



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0043829
(51)^{2020.01} C07D 307/82; C07H 7/06; C07H 1/00; (13) B
C07D 307/79; C07D 409/04
-

- (21) 1-2021-00741 (22) 09/08/2019
(86) PCT/KR2019/010123 09/08/2019 (87) WO2020/036382 20/02/2020
(30) 10-2018-0094261 13/08/2018 KR
(45) 25/03/2025 444 (43) 25/06/2021 399A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea
(72) LI, Qing Ri (CN); YOON, Hee Kyoona (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT TRUNG GIAN HỮU DỤNG ĐỂ TỔNG
HỢP CHẤT ỨC CHẾ CHẤT ĐỒNG VẬN CHUYỂN GLUCOZA PHỤ THUỘC
NATRI (SGLT)

(21) 1-2021-00741

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất trung gian hữu dụng để tổng hợp dẫn xuất diphenylmetan có thể sử dụng làm chất ức chế SGLT. Phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 7 theo sáng chế có thể giải quyết các vấn đề cho các quy trình tổng hợp hiện nay đòi hỏi phải có các quy trình bổ sung, do sự tổng hợp chất phản ứng Grignard, và quản lý các chất liên quan. Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế có thể giảm thiểu sự tạo thành các chất liên quan, và do đó không đòi hỏi việc xử lý lại các sản phẩm phản ứng, nhờ đó có thể đơn giản hóa quy trình. Do đó, hiệu suất sản xuất dẫn xuất diphenylmetan có thể được tối đa hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất trung gian hữu dụng để tổng hợp dẫn xuất diphenylmetan mà có thể được sử dụng làm chất ức chế SGLT.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất đồng vận chuyển glucoza phụ thuộc natri (sodium-dependent glucose cotransporters - SGLT) sẽ vận chuyển glucoza dựa vào gradien nồng độ và, đồng thời, sự vận chuyển Na^+ dọc theo gradien nồng độ. Hiện nay, hai isoform SGLT quan trọng, được biết là SGLT1 và SGLT2, đã được tách dòng. SGLT1 được định vị ở ruột, thận và tim, và điều tiết sự vận chuyển glucoza ở tim. Ngoài ra, SGLT1 là chất vận chuyển liều thấp, ái lực cao và chỉ chịu trách nhiệm cho phần hấp thụ lại glucoza ở thận. Ngược lại, SGLT2 là chất vận chuyển liều cao, ái lực thấp chủ yếu nằm ở miền đỉnh của tế bào biểu mô trong tiểu quản phần cong đầu sớm. Ở các cá thể khỏe mạnh, nhiều hơn 99% glucoza huyết tương được lọc bằng tiểu cầu thận được hấp thụ lại và ít hơn 1% tổng số glucoza được lọc được tiết vào nước tiểu. Ước tính rằng 90% sự hấp thụ glucoza ở thận được tạo thuận lợi nhờ SGLT2 và 10% còn lại được điều tiết bởi SGLT1 trong tiểu quản phần thẳng đầu muộn. Các đột biến gen ở SGLT2 không gây tác dụng bất lợi đặc biệt đối với cơ chế chuyển hóa hydrat cacbon, mà sẽ làm tăng sự tiết glucoza ở thận là 140 g/ngày tùy vào các đột biến. Các nghiên cứu đột biến ở người giả định rằng SGLT2 chịu trách nhiệm cho hầu hết sự hấp thụ glucoza ở thận, mà được xem là đối tượng của nghiên cứu trị liệu.

Đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số công bố 2017-0142904 bộc lộ phương pháp điều chế dẫn xuất diphenylmetan có hoạt tính ức chế đối với SGLT2. Tài liệu này bộc lộ rằng con đường tổng hợp là ngắn và hiệu suất được cải thiện, so với phương pháp tổng hợp thẳng được bộc lộ trong các tài liệu thông thường, do dẫn xuất diphenylmetan được điều chế sử dụng phương pháp tổng hợp hội tụ gồm bước tổng hợp riêng từng nhóm chính và sau đó kết hợp các nhóm này lại, và các yếu tố rủi ro vốn có ở phương pháp tổng hợp thẳng này có thể giảm xuống.

Tuy nhiên, phương pháp điều chế dẫn xuất diphenylmetan được bộ lộ trong Đơn

yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số công bố 2017-0142904 tạo gánh nặng lên việc quản lý an toàn do việc sử dụng kim loại nặng như pyridin clocromat (PCC), và đòi hỏi quy trình điều chế riêng đối với chất phản ứng Grignard, dẫn đến gánh nặng kinh tế do có các quy trình bổ sung. Ngoài ra, vì các chất liên quan được tạo ra trong quy trình điều chế chất phản ứng Grignard cũng có trong sản phẩm cuối, cần phải giải quyết các chất liên quan này. Ngoài ra, do các chất liên quan bổ sung có trong sản phẩm được tạo ra sau phản ứng giữa hợp chất trung gian và chất phản ứng Grignard, có vấn đề ở chỗ cần phải xử lý lại các chất liên quan này.

Do đó, có nhu cầu về phương pháp mới điều chế hợp chất trung gian có thể khắc phục được các nhược điểm của các quy trình hiện nay.

Tài liệu tình trạng kỹ thuật

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1. Công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 2017-0142904

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

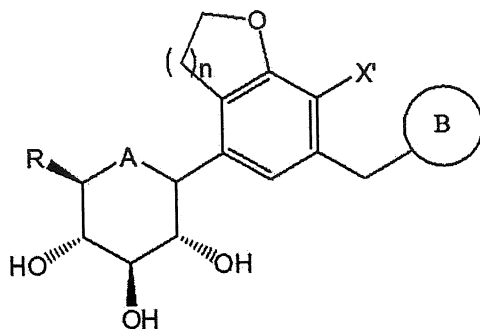
Theo một khía cạnh của sáng chế, mục đích nêu trên và các mục đích khác có thể được thực hiện bởi việc đề xuất phương pháp điều chế hợp chất trung gian cải tiến có thể dùng để tổng hợp dẫn xuất diphenylmetan mà có thể được sử dụng làm chất ức chế SGLT.

Giải pháp kỹ thuật

Các tác giả sáng chế đã cải tiến quy trình điều chế hợp chất trung gian hữu dụng để tổng hợp dẫn xuất diphenylmetan có thể sử dụng làm chất ức chế SGLT.

Cụ thể, hợp chất có công thức 1 mà là hợp chất đích cuối cùng và thành phần hoạt tính được dùng làm chất ức chế SGLT là như sau:

[Công thức 1]

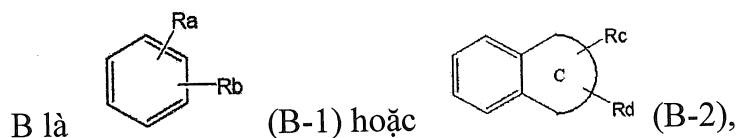


trong đó A là oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S),

R là hydroxymetyl hoặc C1-7alkylthio,

n là 1 hoặc 2,

X' là nguyên tử halogen (ví dụ, F, Cl, Br hoặc I) hoặc C1-7alkyl, và



trong đó mỗi Ra, Rb, Rc, và Rd độc lập là hydro, halogen, hydroxy, mercapto, xyano, nitro, amino, carboxy, oxo, C1-7alkyl, C1-7alkylthio, C2-7alkenyl, C2-7alkynyl, C1-7alkoxy, C1-7alkoxy-C1-7alkyl, C2-7alkenyl-C1-7alkoxy, C2-7alkynyl-C1-7alkoxy, C3-10xycloalkyl, C3-7xycloalkylthio, C5-10xycloalkenyl, C3-10xycloalkyloxy, C3-10xycloalkyloxy-C1-7alkoxy, phenyl-C1-7alkyl, C1-7alkylthio-phenyl, phenyl-C1-7alkoxy, mono- hoặc di-C1-7alkylamino, mono- hoặc di-C1-7alkylamino-C1-7alkyl, C1-7alkanoyl, C1-7alkanoylamino, C1-7alkylcacbonyl, C1-7alkoxycacbonyl, carbamoyl, mono- hoặc di-C1-7alkylcarbamoyl, C1-7alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, C1-7alkylsulfinyl, C6-14arylsulfanyl, C6-14arylsulfonyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, heteroxycloalkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C1-7alkyl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C1-7alkoxy 5-10 cạnh;

Vòng C là C3-10xycloalkyl, C5-10xycloalkenyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 5-10 cạnh;

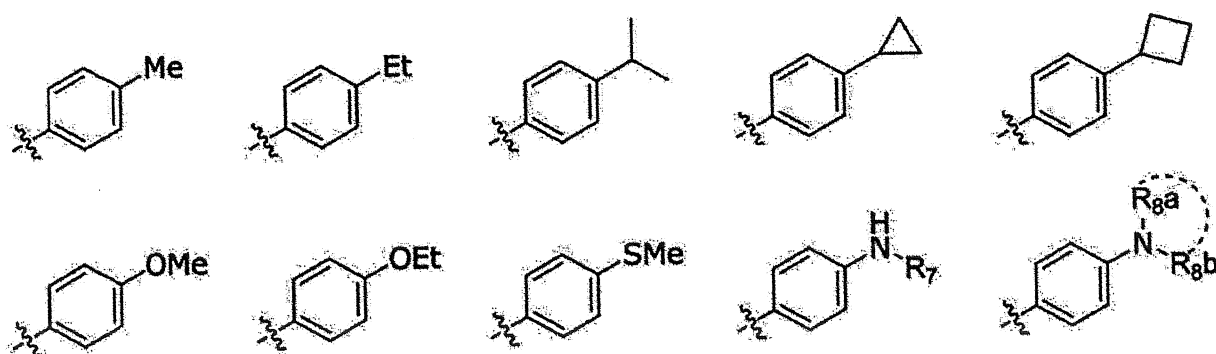
mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, và C2-7alkynyl;

mỗi xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập không

được thế hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-4alkyl, và C1-4alkoxy; và

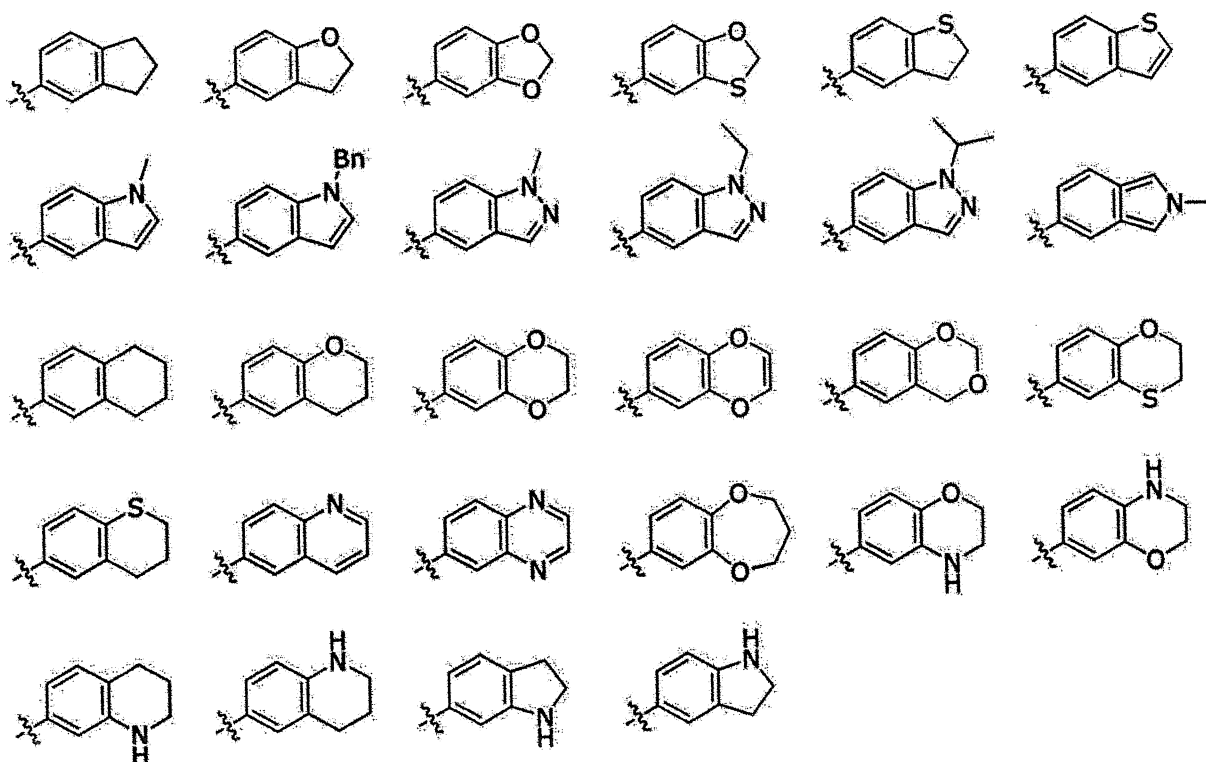
mỗi heteroaryl và heterocycloalkyl độc lập chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O.

Theo một phương án của sáng chế, vòng B-1 có thể được chọn từ nhóm gồm:



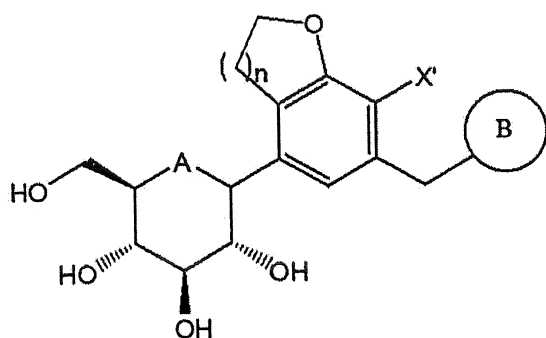
trong đó R7 là hydro hoặc C1-7alkyl; và mỗi R8a và R8b độc lập là C1-7alkyl hoặc được liên kết với nhau để tạo thành heterocycloalkyl 5-10 cạnh (chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O).

