



(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) 
1-0021357

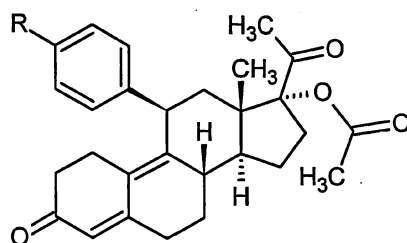
(51)⁷ **C07J 7/00, 41/00, 51/00**

(13) **B**

- (21) 1-2016-01424 (22) 01.10.2014
(86) PCT/IB2014/064979 01.10.2014 (87) WO2015/049637 09.04.2015
(30) P1300566 01.10.2013 HU
(45) 25.07.2019 376 (43) 27.06.2016 339
(73) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)
Gyomroi út 19-21., H-1103 Budapest, Hungary
(72) MAHO Sándor (HU), SANTA Csaba (HU), CSORGEI János (HU), HORVATH
János (HU), ARANYI Antal (HU), BENI Zoltán (HU)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

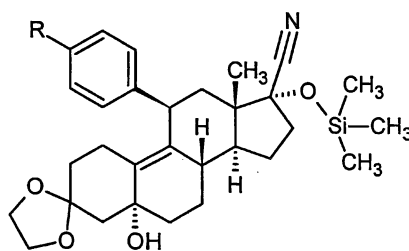
(54) **QUY TRÌNH TỔNG HỢP HỢP CHẤT STEROIT VÀ SẢN PHẨM TRUNG GIAN
CỦA QUY TRÌNH NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) (trong đó
R có nghĩa là nhóm dimethylamino hoặc axetyl):



(I)

bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (II) (trong đó R có nghĩa là nhóm
dimethylamino hoặc 2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl) làm nguyên liệu ban đầu, cũng
như sản phẩm trung gian của quy trình này.



(II)

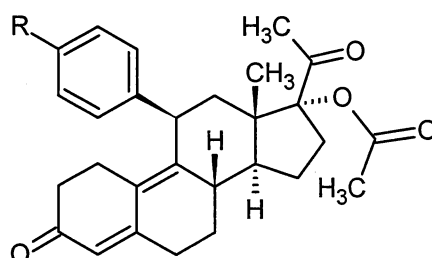
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp hợp chất steroid là dẫn xuất progesterone.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

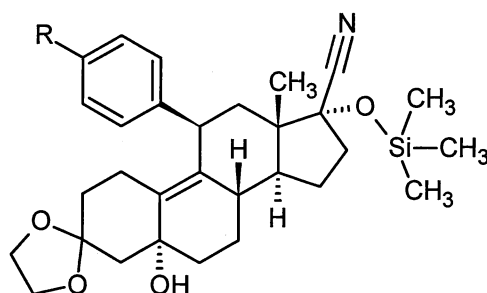
Progesterone đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn cơ thể chuẩn bị thụ thai và giai đoạn duy trì thai kỳ, ngoài ra nó còn có ảnh hưởng đến một số mô của hệ sinh sản. Chất điều biến thụ thể progesterone có thể có cả tác dụng chủ vận lẫn tác dụng đối kháng nhờ gắn kết với thụ thể progesterone. Chúng có cách dùng khác nhau trong sản phụ khoa. Chất kháng progestin, nghĩa là chất bất kỳ ức chế hoạt động của progesterone, có thể đóng vai trò trong việc điều hòa về mặt dược lý khả năng sinh sản và điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý khác nhau như ung thư vú và bệnh lạc nội mạc tử cung. Chất kháng progestin được sử dụng đầu tiên để ngừa thai và ngừa thai khẩn cấp, và ngoài ra chất này còn được dùng để điều trị các bệnh phụ khoa khác (ví dụ, búi thịt tử cung).

Sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp dẫn xuất progesterone có công thức (I) (trong đó R có nghĩa là nhóm đimetylamino hoặc axetyl):



(I)

bắt đầu từ hợp chất có công thức (II) (trong đó R có nghĩa là nhóm dimethylamino hoặc 2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl).



(II)

Hợp chất có công thức (I) (trong đó R có nghĩa là nhóm dimethylamino) là dược chất có khung steran đã biết dưới dạng CDB-2914 ulipristal axetat. Ulipristal axetat là chất điều biến thụ thể progesterone chọn lọc (selective progesterone receptor modulator - SPRM), đóng vai trò trong việc kiểm soát các quá trình sinh học liên quan đến sự thay đổi lượng progesterone của cơ thể.

