



(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) 
1-0019636

(51)⁷ **C07C 67/29, 69/18, C07F 7/18, C12P** (13) **B**
41/00, C07C 47/565, 47/575, 51/377,
59/72

(21)	1-2014-03908	(22)	22.05.2013
(86)	PCT/EP2013/060472 22.05.2013	(87)	WO2013/174848 28.11.2013
(30)	61/650,836 23.05.2012 US		
	12172191.4 15.06.2012 EP		
(45)	27.08.2018 365	(43)	25.05.2015 326
(73)	SciPharm SàRL (LU)		
	26-28, rue Edward Steichen, L-2540, Luxembourg		
(72)	Nareshkumar F. JAIN (US), Michael P. KIRKUP (US), Michael A. MARELLA (US), Sanjeevani A. GHONE (US)		
(74)	Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)		

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT TREPROSTINIL VÀ DẪN XUẤT CỦA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp được cải thiện để điều chế treprostinil và dẫn xuất của nó. Khác với các phương pháp đã biết, phương pháp này sử dụng phản ứng phân giải bằng enzym có thể biến đổi dễ dàng hợp chất trung gian then chốt để điều chế hợp chất này. Sự cải thiện đáng kể khác của phương pháp nêu trên so với các phương pháp đã biết là phản ứng chuyển vị Claisen chọn lọc vùng tiền chất 5-allyloxy-benzaldehyt, qua trung gian phân tử thế bromo ở vị trí 2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình được rút ngắn và thuận tiện hơn để điều chế treprostinil cũng như các hợp chất trung gian mới hữu ích dùng trong quy trình này. Dấu hiệu kỹ thuật quan trọng của quy trình được đề xuất bao gồm phản ứng chuyển vị chọn lọc vùng Claisen tiền chất alyloxy benzaldehyt; bảo vệ nhóm rượu trong mạch nhánh mang alkyn bằng *tert*-butyl-dimetylsilyl (TBDMS) trong phản ứng đóng vòng nội phân tử không chọn lọc lập thể Pauson-Khand; và phản ứng phân giải động lực bằng enzym và sau đó tách bằng sắc ký hai hợp chất trung gian không đối quang ở bước cuối. Quy trình theo sáng chế tạo ra benzinden prostacyclin treprostinil có độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang lớn hơn 99%.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

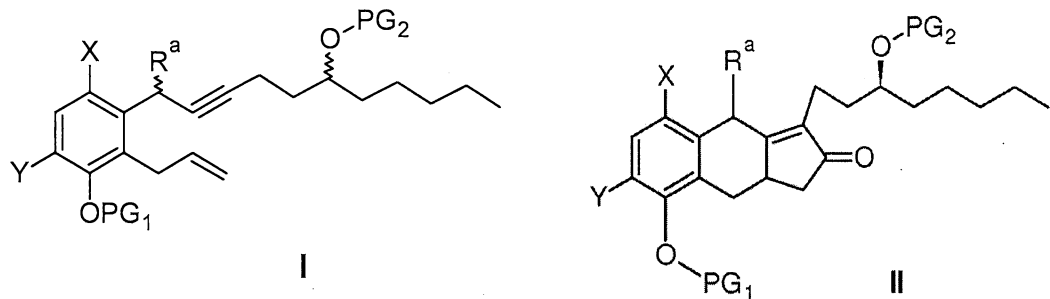
Treprostinil là hợp chất tổng hợp tương tự prostacyclin (PGI₂), được chỉ định để điều trị bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension: PAH). Cơ chế tác dụng dược lý chính của treprostinil là làm giãn hệ động mạch phổi và toàn thân và ức chế sự kết tụ tiểu cầu.

US6700025 mô tả quy trình tổng hợp chọn lọc lập thể dẫn xuất prostacyclin, cụ thể là treprostinil. Tuy nhiên, quy trình này và các quy trình đã biết khác đề cập đến nhiều bước tổng hợp và tinh chế bằng sắc ký. Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình có nhiều ưu điểm hơn bao gồm ít bước phản ứng hơn và việc tinh chế bằng sắc ký cũng như phân giải chọn lọc cao chất đồng phân không đối quang đối với các hợp chất trung gian then chốt bằng phương pháp enzym làm cho quy trình này thích hợp hơn để thực hiện trên quy mô lớn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất hợp chất có công thức có công thức I hoặc công thức II dưới đây cũng như quy trình điều chế chúng với độ chọn lọc cao và bao gồm ít bước phản ứng hơn.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc công thức II sau đây:



trong đó:

X là Br và Y là H;

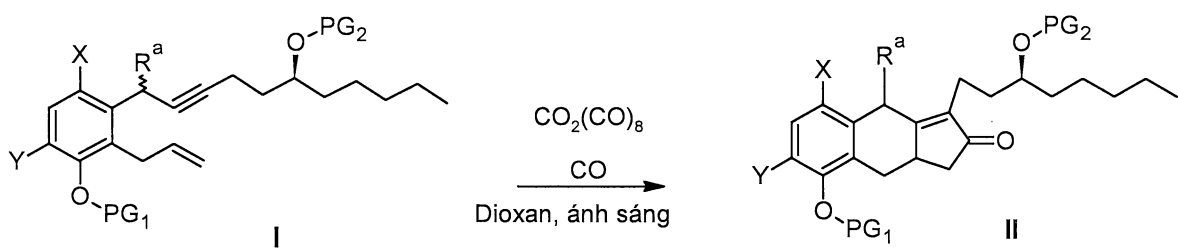
PG₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, metoxyetoxymetyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x, và -CH₂CH₂OPG₂; và

PG₂ là tert-butyl-dimetylsilyl (TBDMS), tetrahydropyran (THP), SiR₁R₂R₃; hoặc -CH₂OR_x, trong đó R₁, R₂, và R₃ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, *t*-butyl, và phenyl;

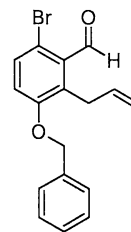
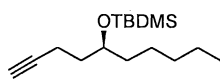
R^a là hydro, hydroxy, -OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x, hoặc -SO₂R_x;

R_x là C₁₋₄alkyl hoặc aryl.

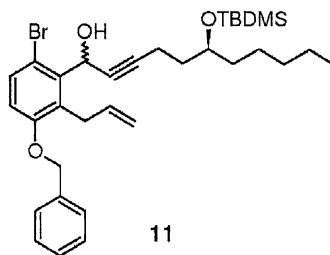
Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (II), bao gồm bước sau:



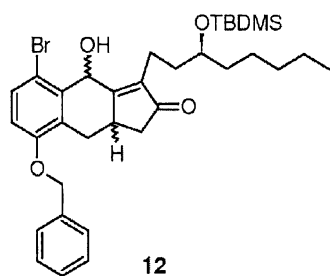
Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất treprostinil (18) và bao gồm các bước sau:



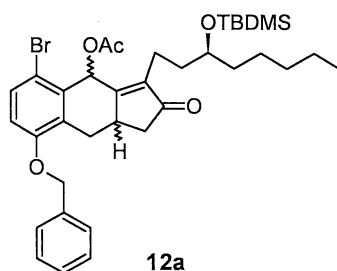
a) cho hợp chất 10 ¹⁰ phản ứng với hợp chất 5 ⁵ khi có mặt phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua để tạo thành hợp chất 11:



b) cho hợp chất 11 phản ứng đóng vòng Pauson-Khand khi có mặt cacbon monoxit, coban cacbonyl và ánh sáng ở áp suất khí quyển để tạo thành hợp chất 12:

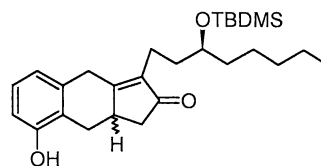


c) cho hợp chất 12 phản ứng với anhydrit axetic và 4-dimetylaminopyridin (DMAP)



để tạo thành hợp chất 12a

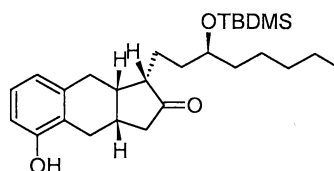
d) cho hợp chất 12a phản ứng với paladi trên xúc tác cacbon (Pd-C) khi có mặt khí



hydro và bazơ để tạo thành hợp chất 12b

12b

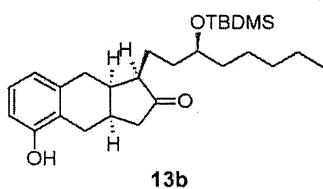
sau đó phản ứng



hydro hóa để thu được hợp chất 13a

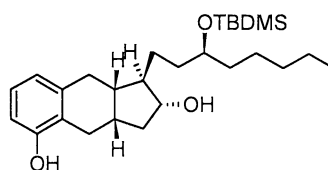
13a

và hợp chất 13b:



13b

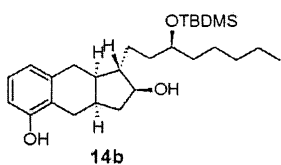
e) khử các hợp chất 13a và 13b khi có mặt natri borohydrua, natri hydroxit và etanol



14a

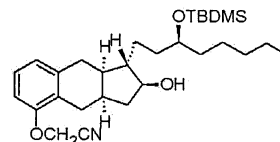
để tạo thành hợp chất 14a

và hợp chất 14b



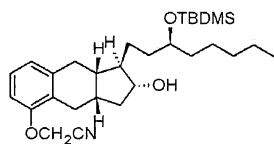
14b

f) cho các hợp chất 14a và 14b phản ứng với cloaxetonitril trong môi trường axeton



khi có mặt kali cacbonat để tạo thành hợp chất 15b

và hợp chất

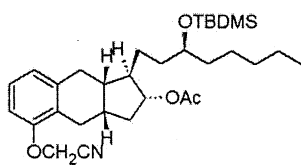


15a

15a

;

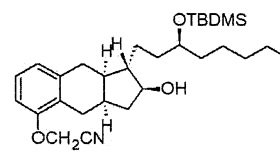
g) cho các hợp chất 15a và 15b tiếp xúc với enzym lipaza khi có mặt vinyl axetat để



tạo thành hợp chất 16a

16a

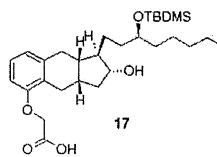
và hợp chất 16b



16b

;

h) chuyển hóa hợp chất 16a khi có mặt dung dịch nước chứa kali hydroxit trong môi

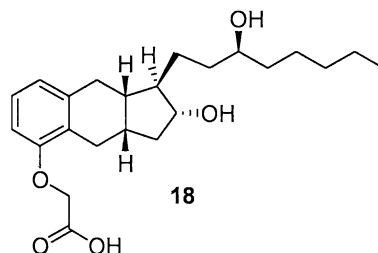


trường metanol để tạo thành hợp chất 17

17

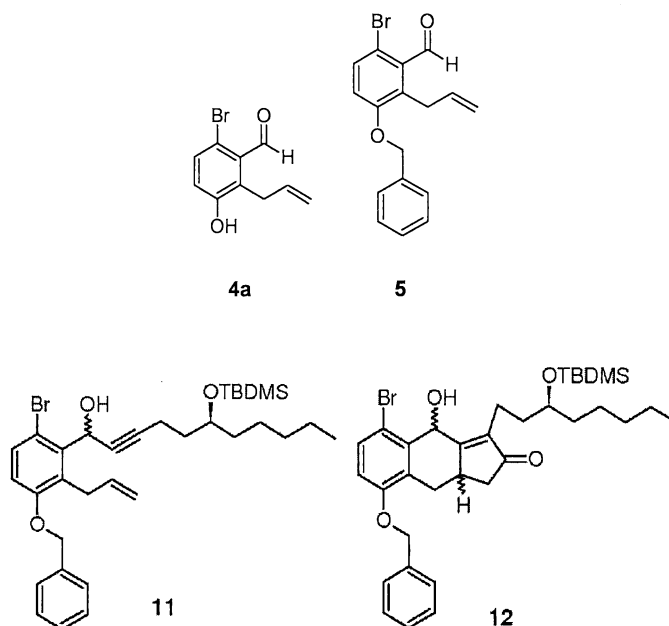
;

i) khử bảo vệ hợp chất 17 khi có mặt axetonitril và dung dịch nước axit flohydric để



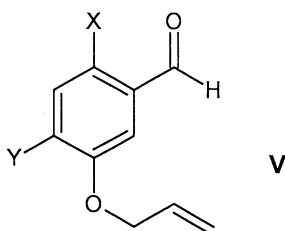
thu được Treprostinil (18)

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất trung gian mới được chọn từ nhóm bao gồm:

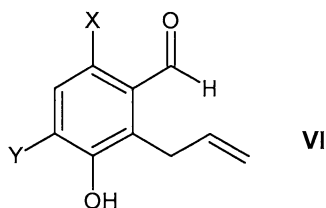


Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình chuyển hóa, qua sự chuyển vị Claisen, hợp chất có công thức V:



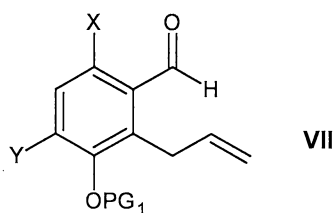
thành hợp chất có công thức VI sau:



trong đó X và Y độc lập là Br, I, Cl, F, hoặc H; tốt hơn là, X là Br và Y là H.