Theo một phương án khác, vòng B-2 có thể được chọn từ nhóm gồm:

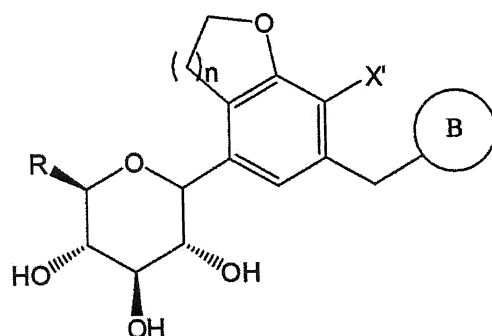


Tốt hơn là, hợp chất có công thức 1 có thể là hợp chất được biểu diễn bằng công thức 1a dưới đây hoặc hợp chất được biểu diễn bằng công thức 1b dưới đây:

[Công thức 1a]



[Công thức 1b]



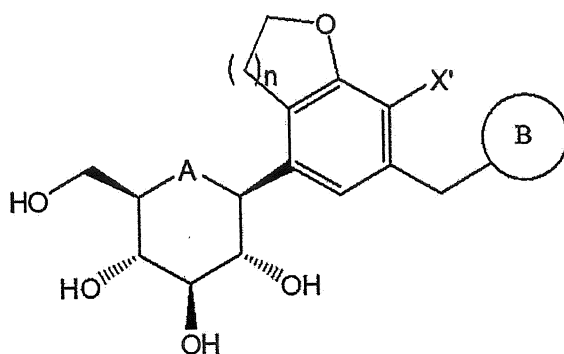
trong đó A, B, X' và n là như đã được xác định trong Công thức 1 ở trên, và, trong Công thức 1b, R là C1-7alkylthio.

Theo phương án ưu tiên của hợp chất có công thức 1a, A có thể là oxy; n có thể là 1; X' có thể là halogen; và B có thể là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, C3-10xycloalkyl, và C1-7alkoxy.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1a và 1b có thể được tạo thành từ hợp chất được biểu diễn bằng công thức 8 dưới đây và hợp chất được biểu diễn bằng công thức 7 dưới đây, trong đó vị trí liên kết giữa hợp chất có công thức 8 và hợp chất có công thức 7 (vị trí Y) có dạng α , dạng β , hoặc dạng raxemic của nó.

Ví dụ, hợp chất có công thức 1a có thể là hợp chất được biểu diễn bằng công thức 1ab dưới đây:

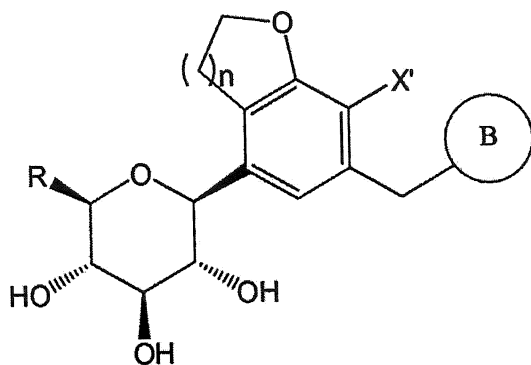
[Công thức 1ab]



trong đó A, B, n và X' là giống như được xác định ở trên.

Ví dụ, hợp chất có công thức 1b có thể là hợp chất được biểu diễn bằng công thức 1bb:

[Công thức 1bb]



trong đó R, B, n và X' là giống như được xác định ở trên.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7, là hợp chất trung gian, được dùng để điều chế dẫn xuất diphenylmetan có công thức 1.

Cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7, phương pháp này bao gồm bước:

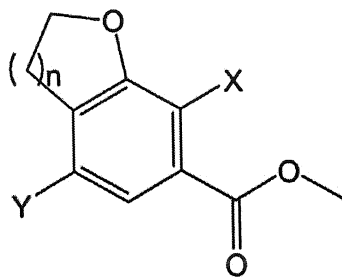
chuyển hóa hợp chất có công thức 2 dưới đây thành hợp chất có công thức 3 dưới đây,

cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 4 dưới đây,

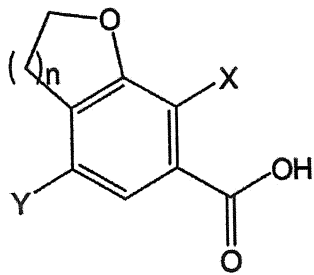
cho hợp chất có công thức 4 phản ứng với hợp chất có công thức 5 dưới đây để thu được hợp chất có công thức 6 dưới đây, và

khử oxy hợp chất có công thức 6 để thu được hợp chất có công thức 7 dưới đây:

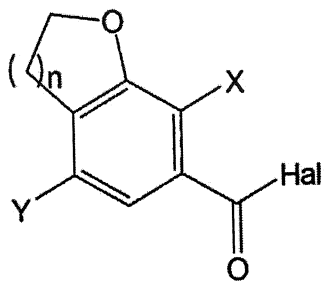
[Công thức 2]



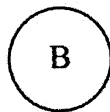
[Công thức 3]



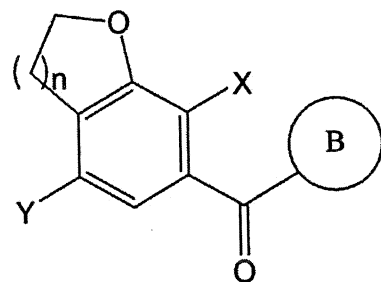
[Công thức 4]



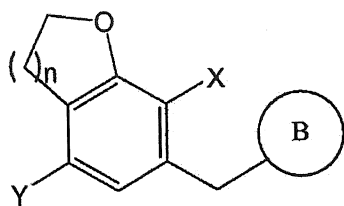
[Công thức 5]



[Công thức 6]



[Công thức 7]

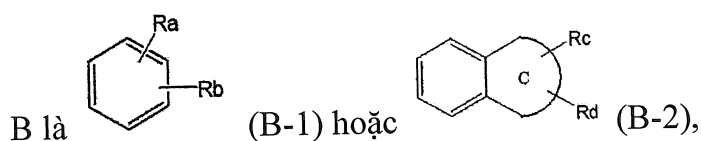


trong đó

n là 1 hoặc 2,

mỗi X , Y và Hal độc lập là halogen,

X' là halogen hoặc C1-7alkyl, và



trong đó mỗi Ra , Rb , Rc , và Rd độc lập là hydro, halogen, hydroxy, mercapto, xyano, nitro, amino, carboxy, oxo, C1-7alkyl, C1-7alkylthio, C2-7alkenyl, C2-7alkynyl, C1-7alkoxy, C1-7alkoxy-C1-7alkyl, C2-7alkenyl-C1-7alkyloxy, C2-7alkynyl-C1-7alkyloxy, C3-10xycloalkyl, C3-7xycloalkylthio, C5-10xycloalkenyl, C3-10xycloalkyloxy, C3-10xycloalkyloxy-C1-7alkoxy, phenyl-C1-7alkyl, C1-7alkylthio-phenyl, phenyl-C1-7alkoxy, mono- hoặc di-C1-7alkylamino, mono- hoặc di-C1-7alkylamino-C1-7alkyl, C1-7alkanoyl, C1-7alkanoylamino, C1-7alkylcarbonyl, C1-7alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- hoặc di-C1-7alkylcarbamoyl, C1-7alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, C1-7alkylsulfinyl, C6-14arylsulfanyl, C6-14arylsulfonyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, heteroxycloalkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C1-7alkyl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C1-7alkoxy 5-10 cạnh;

Vòng C là C3-10xycloalkyl, C5-10xycloalkenyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 5-10 cạnh;

mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, và C2-7alkynyl;

mỗi xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-4alkyl, và C1-4alkoxy; và

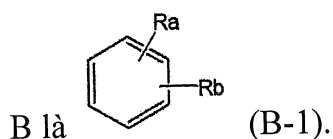
mỗi heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O.

Trong bản mô tả này, "halogen" chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iốt (I).

Theo một phương án,

n là 1,

mỗi X, Y và Hal độc lập là halogen; và



Ở đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7, trong đó mỗi Ra và Rb độc lập là hydro, halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, C3-10xycloalkyl, hoặc C1-7alkoxy, được đề xuất.

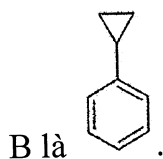
Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7,

trong đó n là 1,

X là clorua,

Y là brom,

Hal là clorua, và



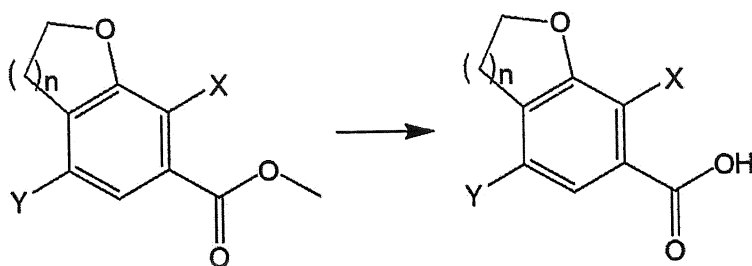
Phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 2 được dùng làm vật liệu khởi đầu để điều chế hợp chất có công thức 7 được bộc lộ chi tiết trong Đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số công bố 2017-0142904.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 7 từ hợp chất có công thức 2 được mô tả chi tiết.

Tổng hợp hợp chất có công thức 3

[Sơ đồ phản ứng 1]



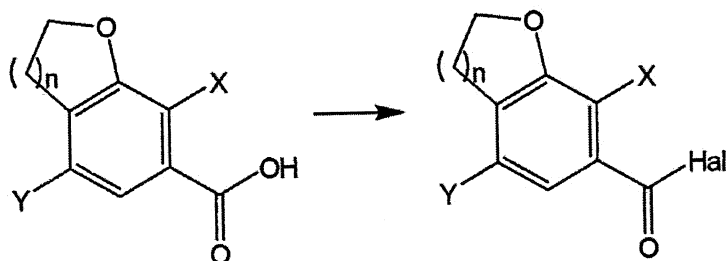
Công thức 2

Công thức 3

Hợp chất có công thức 3 có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất có công thức 2. Phản ứng này có thể được thực hiện, mà không bị giới hạn ở, trong điều kiện bazơ. Tốt hơn là, bazơ có thể là bazơ vô cơ và có thể là, ví dụ, bazơ vô cơ như natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri cacbonat, hoặc kali cacbonat. Bazơ có thể được sử dụng, không bị giới hạn ở, với lượng từ 2 đến 4 đương lượng tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 2. Ngoài ra, dung môi được sử dụng trong phản ứng tốt hơn là dung môi phân cực và là, ví dụ, rượu C1-12, tetrahydrofuran (THF), dioxan, axetonitril, axeton, dimetyl sulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), hoặc tương tự. Dung môi có thể được sử dụng ở nồng độ từ 5 đến 15 % thể tích/khối lượng. Trong khi đó, điều kiện nhiệt độ của phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ từ 15 đến 30°C. Phản ứng có thể được thực hiện trong từ 1 đến 3 giờ, ví dụ trong 2 giờ.

Tổng hợp hợp chất có công thức 4

[Sơ đồ phản ứng 2]



Công thức 3

Công thức 4

Hợp chất có công thức 4 có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua. Hợp chất tạo thành được biểu diễn bằng công thức 4 có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần quy trình tinh sạch bổ sung.

Chất xúc tác có thể được sử dụng trong phản ứng. Chất xúc tác này có thể được sử dụng với lượng từ 0,01 đến 0,4 đương lượng tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 3. Ví dụ về chất xúc tác có thể ứng dụng bao gồm, không bị giới hạn ở, N,N-dimethylformamit (DMF), *N*-metyl-*N*-phenyl-axetamit, *N*-metyl-*N*-phenyl-formamit, v.v.

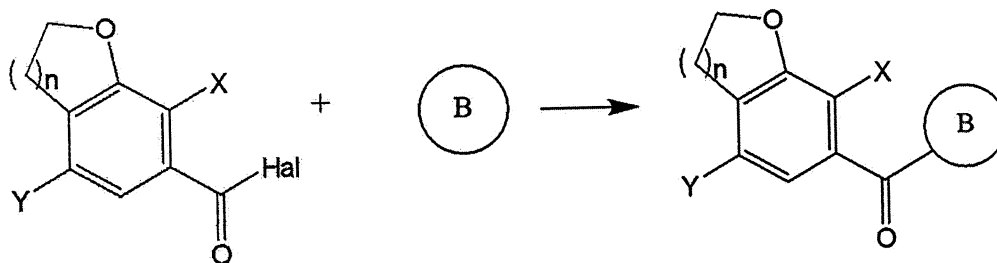
Oxalyl halogenua có thể được sử dụng với lượng từ 0,5 đến 1,5 đương lượng tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 3.

Dung môi phản ứng có thể là, không bị giới hạn ở, dung môi không proton. Ví dụ về dung môi không proton bao gồm diclometan, dicloetan, cloroform (CHCl₃), cacbon tetracloerua (CCl₄), toluen, hexan, và etc.

Phản ứng có thể được thực hiện, không bị giới hạn ở, tốt hơn là trong môi trường khí nitơ. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện, không bị giới hạn ở, ở nhiệt độ từ 0 đến 30°C. Phản ứng có thể được thực hiện trong từ 30 phút đến 2 giờ. Ví dụ, phản ứng có thể được thực hiện đồng thời khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau phản ứng, việc làm lạnh có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ -20°C đến -10°C.

Tổng hợp hợp chất có công thức 6

[Sơ đồ phản ứng 3]



Công thức 4

Công thức 5

Công thức 6

Hợp chất có công thức 6 được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức 4 phản ứng với hợp chất có công thức 5.

Ví dụ, hợp chất có công thức 5 được bổ sung vào hợp chất có công thức 4 và khuấy, và chất xúc tác được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy, nhờ đó thu được hợp chất có công thức 6.

Loại dung môi có thể dùng cho phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và dung môi có thể là dung môi không proton. Ví dụ, ví dụ về dung môi không proton bao gồm diclometan, dicloetan, cloroform (CHCl₃), cacbon tetracloerua (CCl₄), toluen, hexan, và

ete.

Làm hợp chất xúc tác, axit Lewis, ví dụ, như AlCl_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , AlBr_3 , AlI_3 , và axit phenylphosphonic (PPA), có thể được sử dụng, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Chất xúc tác có thể được sử dụng với lượng từ 0,5 đến 1,5 đương lượng, ví dụ với lượng 1,2 đương lượng, tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 4.