Các quy trình khác nhau đã từng được thực hiện để tổng hợp hợp chất có công thức (I) (trong đó R có nghĩa là nhóm dimethylamino), CDB-2914 (ulipristal axetat). Quy trình tổng hợp thứ nhất được mô tả trong patent Mỹ số 4,954,490, trong đó nguyên liệu ban đầu là 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraen. Liên kết đôi 17(20) được oxy hóa bằng osmi tetroxit để tạo ra 17 α ,20 α -diol, tiếp đó 17 α ,20 α -diol này được chuyển hóa thành 3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-17 α ,20 α -diol bằng phản ứng khử Birch. Tiếp đó, cấu trúc 4,9-dien đã được tạo ra bằng pyridini tribromua để thu được 17 α ,20 α -đihydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3-on mà được oxy hóa bằng dimetyl sulfoxit với sự có mặt của oxalyl clorua để tạo ra 17 α -hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion. Tiếp đó, 3,3,20,20-bis(etylendioxy)-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-17 α -ol, được tạo ra bằng cách ketal hóa, được epoxy hóa bằng m-cloperaxit benzoic để tạo ra 5 α ,10 α -epoxy-3,3,20,20-bis(etylendioxy)-19-norpregn-9(11)-en-17 α -ol. Tiếp đó, 3,3,20,20-bis(etylendioxy)-5 α ,17 α -đihydroxy-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-19-norpregn-9-en thu được trong phản ứng Grignard với 4-(N,N-dimethylaminophenyl)magne bromua bằng cách sử dụng CuCl làm chất xúc tác được axyl hoá bằng hỗn hợp chứa

anhydrit axetic và axit phosphoric để tạo ra hợp chất có công thức (I). Tổng hiệu suất của quy trình tổng hợp 10 bước này chỉ là 0,62%, vì vậy nó không phù hợp đối với quy trình tổng hợp dược chất ở quy mô công nghiệp.

Quy trình tổng hợp ở quy mô công nghiệp đầu tiên được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO96/30390. Nguyên liệu ban đầu của quy trình tổng hợp này là 17 α -hydroxy-17 β -xyanohydrin điều chế được từ 3,3-etylendioxy-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-on được chuyển hóa thành 17 β -xyano-3,3-etylendioxy-17 α -(clometyl-dimetylsilyl)-estra-5(10),9(11)-dien bằng dimetyl (clometyl) closilan với sự có mặt của 4-(N,N-dimetylamino)pyridin. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành hỗn hợp chứa 17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion và 5(10),9(11)-dien bằng phản ứng cộng nội phân tử với sự có mặt của lithi di-tert-butylbiphenyl, tiếp đó là xử lý bằng axit clohydric. Hỗn hợp thô này được cho phản ứng với etylen glycol và trimetyl orthoformat bằng cách sử dụng axit p-toluensulfonic làm chất xúc tác để tạo ra 3,3,20,20-bis(etylendioxy)-17-hydroxy-19-norpregna-5(10),9(11)-dien. Tiếp đó, liên kết đôi 5(10) được epoxy hóa bằng dung dịch hydro peroxit 30% với sự có mặt của hexafloaxeton và đinatri-phosphat. Tiếp đó, 3,3,20,20-bis(etylendioxy)-5 α ,17-đihydroxy-11 β -[4-(N,N-dimetylamino)-phenyl]-19-norpregn-9-en thu được trong phản ứng Grignard với 4-(N,N-dimetylamino)phenyl)magie bromua bằng cách sử dụng CuCl làm chất xúc tác. Hợp chất trung gian 3,3,20,20-bis(etylendioxy)-5 α ,17-đihydroxy-11 β -[4-(N,N-dimetylamino)-phenyl]-19-norpregn-9-en được thủy phân bằng axit và khử nước để tạo ra 11 β -[4-(N,N-dimetylamino)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion, mà được chuyển hóa thành ulipristal axetat có công thức (I) bằng anhydrit trifloaxetic trong axit axetic với sự có mặt của axit p-toluensulfonic. Sản phẩm cuối có công thức (I) thu được trong quy trình tám bước bắt đầu từ 3,3-etylendioxy-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-on.

Quy trình được công bố trong Steroids 65 (2000), 395-400 thực tế là giống với quy trình được mô tả trên đây.

Công bố đơn quốc tế số WO2009/001148 mô tả quy trình tổng hợp sản phẩm trung gian chứa ulipristal cải tiến so với các quy trình đã biết. Nguyên

liệu ban đầu của quy trình này là 3,3-[1,2-etandiy-l-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-on, liên kết đôi 5(10) của nguyên liệu này lần lượt được epoxy hóa bằng hydro peroxit, hydro xyanua, thu được tại chỗ từ kali xyanua và axit axetic băng, được bổ sung vào nhóm oxo ở vị trí 17. Nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của xyanohydrin thu được được silyl hóa bằng trimetyl closilan và sản phẩm đã được tạo ra như vậy được cho phản ứng với 4-(N,N-đ-i-m-e-t-y-l-a-m-i-n-o-p-h-e-n-y-l)-magie bromua với sự có mặt của CuCl (phản ứng Teutsch). Nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của 11 β -[4-(N,N-đimetylaminophenyl)-3,3-[1,2-etandiy-l-bis-(oxy)]-5-hydroxy-17 α -[trimetyl-silyl-(oxy)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitril đã được tạo ra như vậy được silyl hóa bằng trimetyl closilan để tạo ra 11 β -[4-(N,N-đimetylaminophenyl)-3,3-[1,2-etandiy-l-bis-(oxy)]-5,17 α -bis[trimetyl-silyl-(oxy)]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitril.

