khô trong môi trường argon ở nhiệt độ 0°C. Hợp chất phosphorocloridat có công thức **11** (2,2g, 7,1mmol) được cho thêm nhỏ giọt bằng cách hòa tan trong THF. Hỗn hợp phản

ứng được làm ẩm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục được khuấy qua đêm. Sau đó, các thành phần dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (Metanol 2%/DCM) để thu được hợp chất có công thức **12** dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. (Hiệu suất 0,55g, 61%). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 24,5\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 5,88 (d, $J = 30,0\text{Hz}$, 1H), 5,80 (bs, 2H), 5,18 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 4,96-4,76 (m, 3H), 4,39-4,34 (m, 2H), 4,17- 4,04 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,00 (bs, 1H), 1,31 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H), 1,16 (dd, $J = 6,0$, & $14,0\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (500MHz, CDCl_3) δ -192,81 (ddd, $J = 17,5$, $31,5$ & $53,0\text{Hz}$, 1F); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 202 MHz): δ 2,84, 2,37; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR [125MHz, CDCl_3]: δ 187,7, 173,3, 155,4, 153,1, 150,5, 144,5, 142,4, 140,9, 129,8, 125,2, 120,3, 118,7, 112,3, 95,9, 73,7, 50,5, 49,6, 21,6, 20,8; HRMS (EI) theo lý thuyết đối với hợp chất $(\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_6\text{P}+\text{H})^+$ 549,2027, theo thực nghiệm 549,2026.

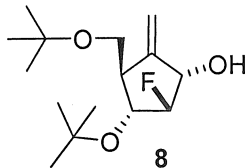
Nhóm tài liệu tham khảo thứ hai

- (1) who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/.
- (2) Bhattacharya, D.; Thio, C. L. *Clin Infect Dis* **2010**, *51*, 1201.
- (3) Fung, J.; Lai, C. L.; Seto, W. K.; Yuen, M. F. *J Antimicrob Chemoth* **2011**, *66*, 2715.
- (4) Tenney, D. J.; Rose, R. E.; Baldick, C. J.; Levine, S. M.; Pokornowski, K. A.; Walsh, A. W.; Fang, J.; Yu, C. F.; Zhang, S.; Mazzucco, C. E.; Eggers, B.; Hsu, M.; Plym, M. J.; Poundstone, P.; Yang, J.; Colonno, R. *J. Antimicrob Agents Ch* **2007**, *51*, 902.
- (5) Terrault, N. A.; Bzowej, N. H.; Chang, K. M.; Hwang, J. P.; Jonas, M. M.; Murad, M. H. *Hepatology* **2016**, *63*, 261.
- (6) Bin Lee, Y.; Lee, J. H.; Lee, D. H.; Cho, H.; Ahn, H.; Choi, W. M.; Cho, Y. Y.; Lee, M.; Yoo, J. J.; Cho, Y.; Cho, E. J.; Yu, S. J.; Kim, Y. J.; Yoon, J. H.; Kim, C. Y.; Lee, H. S. *Hepatology* **2014**, *60*, 1115a.
- (7) Mukaide, M.; Tanaka, Y.; Shin-I, T.; Yuen, M. F.; Kurbanov, F.; Yokosuka, O.; Sata, M.; Karino, Y.; Yamada, G.; Sakaguchi, K.; Orito, E.; Inoue, M.; Baqai, S.; Lai, C. L.; Mizokami, M. *Antimicrob Agents Ch* **2010**, *54*, 882.
- (8) Lazarevic, I. *World J Gastroentero* **2014**, *20*, 7653.
- (9) Wang, J. N.; Singh, U. S.; Rawal, R. K.; Sugiyama, M.; Yoo, J.; Jha, A.