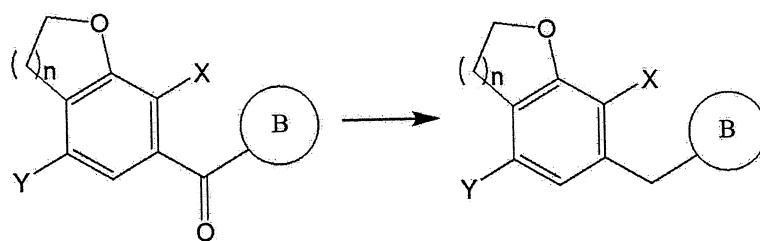
Tốt hơn là, phản ứng giữa hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 5 có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ -20°C đến -10°C , nhưng không giới hạn ở đó. Khi phản ứng được thực hiện trong khoảng nhiệt độ này, có thể có các lợi thế về hiệu suất và độ tinh khiết.

Hợp chất có công thức 5 có thể được tổng hợp hoặc được mua. Hợp chất có công thức 5 có thể được cho phản ứng với lượng từ 1,5 đến 2,5 đương lượng, ví dụ với lượng 2 đương lượng, tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 4, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Trong Sơ đồ phản ứng 3, hợp chất có công thức 6 có thể được tổng hợp mà không sử dụng chất phản ứng Grignard. Do đó, so với công nghệ hiện nay, thời gian và chi phí cần để điều chế chất phản ứng Grignard có thể được giảm, và sự tạo thành các chất liên quan có gốc là benzen halogenua trong quy trình tổng hợp chất phản ứng Grignard có thể về cơ bản được ngăn chặn.

Tổng hợp hợp chất có công thức 7

[Sơ đồ phản ứng 4]



Công thức 6

Công thức 7

Hợp chất có công thức 7 thu được bằng cách khử oxy của hợp chất có công thức 6. Ở đây, triethylsilan, triisopropylsilan, t-butyl dimethylsilan, natri bohydrua, hoặc chất tương tự có thể được dùng làm chất khử, và bo triflorua dietyl ete, trimethylsilyl triflometansulfonat, nhôm clorit, axit trifloaxetic, axit triflometansulfonic,

hoặc chất tương tự có thể được dùng làm axit. Chất khử có thể được sử dụng với lượng từ 2 đến 5 đương lượng, tốt hơn nữa là với lượng khoảng 3 đương lượng, và axit có thể được sử dụng với lượng từ 1,5 đến 3 đương lượng, tốt hơn nữa là với lượng khoảng 2 đương lượng. Trong trường hợp này, phản ứng có thể được thực hiện trong từ 2 đến 5 giờ ở nhiệt độ từ 0°C đến 250°C. Ngoài ra, làm dung môi phản ứng, dung môi đơn lẻ như diclometan, 1,2-dicloetan, hoặc axetonitril, hoặc dung môi hỗn hợp như diclometan/axetonitril (1:1) hoặc 1,2-dicloetan/axetonitril (1:1), có thể được sử dụng.

Ví dụ, hợp chất có công thức 7 có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 6 (1,0 đương lượng) phản ứng ở điều kiện axetonitril, diclometan (1:1, 20 thể tích/khối lượng), bo triflorua eteat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) (2,5 đương lượng), trietylsilan (Et_3SiH) (3 đương lượng), và 25°C.

Quy trình khử oxy của hợp chất có công thức 6 không đòi hỏi bước xử lý lại thông thường đối với các sản phẩm phản ứng gồm các chất liên quan do các chất liên quan hiếm khi được tạo ra so với quy trình loại bỏ nhóm hydroxyl hiện nay (bước loại bỏ nhóm hydroxyl ra khỏi hợp chất có công thức 6a để thu được hợp chất có công thức 6 trong Đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số công bố 2017-0142904).

Như được mô tả ở trên, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 7 theo sáng chế có thể làm giảm các quy trình tổng hợp, so với phương pháp hiện nay, và có thể giải quyết các vấn đề về việc cần đến quy trình bổ sung do tổng hợp chất phản ứng Grignard và cần đến sự quản lý các chất liên quan. Ngoài ra, vì quy trình khử oxy theo Sơ đồ phản ứng 4 có thể giảm thiểu sự tạo thành chất liên quan, việc xử lý lại các sản phẩm phản ứng là không cần thiết, nhờ đó đơn giản hóa quy trình.

Hợp chất có công thức 7 được tổng hợp như được mô tả ở trên có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức 1.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1a, phương pháp này bao gồm các bước:

chuyển hóa hợp chất có công thức 2 dưới đây thành hợp chất có công thức 3 dưới đây,

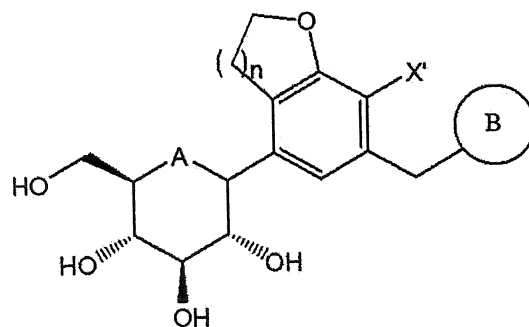
cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 4 dưới đây,

cho hợp chất có công thức 4 phản ứng với hợp chất có công thức 5 dưới đây để thu được hợp chất có công thức 6 dưới đây,

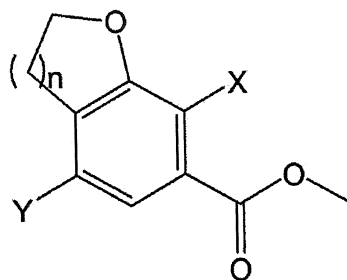
khử oxy của hợp chất có công thức 6 để thu được hợp chất có công thức 7 dưới đây, và

cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử sản phẩm:

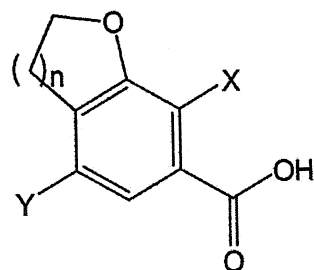
[Công thức 1a]



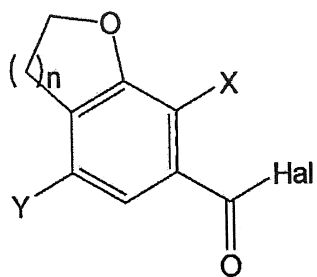
[Công thức 2]



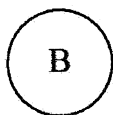
[Công thức 3]



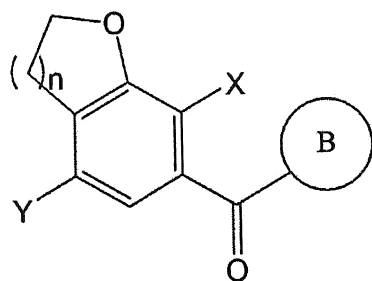
[Công thức 4]



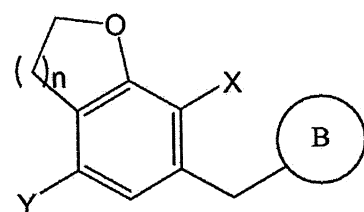
[Công thức 5]



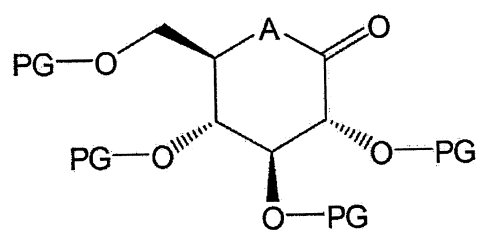
[Công thức 6]



[Công thức 7]



[Công thức 8]



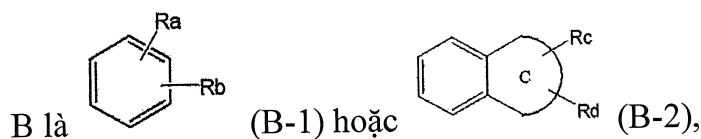
trong đó A là oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S);

PG là nhóm bảo vệ;

X' là halogen hoặc C1-7alkyl;

n là 1 hoặc 2;

mỗi X, Y và Hal độc lập là halogen; và



trong đó mỗi Ra, Rb, Rc, và Rd độc lập là hydro, halogen, hydroxy, mercapto, xyano, nitro, amino, carboxy, oxo, C1-7alkyl, C1-7alkylthio, C2-7alkenyl, C2-7alkynyl, C1-7alkoxy, C1-7alkoxy-C1-7alkyl, C2-7alkenyl-C1-7alkoxy, C2-7alkynyl-C1-7alkoxy, C3-10xycloalkyl, C3-7xycloalkylthio, C5-10xycloalkenyl, C3-10xycloalkoxy, C3-10xycloalkoxy-C1-7alkoxy, phenyl-C1-7alkyl, C1-7alkylthio-phenyl, phenyl-C1-7alkoxy, mono- hoặc di-C1-7alkylamino, mono- hoặc di-C1-7alkylamino-C1-7alkyl, C1-7alkanoyl, C1-7alkanoylamino, C1-7alkylcarbonyl, C1-7alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- hoặc di-C1-7alkylcarbamoyl, C1-7alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, C1-7alkylsulfinyl, C6-14arylsulfanyl, C6-14arylsulfonyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, heteroxycloalkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C1-7alkyl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C1-7alkoxy 5-10 cạnh;

Vòng C là C3-10xycloalkyl, C5-10xycloalkenyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 5-10 cạnh;

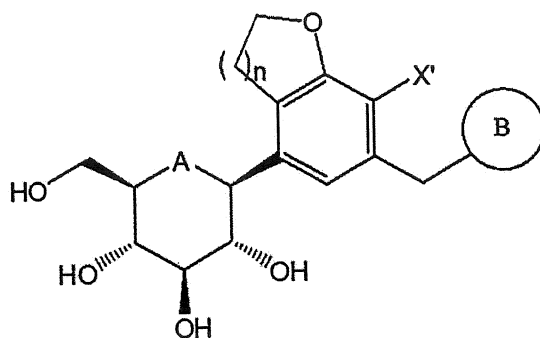
mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, và C2-7alkynyl;

mỗi xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-4alkyl, và C1-4alkoxy; và

mỗi heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức 1a có thể có cấu trúc ba chiều có công thức 1ab dưới đây:

[Công thức 1ab]



trong đó A, B, n và X' là giống như được xác định ở trên.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 từ hợp chất có công thức 7 được mô tả chi tiết trong Đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số công bố 2017-0142904.

Sau đây, quy trình điều chế hợp chất có công thức 1a và hợp chất có công thức 1b từ hợp chất có công thức 7 được mô tả.

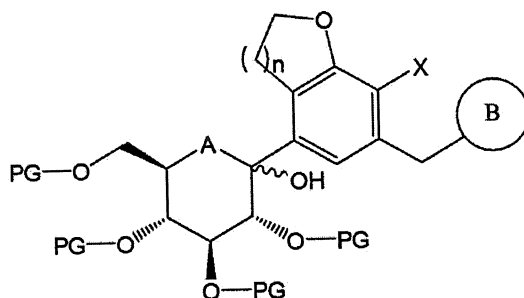
Tổng hợp hợp chất có công thức 1a

Sau khi cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8, hợp chất có công thức 1a có thể được điều chế thông qua quy trình loại bỏ nhóm bảo vệ và quy trình khử.

Phản ứng giữa hợp chất có công thức 7 và hợp chất có công thức 8 có thể được thực hiện khi có mặt n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, i-propyl magie clorua (i-PrMgCl), và chất tương tự.

Hợp chất có công thức 9a dưới đây có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8:

[Công thức 9a]



trong đó A là oxy hoặc lưu huỳnh; n là 1 hoặc 2; X là halogen; PG là nhóm bảo vệ; và B là giống như được xác định trong Công thức 1.

Nhóm bảo vệ có thể là, ví dụ, nhóm trimetylsilyl (TMS), nhóm benzyl, hoặc

nhóm axetyl.

Tiếp theo, hợp chất có công thức 1a có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 9a.

Ví dụ, khi nhóm bảo vệ là nhóm trimetylsilyl (TMS), axit metansulfonic ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) hoặc trimetylsilyl triflometansulfonat (TMSOTf) được bổ sung vào hợp chất có công thức 7a để thực hiện việc loại bỏ nhóm bảo vệ, nhờ đó thu được hợp chất có công thức 1a.

Ngoài ra, bước khử có thể được thực hiện thêm sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ, nhờ đó thu được hợp chất có công thức 1a. Ở đây, dạng kết hợp của diclometan (CH_2Cl_2) và axetonitril (CH_3CN) được ưu tiên dùng làm dung môi.

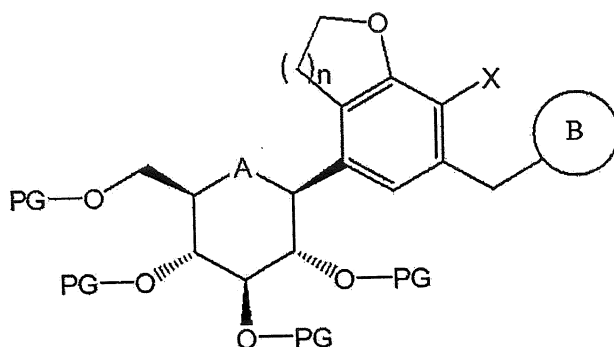
Hợp chất có công thức 1a thu được thông qua các bước trên có thể là hợp chất trong đó vị trí liên kết giữa hợp chất có công thức 8 và hợp chất có công thức 7 (vị trí Y) có thể là dạng α hoặc dạng β .

Do đó, bước tách bổ sung có thể được thực hiện để thu được dạng α hoặc β mong muốn. Tức là, sau khi hoặc trong khi loại bỏ nhóm bảo vệ và khử, quy trình tách chỉ hợp chất trong đó vị trí liên kết giữa hợp chất có công thức 8 và hợp chất có công thức 7 (vị trí Y) là dạng β có thể được thực hiện bổ sung.