Theo khía cạnh khác của Công bố đơn quốc tế số 2009/001148, sản phẩm trung gian thu được bằng phương pháp được mô tả trên đây được sử dụng để tổng hợp telapriston (11 β -[4-(N,N-đimetylaminophenyl)-17-hydroxy-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion), là chất tương tự ulipristal.

Nguyên liệu ban đầu của quy trình được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN102516345 cũng là 3,3-[1,2-etandiy-l-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-on. Keton này được cho phản ứng với natri xyanua trong metanol với sự có mặt của axit axetic băng, tiếp đó nhóm hydroxyl của xyanohydrin thu được được bảo vệ với sự có mặt của axit p-toluensulfonic. Ở bước tiếp đó, nhóm xyanua được metyl hóa bằng chất phản ứng metyllithi hoặc metyl Grignard trong dung môi dạng ete, tiếp đó dẫn xuất 3-oxo-17 β -axetyl thu được được xử lý bằng axit mạnh. Sau khi bảo vệ nhóm oxo dưới dạng ketal liên kết đôi ở vị trí 5,10 được oxy hóa thành epoxit, mạch bên thơm được đưa vào vị trí 11 bằng chất phản ứng 4-(N,N-đimetylaminophenyl)magie bromua. Cả việc loại bỏ nhóm bảo vệ dạng ketal lẫn khử bỏ nhóm hydroxyl ở vị trí 5 đều được thực hiện ở một bước khi xử lý bằng axit.

Bước quan trọng của quy trình tổng hợp, phản ứng epoxy hoá được thực hiện trong pha tương đối muộn của quy trình này, là bước thứ năm. Trong quá

trình bổ sung, cả hai dẫn xuất $5\alpha,10\alpha$ lẫn $5\beta,10\beta$ được tạo ra và được sử dụng trong phản ứng Grignard tiếp đó mà không cần tách. Do việc tạo ra mạch bên ở vị trí 17 được thực hiện ở bước thứ ba, nhóm keto của mạch bên phải được bảo vệ để tránh các phản ứng phụ tiềm ẩn, do đó quy trình này có hơn hai bước, bước tạo ra và bước khử bảo vệ ketal, đây chính là trình tự phản ứng bảy bước. Phản ứng của hợp chất xyanohydrin steroid, được bảo vệ dưới dạng silyl ete, với metyllithi là một ví dụ trong đơn yêu cầu cấp patent này, phản ứng này được thực hiện ở $0-10^{\circ}\text{C}$. Theo các thử nghiệm trong sáng chế, một vài sản phẩm phụ được tạo ra trong phản ứng ở nhiệt độ tương đối cao này, do đó phương pháp này là không thích hợp để alkyl hóa xyanohydrin được bảo vệ dưới dạng silyl ete.

Quy trình tổng hợp CDB-2914 khác nữa được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2007/144674. Sản phẩm cuối thu được trong quy trình 8 bước bắt đầu từ 3,3-etylendioxy-norandrosta-5(10),9(11)-dien-17-on. Cải biến khác nữa của quy trình được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN102477060, trong đó trình tự tạo ra các mạch bên ở các vị trí 11 và 17 được thay đổi.

Dẫn xuất axetyl có công thức (I) (trong đó R có nghĩa là axetyl) là được chất tiềm năng được gọi là REP-4510, quy trình tổng hợp dẫn xuất này được mô tả đầu tiên trong Công bố đơn quốc tế số WO01/74840. Tương tự với quy trình tổng hợp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO96/30390, nguyên liệu ban đầu là 3,3,20,20-bis(etylendioxy)-17-hydroxy-19-norpregna-5(10),9(11)-dien, được epoxy hóa, tiếp đó được cho phản ứng với chất phản ứng Grignard đã được tạo ra từ ketal chứa 4-bromo-axetophenon (phản ứng Teutsch) để tạo ra 3,20-bis-etylendioxy-5,17-dihydroxy-11 β -[4-(2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-19-nor-5 α -pregn-9-en, nhờ đó loại bỏ các nhóm bảo vệ trong môi trường chứa axit sulfuric, và phản ứng với hỗn hợp anhydrit đã được tạo ra từ anhydrit axetic và anhydrit trifloaxetic, thu được sản phẩm cuối là dẫn xuất 17 axetoxy.

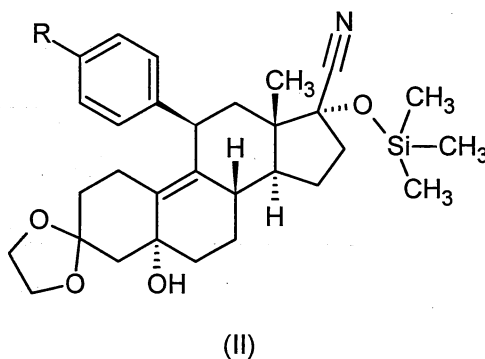
Từ thực tế nêu trên, vẫn cần có quy trình tổng hợp sản phẩm cuối có công thức (I) ở quy mô công nghiệp kinh tế hơn và thân thiện hơn với môi trường so với các quy trình đã biết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình tổng hợp sản phẩm cuối có công thức (I) kinh tế hơn và thân thiện hơn với môi trường.