- K.; Scroggin, M.; Huang, Z. H.; Murray, M. G.; Govindarajan, R.; Tanaka, Y.; Korba, B.; Chu, C. K. *Bioorg Med Chem Lett* **2011**, *21*, 6328.
- (10) McGuigan, C.; Gilles, A.; Madela, K.; Aljarah, M.; Holl, S.; Jones, S.; Vernachio, J.; Hutchins, J.; Ames, B.; Bryant, K. D.; Gorovits, E.; Ganguly, B.; Hunley, D.; Hall, A.; Kolykhalov, A.; Liu, Y. L.; Muhammad, J.; Raja, N.; Walters, R.; Wang, J.; Chamberlain, S.; Henson, G. *J Med Chem* **2010**, *53*, 4949.
- (11) Chang, W.; Bao, D. H.; Chun, B. K.; Naduthambi, D.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P. G.; Ross, B. S.; Zhang, H. R.; Bansal, S.; Espiritu, C. L.; Keilman, M.; Lam, A. M.; Niu, C.; Steuer, H. M.; Furman, P. A.; Otto, M. J.; Sofia, M. J. *Acs Med Chem Lett* **2011**, *2*, 130.
- (12) Rawal, R. K.; Singh, U. S.; Chavre, S. N.; Wang, J. N.; Sugiyama, M.; Hung, W.; Govindarajan, R.; Korba, B.; Tanaka, Y.; Chu, C. K. *Bioorg Med Chem Lett* **2013**, *23*, 503.
- (13) Singh, U. S.; Mishra, R. C.; Shankar, R.; Chu, C. K. *J Org Chem* **2014**, *79*, 3917.
- (14) Jin, Y. H.; Liu, P.; Wang, J. N.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C. K. *J Org Chem* **2003**, *68*, 9012.
- (15) Velasco, J.; Ariza, X.; Badia, L.; Bartra, M.; Berenguer, R.; Farras, J.; Gallardo, J.; Garcia, J.; Gasanz, Y. *J Org Chem* **2013**, *78*, 5482.
- (16) Zhou, B.; Li, Y. C. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 502.
- (17) Bugarin, A.; Jones, K. D.; Connell, B. T. *Chem Commun* **2010**, *46*, 1715.
- (18) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J Am Chem Soc* **1981**, *103*, 5454.
- (19) Takano, S.; Ohkawa, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 1823.

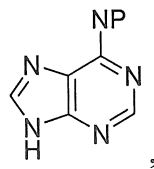
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất 2'-flo-6'-metylen-carboxylic adenosin (FMCA) từ hợp chất có công thức **8**:

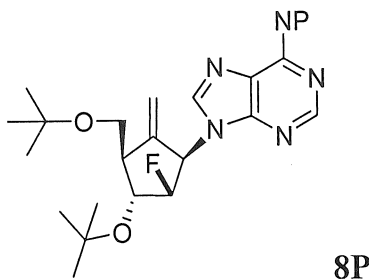


quy trình này bao gồm các bước:

- (a) ngưng tụ hợp chất 6-amino purin được bảo vệ amin theo cấu trúc hóa học:

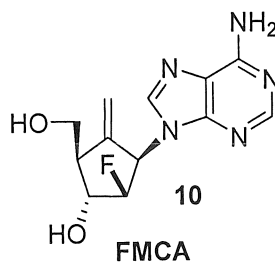


trong đó P là một hoặc hai nhóm bảo vệ amin trên hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) trong dung môi để tạo ra hợp chất có công thức **8P**



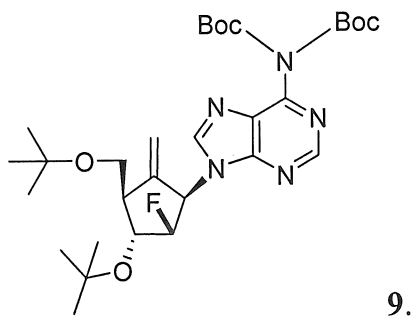
trong đó P là một hoặc hai nhóm bảo vệ amin; và

- (b) khử bảo vệ hợp chất có công thức **8P** để tạo ra hợp chất có công thức **10** (FMCA)



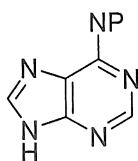
trong đó quy trình điều chế này có thể được tiến hành trong một bình hoặc theo các bước, có bước tách và/hoặc tinh chế để tạo ra hợp chất có công thức **8P** hoặc hợp chất có công thức **10** (FMCA).