Ví dụ, hợp chất trong đó vị trí liên kết của hợp chất có công thức 8 và hợp chất có công thức 7 (vị trí Y) là dạng β có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất thu được do bước loại bỏ nhóm bảo vệ và khử, và sau đó tách chất kết tủa tạo ra bằng cách gia nhiệt rượu, etyl axetat, hoặc diclometan, và sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ của chất kết tủa.

Cụ thể, hợp chất có công thức 9e có dạng β có thể chỉ thu được bằng cách bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất thu được từ bước loại bỏ nhóm bảo vệ và khử bằng nhóm axetyl, v.v., và sau đó gia nhiệt và khuấy hợp chất thu được trong dung môi rượu C1-6 (metanol, etanol hoặc isopropanol, v.v.) để tách chất kết tủa:

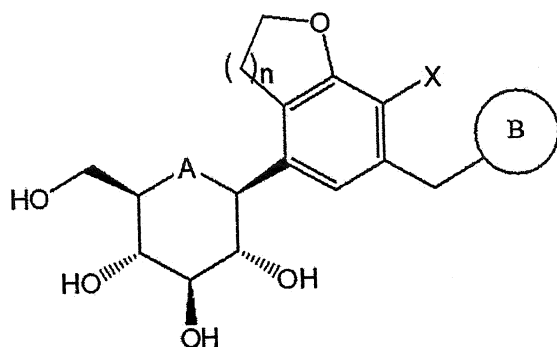
[Công thức 9e]



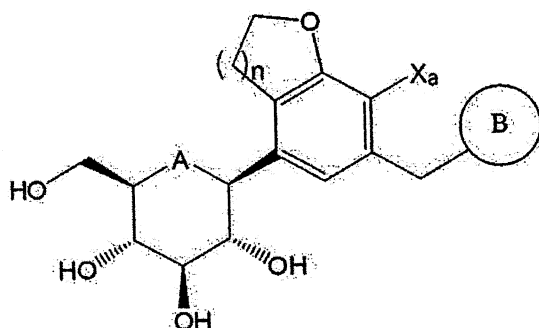
trong đó A là oxy hoặc lưu huỳnh; n là 1 hoặc 2; X là halogen; PG là nhóm bảo vệ; và B là giống như được xác định trong Công thức 1.

Tiếp theo, hợp chất có công thức 9e được loại bỏ nhóm bảo vệ, nhờ đó cuối cùng thu được hợp chất có công thức 9f (dạng β). Tiếp theo, hợp chất có công thức 9g dưới đây có thể thu được bằng cách thực hiện chọn lọc phản ứng alkyl hóa.

[Công thức 9f]



[Công thức 9g]



trong đó A, B, n và X' là giống như được xác định trong Công thức 1, và Xa là C1-7alkyl.

Theo một phương án của sáng chế, bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng

với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất này có thể bao gồm:

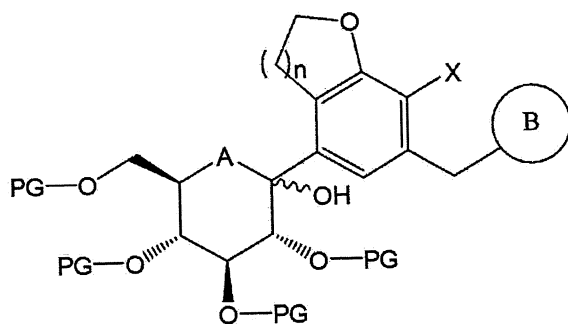
bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 khi có mặt n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, hoặc i-propyl magie clorua để thu được hợp chất có công thức 9a dưới đây;

bước loại bỏ nhóm bảo vệ và metyl hóa hợp chất có công thức 9a trong điều kiện axit khi có mặt metanol để thu được hợp chất có công thức 9b dưới đây;

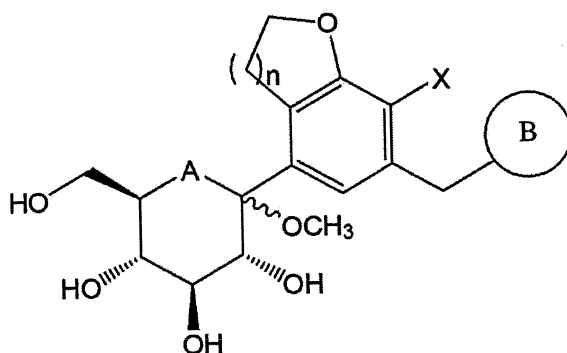
bước khử hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9c dưới đây; và

bước đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9c và tái kết tinh hợp chất này, và sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất này để thu được hợp chất có công thức 9f dưới đây (ví dụ, bước đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9c, và sau đó tách chất kết tủa tạo ra bằng cách gia nhiệt hợp chất trong rượu, etyl axetat, hoặc diclometan, và sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ của chất kết tủa để thu được hợp chất có công thức 9f dưới đây):

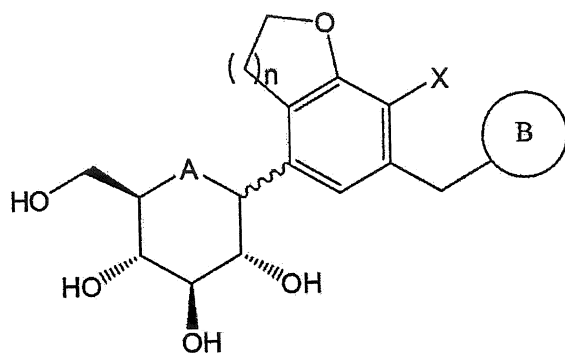
[Công thức 9a]



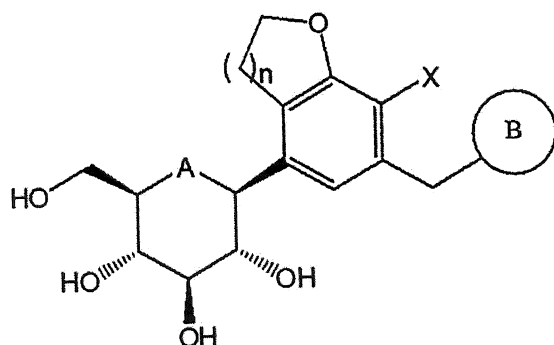
[Công thức 9b]



[Công thức 9c]



[Công thức 9f]



trong đó PG là nhóm bảo vệ; và A, B, n và X là giống như được xác định trong Công thức 1a.

Ví dụ, bước kết tinh lại có thể được thực hiện sử dụng dung môi được chọn từ nhóm gồm rượu (ví dụ, rượu C1-6), etyl axetat, và diclometan.

Sau phản ứng giữa hợp chất có công thức 7 và hợp chất có công thức 8, ưu tiên thực hiện thêm bước làm bay hơi, chiết, sấy khô, lọc, v.v. để thu được hợp chất có công thức 9a, và sau đó sử dụng hợp chất này trong bước tiếp theo.

Ví dụ về axit có thể dùng cho quy trình thu nhận hợp chất có công thức 9b từ hợp chất có công thức 9a bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit p-toluensulfonic, khí hydro clorua, và chất tương tự.

Theo một phương án khác của sáng chế, bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất này có thể bao gồm:

bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 khi có mặt n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, hoặc i-propyl magie clorua và, không cần bước tinh sạch riêng rẽ, loại bỏ nhóm bảo vệ và metyl hóa hợp chất trong điều kiện axit

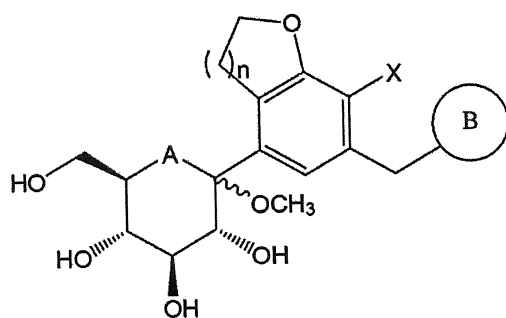
khi có mặt metanol để thu được hợp chất có công thức 9b dưới đây;

bước khử hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9c dưới đây;

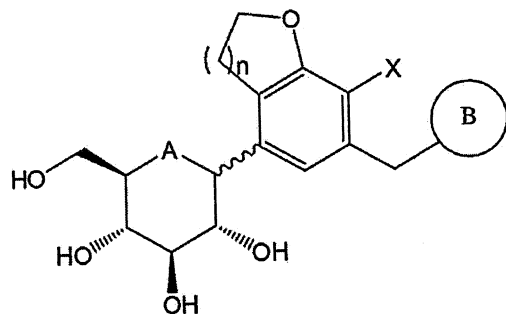
bước đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9c và tái kết tinh hợp chất để tách hợp chất có công thức 9e; và

bước loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 9e để thu được hợp chất có công thức 9f dưới đây:

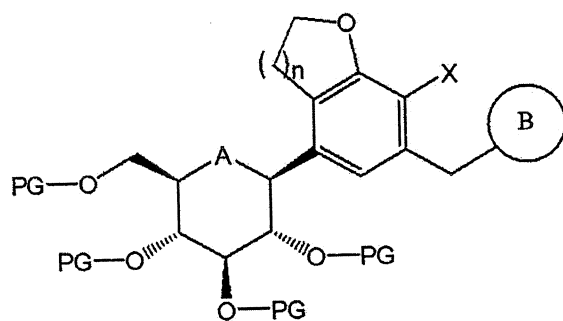
[Công thức 9b]



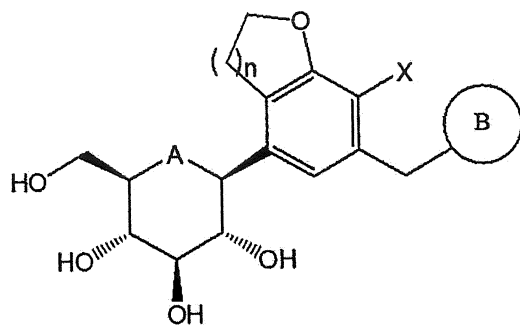
[Công thức 9c]



[Công thức 9e]



[Công thức 9f]



trong đó PG là nhóm bảo vệ; và A, B, n và X là giống như được xác định trong Công thức 1a.

Ví dụ, bước kết tinh lại có thể được thực hiện sử dụng dung môi được chọn từ nhóm gồm rượu (ví dụ, rượu C1-6), etyl axetat, và diclometan.

Trong bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8, phản ứng liên kết được thực hiện trước tiên. Ở đây, tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 7, hợp chất có công thức 8 và chất phản ứng (tức là, n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, hoặc i-propyl magie clorua) có thể được sử dụng lần lượt với lượng từ 1,5 đến 2,5 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 1,7 đến 2,3 đương lượng, đặc biệt là khoảng 2,0 đương lượng. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ -80°C đến -10°C , tốt hơn nữa là từ -70°C đến -60°C , trong từ 1 đến 12 giờ, hoặc từ 1 đến 3 giờ. Ngoài ra, dung môi đơn lẻ như tetrahydrofuran hoặc ete, dung môi hỗn hợp tetrahydrofuran/toluen (1:1), hoặc tương tự có thể được dùng làm dung môi phản ứng.

Ngoài ra, sau phản ứng liên kết, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ và metyl hóa được thực hiện trong điều kiện axit. Ở đây, ví dụ về axit có thể sử dụng bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit p-toluensulfonic, khí hydro clorua, v.v. và axit có thể được sử dụng với lượng từ 2 đến 5 đương lượng, tốt hơn nữa là 3 đương lượng, tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C , tốt hơn nữa là từ 20 đến 30°C , trong từ 6 đến 24 giờ, hoặc từ 6 đến 12 giờ. Ngoài ra, metanol hoặc chất tương tự có thể được dùng làm dung môi phản ứng.

Tiếp theo, trong bước khử hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9c, phản ứng khử có thể được thực hiện sử dụng chất khử và axit. Trietylsilan, triisopropylsilan, t-butyldimetylsilan, natri borohydrua, hoặc chất tương tự có thể được dùng làm chất khử, và bo triflorua dietylete, trimetylsilyltriflometansulfonat, nhôm

clorit, axit trifloaxetic, axit triflometansulfonic, hoặc chất tương tự có thể được dùng làm axit. Chất khử có thể được sử dụng với lượng từ 2 đến 5 đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 3 đương lượng, và axit có thể được sử dụng với lượng từ 1,5 đến 3 đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 2 đương lượng. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ -50°C đến 0°C , tốt hơn nữa là từ -20°C đến -10°C , trong từ 2 đến 12 giờ, hoặc từ 2 đến 5 giờ. Ngoài ra, làm dung môi phản ứng, dung môi đơn lẻ như diclometan, 1,2-dicloetan, axetonitril, hoặc dung môi hỗn hợp như diclometan/axetonitril (1:1), 1,2-dicloetan/axetonitril (1:1), có thể được sử dụng.

Tiếp theo, bước đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9c để tách chỉ hợp chất (dạng β) có công thức 9e và loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thực hiện. Lúc này, phản ứng sử dụng chất axetyl hóa và bazơ có thể được thực hiện. Ví dụ về chất axetyl hóa bao gồm axetyl clorua, axetyl bromua, axetic anhydrit, và chất tương tự, và ví dụ về bazơ bao gồm natri hydroxit, natri cacbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, 4-dimetylaminopyridin, và chất tương tự. Chất axetyl hóa có thể được sử dụng với lượng từ 4 đến 12 đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 8 đương lượng, và bazơ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến 4 đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,5 đương lượng. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50°C , tốt hơn nữa là từ 20 đến 30°C , trong từ 1 đến 12 giờ, hoặc từ 1 đến 3 giờ. Ngoài ra, axeton, etyl axetat, tetrahydrofuran, dimetylformamit, dimetylaxetamit, diclometan, 1,2-dicloetan, cloroform, hoặc chất tương tự có thể được dùng làm dung môi phản ứng. Tiếp theo, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ được thực hiện. Ở đây, chất phản ứng như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri metoxit, hoặc natri etoxit có thể được sử dụng với lượng từ 2 đến 12 đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 5 đương lượng. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50°C , tốt hơn nữa là ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C , trong từ 1 đến 12 giờ, hoặc từ 1 đến 3 giờ. Metanol/nước (1:1 đến 3:1), diclometan/metanol (1:1 đến 1:2), diclometan/etanol (1:1 đến 1:2), tetrahydrofuran/metanol (1:1 đến 1:2), tetrahydrofuran/etanol (1:1 đến 1:2), tetrahydrofuran/metanol/nước (1:1:3 đến 2:1:3), tetrahydrofuran/etanol/nước (1:1:3 đến 2:1:3), hoặc tương tự có thể được dùng làm dung môi phản ứng.