Đã bất ngờ phát hiện ra rằng quy trình theo sáng chế đáp ứng được các yêu cầu nêu trên:

a) – hợp chất có công thức (II) (trong đó R có nghĩa là nhóm đimetyl-amino hoặc 2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)

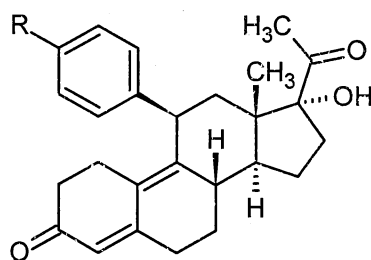


được cho phản ứng với 2-15 mol đương lượng metyllithi với sự có mặt của tetraalkyl etylendi-amin trong ete hoặc dung môi dạng formaldehyt axetal hoặc trong hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến $(-20)^{\circ}\text{C}$, tiếp đó imin được bảo vệ thu được dưới dạng hợp chất trung gian được cho phản ứng với axit vô cơ hoặc với axit hữu cơ mạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hữu cơ được sử dụng.

Tốt hơn, nếu lượng dư metyllithi nằm trong khoảng từ 5 đến 15 mol đương lượng, tốt hơn nếu tetraalkyl etylendi-amin được sử dụng là tetrametyl etylendi-amin. Tốt hơn, nếu tỷ lệ giữa tetraalkyl etylendi-amin/metyllithi là 0,5:1 – 5:1. Tốt hơn, nếu dung môi được sử dụng là dietyl ete, tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, metyl tert-butyl ete, diisopropyl ete, dietoxymetan, dimetoxymetan, tốt hơn nữa nếu là tetrahydrofuran, dimetoxi- và dietoxymetan. Tốt hơn, nếu nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ -50

đến $(-30)^{\circ}\text{C}$. Trong phản ứng của imin thu được dưới dạng hợp chất trung gian, tốt hơn nếu axit vô cơ hoặc axit mạnh hữu cơ được dùng có thể là axit clohydric, axit sulfuric, kali hydrosulfat, natri hydrosulfat, axit p-toluensulfonic hoặc axit pecloric, tốt hơn nữa là axit sulfuric. Việc chuyển hóa imin được thực hiện trong dung môi có thể trộn lẫn với nước, ví dụ, rượu hoặc ete có thể trộn lẫn với nước, tốt hơn là metanol, etanol hoặc tetrahydrofuran. Tốt hơn, nếu nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C , tiếp đó

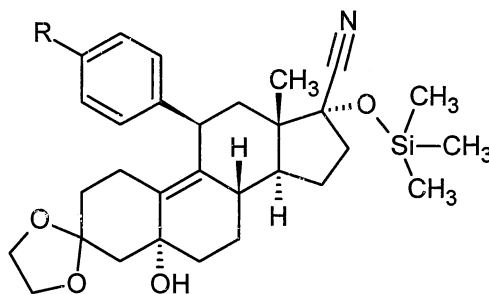
- nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của hợp chất thu được có công thức (IV) (trong đó R có nghĩa như được xác định đối với công thức (I))



(IV)

được axetyl hóa bằng anhydrit axetic trong dung môi đã được halogen hóa, tốt hơn là điclometan, với sự có mặt của axit pecloric 70% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C , tiếp đó hợp chất thu được có công thức (I) (trong đó R có nghĩa là nhóm dimethylamino hoặc axetyl) trong trường hợp nhất định được tái kết tinh từ metanol hoặc etanol; hoặc

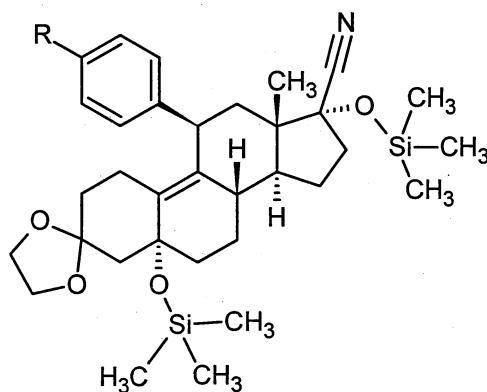
- b) – nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất có công thức (II) (trong đó R có nghĩa là nhóm dimethylamino hoặc 2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)



(II)

được silyl hóa bằng clotrimetyl silan với sự có mặt của imidazol trong dung môi đã được halogen hóa, tetrahydrofuran hoặc toluen, tốt hơn là trong điclotetan ở nhiệt độ trong phòng; tiếp đó

– hợp chất thu được có công thức (III) (trong đó R có nghĩa như được xác định đối với công thức (II))

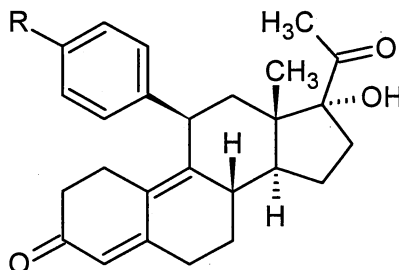


(III)