Do sự chuyển vị Claisen có tính chọn lọc vùng, nên không cần tách các chất đồng phân vùng bằng phương pháp sắc ký hoặc chưng cất. Chất đồng phân vùng mong muốn có thể thu được bằng cách tái kết tinh.

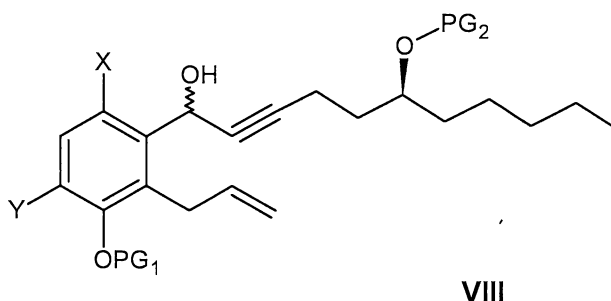
Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức VII được điều chế ở dạng hợp chất trung gian:



trong đó X và Y như được xác định ở trên; và trong đó PG₁ là nhóm bảo vệ cho nhóm phenol như methyl, metoxymethyl, benzyloxymethyl, metoxyetoxymethyl, benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂C(O)-OR_x, hoặc -CH₂CH₂OR_x. Tốt hơn là, PG₁ là benzyl. R_x là C₁₋₄ alkyl, hoặc benzyl tùy ý được thế.

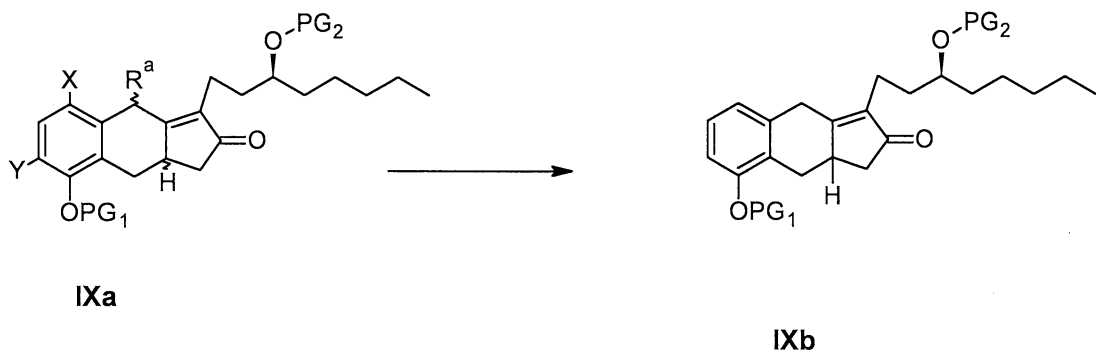
Alkyl dùng để chỉ hydrocacbon bão hòa mạch thẳng không phân nhánh hoặc mạch nhánh. Ví dụ đại diện cụ thể cho nhóm cụ thể này là metyl; etyl; n-propyl; isopropyl (1-metyletyl); n-butyl; 1-metylpropyl; isobutyl (2-metylpropyl); sec.-butyl (1-metylpropyl) và tert.-butyl (1,1-dimetyletyl);

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất trung gian có cấu trúc VIII dưới đây thu được dưới dạng chất phản ứng trong phản ứng đóng vòng nội phân tử không chọn lọc lập thể Pauson-Khand:

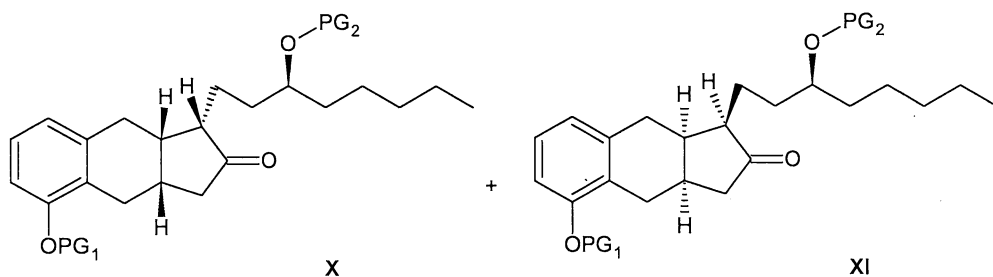


trong đó X, Y và PG₁ như được xác định ở trên; và trong đó PG₂ là THP hoặc nhóm bảo vệ rượu silyl -SiR₁R₂R₃, trong đó R₁, R₂, R₃ độc lập được chọn từ metyl, isopropyl, *t*-butyl, và phenyl, tốt hơn là R₁ và R₂ là metyl, và R₃ là *t*-butyl, hoặc R₁, R₂ và R₃ là isopropyl, tốt nhất là R₁ và R₂ là metyl, và R₃ là *t*-butyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình khử bằng khí hydro và chất xúc tác thích hợp đối với hợp chất có công thức IXa (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân lập thể):



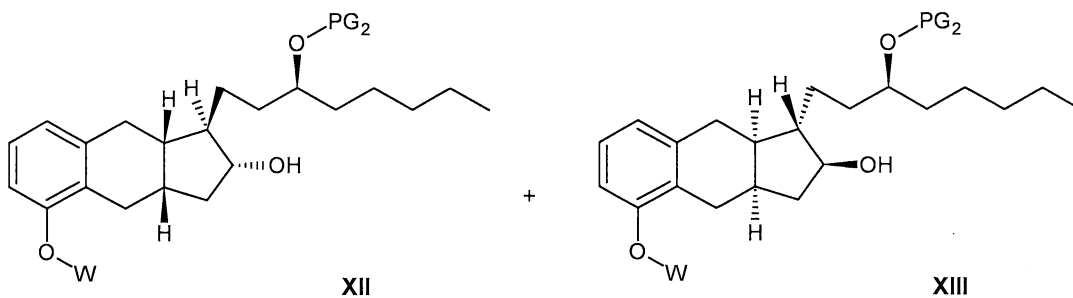
thành hỗn hợp các hợp chất có công thức X và XI dưới đây (hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang):



trong đó X, Y, PG₁ và PG₂ như được xác định ở trên và trong đó R^a là H, OH, -OR_x, -O-PG₁, Br, I, Cl, F, -OAc, -OPiv, hoặc -OCOR_y, -OCOOR_y, -SR_y hoặc -SO₂R_y, và trong đó R_y là C₁₋₄ alkyl hoặc aryl.

Aryl dùng để chỉ vòng cacbon một, hai hoặc ba vòng với ít nhất một vòng thơm. Các ví dụ điển hình bao gồm phenyl, naphthyl, indanyl (2,3-dihydroindeny), 1,2,3,4-tetra-hydronaphthyl và florenyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phản ứng phân giải bằng enzym sử dụng lipaza thích hợp và chất axyl hóa thích hợp cho hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức XII và XIII sau:



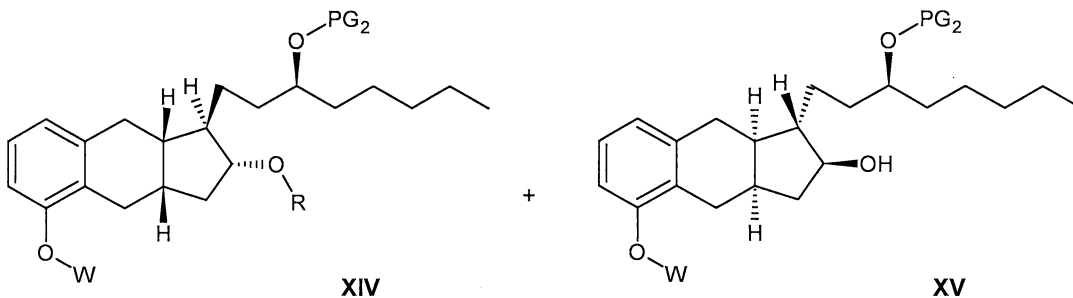
trong đó PG₂ như được xác định ở trên; và W được chọn từ H, -CH₂CN, -CH₂COR⁴, -CH₂CONR¹R², và -CH₂COSR³; và trong đó:

R¹ và R² độc lập được chọn từ metyl, etyl, *i*-propyl, *n*-butyl, morphinyl, piperidyl, và pyrrolidinyl; và

R³ là metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, hoặc phenyl; và

R⁴ là -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₃CH₃,
-OCH₂CH(CH₃)₂, hoặc -OCH₂-Ph;

tạo thành hợp chất hỗn hợp có công thức XIV và XV:



trong đó PG_2 và W là như được xác định ở trên và R là nhóm axyl như ví dụ, axetyl, etanoyl, propanoyl, benzoyl hoặc pivaloyl.

Tốt hơn là, PG₂ là TBDMS, R là axetyl, và W là -CH₂-CN, -CH₂COOH, hoặc -CH₂COOR_x và trong đó R_x là C₁₋₄ alkyl hoặc benzyl.

Tốt hơn là, phản ứng chuyển hóa nêu trên được thực hiện bằng cách axyl hóa bằng enzym với enzym lipaza thích hợp như lipaza từ *Aspergillus niger* (Lipaza AP6), lipaza từ *Candida rugosa* (CCL), lipaza từ tụy lợn (PPL), lipaza Amano AK, và lipaza Amano PS30 với sự có mặt của tác nhân axyl hóa thích hợp trong dung môi thích hợp như alkan hoặc ete alkanyl có 5 đến 8 nguyên tử cacbon.

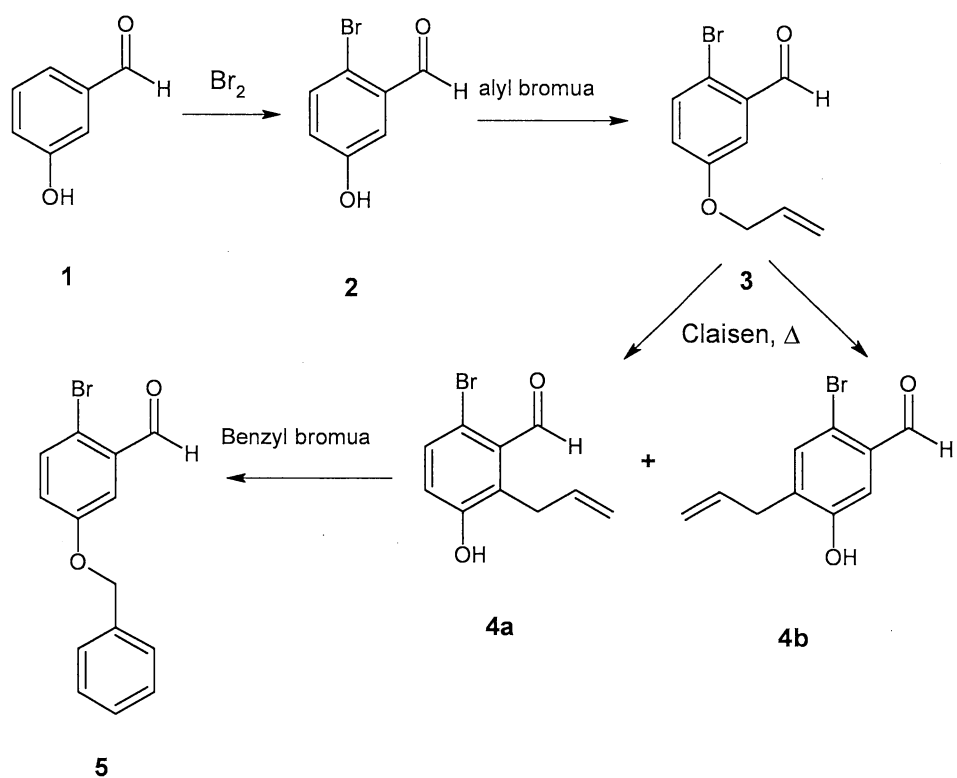
Tốt nhất là, lipaza được sử dụng cho phản ứng chuyển hóa nêu trên là lipaza Amano AK và lipaza Amano PS30. Tác nhân axyl hóa được ưu tiên là vinyl axetat và dung môi được ưu tiên là hexan hoặc heptan.

Tốt hơn là, trong phản ứng chuyển hóa nêu trên, sản phẩm đã axyl hóa được tách ra khỏi sản phẩm chưa axyl hóa bằng phương pháp thích hợp như phương pháp sắc ký hoặc kết tinh, tạo ra sản phẩm đã axyl hóa ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang và đồng phân đối ảnh.