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức **8P** là hợp chất có công thức **9**



9.

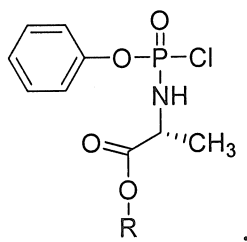
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó, nhóm P trong hợp chất trung gian có công thức



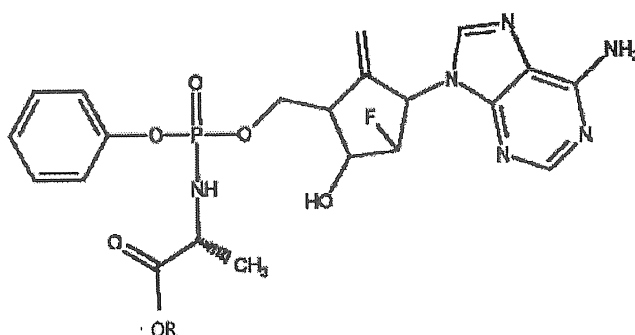
là hai nhóm BOC.

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức **10** được tinh chế và tách.
5. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất có công thức **8P** được tách và tinh chế.
6. Quy trình theo điểm 3, trong đó hợp chất có công thức **9** được tách và tinh chế.
7. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó cả hợp chất có công thức **8P** và hợp chất có công thức **10** (FMCA) được tách và được tinh chế.
8. Quy trình theo điểm 3, trong đó cả hợp chất có công thức **9** và hợp chất có công thức **10** (FMCA) được tách và được tinh chế.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó bước khử bảo vệ nêu trên diễn ra với sự có mặt của axit trifloaxetic và nước trong dung môi ở nhiệt độ cao.
10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hợp chất có công

thức **10** (FMCA) được cho phản ứng tiếp với chất phản ứng clophenylphosphoryl-L-alaninat theo cấu trúc hóa học:



trong đó R là nhóm C₁-C₂₀ alkyl và nhóm phenyl tùy ý được thế với sự có mặt của bazơ yếu trong dung môi để tạo ra các dạng tiền dược chất 5'-0-phosphoramidat của hợp chất FMCA:



trong đó R là nhóm C₁-C₂₀ alkyl, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó R là metyl hoặc isopropyl.
12. Quy trình theo điểm 10, trong đó R là metyl.
13. Quy trình theo điểm 10, trong đó R là isopropyl.