được cho phản ứng với 2-15 mol đương lượng metyllithi với sự có mặt của tetraalkyl etylendiamin trong ete hoặc dung môi dạng formaldehyt axetal hoặc trong hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến (-20)°C, tiếp đó imin được bảo vệ thu được dưới dạng hợp chất trung gian được cho phản ứng với axit vô cơ hoặc với axit hữu cơ mạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hữu cơ được sử dụng. Tốt hơn, nếu lượng dư metyllithi nằm trong khoảng từ 5 đến 15 mol đương lượng, tốt hơn nếu tetraalkyl etylendiamin được sử dụng là tetrametyl etylendiamin. Tốt hơn, nếu tỷ lệ giữa tetraalkyl etylendiamin/metyllithi nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 5:1. Tốt hơn, nếu dung môi được sử dụng là dietyl ete, tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, metyl tert-butyl ete, diisopropyl ete, dietoxymetan, dimetoxymetan, tốt hơn nữa nếu là tetrahydrofuran, dimetoxi- và dietoxymetan. Tốt hơn, nếu nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ -50 đến (-30)°C. Tốt hơn, nếu trong phản ứng imin thu được dưới dạng hợp chất trung gian axit vô cơ hoặc axit mạnh hữu cơ được dùng có thể là axit clohydric, axit sulfuric, kali hydrosulfat, natri hydrosulfat, axit p-toluensulfonic hoặc axit pecloric, tốt hơn nữa nếu là axit sulfuric. Việc chuyển hóa imin được thực hiện trong dung môi có thể trộn lẫn với nước, ví dụ, rượu hoặc ete có thể trộn lẫn

với nước, tốt hơn là metanol, etanol hoặc tetrahydrofuran. Tốt hơn, nếu nhiệt độ của phản ứng nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C, tiếp đó

– nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của hợp chất thu được có công thức (IV) (trong đó R có nghĩa như được xác định đối với công thức (I))



(IV)

được axetyl hóa bằng anhydrit axetic trong dung môi đã được halogen hóa, tốt hơn là điclorometan, với sự có mặt của axit pecloric 70% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C, tiếp đó hợp chất thu được có công thức (I) (trong đó R có nghĩa là nhóm đimetylamin hoặc axetyl) trong trường hợp nhất định được tái kết tinh từ metanol hoặc etanol.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nguyên liệu ban đầu có công thức (II) thu được bằng quy trình được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2009/001148 bắt đầu từ 3,3-[1,2-etandiyl-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-on.

Tốt hơn là, trước tiên dung dịch dietoxymetan chứa metyllithi được bổ sung vào dung dịch chứa carbonitril có công thức (II) dưới -45°C, tiếp đó tetrametyl etylendiamin được bổ sung. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -45 đến (-40)°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đột ngột bằng cách bổ sung nước, trong khi nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được để tăng đến +20°C. Sau khi khuấy, các pha được tách, pha hữu cơ được cô ở áp suất giảm, và phần cặn được khuấy bằng metanol và axit sulfuric 1N ở 40°C. Sau khi bazơ hóa, phần kết tủa được lọc ra và được tái kết tinh từ hỗn hợp chứa etanol và nước.

Nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của diketon có công thức (IV) thu được được axetyl hóa bằng anhydrit axetic trong điclotetan với sự có mặt của axit pecloric 70% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C , tiếp đó thu được sản phẩm cuối có công thức (I) được tái kết tinh từ metanol.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, tốt hơn là, nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của carbonitril có công thức (II) được silyl hóa bằng clometyl silan với sự có mặt của imidazol trong điclotetan ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó dung dịch dietoxymetan chứa metyllithi được bổ sung vào dung dịch chứa carbonitril có công thức (III) thu được dưới -40°C , tiếp đó tetrametyl etylendiamin được bổ sung. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40 đến $(-35)^{\circ}\text{C}$ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đột ngột bằng cách bổ sung nước, trong khi nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được để tăng đến $+20^{\circ}\text{C}$. Sau khi khuấy, các pha được tách, pha hữu cơ được cô ở áp suất giảm, và phần cặn được khuấy bằng metanol và axit sulfuric 1N ở 40°C . Sau khi bazơ hóa, phần kết tủa được lọc ra và được tái kết tinh từ hỗn hợp chứa etanol và nước.

Nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của diketon có công thức (IV) thu được được axetyl hóa bằng anhydrit axetic trong điclotetan với sự có mặt của axit pecloric 70% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C , tiếp đó thu được sản phẩm cuối có công thức (I) được tái kết tinh từ metanol.

Lợi ích của quy trình theo sáng chế

- a) sử dụng tetraalkyl etylendiamin có lợi vì phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn và các phản ứng phụ có thể được khử bỏ;
- b) quá trình tạo ra nhóm keto của mạch bên ở vị trí 17 được thực hiện ở bước cuối của trình tự phản ứng, do đó bước bảo vệ và khử bảo vệ là không cần thiết;
- c) sản phẩm cuối có công thức (I) thu được bằng theo quy trình theo sáng chế với số bước quy trình ít hơn, 4 hoặc 5 bước, so với các quy trình trước đây bắt đầu từ 3,3-[1,2-etandiyl-bis-(oxy)]-estr-5(10),9(11)-dien-17-on.