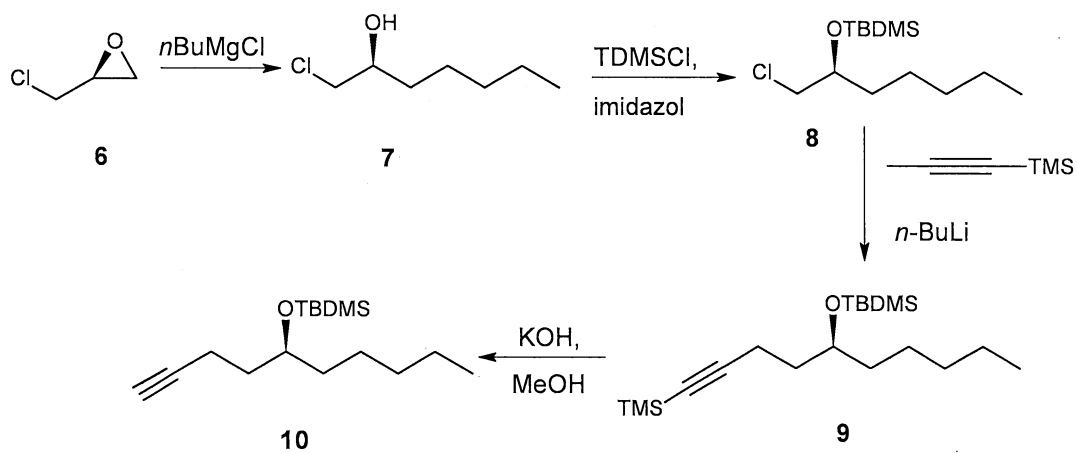
Tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang nghĩa là phản ứng axyl hóa bằng enzym sau khi tách sản phẩm đã axyl hóa ra khỏi sản phẩm chưa axyl hóa tạo ra chất đồng phân không đối quang đã axyl hóa như được thể hiện trong công thức nêu trên có độ tinh khiết >99%. Độ tinh khiết được xác định bằng cách cho sản phẩm chạy qua cột sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được nhồi pha tĩnh có khả năng tách các chất đồng phân đối ảnh trong đó >99% chất đồng phân không đối quang nêu trên đi ra khỏi cột ở dạng hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang riêng lẻ.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế treprostinil theo sơ đồ phản ứng sau (Sơ đồ 1 – 3).

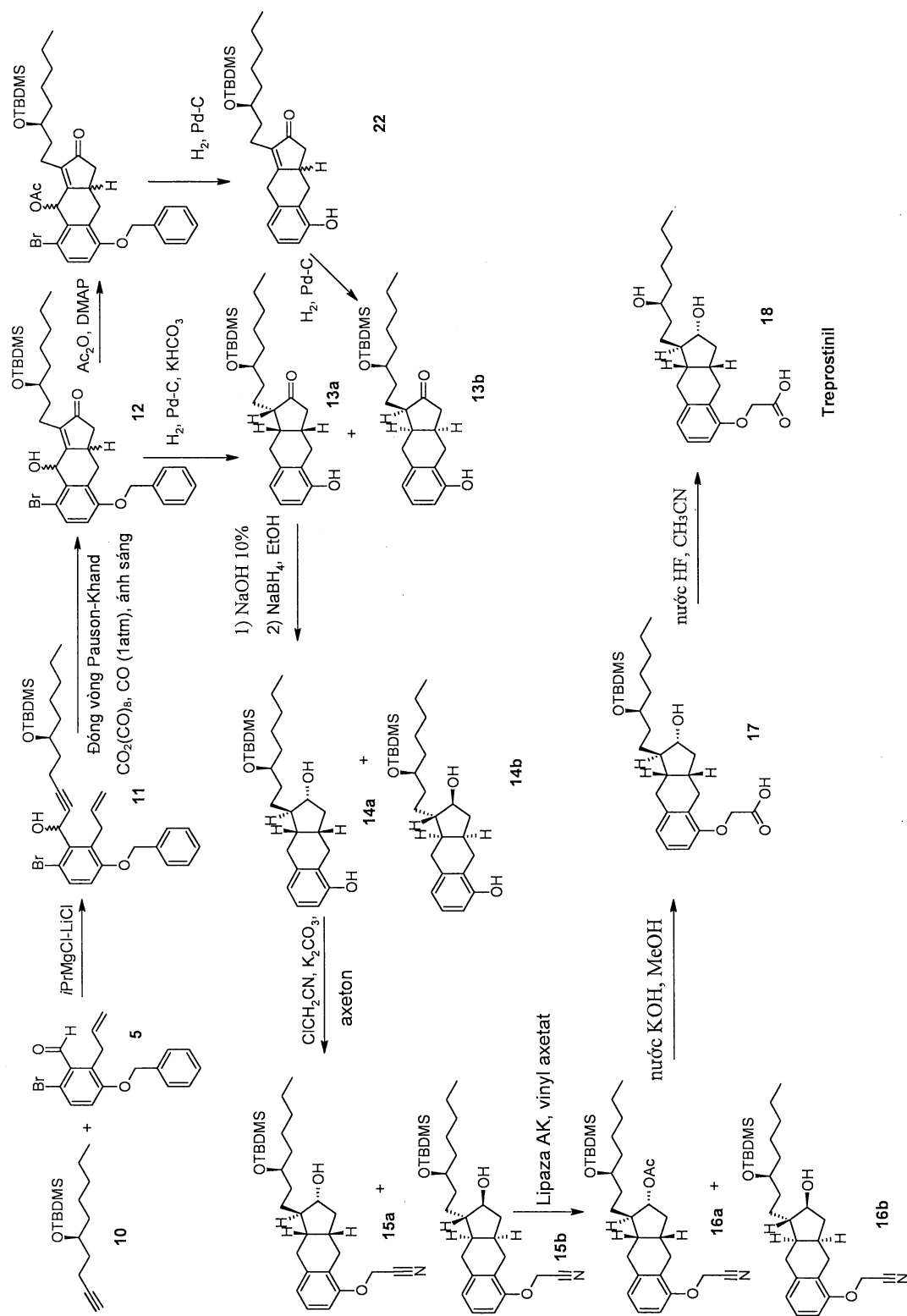
Sơ đồ 1: Điều chế 2-allyl-3-benzyloxy-6-bromo-benzaldehyt (5).



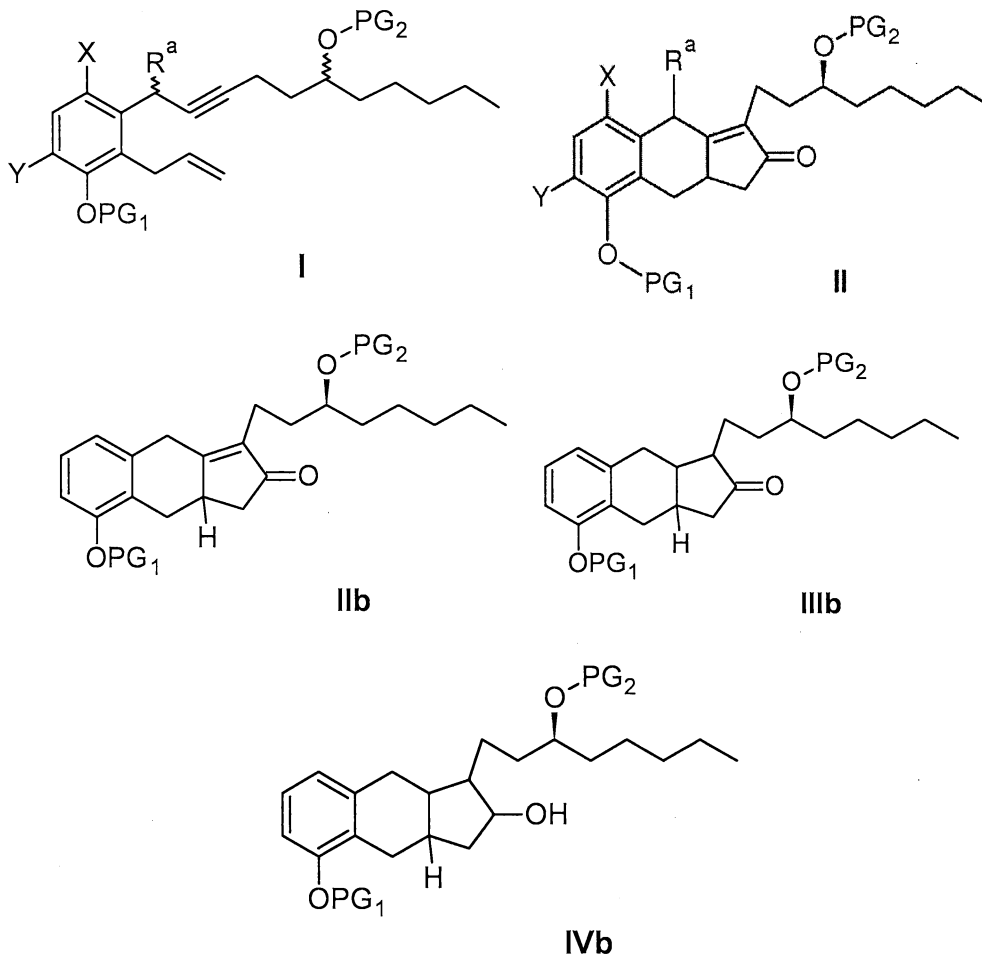
Sơ đồ 2: Điều chế (S)-tert-butyl-(1-but-3-ynyl-hexyloxy)-dimetyl-silan (10)



Sơ đồ 3: Điều chế Treprostinil (18).



Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất trung gian công thức I, công thức II, công thức IIb, công thức IIIb, hoặc công thức IVb:



trong đó:

X và Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, I, và benzyl; và

PG₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, metoxyetoxymetyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x, và -CH₂CH₂OPG₂; và

PG₂ là THP, SiR₁R₂R₃; hoặc -CH₂OR_x; và

R₁, R₂, và R₃ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, *t*-butyl, và phenyl

R^a là hydro, hydroxy, $-OR_x$, $-OCOOR_x$, $-OSO_2R_x$, Cl, Br, F, I, $-SR_x$, hoặc $-SO_2R_x$; R_x là C_{1-4} alkyl hoặc aryl; và

trong đó ít nhất một nhóm X hoặc Y không là H.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, công thức II, công thức IIb, công thức IIIb, hoặc công thức IVb như được mô tả ở trên, trong đó:

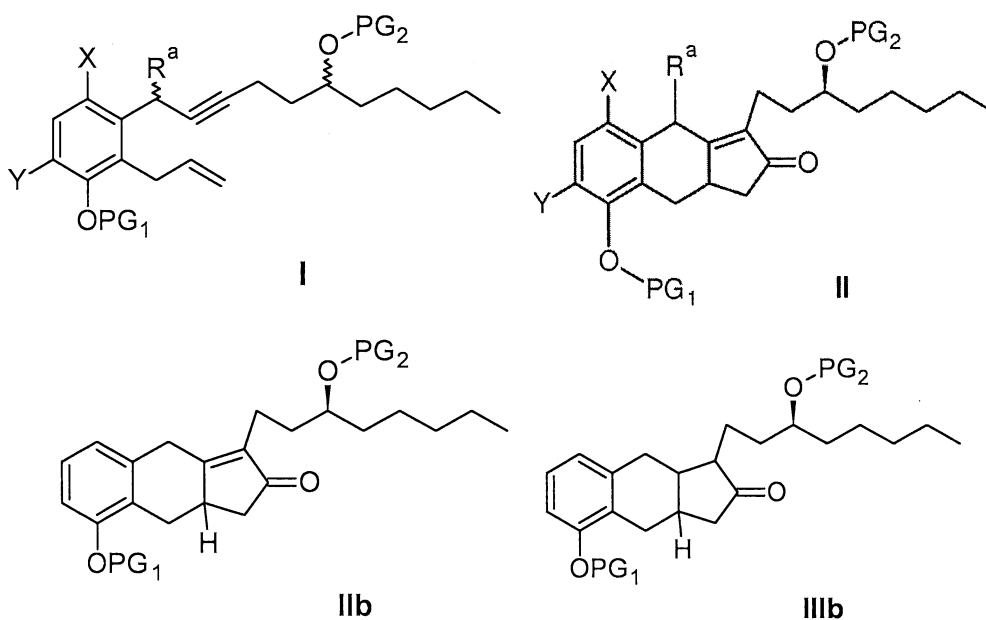
X và Y độc lập được chọn từ H, Br hoặc Cl; và ít nhất một X hoặc Y không là H.