Theo phương án khác, bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất có thể bao gồm:

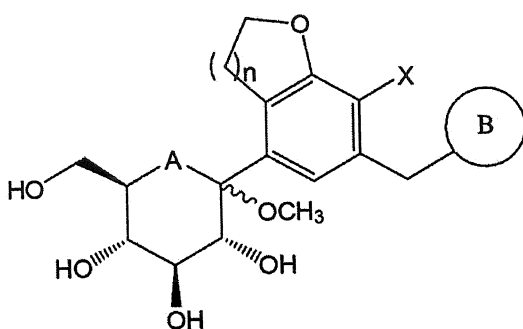
bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 khi có mặt n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, hoặc i-propyl magie clorua và loại bỏ nhóm bảo vệ và metyl hóa hợp chất trong điều kiện axit khi có mặt metanol mà không cần bước tinh sạch riêng rẽ để thu được hợp chất có công thức 9b dưới đây;

bước đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9d dưới đây;

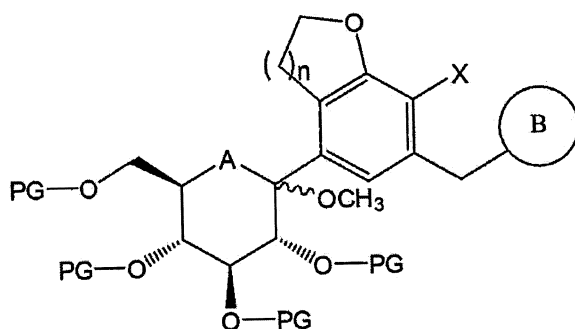
bước khử hợp chất có công thức 9d và tái kết tinh hợp chất để tách hợp chất có công thức 9e dưới đây; và

bước loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 9e để thu được hợp chất có công thức 9f dưới đây:

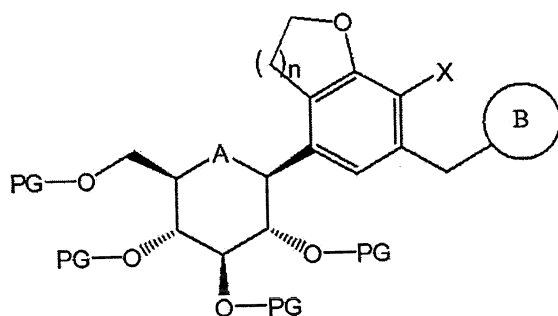
[Công thức 9b]



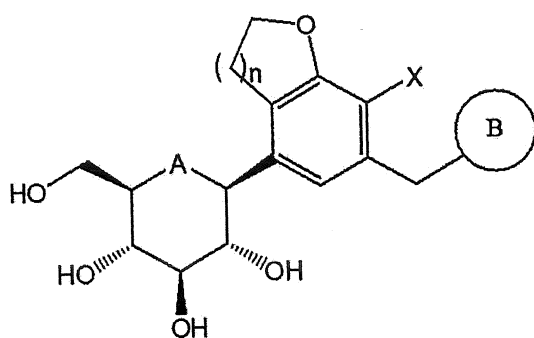
[Công thức 9d]



[Công thức 9e]



[Công thức 9f]



trong đó PG là nhóm bảo vệ; và A, B, n và X là giống như được xác định trong Công thức 1a.

Ví dụ, bước kết tinh lại có thể được thực hiện sử dụng dung môi được chọn từ nhóm gồm rượu (ví dụ, rượu C1-6), etyl axetat, và diclometan.

Trong bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 để thu được hợp chất có công thức 9b, phản ứng liên kết, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ, và phản ứng metyl hóa được thực hiện. Ở các phản ứng này, các điều kiện như tỷ lệ đương lượng, nhiệt độ phản ứng, dung môi ưu tiên, và điều kiện tương tự là giống như các điều kiện được lấy ví dụ trong phương án nêu trên.

Trong bước đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9d, nhóm bảo vệ được đưa vào hợp chất có công thức 9b. Ở đây, phản ứng sử dụng chất axetyl hóa và bazơ có thể được thực hiện, và các điều kiện như loại chất axetyl hóa, loại bazơ, tỷ lệ đương lượng, nhiệt độ phản ứng, dung môi ưu tiên, và điều kiện tương tự là giống như các điều kiện được lấy ví dụ trong phương án nêu trên.

Trong bước khử hợp chất có công thức 9d và tái kết tinh hợp chất để tách chỉ hợp chất (dạng β) có công thức 9e, và bước loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 9e để thu được hợp chất có công thức 9f, phản ứng khử được thực hiện trước tiên. Ở đây, chất khử và axit có thể được sử dụng, và các điều kiện như loại chất khử, loại axit, tỷ lệ đương lượng, nhiệt độ phản ứng, dung môi ưu tiên, và điều kiện tương tự là giống như các điều kiện được lấy ví dụ trong phương án nêu trên.

Sau phản ứng khử, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ được thực hiện. Ở đây, các điều kiện như loại chất phản ứng, tỷ lệ đương lượng, nhiệt độ phản ứng, dung môi ưu tiên, và điều kiện tương tự là giống như các điều kiện được lấy ví dụ trong phương án

nêu trên.

Như được thể hiện trong các phương án ưu tiên, bước thu nhận hợp chất có công thức 9b có thể được thực hiện trong hai bước, hoặc trong một bước phản ứng in-situ mà có khả năng cải thiện thêm hiệu suất cuối. Ngoài ra, khi một bước phản ứng in-situ được thực hiện, phần cặn cô đặc thô chứa hợp chất có công thức 9b có thể thu được, hoặc hợp chất có công thức 9b có thể thu được ở dạng rắn thông qua việc kết tinh và có thể được sử dụng trong bước tiếp theo. Trong trường hợp sau, có thể dễ dàng cải thiện chất lượng và kiểm soát hàm lượng ẩm hơn thông qua việc loại bỏ các sản phẩm phụ của phản ứng.

Ngoài ra, sau khi tổng hợp hợp chất có công thức 9b, hợp chất được tổng hợp có thể được sử dụng trong bước tiếp theo sau khi được đưa qua quy trình tinh sạch. Ví dụ, (i), sau khi tổng hợp hợp chất có công thức 9b, hợp chất được tổng hợp có thể được trộn với dung môi hữu cơ như toluen để tạo ra hỗn hợp đẳng phí, và sau đó quy trình cô đặc có thể được lặp lại để loại bỏ lượng ẩm dư, nhờ đó sử dụng phần cặn thu được trong bước tiếp theo, hoặc (ii) sau khi tổng hợp hợp chất có công thức 9b, bước kết tinh có thể được thực hiện, và lượng ẩm dư có thể được loại bỏ thông qua việc sấy chân không để thu được chất rắn mà được sử dụng trong bước tiếp theo.

Sáng chế còn có thể bao gồm bước phản ứng alkyl hóa, sau bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất này.

Do đó, trong Công thức 1, X' có thể là C1-7alkyl.

Ví dụ, hợp chất có công thức 7 có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức 8, và sản phẩm tạo ra sau bước loại bỏ nhóm bảo vệ và bước khử có thể được cho phản ứng với axit metylboronic, nhờ đó thu được hợp chất có công thức 1 (hợp chất có công thức 1a) trong đó X' là metyl.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1a theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng kết tinh, dạng vô định hình, hoặc dạng kết hợp của chúng, nhưng dạng kết tinh được ưu tiên ở chỗ nó có các tính chất lý hóa cho phép dễ dàng tạo chế phẩm do độ ổn định tuyệt vời và không hút ẩm.

Do đó, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1a theo sáng chế có thể bao gồm, sau bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và

loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất này, bước thực hiện kết tinh sử dụng các dung môi khác nhau để tạo ra các dạng kết tinh khác nhau. Đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số công bố 2017-0142904 bộc lộ chi tiết các loại hợp chất kết tinh khác nhau và phương pháp tạo ra các hợp chất này.

Theo một phương án, dung môi được sử dụng trong bước kết tinh có thể được chọn từ nhóm gồm toluen; ethyl axetat; diclometan; axeton; axetonitril; 2-propanol, tetrahydrofuran; n-hexan; và hỗn hợp của chúng (ví dụ, hỗn hợp của tetrahydrofuran và diclometan, và hỗn hợp của tetrahydrofuran và n-hexan).

Theo phương án khác, dung môi được sử dụng trong bước kết tinh có thể được chọn từ hỗn hợp của metanol và nước cất; hỗn hợp của metanol và n-hexan; và hỗn hợp của metanol, diclometan và n-hexan.

Vẫn theo phương án khác, dung môi được sử dụng trong bước kết tinh có thể được chọn từ hỗn hợp của etanol, nước cất và n-hexan; và hỗn hợp của tetrahydrofuran và toluen.

Vẫn theo phương án khác, dung môi được sử dụng trong bước kết tinh có thể là hỗn hợp của etanol và n-hexan.

Theo phương án ưu tiên, dung môi được sử dụng trong bước kết tinh có thể được chọn từ nhóm gồm hỗn hợp của toluen, ethyl axetat, diclometan, tetrahydrofuran, và diclometan, và hỗn hợp của tetrahydrofuran và n-hexan.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1b (trong Công thức 1, R=C1-7alkylthio, A=oxy) dưới đây, phương pháp này bao gồm các bước:

chuyển hóa hợp chất có công thức 2 dưới đây thành hợp chất có công thức 3 dưới đây,

cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 4 dưới đây,

cho hợp chất có công thức 4 phản ứng với hợp chất có công thức 5 để thu được hợp chất có công thức 6 dưới đây,

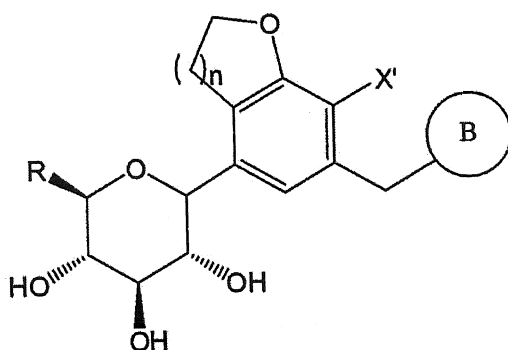
khử oxy của hợp chất có công thức 6 để thu được hợp chất có công thức 7 dưới đây,

cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 9 dưới đây, và sau đó khử hợp chất để thu được hợp chất có công thức 10 dưới đây,

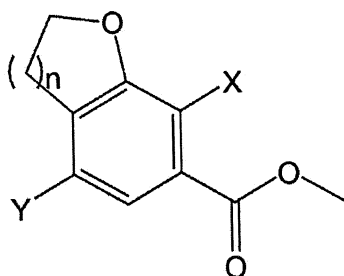
tạo vòng furanose của hợp chất có công thức 10 thành vòng pyranose ở điều kiện axit, và sau đó đưa nhóm bảo vệ vào đó để thu được hợp chất có công thức 11 dưới đây, và

xử lý hợp chất có công thức 11 với thioure và cho hợp chất phản ứng với C1-7alkyl halogenua, sau đó khử hợp chất:

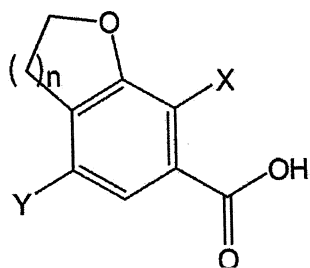
[Công thức 1b]



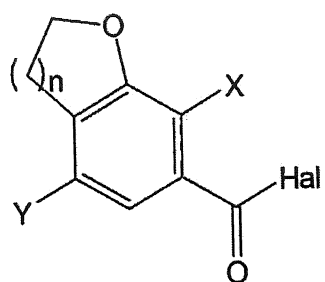
[Công thức 2]



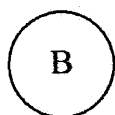
[Công thức 3]



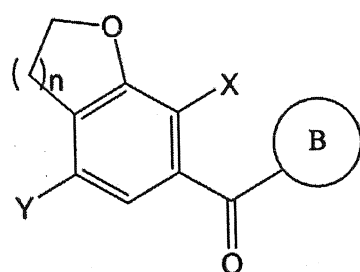
[Công thức 4]



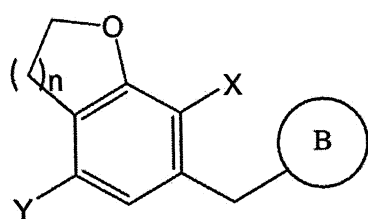
[Công thức 5]



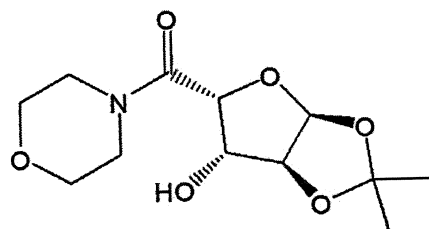
[Công thức 6]



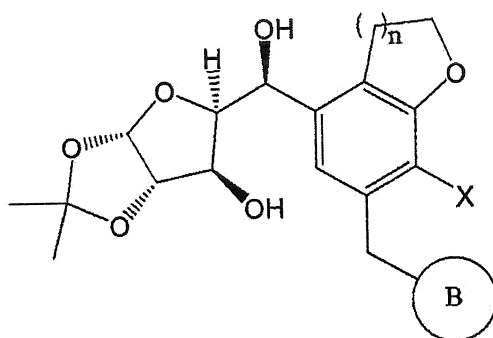
[Công thức 7]



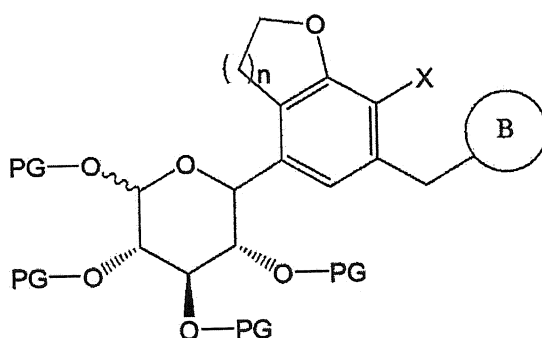
[Công thức 9]