FIG.1

SƠ ĐỒ 1A

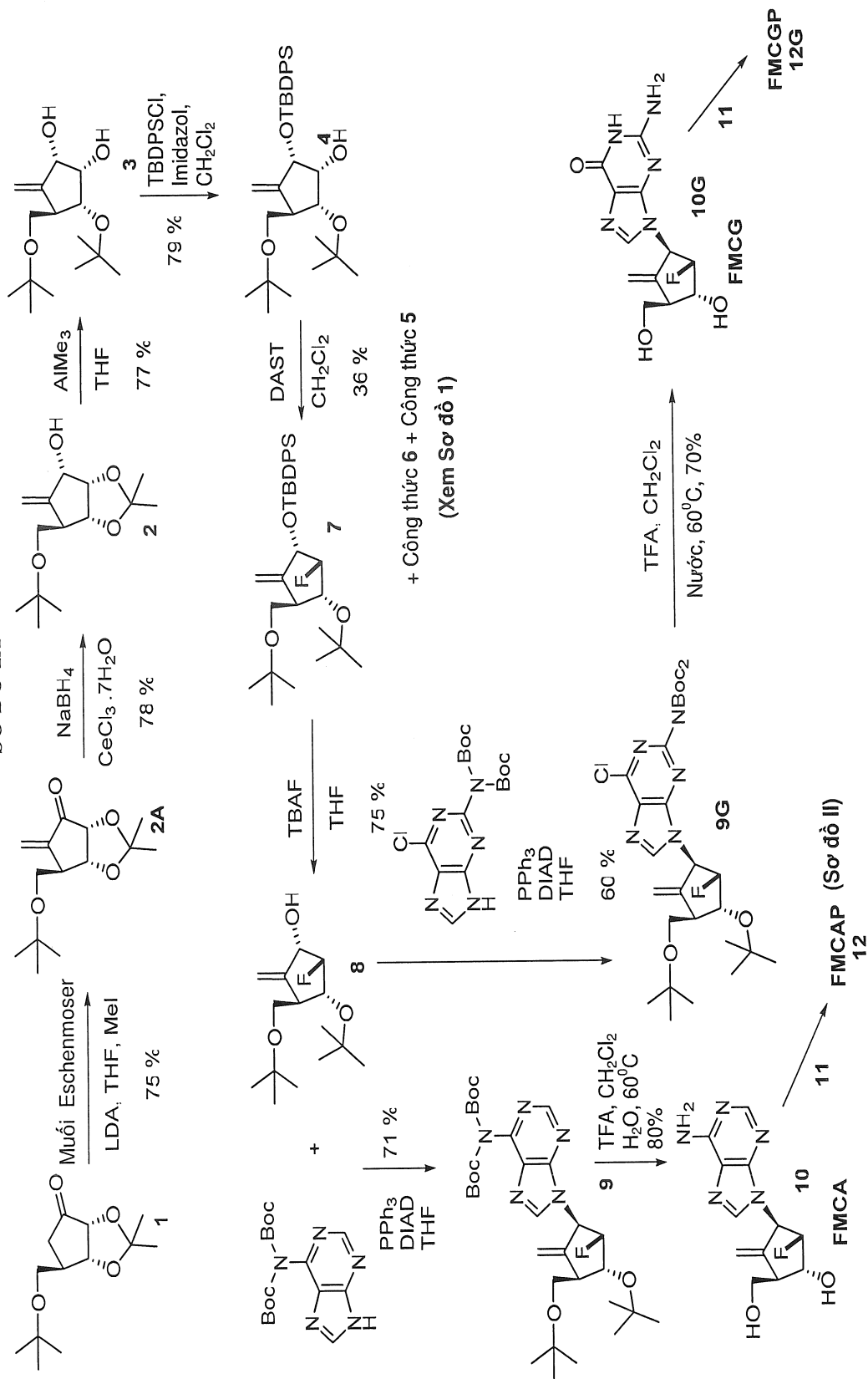


FIG.2
SƠ ĐỒ 1

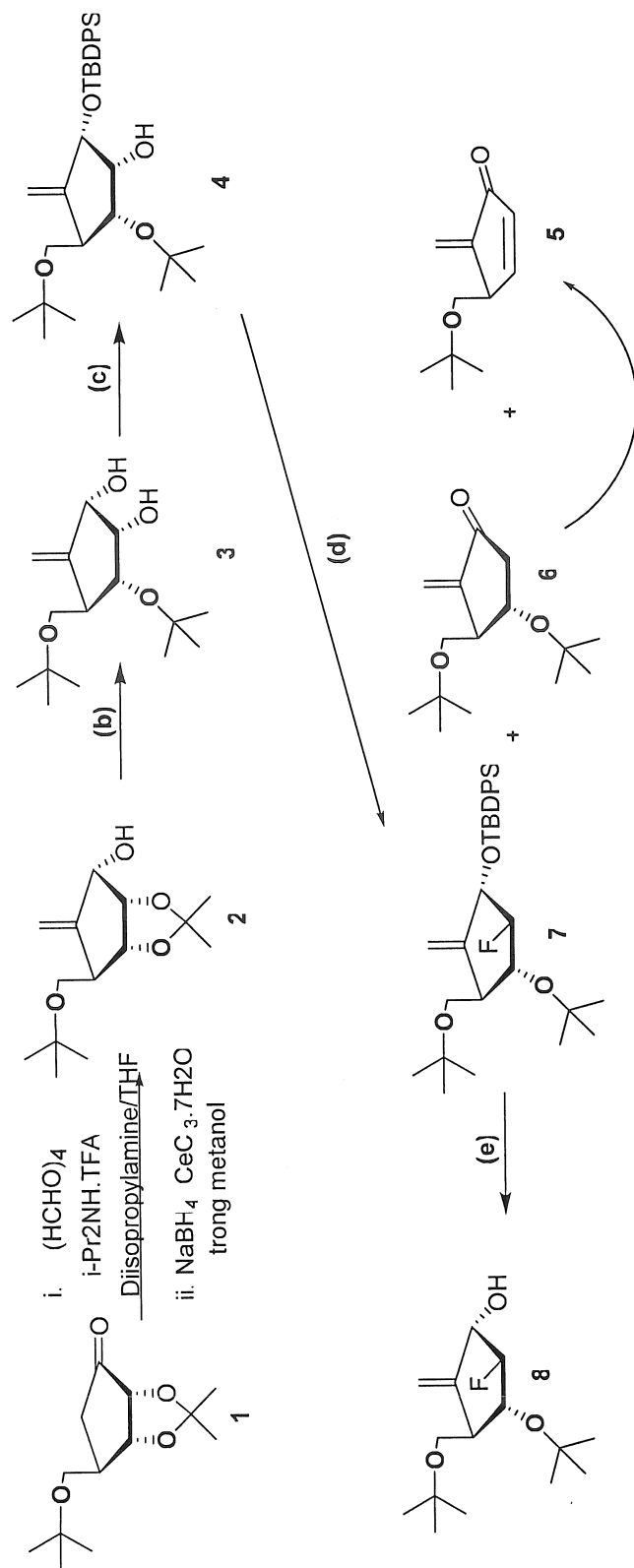


FIG.3
SƠ ĐỒ 2