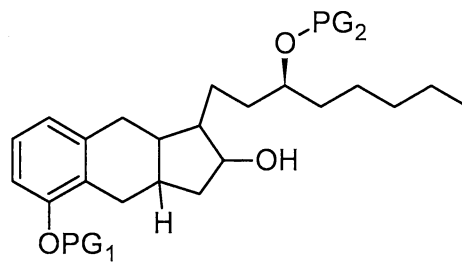
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, công thức II, công thức IIb, công thức IIIb, hoặc công thức IVb như được mô tả ở trên, trong đó:

X là Br hoặc Cl; và Y là H, tốt hơn là X là Br.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, công thức II, công thức IIb, công thức IIIb, hoặc công thức IVb như được mô tả ở trên, trong đó PG_2 là THP hoặc TBDMS, tốt hơn là PG_2 là TBDMS.

Phương án khác sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian hợp chất có công thức I, công thức II, công thức IIb, công thức IIIb, hoặc công thức Ivb:





IVb

trong đó:

X và Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, I, và benzyl; và PG₁ được chọn từ nhóm bao gồm methyl, metoxymethyl, benzyloxymethyl, metoxyetoxymethyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x, và -CH₂CH₂OPG₂; và

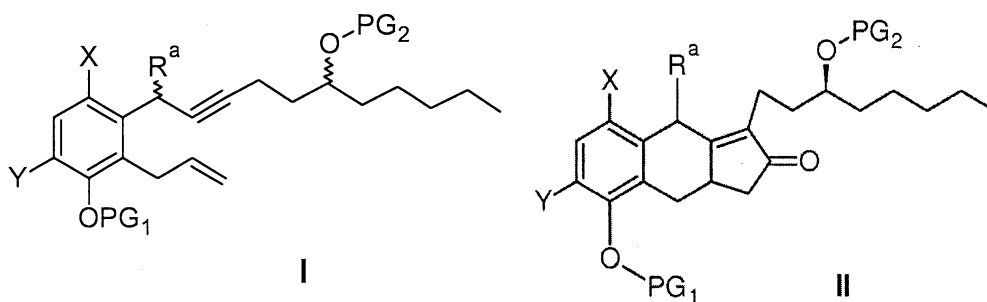
PG₂ là TBMDs, và

R^a là hydro, hydroxy, -OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x, hoặc -SO₂R_x;

R_x là C₁₋₄alkyl hoặc aryl; và

trong đó ít nhất một X hoặc Y không là H.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc công thức II:



trong đó:

X và Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, I, và benzyl; và

PG₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, metoxyetoxymetyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x, và -CH₂CH₂OPG₂; và,

PG₂ là THP, SiR₁R₂R₃; hoặc -CH₂OR_x; và

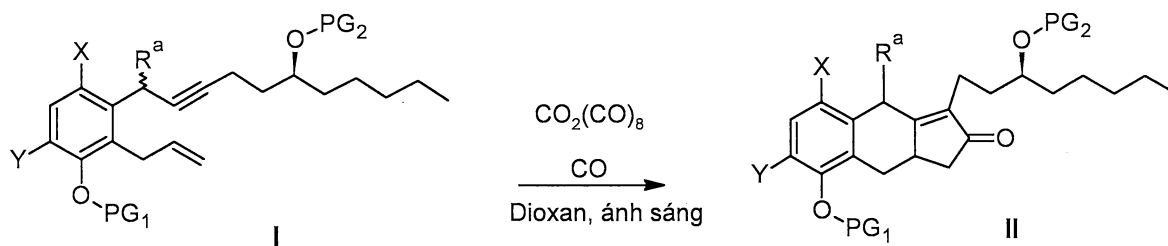
R₁, R₂, và R₃ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, *t*-butyl, và phenyl

R^a là hydro, hydroxy, -OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x, hoặc -SO₂R_x;

R_x là C₁₋₄alkyl hoặc aryl; và,

trong đó ít nhất một X hoặc Y không là H.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (II), bao gồm bước:



trong đó:

X, Y, R^a, PG₁ và PG₂ là như được xác định ở trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình như được mô tả ở trên, trong đó PG₂ là TBDMS.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình như được mô tả ở trên, trong đó R^a là hydroxy.

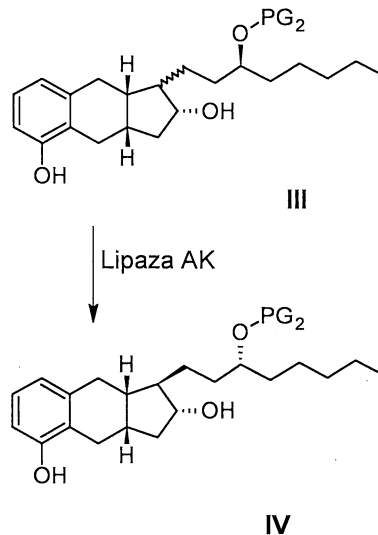
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình như được mô tả ở trên, trong đó X là Br, Y là hydro, PG₁ là benzyl, PG₂ là TBDMS; và R^a là hydroxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức IV, bao gồm các bước:

a) hydro hóa và khử hợp chất có công thức II tạo hợp chất raxemic có công thức III;

b) cho hợp chất raxemic có công thức III tiếp xúc với enzym lipaza AK với sự có mặt của dung môi; và

c) thu được hợp chất IV tinh khiết quang học;



trong đó:

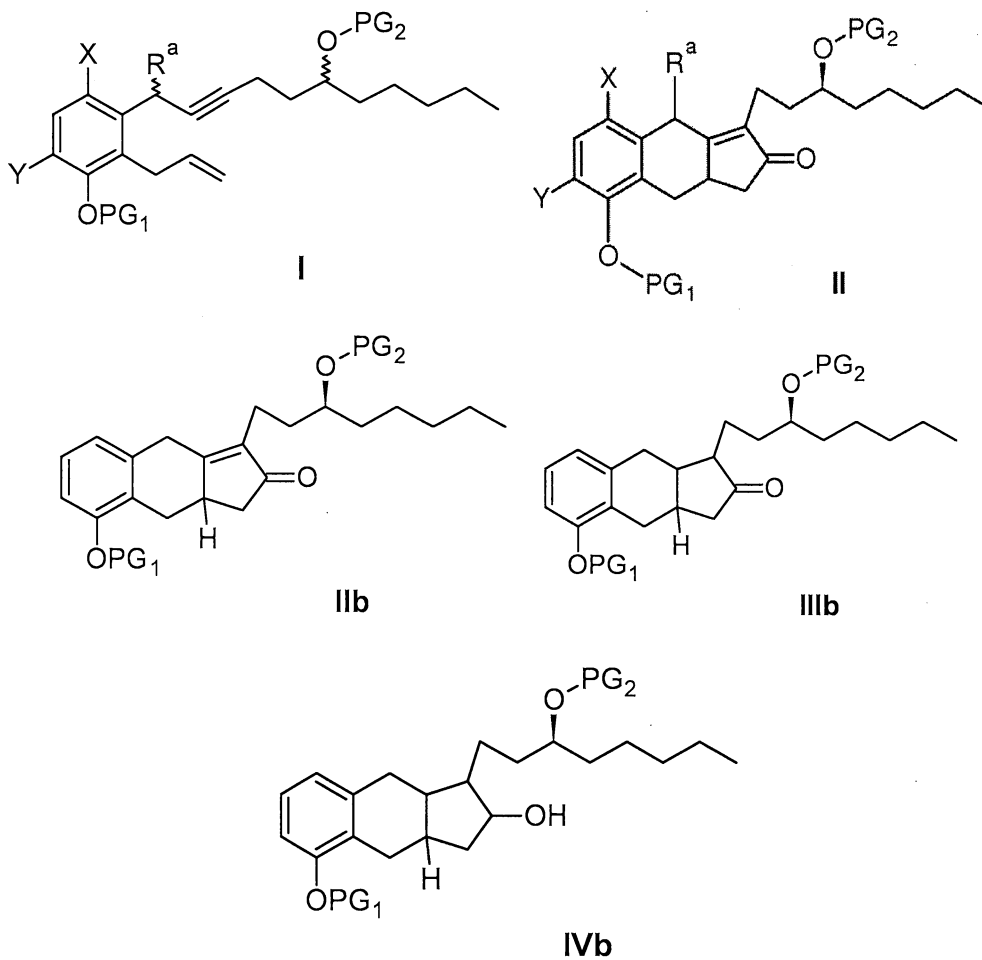
PG₂ là THP hoặc TBDMS, tốt hơn là PG₂ là TBDMS.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình như được mô tả ở trên, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm vinyl axetat, (các) hexan, (các) heptan, và clorofom.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình như được mô tả ở trên, trong đó việc hydro hóa được thực hiện ở độ pH từ 8 đến 12, tốt hơn là ở độ pH từ 9 đến 10.

Các đối tượng được xác định dưới đây được xem là các phương án của sáng chế:

1. Hợp chất có công thức I, công thức II, công thức IIb, công thức IIIb, hoặc công thức IVb:



trong đó:

X và Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, I, và benzyl; và PG₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, metoxyetoxymetyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x, và -CH₂CH₂OPG₂; và

PG₂ là TBDMS; và

R^a là hydro, hydroxy, -OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x, hoặc -SO₂R_x;

R_x là C₁₋₄alkyl hoặc aryl; và

trong đó ít nhất một X hoặc Y không là H.

2. Hợp chất theo mục 1, trong đó:

X và Y độc lập được chọn từ H, Br hoặc Cl; và ít nhất một X hoặc Y không là H.

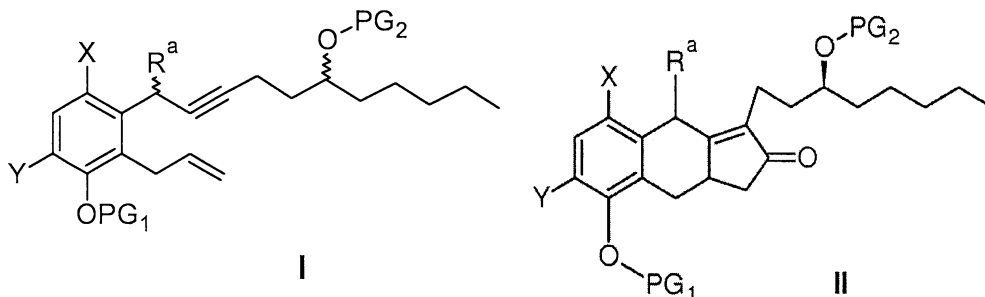
3. Hợp chất theo mục 2, trong đó:

X là Br hoặc Cl; và

Y là H.

4. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó X là Br.

5. Hợp chất có công thức I hoặc công thức II:



trong đó:

X và Y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, I, và benzyl; và PG₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, metoxyetoxymetyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x, và -CH₂CH₂OPG₂; và

PG₂ là THP, SiR₁R₂R₃; hoặc -CH₂OR_x; và

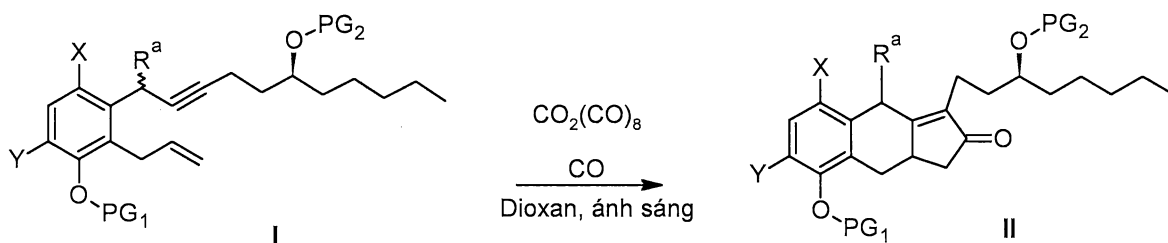
R₁, R₂, và R₃ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, *t*-butyl, và phenyl

R^a là hydro, hydroxy, -OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x, hoặc -SO₂R_x;

R_x là C₁₋₄alkyl hoặc aryl; và

trong đó ít nhất một X hoặc Y không là H.

6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II), bao gồm bước sau:



trong đó:

X, Y, R^a, PG₁ và PG₂ là như được xác định trong điểm 1.

7. Quy trình theo mục 6, trong đó:

PG₂ là TBDMS.

8. Quy trình theo mục 6 hoặc 7, trong đó:

R^a là hydroxy.

9. Quy trình theo mục 6, trong đó;

X là Br, và

Y là hydro, và

PG₁ là benzyl, và

PG₂ là TBDMS; và

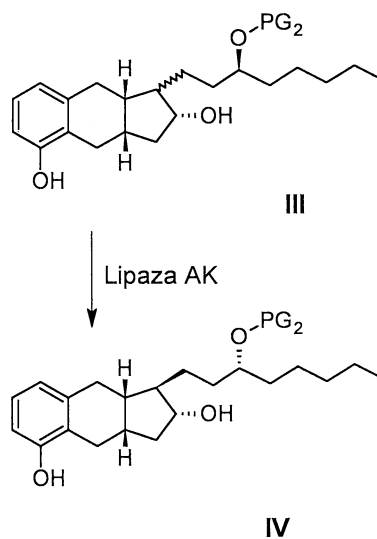
R^a là hydroxy.