Ví dụ thực hiện sáng chế**Ví dụ 1**

Tổng hợp 11 β -[4-(N,N-đimetylamin)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-đien-3,20-dion

8,0g (14,5mM) 11 β -[4-(N,N-đimetylamin)-phenyl]-3,3-etylendioxy-5 α -hydroxy-17 α -[(trimetylsilyl)oxy]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitril được hoà tan trong 130mL tetrahydrofuran và dung dịch này được làm lạnh đến -50°C. Lần lượt 60mL (180mM) đầu tiên của dung dịch metyllithi 3,0M trong diethoxymetan, 27mL (180mM) tetrametyl etylendiamin được bổ sung từng giọt ở tốc độ để giữ phản ứng nhiệt độ dưới -45°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -45 đến (-40)°C trong 3 giờ, tiếp đó 70mL nước được bổ sung từng giọt rất cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng trong khi nhiệt độ được để tăng đến +20°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 20mL nước, tiếp đó nó được cô ở áp suất giảm. 80mL metanol và 110mL dung dịch axit sulfuric 1N được bổ sung vào phần cạn và dung dịch đồng nhất được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Dung dịch axit này được rót vào dung dịch chứa 5,8g natri cacbonat trong 720mL nước, tiếp đó phần kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước cho đến khi độ pH trung tính. 5,2g sản phẩm thô thu được được tái kết tinh từ hỗn hợp chứa etanol và nước để tạo ra 4,4g (hiệu suất 70%) hợp chất nêu ở đề mục.

Điểm nóng chảy: 188-190°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6,95-7,01 (m, 2H), 6,58-6,70 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,59 (dd, J=8,3, 4,4 Hz, 2H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 3H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,42 (qd, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 0,46 (s, 3H)ppm

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 211,7, 199,7, 156,8, 148,5, 146,1, 131,9, 129,1, 127,4, 122,7, 112,7, 89,6, 49,9, 48,7, 40,6, 39,3, 38,1, 36,9, 35,9, 33,2, 31,0, 28,0, 27,9, 25,8, 24,3, 16,9ppm

Ví dụ 2

Tổng hợp 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

25,0g (40,1mM) 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-3,3-etylendiđioxy-5,17 α -bis[(trimetylsilyl)oxy]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitril được hoà tan trong 500mL đimetoxyetan và dung dịch này được làm lạnh đến -50°C. 66,7mL (200mM) đầu tiên chứa dung dịch metyllithi 3,0M trong đietoxyetan, 30mL (200mM) tetrametyl etylendiđiamin lần lượt được bổ sung từng giọt ở tốc độ mà giữ được nhiệt độ phản ứng dưới -40°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -45 đến (-35)°C trong 3 giờ, tiếp đó 210mL nước được bổ sung từng giọt rất cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng trong khi nhiệt độ được để tăng đến +20°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 50mL nước, tiếp đó nó được cô ở áp suất giảm. 220mL metanol và 300mL dung dịch axit sulfuric 1N được bổ sung vào phần cạn và dung dịch đồng nhất được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Dung dịch axit này được rót vào dung dịch chứa 16g natri cacbonat trong 2 l nước, tiếp đó phần kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước cho đến khi độ pH trung tính. 14,7g sản phẩm thô thu được được tái kết tinh từ hỗn hợp chứa etanol và nước để tạo ra 12,3g (hiệu suất 70,7%) hợp chất nêu ở đề mục.

Điểm nóng chảy: 188-190°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6,95-7,01 (m, 2H), 6,58-6,70 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,59 (dd, J=8,3, 4,4 Hz, 2H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 3H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,42 (qd, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 0,46 (s, 3H)ppm

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 211,7, 199,7, 156,8, 148,5, 146,1, 131,9, 129,1, 127,4, 122,7, 112,7, 89,6, 49,9, 48,7, 40,6, 39,3, 38,1, 36,9, 35,9, 33,2, 31,0, 28,0, 27,9, 25,8, 24,3, 16,9ppm

Ví dụ 3

Tổng hợp 3,3-etylendioxy-11 β -[4-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)-phenyl]-5,17 α -bis[(trimetylsilyl)oxy]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitril

25,0g (41,68mM) 3,3-etylendioxy-11 β -[4-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)-phenyl]-5-hydroxy-17 α -[(trimetylsilyl)oxy]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitril (Ví dụ 25 của WO2001/74840) được hoà tan trong 125mL điclometan, 5g imidazol và tiếp đó 8,4mL clotrimetylsilan được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ, tiếp đó nó được pha loãng bằng 70mL điclometan và 70mL nước. Sau khi khuấy mạnh trong 10 phút, các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 2x50mL nước, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô. Phần cặn được tái kết tinh từ metanol để tạo ra 22,2g (hiệu suất 80,0%) hợp chất nêu ở đề mục.