Tổng hợp FMCA và FMCAP từ hợp chất trung gian thông thường (8)

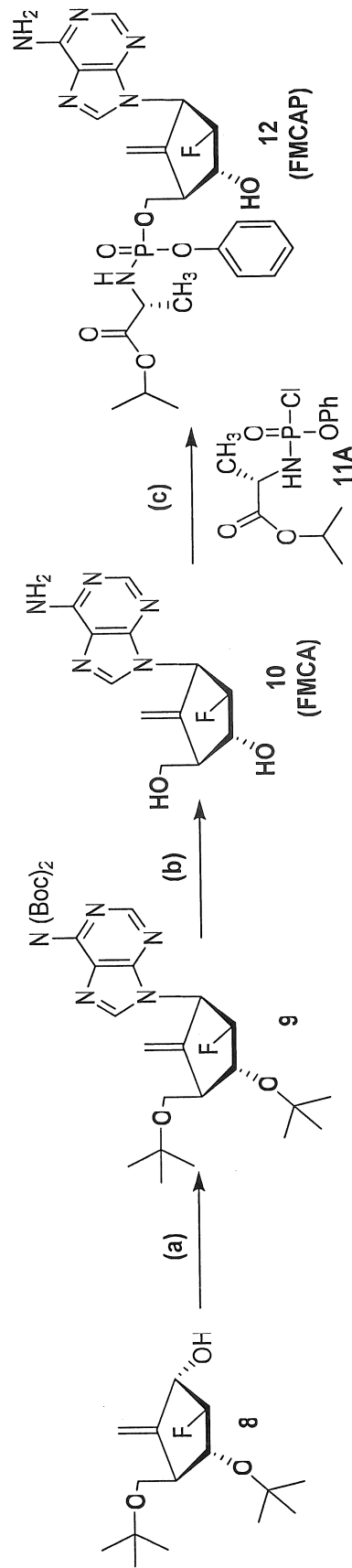


FIG.4

SƠ ĐỒ 3

Cơ chế được đề xuất để điều chế hợp chất 6 và 5