10. Quy trình điều chế hợp chất có công thức IV, bao gồm các bước sau:

a) hydro hóa và khử hợp chất có công thức II tạo ra hợp chất raxemic có công thức III;

b) cho hợp chất raxemic có công thức III tiếp xúc với lipaza AK với sự có mặt của dung môi; và

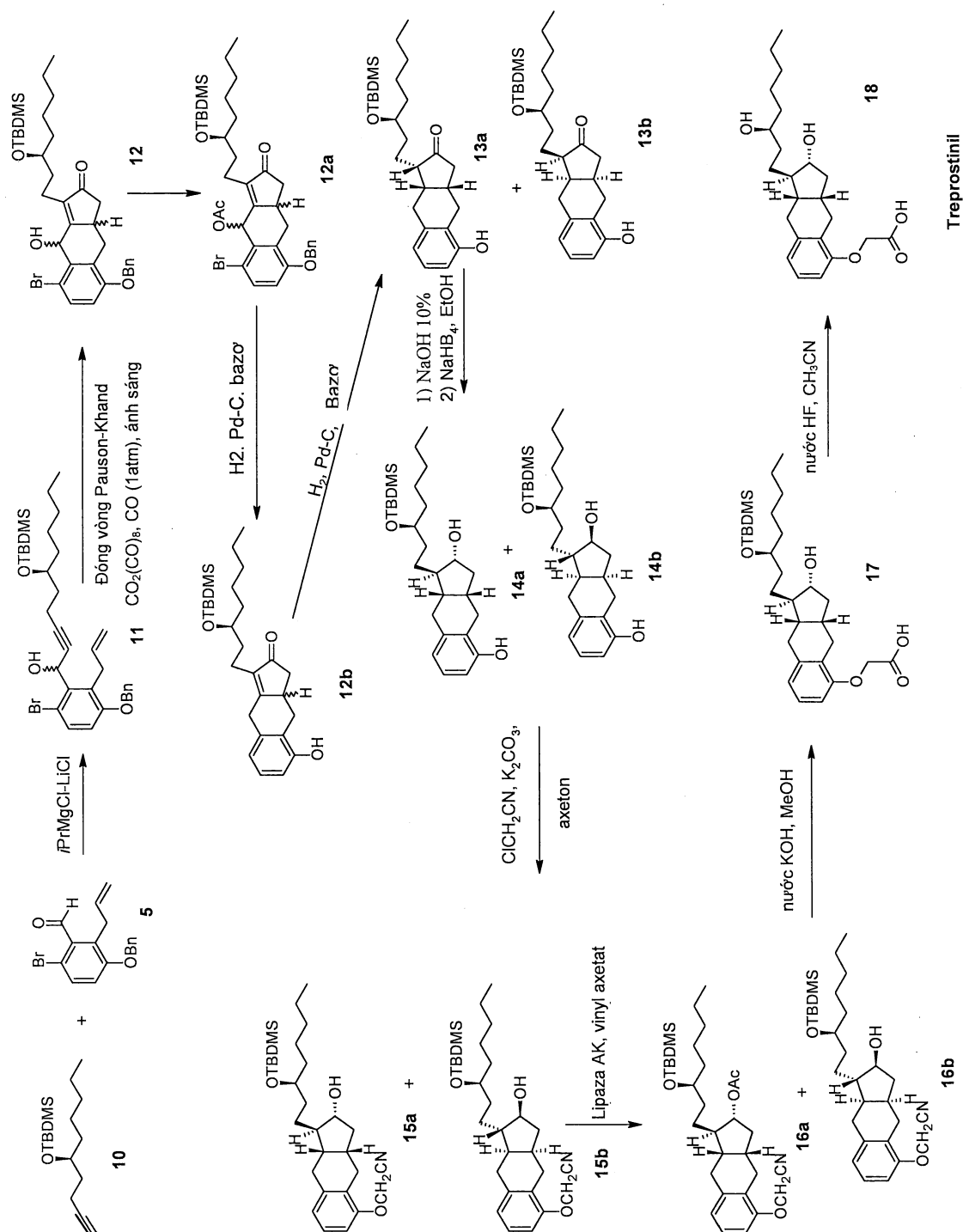
c) thu được hợp chất IV tinh khiết quang học;



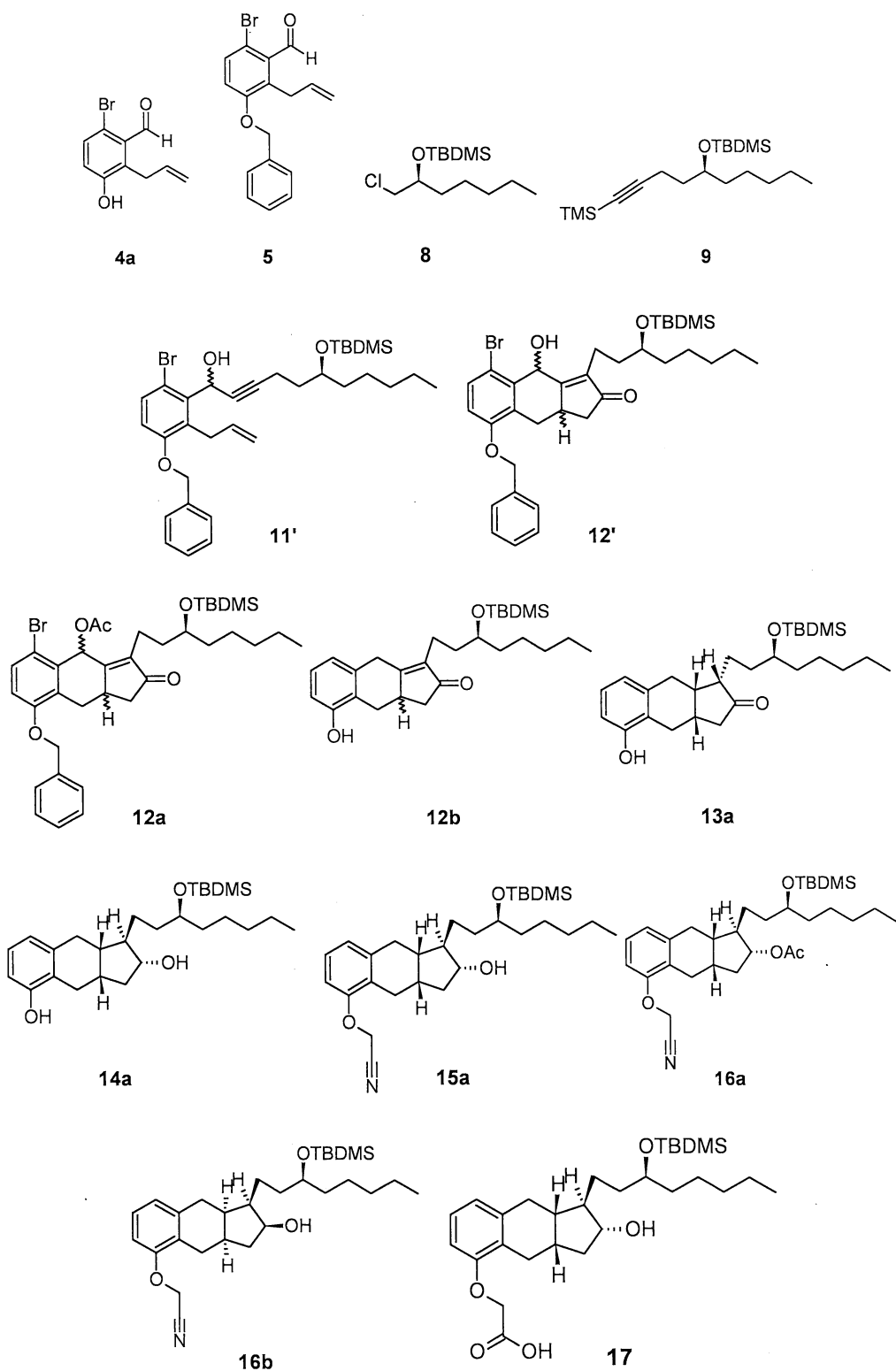
trong đó:

PG₂ là THP hoặc TBDMS.

11. Quy trình theo mục 10, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm vinyl axetat, (các) hexan, (các) heptan, và clorofom.
12. Quy trình theo mục 10 hoặc 11, trong đó phản ứng hydro hóa được thực hiện ở độ pH từ 8 đến 12, tốt hơn ở độ pH từ 9 đến 10.
13. Quy trình điều chế treprostinil (18) bao gồm các bước sau:



14. Hợp chất trung gian được chọn từ nhóm bao gồm:

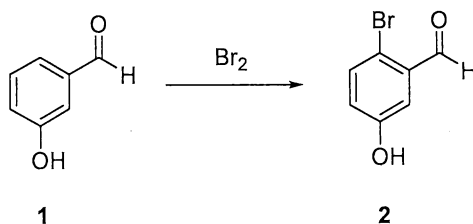


Sáng chế còn được minh họa bằng các ví dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

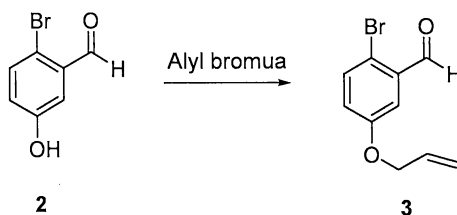
Điều chế axit (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-[[2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]axetic (treprostinil, 18)

Ví dụ 1: Điều chế bromobenzaldehyt 2



Hợp chất 2 được điều chế như được mô tả trong tài liệu: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(3), 1169-1172; 2010 hoặc theo tài liệu: Journal of Organic Chemistry, 67(26), 9248-9256; 2002.

Ví dụ 2: Điều chế ete allyl 3



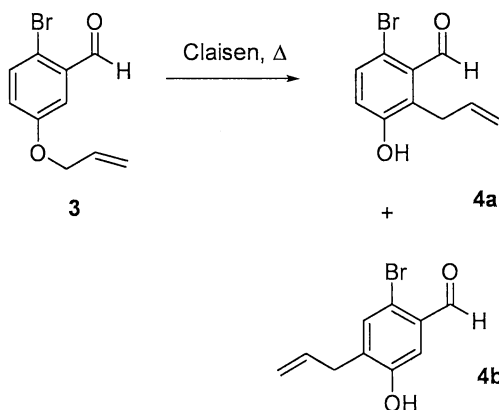
Thêm 6-bromo-meta hydroxyl benzaldehyt (2, 250g, 1,23mol) trong dimetyl formamit (1250ml) vào bình đáy tròn 3 cổ, khô, dung tích 5l có lắp bộ ngưng tụ, lỗ đo nhiệt độ, và cánh khuấy. Thêm kali cacbonat khan (538g, 3,81mol) vào dung dịch thu được trong điều kiện khuấy. Thêm từ từ allyl bromua vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được duy trì trong điều kiện khuấy cho đến phản ứng hoàn thành (được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography: TLC) trong hexan: diclometan: etyl axetat : 7:4:0,5). Sau khi hoàn thành phản ứng, diclometan và nước được thêm vào và khuấy dung dịch thu được và thực hiện tách lớp. Xử lý lớp hữu cơ bằng dung dịch NaOH 10% và việc tách lớp được lặp lại. Lớp hữu cơ thu được được chưng

cắt dưới áp suất giảm, thu được 6-bromo-3-allyloxy benzaldehyt ở dạng khối chất lỏng màu nâu nhạt; thu được 290g (98%), độ tinh khiết theo HPLC>95%.