[Công thức 10]



[Công thức 11]



trong đó A là oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S);

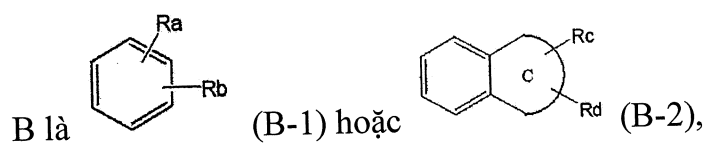
R là C1-7alkylthio;

PG là nhóm bảo vệ,

X' là halogen hoặc C1-7alkyl;

n là 1 hoặc 2;

mỗi X, Y và Hal độc lập là halogen; và



trong đó mỗi Ra, Rb, Rc, và Rd độc lập là hydro, halogen, hydroxy, mercapto, xyano, nitro, amino, carboxy, oxo, C1-7alkyl, C1-7alkylthio, C2-7alkenyl, C2-7alkynyl, C1-7alkoxy, C1-7alkoxy-C1-7alkyl, C2-7alkenyl-C1-7alkyloxy, C2-7alkynyl-C1-7alkyloxy, C3-10xycloalkyl, C3-7xycloalkylthio, C5-10xycloalkenyl, C3-10xycloalkyloxy, C3-10xycloalkyloxy-C1-7alkoxy, phenyl-C1-7alkyl, C1-7alkylthio-phenyl, phenyl-C1-7alkoxy, mono- hoặc di-C1-7alkylamino, mono- hoặc di-C1-7alkylamino-C1-7alkyl, C1-7alkanoyl, C1-7alkanoylamino, C1-7alkylcacbonyl, C1-7alkoxycacbonyl, carbamoyl, mono- hoặc di-C1-7alkylcarbamoyl, C1-

7alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, C1-7alkylsulfinyl, C6-14arylsulfanyl, C6-14arylsulfonyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, heteroxycloalkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C1-7alkyl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C1-7alkoxy 5-10 cạnh;

Vòng C là C3-10xycloalkyl, C5-10xycloalkenyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 5-10 cạnh;

mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, và C2-7alkynyl;

mỗi xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-4alkyl, và C1-4alkoxy; và

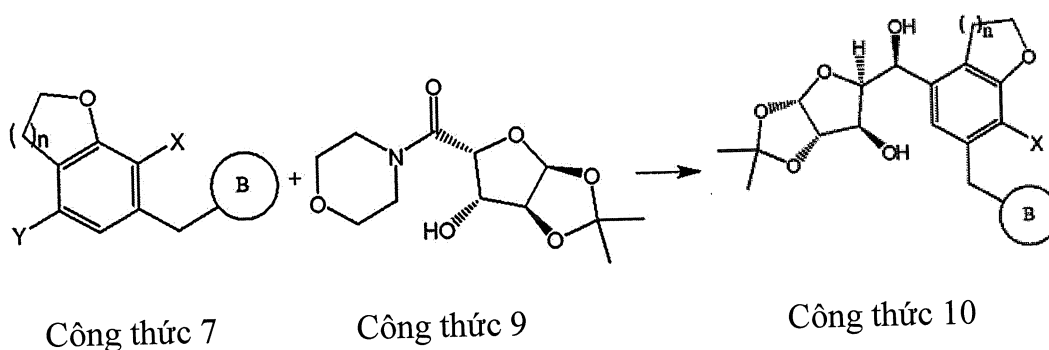
mỗi heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O.

Theo phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1b, bước điều chế hợp chất có công thức 7 từ hợp chất có công thức 2 có thể được thực hiện theo cách giống như trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1a.

Sau đây, quy trình thu nhận hợp chất có công thức 1b từ hợp chất có công thức 7 được mô tả:

Điều chế hợp chất có công thức 10

[Sơ đồ phản ứng 5]



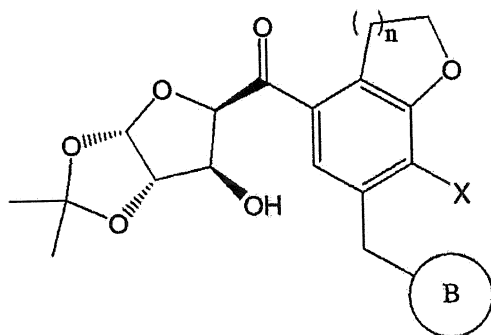
Hợp chất có công thức 10 thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 9 và khử hợp chất này.

Hợp chất có công thức 9 có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được bộc lộ trong WO 2009/014970.

Cụ thể, hợp chất có công thức 9 có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong WO 2009/014970 bắt đầu từ L-xyloza.

Theo một phương án, hợp chất có công thức 10a dưới đây có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 9:

[Công thức 10a]

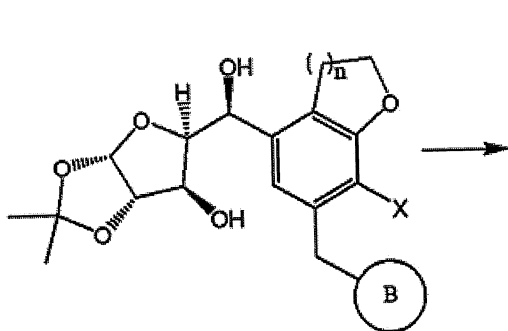


trong đó B, n và X là giống như được xác định trong Công thức 1.

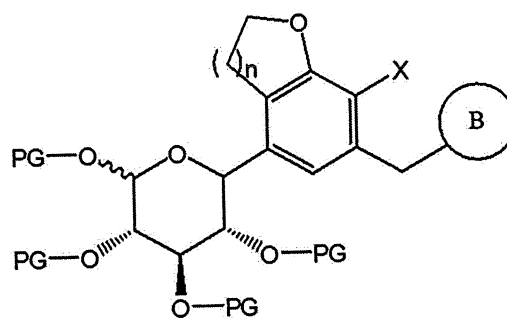
Tiếp theo, hợp chất có công thức 10 có thể thu được bằng cách khử hợp chất có công thức 10a.

Điều chế hợp chất có công thức 11

[Sơ đồ phản ứng 6]



Công thức 10



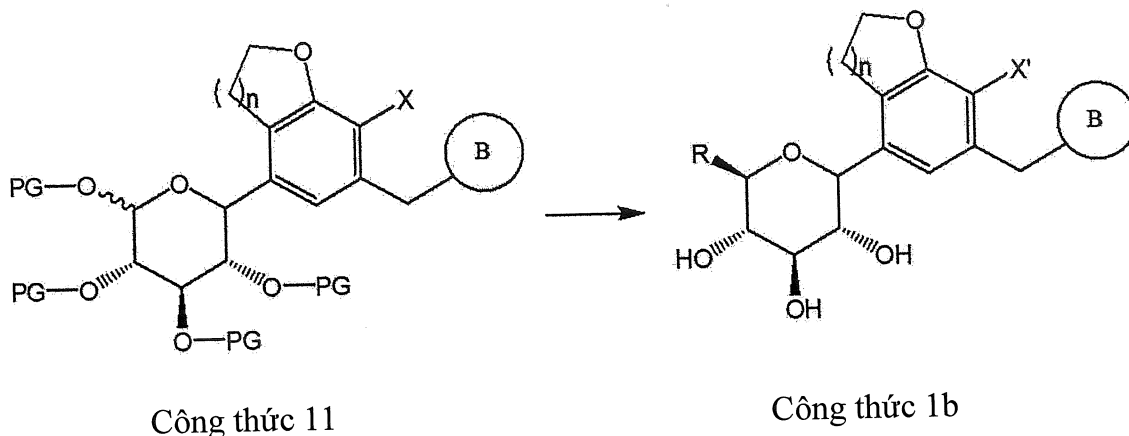
Công thức 11

Hợp chất có công thức 11 thu được bằng cách chuyển vòng furanose của hợp chất có công thức 10 thành vòng pyranose ở điều kiện axit, và sau đó đưa nhóm bảo vệ vào. Bằng bước này, vòng pyranose cấu thành nhóm glucoza có thể được hoàn tất.

Nhóm bảo vệ có thể là, ví dụ, nhóm axetyl.

Điều chế hợp chất có công thức 12

[Sơ đồ phản ứng 7]



Hợp chất có công thức 11 được xử lý với thioure và được cho phản ứng với C1-7alkyl halogenua, sau đó được khử.

Bằng bước này, nhóm alkylthio có thể được đưa vào sản phẩm cuối (hợp chất có công thức 1b). C1-7alkyl halogenua có thể là, ví dụ, C1-7alkyl iodua.

Ngoài ra, sau bước này, phản ứng alkyl hóa có thể được bao gồm thêm. Kết quả là, hợp chất có công thức 1b, trong đó X' là C1-7alkyl, có thể thu được.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, dạng kết tinh của hợp chất được điều chế theo phương pháp nêu trên được đề xuất.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 7 theo sáng chế có thể giải quyết các vấn đề của các quy trình tổng hợp hiện nay đòi hỏi các quy trình bổ sung, do sự tổng hợp chất phản ứng Grignard, và quản lý các chất liên quan. Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế có thể giảm thiểu sự tạo thành các chất liên quan, và do đó không đòi hỏi việc xử lý lại các sản phẩm phản ứng, nhờ đó có thể đơn giản hóa quy trình. Do đó, hiệu suất sản xuất dẫn xuất diphenylmetan có thể được tối đa hóa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

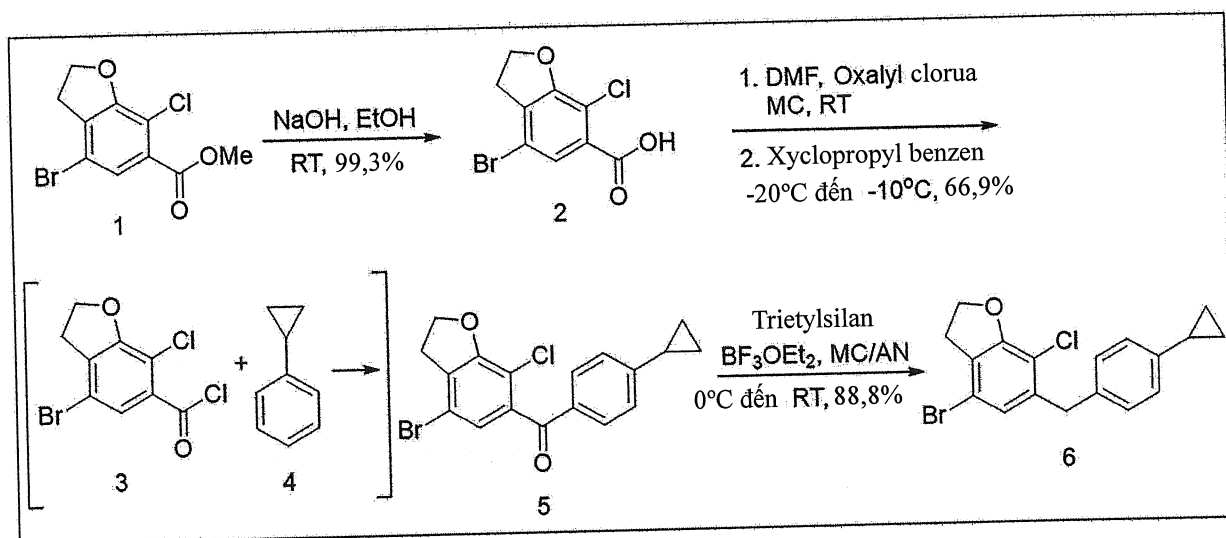
Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với sự tham khảo các ví dụ dưới đây. Các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Định nghĩa cho các từ viết tắt được mô tả trong các ví dụ dưới đây là như sau.

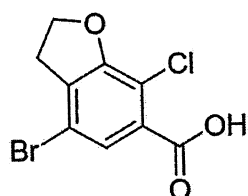
- DMF: N,N-dimetylformamit
- EtOH: Etanol

- Et₃SiH: Trietylsilan
- MC: Diclometan
- MC/AN: Diclometan và axetonitril
- NaOH: Natri hydroxit
- RT hoặc rt: Nhiệt độ phòng

[Sơ đồ phản ứng]



Bước 1: Axit 4-bromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic (Hợp chất 2)

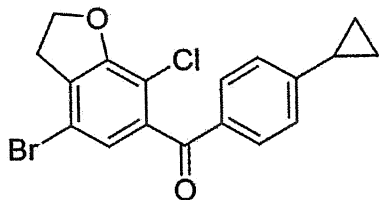


Cho natri hydroxit 4 N (51,4 mL, 205,8 mmol) vào hỗn hợp của metyl 4-bromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylat (Hợp chất 1) (20,0g, 68,6 mmol) trong ethanol (200 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau khi xác nhận hoàn tất phản ứng bằng TLC, HCl 1 N (môi trường axit, pH ~1,0) được thêm vào dung dịch đã phản ứng để kết thúc phản ứng, sau đó chiết EtOAc bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, nhờ đó thu được hợp chất nêu trong tiêu đề, Hợp chất 2 (18,3 g, 44,4mmol, 96,3%), ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1H), 4,76 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,35 (t, *J*

= 9,0 Hz, 2H); LC-MS: $[M+H]^+$ 277.

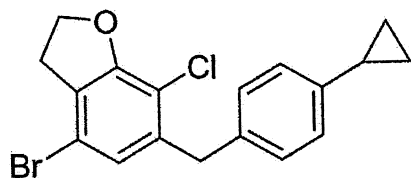
Bước 2. (4-bromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl) (4-xyclopropylphenyl)metanon
(Hợp chất 5)



Thêm DMF (0,01 mL, 0,13 mmol) vào dung dịch Hợp chất 2 (1,00 g, 3,60 mmol) trong diclometan (30 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ phòng, và sau đó thêm nhỏ giọt $(COCl)_2$ (0,34 mL, 3,96 mmol) vào đó. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó được làm lạnh đến $-15^\circ C$. Tiếp theo, thêm xyclopropyl benzen (Hợp chất 4) (0,91 mL, 7,20 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 5 phút, và sau đó thêm $AlCl_3$ (0,58 g, 4,32 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 60 phút. Sau khi xác nhận đã hoàn thành phản ứng bằng TLC, thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ vào phản ứng dung dịch để kết thúc phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được thông qua bước chiết được làm khô trên magie sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn sau khi cô đặc được tinh sạch bằng sắc ký silicagel, nhờ đó thu được hợp chất nêu trong tiêu đề, Hợp chất 5 (1,18 g, 86,7%), ở dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,78 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 2H), 0,82-0,81 (m, 2H); LC-MS: $[M+H]^+$ 377.