Điểm nóng chảy: 134-135°C

¹H NMR (800 MHz, CDCl₃) δ : 7,34 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 3H), 2,21 (dd, J=14,4, 2,6 Hz, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,08 (dd J=14,4, 0,9 Hz, 1H) 1,97 (ddd, J=14,8, 9,1, 5,5 Hz, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,20 (td, J=12,8, 4,0 Hz, 1H), 0,48 (s, 3H), 0,26 (s, 9H), 0,18 (s, 9H)ppm

¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 145,9, 140,3, 136,2, 132,6, 126,9, 125,1, 120,9, 108,8, 108,4, 78,8, 73,5, 64,5, 64,5, 64,4, 63,4, 50,1, 49,0, 47,2, 38,9, 38,6, 38,6, 38,5, 35,6, 34,9, 27,4, 24,6, 24,5, 23,5, 17,0, 2,6, 1,1ppm

Ví dụ 4

Tổng hợp 11 β -(4-axetylphenyl)-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-đien-3,20-đion

10,0g (15,0mM) 3,3-etylendioxy-11 β -[4-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)-phenyl]-5,17 α -bis[(trimetylsilyl)oxy]-5 α -estr-9-en-17 β -carbonitril được hoà tan trong 150mL đimetyoxymetan và dung dịch này được làm lạnh đến -50°C. 50mL (150mM) dung dịch metyllithi 3,0M trong đietoxymetan, 22,5mL (150mM) tetrametyl etylendiamin lần lượt được bổ sung từng giọt ở tốc độ mà giữ được nhiệt độ phản ứng dưới -45°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở

nhệt độ nằm trong khoảng từ -45 đến $(-40)^{\circ}\text{C}$ trong 5 giờ, tiếp đó 70mL nước được bổ sung từng giọt rất cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng trong khi nhiệt độ được để tăng đến $+20^{\circ}\text{C}$. Sau khi khuấy trong 5 phút, các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 20mL nước, tiếp đó nó được cô ở áp suất giảm. 150mL tetrahydrofuran và 50mL dung dịch axit clohydric 10% được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, tiếp đó 100mL điclorometan được bổ sung và hỗn hợp này được làm nguội đến 10°C . Nó được trung hòa bằng 14mL dung dịch amoniac 25% và sau 5 phút khuấy các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước cho đến khi độ pH trung tính, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô. Phần cặn được tái kết tinh từ axeton để tạo ra 5,13g (hiệu suất 79,0%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,80-7,93 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,22 (br. s., 1H), 2,72 (dt, $J=15,2, 5,5$ Hz, 1H), 2,59-2,67 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (dd, $J=13,3, 7,9$ Hz, 2H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 4H), 1,99-2,14 (m, 4H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,66 (ddd, $J=15,1, 9,4, 6,1$ Hz, 1H), 1,55 (dq, $J=12,8, 9,0$ Hz, 1H), 1,34-1,49 (m, 1H), 0,40 (s, 3H)ppm

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 211,5, 199,2, 197,5, 156,1, 150,5, 144,1, 135,0, 129,9, 128,7, 127,1, 123,3, 89,4, 49,6, 48,6, 40,4, 38,2, 36,7, 36,2, 33,2, 31,0, 28,0, 27,8, 26,5, 25,8, 24,2, 16,8ppm

Ví dụ 5

Tổng hợp 17-axetoxi-11 β -[(4-(N,N-đimetylamin)-phenyl]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion

12,0g (27,7mM) 11 β -[4-(N,N-đimetylamin)-phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion được hoà tan trong 72mL điclorometan và 38mL (402mM) anhydrit axetic được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến -25 đến $(-20)^{\circ}\text{C}$ và 5,2mL (60,6mM) axit pecloric 70% được bổ sung từng giọt trong thời gian 15-20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25 đến $(-20)^{\circ}\text{C}$ trong 30 phút, tiếp đó nó được rót vào hỗn hợp lạnh (0 – $(-5)^{\circ}\text{C}$) chứa 64mL dung dịch amoniac 25% và 100mL nước.

Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng 70mL điclorometan và được khuấy ở 20-25°C trong 30 phút. Các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 2x50mL nước, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô cô trong chân không. Phần cặn được tái kết tinh từ metanol để tạo ra 11,2g (hiệu suất 85%) hợp chất nêu ở đề mục.

Điểm nóng chảy: 184-186°C

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 6,95-7,01 (m, 2H), 6,61-6,69 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,39 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,84-2,90 (m, 1H), 2,78 (ddd, $J=15,0$, 5,6, 5,3 Hz, 1H), 2,56-2,63 (m, 3H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,20 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (dq, $J=12,7$, 4,4 Hz, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H), 0,36 (s, 3H)ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 203,8, 199,5, 170,6, 156,5, 145,6, 129,3, 127,3, 122,9, 112,8, 96,2, 50,9, 47,0, 40,6, 39,3, 38,3, 36,8, 36,7, 31,0, 30,2, 27,8, 26,8, 25,8, 24,2, 21,2, 15,6ppm

Ví dụ 6

Tổng hợp 17-axetoxi-11 β -(4-axetyl-phenyl)-19-norpregna-4,9-đien-3,20-đion

5,0g (11,6mM) 11 β -(4-axetylphenyl)-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-đien-3,20-đion được hoà tan trong 50mL điclorometan và 17mL (180mM) anhydrit axetic được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến -25 – (-20)°C và 2,3mL (38,2mM) axit pecloric 70% được bổ sung từng giọt trong thời gian 15-20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25 đến (-20)°C trong 30 phút, tiếp đó nó được rót vào hỗn hợp lạnh (0 – (-5)°C) chứa 30mL dung dịch amoniac 25% và 50mL nước. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng 50mL điclorometan và được khuấy ở 20-25°C trong 30 phút. Các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 2x50mL nước, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tái kết tinh từ metanol để tạo ra 4,56g (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục.