¹HNMR (CDCl₃): 4,55- 4,65 (s, 2H), 5,15 - 5,40 (m, 2H), 6,00-6,10 (m, 1H), 7,0 - 7,10 (dd, 1H), 7,18 - 7,24 (d, 1H), 7,52-7,56 (d, 1H), 10,1 (s, 1H, CHO)

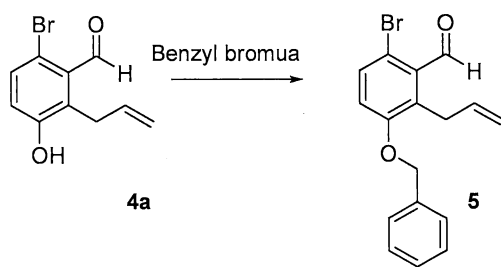
Ví dụ 3: Phản ứng chuyển vị Claisen thành Allyl-Benzaldehyt 4a và 4b

(WO0176693)



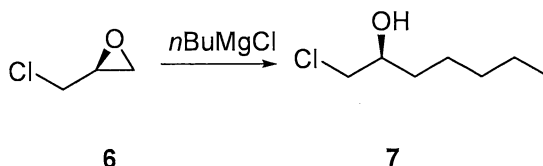
Thêm ete allyl (3, 600g, 2,48mol) trong o-diclobenzn (18l) vào hệ thống bình thủy tinh dung tích 50l. Gia nhiệt từ từ dung dịch thu được đến nhiệt độ tối đa là 155°C trong bể dầu và để ở nhiệt độ này trong 40 giờ. Làm nguội khối phản ứng và chiết bằng dung dịch NaOH 10%. Đưa lớp hữu cơ chứa o-diclobenzen trở lại hệ thống bình thủy tinh và lặp lại quá trình gia nhiệt hai lần. Xử lý lớp nước bằng dung dịch HCl và chiết vào diclometan. Chung cất một phần lớp diclometan và thêm hexan vào bình. Để yên dung dịch này trong khoảng thời gian từ 1-2 ngày trong điều kiện làm nguội và sau đó lọc bằng cách sử dụng phễu Buchner và rửa bánh lọc bằng hexan lạnh, thu được 6-bromo-3-hydroxy-2-allyl benzaldehyt ở dạng bột màu nâu sẫm đến hơi đen; tổng hiệu suất 160g (27%), độ tinh khiết theo HPLC>93%.

Ví dụ 4: Điều chế ete benzyl 5

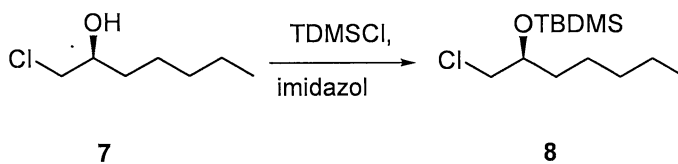


Thêm m-hydroxyl benzaldehyt (4a, 100g, 0,41mol) trong metanol vào bình đáy tròn bốn cổ, khô, dung tích 5l có lắp bộ ngưng tụ hồi lưu, lỗ đo nhiệt độ, và cánh khuấy. Thêm vào dung dịch thu được benzyl clorua (175ml, 1,26mol). Sau đó, gia nhiệt từ từ đến hồi lưu hỗn hợp này và duy trì trong khi khuấy trong 3-4 giờ, cho đến khi phản ứng hoàn thành (được theo dõi bằng TLC trong hexan:diclometan:etyl axetat : 7:4:0,5). Sau khi hoàn thành, thêm nước và diclometan vào. Sau khi chiết hợp chất vào lớp hữu cơ và sau khi rửa nó bằng dung dịch NaOH 10%, diclometan được chưng cất dưới áp suất giảm. Thêm hexan vào khối dầu và đặt nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C. Sau khi khuấy trong 203 giờ, lọc huyền phù thu được trong phễu Buchner và rửa bánh lọc bằng hexan tạo ra 6-bromo-3-benzyloxy-2-allyl benzaldehyt ở dạng bột màu trắng đến trắng nhờ; hiệu suất 110g (80%); độ tinh khiết theo HPLC>99%.

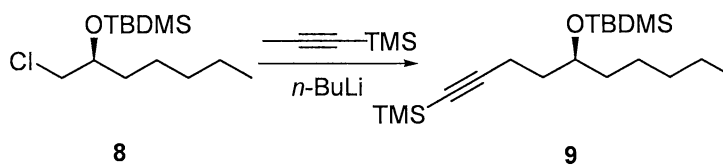
Ví dụ 5: Điều chế rượu clo 7



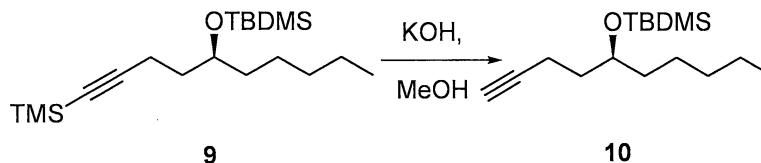
Ví dụ 6: Điều chế ete *tert*-butyldimetylsilyl 8



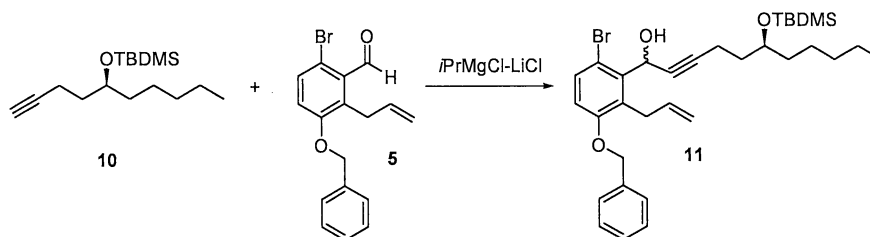
Ví dụ 7: Điều chế trimetylsilylalkyn 9



Ví dụ 8: Điều chế alkyn 10

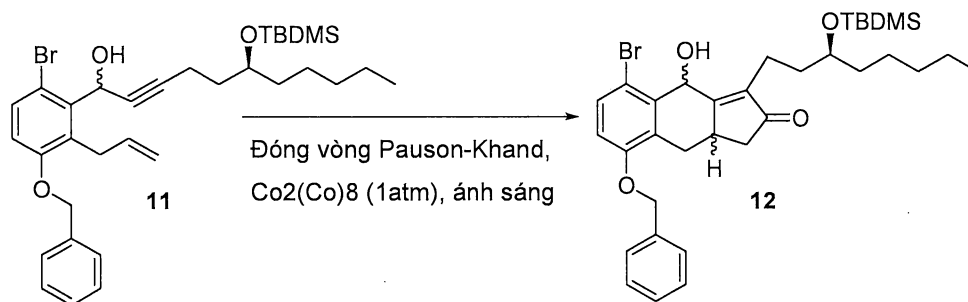


Ví dụ 9: Điều chế rượu alkynylic 11



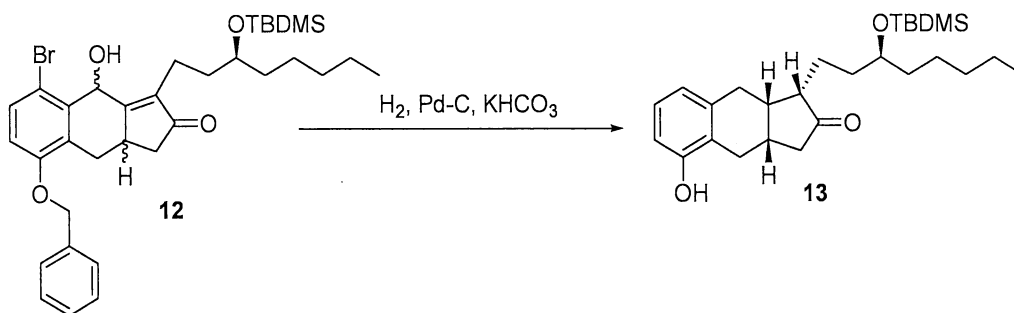
Thêm từng giọt phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua, 1,3M trong THF (58,1ml, 75,6mmol) qua phễu bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 10 (20,3g; 75,6mmol) tan trong 90ml THF khô trong môi trường khí nitơ trong 10 phút. Khuấy dung dịch màu nâu này ở nhiệt độ trong phòng (RT) trong 15 phút. Thêm vào dung dịch này dung dịch chứa hợp chất 5 (12,5g; 37,8mmol) trong 120ml THF khô. Khuấy dung dịch thu được trong 1 giờ ở RT. TLC (10% etyl axetat:hexan - phát hiện bằng UV) chỉ ra rằng nguyên liệu ban đầu đã hết. Dung dịch phản ứng được làm lạnh bằng dung dịch nước chứa amoni clorua (200ml) và pha loãng bằng 500ml dung dịch ete *tert*-butyl metyl (MTBE). Tách các lớp. Chiết lớp nước bằng MTBE (2x500ml). Thu gom lớp hữu cơ và làm khô bằng natri sulfat khan. Lọc dung môi qua phễu thủy tinh nung kết. Cô dịch lọc trong chân không tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu với lượng 24,1g. Tinh chế sản phẩm thô trên cột silicagel Agela 330g bằng cách sử dụng hệ sắc ký tự động Isco rửa giải bằng 0 đến 10% etyl axetat:hexan, thu gom hợp chất 11 với lượng 16g (71%) là sản phẩm mong muốn cùng với hợp chất 10 được thu gom với lượng 3,7g (18%). (NMR, MS)

Ví dụ 10: Đóng vòng nội phân tử không chọn lọc lập thể Pauson-Khand (Pauson-Khand Cyclization: PKC) thành hợp chất xyclopentenon 12



Trong bình đáy tròn dung tích 11 có thanh khuấy từ, bộ ngưng tụ hồi lưu, mỗi nối cửa hút chân không 3 van và bộ điều chỉnh nhiệt độ bên ngoài, hợp chất 11 (16,0 g dioxan; 26,7mmol) được hòa tan trong 271ml dioxin ở RT. Hệ này được đặt trong chân không trong 10 giây tiếp theo là lớp áo cacbon monoxit. Quy trình này được lặp lại hai lần nữa. Coban cacbonyl (3,6g, 10,5mmol) được thêm vào trong khi hệ này được đặt trong lớp áo cacbon monoxit. Hệ này lại được hút chân không và nạp cacbon monoxit. Hỗn hợp này được khuấy trong khi nguồn ánh sáng trắng (bóng đèn 300W) hướng vào bình phản ứng duy trì nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 35 đến 40°C. Sau 48 giờ, TLC (10% etyl axetat:hexan, phát hiện bằng UV) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã hết. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu với lượng 18,1g. Tinh chế sản phẩm thô trên silic oxit sử dụng cột silic oxit SiliaFlash G 60 rửa giải bằng 5-60% etyl axetat:hexan để thu gom hợp chất 12 với lượng 9,2g (55%) là sản phẩm mong muốn. (NMR, MS)

Ví dụ 11: Phân tách khử hóa đồng thời các nhóm bromo, hydroxyl, và ete benzyl và khử thành xyclopentanon 13

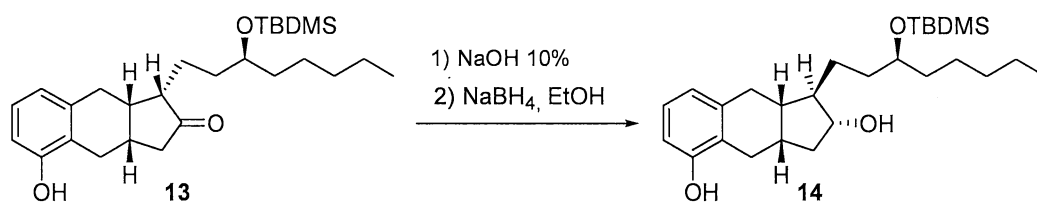


Quy trình A: Trong bình đáy tròn dung tích 2l có thanh khuấy từ, hợp chất 12 (10,0 g; 15,9mmol) được hòa tan trong 802ml metanol kết hợp với khuấy trong môi trường khí nitơ. Kali bicacbonat (4,7g; 47,8mmol, 3,0 đương lượng) được thêm vào trong môi trường khí nitơ. Thổi nitơ qua dung dịch trong 30 phút để loại không khí ra khỏi hỗn hợp này. Ở thời điểm này, Pd 10% trên cacbon (4,5g) được thêm vào trong môi trường khí nitơ. Tiếp tục thổi khí thêm 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm bão hòa khí hydro trong 20 phút. Sau đó, hệ phản ứng được đặt trong môi trường hydro bằng cách sử dụng 6 bình cầu chứa hydro. Phản ứng được khuấy qua đêm. TLC (30% etyl axetat:hexan, UV và thuốc nhuộm amoni xeri(IV) molybdat) cho thấy nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Các bình cầu lại được nạp khí hydro và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm một ngày nữa. Sau tổng cộng 48 giờ, TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Kali bicacbonat (3,1g, 2,0 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 10 phút (độ pH=10). Trong khi cho khí nitơ đi qua phễu, hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc chất lượng Whatman, tiếp theo lọc qua đệm Celit ngắn để loại bỏ chất xúc tác còn lại bất kỳ. Sau đó, rửa đệm này bằng 150ml etyl axetat. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra phần cặn với lượng 14g. Phần cặn được cho vào 200ml etyl axetat và lọc qua Celit lần nữa. Rửa đệm Celit bằng 150ml dung dịch etyl axetat. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra dạng dầu, nhớt, với lượng 7,1g là sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô trong 10ml hexan và nạp vào cột silicagel Agela 120g sử dụng hệ sắc ký tự động Isco rửa giải bằng 0 đến 30% etyl axetat:hexan để thu hồi hợp chất 13 với lượng 4g (57%) là sản phẩm mong muốn (NMR, MS).