Bước 3. 4-bromo-7-clo-6-(4-xyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (Hợp chất 6)



Thêm lần lượt Et_3SiH (1,2 mL, 7,71 mmol) và $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,79 mL, 6,42 mmol) vào dung dịch (4-bromo-7-clo-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl) (4-xyclopropylphenyl)metanon (Hợp chất 5) (0,97 g, 2,57 mmol) trong hỗn hợp của diclometan (9,7 mL) và axetonitril (9,7 mL) ở $-15^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm

ở nhiệt độ phòng, và sau đó khuấy trong 4 giờ. Sau khi xác nhận đã hoàn thành phản ứng bằng TLC, dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 (40 mL) được thêm vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ thu được nhờ bước chiết được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Phần cặn sau khi được cô đặc được tinh sạch bằng sắc ký silicagel, nhờ đó thu được hợp chất nêu trong tiêu đề, Hợp chất 6 (0,84 g, 89,9%), ở dạng chất rắn màu ghi-trắng.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,07 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,70 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H); LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 7, phương pháp này bao gồm các bước:

chuyển hóa hợp chất có công thức 2 thành hợp chất có công thức 3,

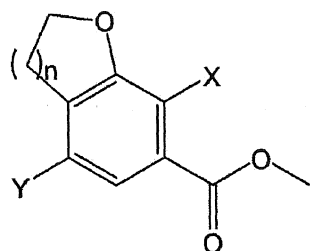
cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 4,

cho hợp chất có công thức 4 phản ứng với hợp chất có công thức 5 để thu được hợp chất có công thức 6, và

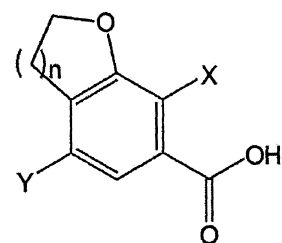
khử oxy hợp chất có công thức 6 để thu được hợp chất có công thức 7,

trong đó phản ứng giữa hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 5 được thực hiện ở nhiệt độ từ -20°C đến -10°C :

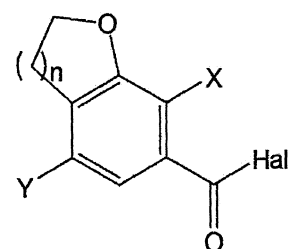
[Công thức 2]



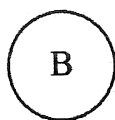
[Công thức 3]



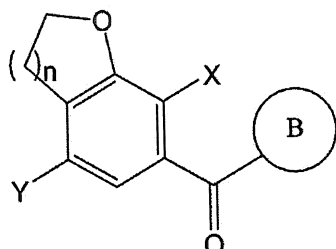
[Công thức 4]



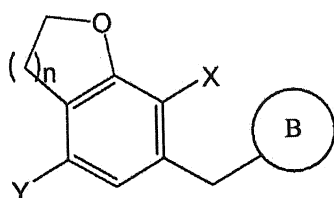
[Công thức 5]



[Công thức 6]

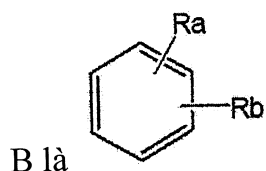


[Công thức 7]



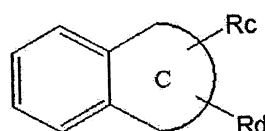
trong đó n là 1 hoặc 2,

mỗi X, Y và Hal độc lập là halogen, và



B là

(B-1) hoặc



(B-2),

trong đó mỗi Ra, Rb, Rc, và Rd độc lập là hydro, halogen, hydroxy, mercapto, xyano, nitro, amino, carboxy, oxo, C1-7alkyl, C1-7alkylthio, C2-7alkenyl, C2-7alkynyl, C1-7alkoxy, C1-7alkoxy-C1-7alkyl, C2-7alkenyl-C1-7alkyloxy, C2-7alkynyl-C1-7alkyloxy, C3-10xycloalkyl, C3-7xycloalkylthio, C5-10xycloalkenyl, C3-10xycloalkyloxy, C3-10xycloalkyloxy-C1-7alkoxy, phenyl-C1-7alkyl, C1-7alkylthiophenyl, phenyl-C1-7alkoxy, mono- hoặc di-C1-7alkylamino, mono- hoặc di-C1-7alkylamino-C1-7alkyl, C1-7alkanoyl, C1-7alkanoylamino, C1-7alkylcarbonyl, C1-7alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- hoặc di-C1-7alkylcarbamoyl, C1-7alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, C1-7alkylsulfinyl, C6-14arylsulfanyl, C6-14arylsulfonyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, heteroxycloalkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C1-7alkyl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C1-7alkoxy 5-10 cạnh;

vòng C là C3-10xycloalkyl, C5-10xycloalkenyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 5-10 cạnh;

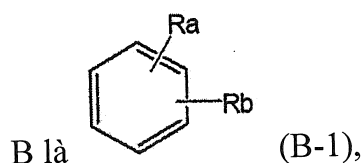
mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, và C2-7alkynyl;

mỗi xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-4alkyl, và C1-4alkoxy; và

mỗi heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó n là 1;

mỗi X, Y và Hal độc lập là halogen; và



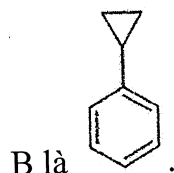
trong đó mỗi Ra và Rb độc lập là hydro, halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, C3-10xycloalkyl, hoặc C1-7alkoxy.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó n là 1,

X là clorua,

Y là brom,

Hal là clorua, và



4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước khử oxy của hợp chất có công thức 6 để thu được hợp chất có công thức 7 được thực hiện ở nhiệt độ từ 0°C đến 25°C.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 4 thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua khi có mặt chất xúc tác.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó chất xúc tác được sử dụng với lượng từ 0,01 đến 0,4 đương lượng tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 3.

7. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1a, phương pháp này bao gồm các bước:

chuyển hóa hợp chất có công thức 2 thành hợp chất có công thức 3,

cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 4,

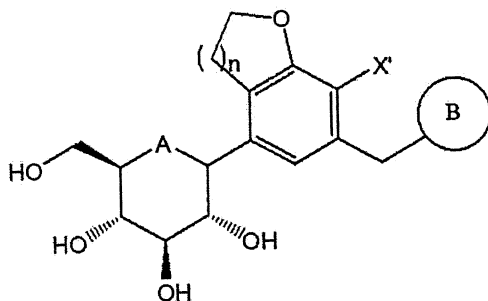
cho hợp chất có công thức 4 phản ứng với hợp chất có công thức 5 để thu được hợp chất có công thức 6,

khử oxy của hợp chất có công thức 6 để thu được hợp chất có công thức 7, và

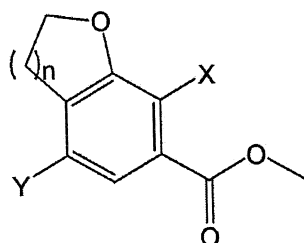
cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất này,

trong đó phản ứng giữa hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 5 được thực hiện ở nhiệt độ từ -20°C đến -10°C :

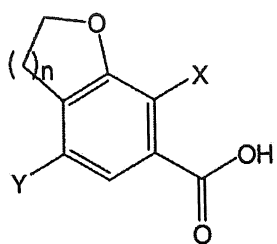
[Công thức 1a]



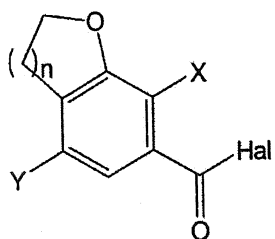
[Công thức 2]



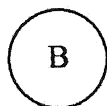
[Công thức 3]



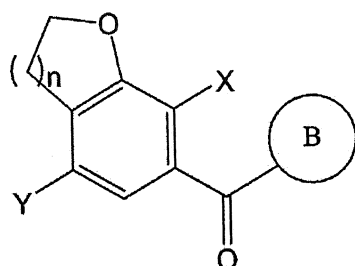
[Công thức 4]



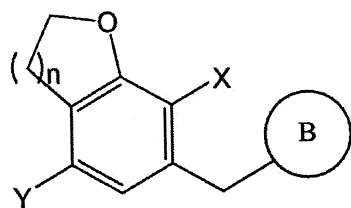
[Công thức 5]



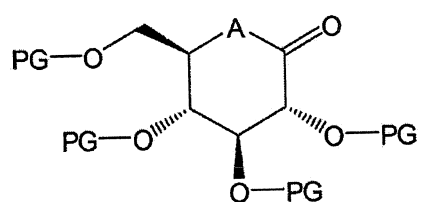
[Công thức 6]



[Công thức 7]



[Công thức 8]



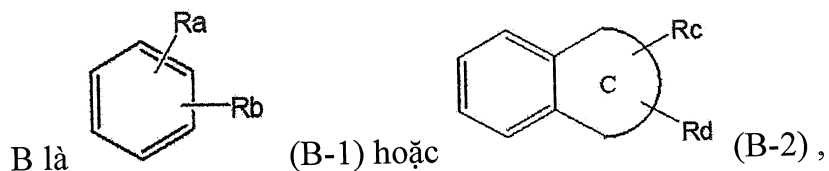
trong đó A là oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S);

PG là nhóm bảo vệ,

X' là halogen hoặc C1-7alkyl;

n là 1 hoặc 2,

mỗi X, Y và Hal độc lập là halogen; và



trong đó mỗi Ra, Rb, Rc, và Rd độc lập là hydro, halogen, hydroxy, mercapto, xyano, nitro, amino, carboxy, oxo, C1-7alkyl, C1-7alkylthio, C2-7alkenyl, C2-7alkynyl, C1-7alkoxy, C1-7alkoxy-C1-7alkyl, C2-7alkenyl-C1-7alkoxy, C2-7alkynyl-C1-7alkoxy, C3-10xycloalkyl, C3-7xycloalkylthio, C5-10xycloalkenyl, C3-10xycloalkyloxy, C3-10xycloalkyloxy-C1-7alkoxy, phenyl-C1-7alkyl, C1-7alkylthio-phenyl, phenyl-C1-7alkoxy, mono- hoặc di-C1-7alkylamino, mono- hoặc di-C1-7alkylamino-C1-7alkyl, C1-7alkanoyl, C1-7alkanoylamino, C1-7alkylcacybonyl, C1-7alkoxycacybonyl, carbamoyl, mono- hoặc di-C1-7alkylcarbamoyl, C1-7alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, C1-7alkylsulfinyl, C6-14arylsulfanyl, C6-14arylsulfonyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, heteroxycloalkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C1-7alkyl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C1-7alkoxy 5-10 cạnh;

vòng C là C3-10xycloalkyl, C5-10xycloalkenyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 5-10 cạnh;

mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy độc lập không được thế hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, và C2-7alkynyl;

mỗi xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập không được thế hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-4alkyl, và C1-4alkoxy; và

mỗi heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O.

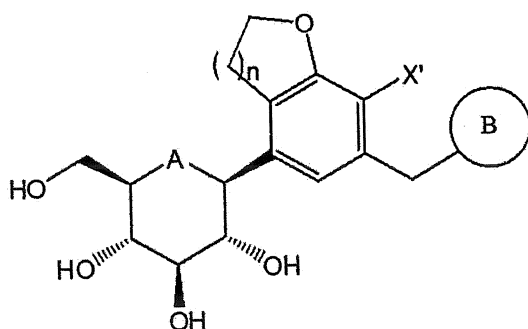
8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó, sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ và khử, phản ứng

alkyl hóa được bao gồm thêm, và

X' là C1-7alkyl.

9. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất có công thức 1a có cấu trúc ba chiều có công thức 1ab dưới đây:

[Công thức 1ab]



trong đó A, B, n và X' là giống như được xác định trong điểm 7.

10. Phương pháp theo điểm 7, trong đó bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất bao gồm bước:

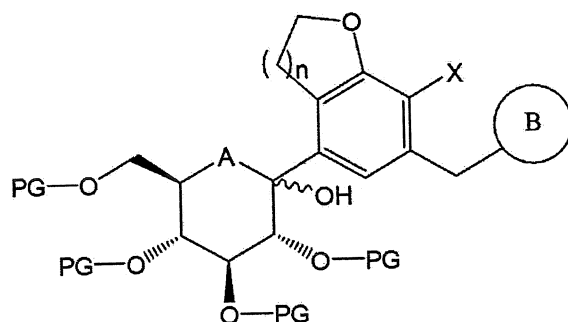
cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 khi có mặt n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, hoặc i-propyl magie clorua để thu được hợp chất có công thức 9a;

loại bỏ nhóm bảo vệ và metyl hóa hợp chất có công thức 9a trong điều kiện axit khi có mặt metanol để thu được hợp chất có công thức 9b;

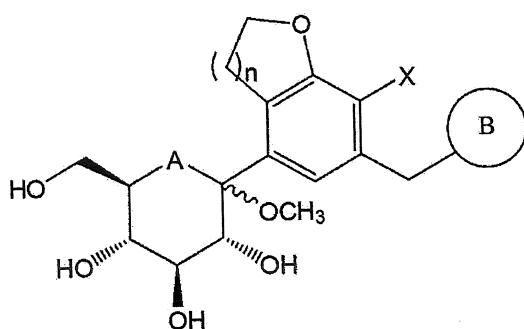
khử hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9c; và

đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9c và tái kết tinh hợp chất này, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ, nhờ đó thu được hợp chất có công thức 9f:

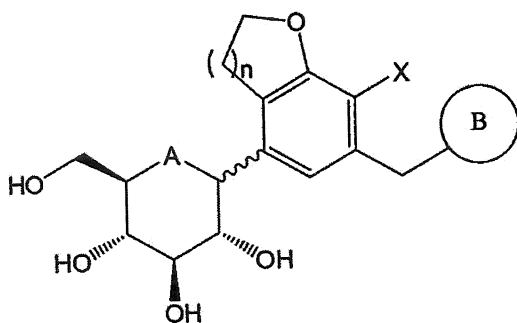
[Công thức 9a]



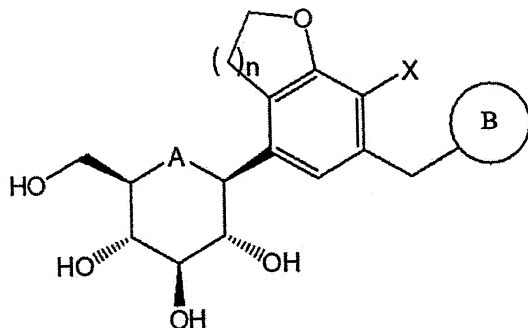
[Công thức 9b]



[Công thức 9c]



[Công thức 9f]



trong đó PG là nhóm bảo vệ; và A, B, n và X là giống như được xác định trong điểm 7.