Quy trình B: Trong bình đáy tròn dung tích 3l (3 cổ) có thanh khuấy từ, hợp chất 12 (21,5g; 34,2mmol) được hòa tan trong 1,7l metanol kết hợp với khuấy trong môi trường khí nitơ. Kali bicacbonat (10,2g; 102,7 mmol, 3,0 đương lượng) được thêm vào trong môi trường khí nitơ. Khí nitơ được thổi qua hỗn hợp phản ứng trong 30 phút để loại khí. Sau 30 phút loại khí, Pd 10% trên cacbon (9,6g) được thêm vào trong môi trường khí nitơ. Tiếp tục thổi khí thêm 15 phút. Ở thời điểm này, khí hydro được thổi vào hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. 6 túi khí được nối với bình phản ứng và hệ này được khuấy qua đêm trong môi trường hydro. TLC (30% etyl axetat:hexan, phát hiện

bằng UV và thuốc nhuộm amoni xeri(IV)molybdat) cho thấy nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Các túi khí lại được nạp khí hydro và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm một ngày nữa. Sau 48 giờ, TLC cho thấy một số nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Các túi khí lại được nạp và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm một ngày nữa. Sau 72 giờ, TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Kali bicacbonat (6,8g; 67,9mmol, 2,0 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Trong điều kiện có lớp nitơ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc Whatman, tiếp theo qua đệm Celit để loại bỏ chất xúc tác dư bất kỳ. Dịch lọc được sử dụng trong bước tiếp theo.

Ví dụ 12: Khử chọn lọc lập thể natri bohýdrua thành xyclopentanol (14)



Quy trình A (sử dụng hợp chất tinh khiết từ phản ứng hydro hóa):

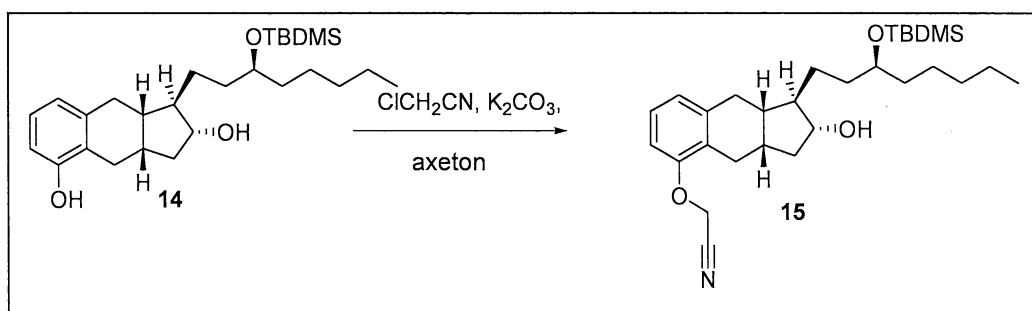
Một phần hợp chất 13 (3g; 6,7mmol) trong 260ml metanol được xử lý bằng 1,4ml dung dịch NaOH 10% ở RT và khuấy trong môi trường khí nitơ. Sau 90 phút, TLC, (20% etyl axetat: hexan, phát hiện bằng UV và thuốc nhuộm màu amoni xeri (IV)molybdat) chỉ ra vết ở đáy đã biến mất. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C và thêm natri bohýdrua (255mg; 6,7mmol) vào. Sau 1 giờ, TLC (30% etyl axetat:hexan) cho thấy nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Bổ sung thêm natri bohýdrua với lượng 255mg (6,7mmol) vào. Sau 2 giờ ở nhiệt độ -10°C, TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được phép để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH=6 bằng axit axetic. Phản ứng được pha loãng bằng 100ml nước và cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (300ml), rửa bằng 25ml hỗn hợp 5% natri bicacbonat (1x100ml) và nước muối (1x100ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và lọc qua phễu thủy tinh nung kết. Dịch lọc được cô trong chân không để thu hồi sản phẩm thô với lượng 3g. Hòa tan sản phẩm thô trong 15ml dung dịch hexan và nạp vào cột 40g silic oxit Agela. Cột này được đặt trên hệ sắc ký tự động Isco. Sản phẩm thô được rửa giải

bằng 0 đến 15% etyl axetat:hexan trong 20 phút, 15 đến 20% etyl axetat:hexan trong 5 phút, 20 đến 25% etyl axetat:hexan trong 5 phút và cuối cùng 25 đến 40% etyl axetat, thu được hợp chất 14 với lượng 1,7g (57%) là sản phẩm mong muốn.

Quy trình B (sử dụng phân dịch lọc từ phản ứng hydro hóa):

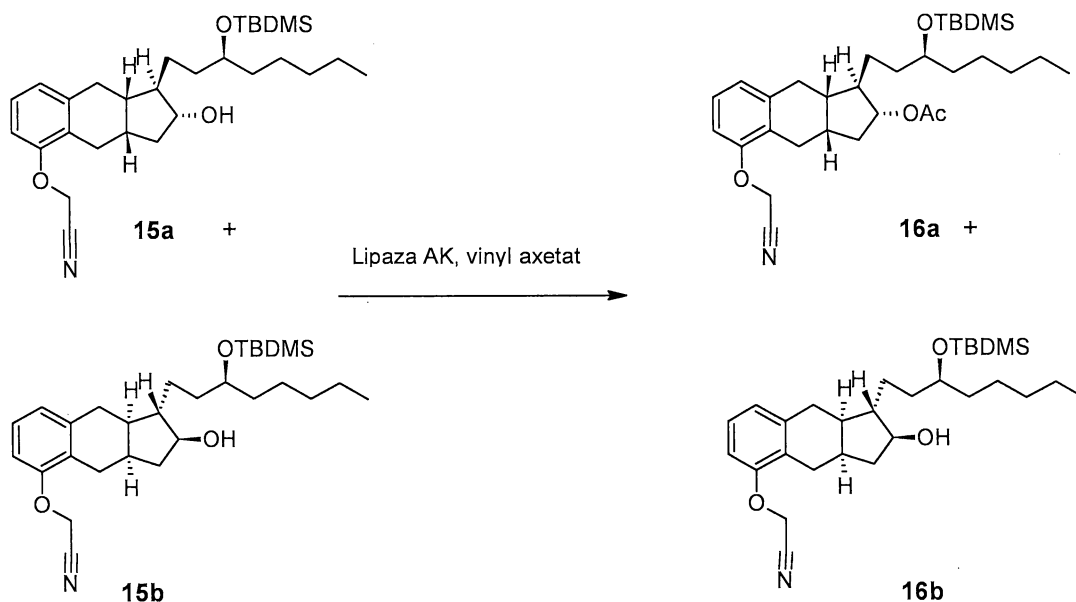
Trong bình đáy tròn dung tích 5l, dịch lọc phản ứng chứa hợp chất 13 với lượng 3000ml (73,5mmol) được xử lý bằng dung dịch NaOH 10% với lượng 160ml ở RT và khuấy trong môi trường khí nitơ. Sau 2 giờ, TLC (20% etyl axetat:hexan, phát hiện bằng UV và thuốc nhuộm màu amoni xeri(IV)molybdat) cho thấy epime ở đáy (vết) biến mất. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C . Natri bohydrua (3,1g; 84,2mmol) được thêm từng phần vào. Sau 1 giờ, TLC (30% etyl axetat:hexan, phát hiện bằng UV và thuốc nhuộm amoni xeri(IV)molybdat) cho thấy nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Thêm tiếp natri bohydrua với lượng 3,1g (84,2mmol) vào. Sau tổng cộng 2 giờ ở nhiệt độ -10°C , TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được phép để ấm lên đến RT và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH=6 bằng axit axetic. Phản ứng được pha loãng bằng 200ml nước và cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (1600ml), rửa bằng 25ml dung dịch natri bicacbonat 5% (1x500ml) và nước muối (1x300ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và lọc qua phễu thủy tinh nung kết. Dịch lọc được cô trong chân không để thu hồi sản phẩm thô với lượng 38,4g. Sản phẩm thô được hòa tan trong 65ml hexan và nạp vào cột SilicaFlash G60 770g và rửa giải bằng 5% etyl axetat:hexan (1x1000ml), 10% etyl axetat:hexan (1x1000ml), 15% etyl axetat:hexan (1x1000ml), 20% etyl axetat:hexan (1x1000ml), 25% etyl axetat:hexan (1x1000ml), 30% etyl axetat:hexan (1x1000ml), 35% etyl axetat:hexan (1x1000ml) và 40% etyl axetat:hexan (1x500ml), thu được sản phẩm mong muốn 14 với lượng 16,7g (hiệu suất 44%).

Ví dụ 13: Alkyl hóa Phenol (15)



Thêm kali cacbonat (1,5g; 11,1mmol, 10,0 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất 14 (0,5g; 1,1mmol) trong axeton (45ml) trong khi cho dòng khí argon qua hỗn hợp này trong 5 phút. Cloaxetonitril (1,4ml; 22,3mmol, 20,0 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu trong 5 giờ. TLC (25% etyl axetat:hexan) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ RT và lọc qua đệm Celit. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu với lượng 1,8g. Dầu này được bảo quản ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Sản phẩm thô được hòa tan trong 10ml hỗn hợp 20% etyl axetat:hexan và cho đi qua silicagel Siliaflash rửa giải bằng 20% etyl axetat:hexan (2x100ml). Dung môi được cô trong chân không để thu hồi dầu với lượng 0,48g. Sau đó, rửa đệm silic oxit bằng 50% etyl axetat:hexan (3x100ml), TLC cho thấy sản phẩm mong muốn có mặt trong cả hai phân đoạn. Thu gom các phân đoạn và tinh chế. Sản phẩm thô được hòa tan trong 8ml hexan và nạp vào cột silic oxit Agela 12g. Sản phẩm thô được rửa giải bằng từ 0 đến 30% etyl axetat:hexan trong 20 phút, thu được hợp chất 15a với lượng 0,35g (65%) là sản phẩm mong muốn.

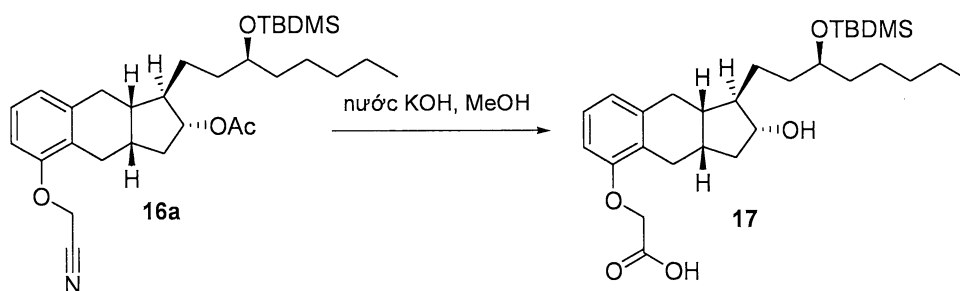
Ví dụ 14: Phân giải bằng enzym lipaza AK thành axetat tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang (16a)



Một phần hợp chất 15 (18,6g; 38,2mmol) được hòa tan trong 400ml hexan khô ở RT. Vinyl axetat (50ml) và Lipaza AK “AMANO” (36g) được bổ sung vào trong

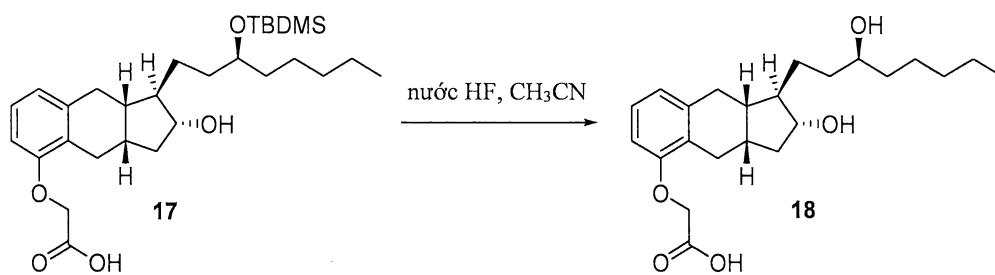
một phần. Hỗn hợp này được khuấy trong 48 giờ trong môi trường khí nitơ. TLC (20% etyl axetat:hexan) cho thấy cả hai vết đều có mặt với cường độ UV bằng nhau. Điều này được xác nhận bằng $^1\text{H-NMR}$. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu thủy tinh nung kết và rửa bằng 250ml hexan:etyl axetat 1:1. Dịch lọc được cô trong chân không để thu hồi dầu với lượng khoảng 21g. Sản phẩm thô được hòa tan trong 50ml hexan và nạp vào cột silic oxit Agela 330g. Cột này được đặt trên hệ sắc ký tự động Isco. Sản phẩm thô được rửa giải bằng 10-20% etyl axetat: hexan trong 20 phút để thu hồi chất đồng phân mong muốn 16a với lượng 8,7g (43%) cũng như rượu đã phân giải 16b với lượng 8,6g (43%).

Ví dụ 15: Điều chế axit phenoxy-axetic (17)



Một phần hợp chất 16a (15,8g; 29,9mmol) được hòa tan trong 748ml MeOH. Thêm từng phần dung dịch nước KOH 35% (262ml) vào hỗn hợp thu được trong 5 phút. Phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu. Sau 1 giờ, TLC (30% etyl axetat:hexan) cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Sau 4 giờ, TLC (100% etyl axetat) cho thấy vết hoạt tính UV đậm hơn ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ RT, sau đó đặt trong bể đá. Dung dịch HCl 2M (600ml) được thêm vào để axit hóa phản ứng đến độ pH=5. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat với lượng 1,6l và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (1,6l). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được lọc qua phễu thủy tinh nung kết. Dịch lọc được cô trong chân không để thu hồi hợp chất 17 với lượng 15,1g ở dạng dầu nhớt được dùng cho bước tiếp theo.

Ví dụ 16: Điều chế Treprostinil (18)

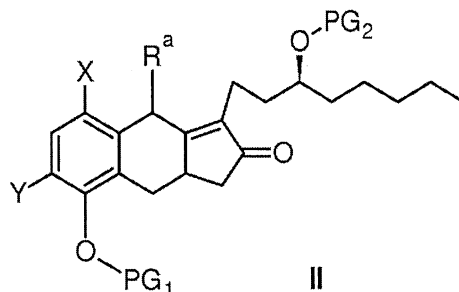
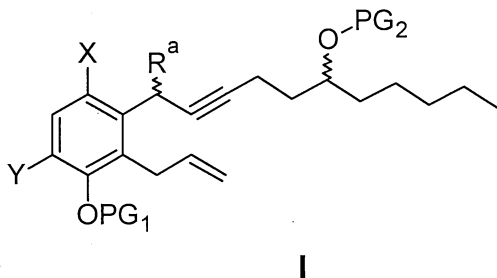
**Treprostiniil**

Một phần hợp chất 17 (15,1g; 29,9mmol) được hòa tan trong axetonitril với lượng 300ml. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. 48% HF với thể tích 73ml được thêm từng phần vào một cách cẩn thận. Sau 5 phút, TLC (100% etyl axetat) cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được giữ qua đêm ở nhiệt độ -20°C. Phản ứng được phép để ấm đến RT và kết hợp với khuấy mạnh được pha loãng bằng nước cất với lượng 1,5l. Chất kết tủa được tạo ra và tiếp tục khuấy trong 5 phút. Chất rắn được để lắng và lọc qua phễu Buchner. Rửa chất rắn này bằng nước cất với lượng 250ml. Chất rắn được làm khô trong chân không trong 30 phút. Đặt chất rắn này trong chân không cao trong 5 giờ ở RT. Thu hồi chất rắn với lượng 17,6g. Nguyên liệu này được khuấy trong dung dịch hexan với lượng 300ml trong 5 giờ. Lọc chất rắn qua phễu Buchner và sấy khô trong chân không trong 15 phút. Cuối cùng, đặt nguyên liệu này trên máy đông khô trong 48 giờ để loại bỏ dung môi ở dạng vết bất kỳ. Thu hồi treprostiniil (18) với lượng 10,5g (91%) là sản phẩm mong muốn.

Hiện nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là các cải biến và biến đổi khác nhau có thể được thực hiện đối với quy trình và hợp chất trung gian mới theo sáng chế. Do vậy, sáng chế được dự định bao gồm các cải biến và biến đổi này, với điều kiện chúng nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo và các tương đương.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I hoặc công thức II sau đây:



trong đó:

X là **Br** và **Y** là **H**;

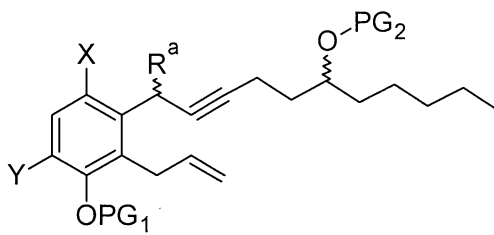
PG₁ được chọn từ nhóm bao gồm methyl, metoxymethyl, benzyloxymethyl, metoxyetoxymethyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 2,6-diclobenzyl, 3,4-diclo-benzyl; -CH₂COOH, -CH₂COOR_x, và -CH₂CH₂OPG₂; và

PG₂ là tert-butyl-dimetylsilyl (TBDMS), tetrahydropyran (THP), SiR₁R₂R₃; hoặc -CH₂OR_x, trong đó R₁, R₂, và R₃ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl, isopropyl, *t*-butyl, và phenyl;

R^a là hydro, hydroxy -OR_x, -OCOOR_x, -OSO₂R_x, Cl, Br, F, I, -SR_x, hoặc -SO₂R_x;

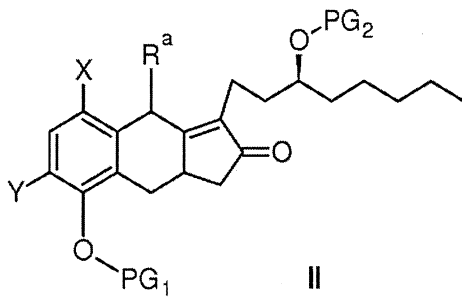
R_x là C₁₋₄alkyl hoặc aryl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁ và R₂ là methyl, và R₃ là *t*-butyl.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁, R₂, và R₃ là isopropyl.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó PG₂ là TBDMS.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó PG₂ là THP.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó PG₁ là benzyl.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^a là hydro.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^a là hydroxy.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức I:



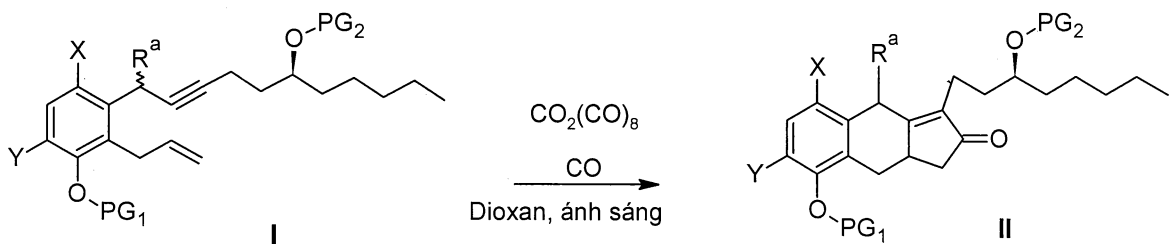
I

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó PG₂ là TBDMS.
11. Hợp chất theo điểm 9, trong đó PG₂ là THP.
12. Hợp chất theo điểm 9, trong đó PG₁ là benzyl.
13. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^a là hydro.
14. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^a là hydroxy.
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức II:



II

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó PG₂ là TBDMS.
17. Hợp chất theo điểm 15, trong đó PG₂ là THP.
18. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R^a là hydro.
19. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R^a là hydroxy.
20. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II), bao gồm bước sau:



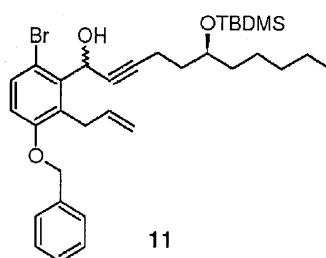
trong đó:

X, Y, R^a, PG₁ và PG₂ như được định nghĩa trong điểm 1.

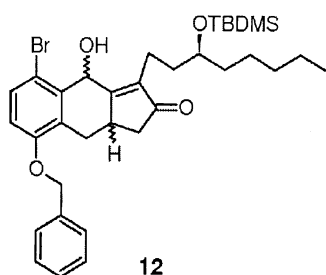
21. Quy trình theo điểm 20, trong đó quy trình này điều chế hợp chất treprostinil (18) và bao gồm các bước sau:



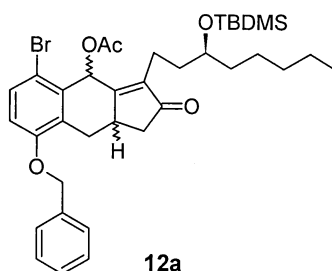
a) cho hợp chất 10 phản ứng với hợp chất 5 khi có mặt phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua để tạo thành hợp chất 11;



b) cho hợp chất 11 phản ứng đóng vòng Pauson-Khand khi có mặt cacbon monoxit, coban cacbonyl và ánh sáng ở áp suất khí quyển để tạo thành hợp chất 12:

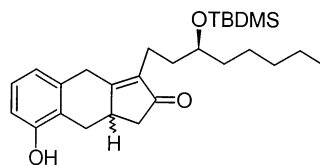


c) cho hợp chất 12 phản ứng với anhydrit axetic và 4-dimetylaminopyridin (DMAP) để



tạo thành hợp chất 12a

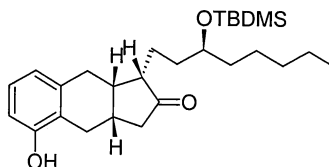
d) cho hợp chất 12a phản ứng với paladi trên xúc tác cacbon (Pd-C) khi có mặt khí hydro



và bazơ để tạo thành hợp chất 12b

12b

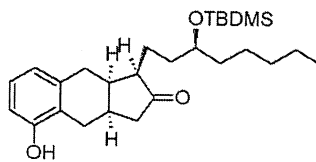
, sau đó phản ứng hydro hóa



13a

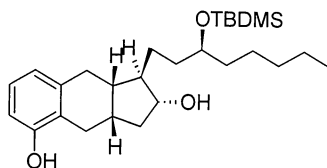
để tạo ra hợp chất 13a

và hợp chất 13b



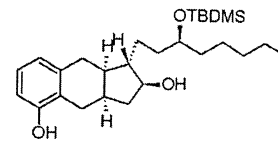
13b

e) khử các hợp chất 13a và 13b khi có mặt natri borohydrua, natri hydroxit và etanol để



14a

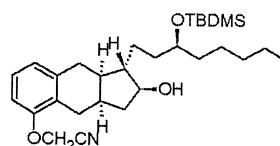
tạo thành hợp chất 14a



14b

và hợp chất 14b

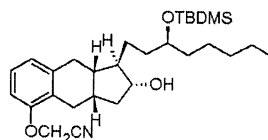
f) cho các hợp chất 14a và 14b phản ứng với cloaxetonitril trong môi trường axeton khi



15b

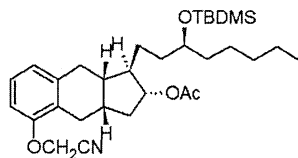
có mặt kali cacbonat để tạo thành hợp chất 15b

và hợp chất 15a



15a

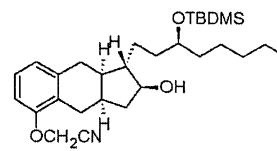
g) cho các hợp chất 15a và 15b tiếp xúc với enzym lipaza khi có mặt vinyl axetat để tạo



thành hợp chất 16a

16a

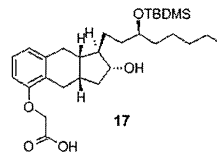
và hợp chất 16b



16b

;

h) chuyển hóa hợp chất 16a khi có mặt dung dịch nước chứa kali hydroxit trong môi

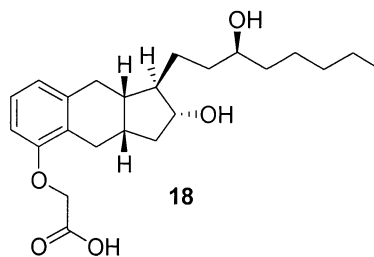


17

trường metanol để tạo thành hợp chất 17

;

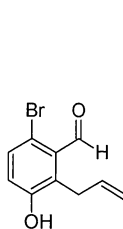
i) khử bảo vệ hợp chất 17 khi có mặt axetonitril và dung dịch nước chứa axit flohydric



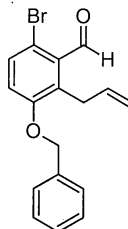
18

để thu được hợp chất Treprostinil (18)

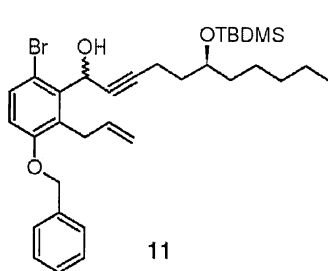
22. Hợp chất trung gian được chọn từ nhóm bao gồm:



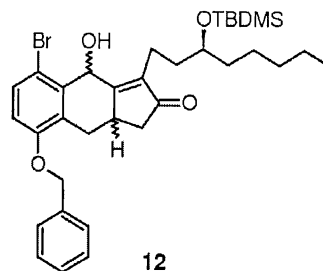
4a



5



11



12