11. Phương pháp theo điểm 7, trong đó bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất này bao gồm bước:

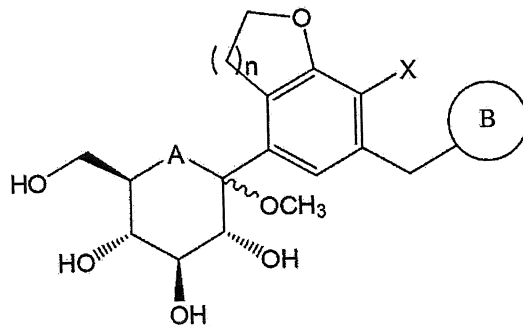
cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 khi có mặt n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, hoặc i-propyl magie clorua và loại bỏ nhóm bảo vệ và metyl hóa hợp chất trong điều kiện axit khi có mặt metanol mà không cần bước tinh sạch riêng biệt để thu được hợp chất có công thức 9b;

khử hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9c;

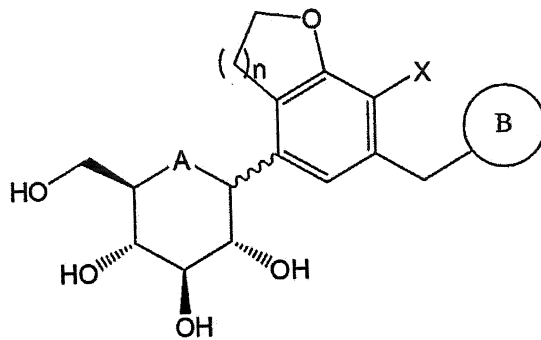
đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9c và tái kết tinh hợp chất để tách hợp chất có công thức 9e; và

loại bỏ nhóm bảo vệ hợp chất có công thức 9e để thu được hợp chất có công thức 9f:

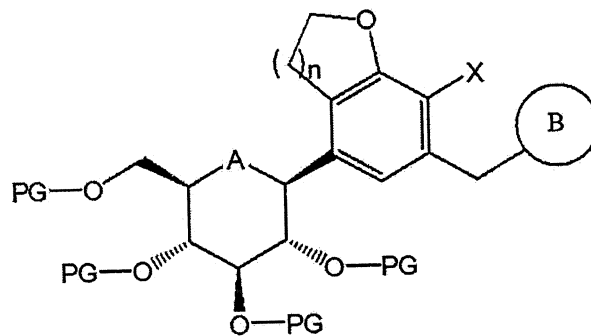
[Công thức 9b]



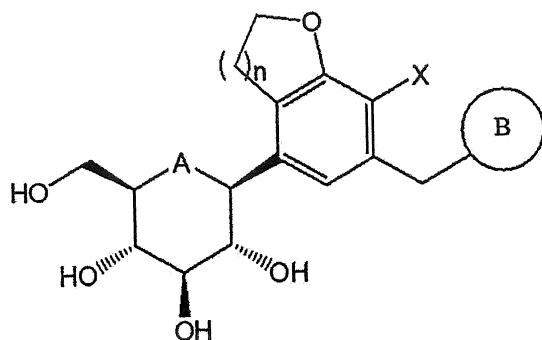
[Công thức 9c]



[Công thức 9e]



[Công thức 9f]



trong đó PG là nhóm bảo vệ; và A, B, n và X là giống như được xác định trong điểm 7.

12. Phương pháp theo điểm 7, trong đó bước cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 và loại bỏ nhóm bảo vệ và khử hợp chất này bao gồm bước:

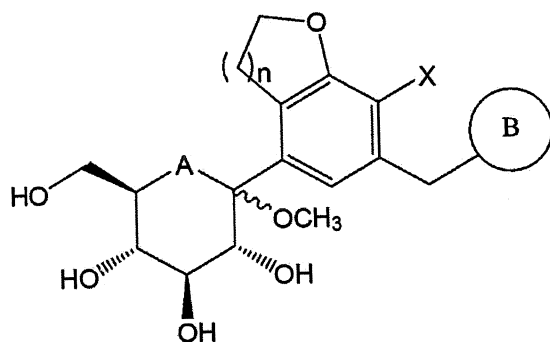
cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 8 khi có mặt n-butyllithi, sec-butyllithi, t-butyllithi, hoặc i-propyl magie clorua và loại bỏ nhóm bảo vệ và metyl hóa hợp chất trong điều kiện axit khi có mặt metanol mà không cần bước tinh sạch riêng biệt để thu được hợp chất có công thức 9b;

đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất có công thức 9b để thu được hợp chất có công thức 9d; và

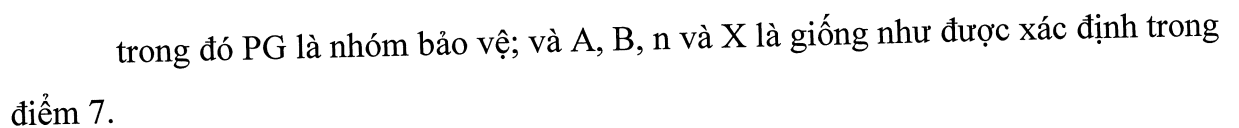
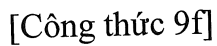
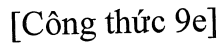
khử và tái kết tinh hợp chất có công thức 9d để tách hợp chất có công thức 9e; và

loại bỏ nhóm bảo vệ hợp chất có công thức 9e để thu được hợp chất có công thức 9f:

[Công thức 9b]



[Công thức 9d]



13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó hợp chất có công thức 8 và n-butyllithi lần lượt được sử dụng với lượng từ 1,5 đến 2,5 đương lượng tính trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 7.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó bước tái kết tinh được thực hiện sử dụng dung môi được chọn từ nhóm gồm rượu, etyl axetat, và diclometan.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12, trong đó n là 1.

16. Phương pháp theo điểm 7, trong đó A là oxy;

n là 1;

X' là halogen; và

B là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, C3-10xycloalkyl, và C1-7alkoxy.

17. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1b, phương pháp này bao gồm các bước:

chuyển hóa hợp chất có công thức 2 thành hợp chất có công thức 3,

cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với oxalyl halogenua để thu được hợp chất có công thức 4,

cho hợp chất có công thức 4 phản ứng với hợp chất có công thức 5 để thu được hợp chất có công thức 6,

khử oxy hợp chất có công thức 6 để thu được hợp chất có công thức 7,

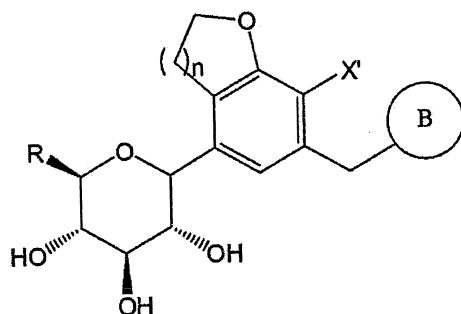
cho hợp chất có công thức 7 phản ứng với hợp chất có công thức 9, và sau đó khử hợp chất để thu được hợp chất có công thức 10,

tạo vòng furanose của hợp chất có công thức 10 thành vòng pyranose trong điều kiện axit, và sau đó đưa nhóm bảo vệ vào để thu được hợp chất có công thức 11, và

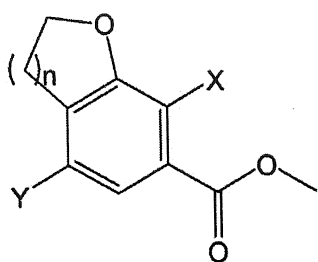
xử lý hợp chất có công thức 11 với thioure và cho hợp chất này phản ứng với C1-7alkyl halogenua, sau đó khử hợp chất,

trong đó phản ứng giữa hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 5 được thực hiện ở nhiệt độ từ -20°C đến -10°C:

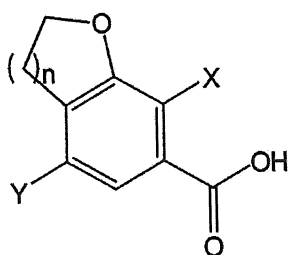
[Công thức 1b]



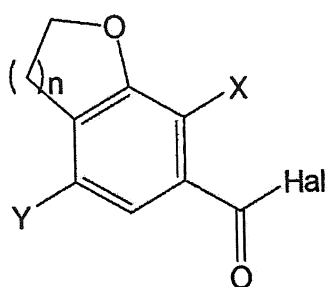
[Công thức 2]



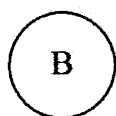
[Công thức 3]



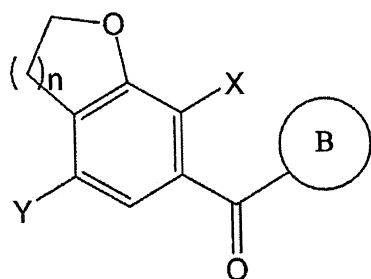
[Công thức 4]



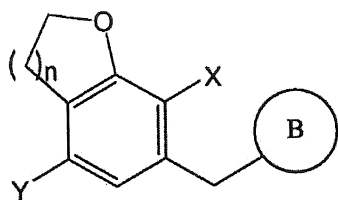
[Công thức 5]



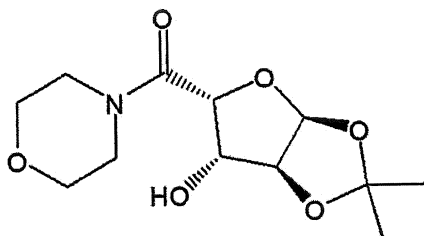
[Công thức 6]



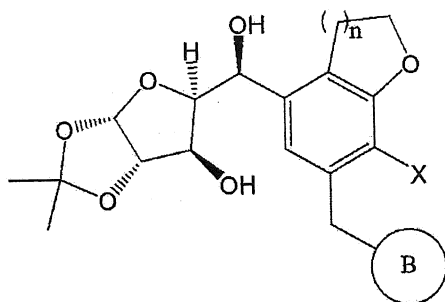
[Công thức 7]



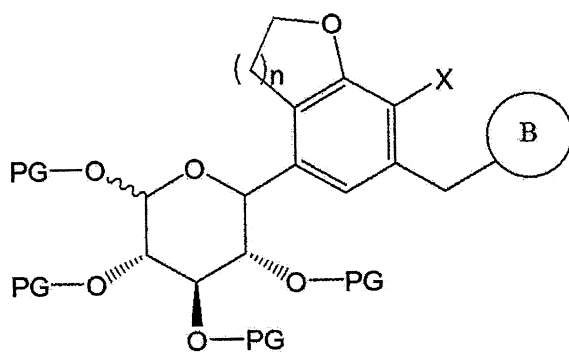
[Công thức 9]



[Công thức 10]



[Công thức 11]



trong đó

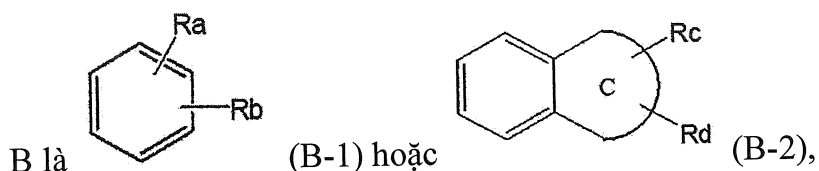
R là C1-7alkylthio;

PG là nhóm bảo vệ;

X' là halogen hoặc C1-7alkyl;

n là 1 hoặc 2;

mỗi X, Y và Hal độc lập là halogen; và



trong đó mỗi Ra, Rb, Rc, và Rd độc lập là hydro, halogen, hydroxy, mercapto, xyano, nitro, amino, carboxy, oxo, C1-7alkyl, C1-7alkylthio, C2-7alkenyl, C2-7alkynyl, C1-7alkoxy, C1-7alkoxy-C1-7alkyl, C2-7alkenyl-C1-7alkyloxy, C2-7alkynyl-C1-7alkyloxy, C3-10xycloalkyl, C3-7xycloalkylthio, C5-10xycloalkenyl, C3-10xycloalkyloxy, C3-10xycloalkyloxy-C1-7alkoxy, phenyl-C1-7alkyl, C1-7alkylthiophenyl, phenyl-C1-7alkoxy, mono- hoặc di-C1-7alkylamino, mono- hoặc di-C1-7alkylamino-C1-7alkyl, C1-7alkanoyl, C1-7alkanoylamino, C1-7alkylcarbonyl, C1-7alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- hoặc di-C1-7alkylcarbamoyl, C1-7alkylsulfonylamino, phenylsulfonylamino, C1-7alkylsulfinyl, C6-14arylsulfanyl, C6-14arylsulfonyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, heteroxycloalkyl 5-10 cạnh, heteroxycloalkyl-C1-7alkyl 5-10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl-C1-7alkoxy 5-10 cạnh;

vòng C là C3-10xycloalkyl, C5-10xycloalkenyl, C6-14aryl, heteroaryl 5-13 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 5-10 cạnh;

mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-7alkyl, và C2-7alkynyl;

mỗi xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập không được thể hoặc có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, nitro, amino, mercapto, C1-4alkyl, và C1-4alkoxy; và

mỗi heteroaryl và heteroxycloalkyl độc lập chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, S và O.