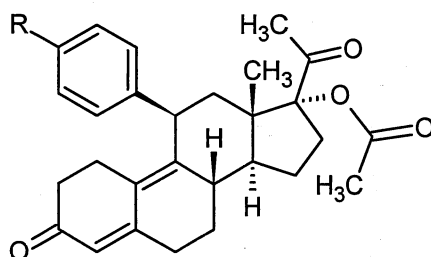
Điểm nóng chảy: 249-252°C

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7,84-7,90 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,63 (dd, $J=8,1, 3,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08-2,12 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 1,99 (td, $J=12,3, 6,6$ Hz, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,47-1,62 (m, 1H), 1,29-1,45 (m, 1H), 0,30 (s, 3H)ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 Mhz) δ : 203,6, 199,0, 197,4, 170,4, 155,8, 150,1, 143,4, 135,1, 130,1, 128,8, 127,0, 123,5, 95,7, 50,6, 47,0, 40,4, 38,4, 37,0, 36,7, 31,0, 30,3, 27,8, 27,0, 26,5, 25,8, 24,1, 21,2, 15,6ppm .

YÊU CẦU BẢO HỘ

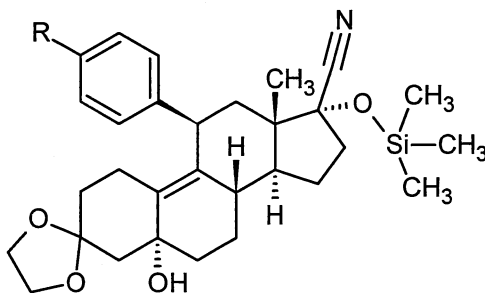
1. Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I):



(I)

(trong đó R có nghĩa là nhóm đimetyl-amino hoặc axetyl), khác biệt ở chỗ:

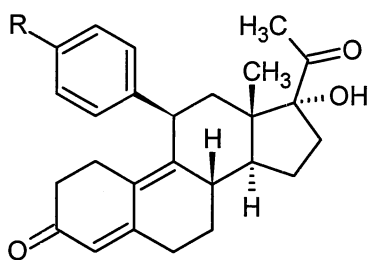
a) – hợp chất có công thức (II) (trong đó R có nghĩa là nhóm đimetyl-amino hoặc 2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)



(II)

được cho phản ứng với 2-15 mol đương lượng metyllithi với sự có mặt của tetraalkyl etylendiamin trong ete hoặc dung môi dạng formaldehyt axetal hoặc trong hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến (-20)°C, tiếp đó imin được bảo vệ thu được dưới dạng hợp chất trung gian được cho phản ứng với axit vô cơ hoặc với axit hữu cơ mạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hữu cơ được sử dụng, tiếp đó

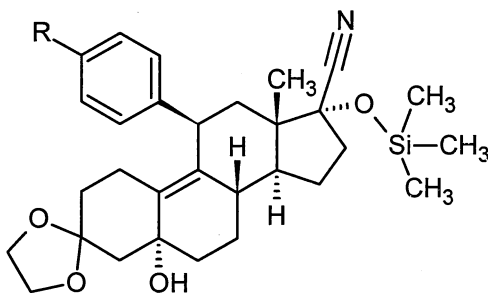
– nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của hợp chất có công thức (IV) thu được (trong đó R có nghĩa như được xác định đối với công thức (I))



(IV)

được axetyl hóa bằng anhydrit axetic trong dung môi đã được halogen hóa, tốt hơn là điclorometan, với sự có mặt của axit pecloric 70% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C, tiếp đó hợp chất có công thức (I) thu được (trong đó R có nghĩa là nhóm đimetyl-amino hoặc axetyl) trong trường hợp nhất định được tái kết tinh từ metanol hoặc etanol; hoặc

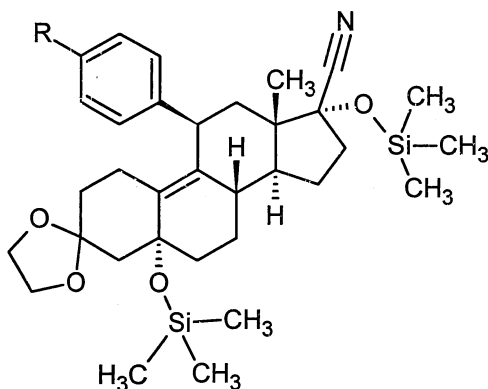
b) – nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của hợp chất có công thức (II) (trong đó R có nghĩa là nhóm đimetyl-amino hoặc 2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)



(II)

được silyl hóa bằng clometyl silan với sự có mặt của imidazol trong dung môi đã được halogen hóa, tetrahydrofuran hoặc toluen, tốt hơn là trong điclorometan ở nhiệt độ trong phòng; tiếp đó

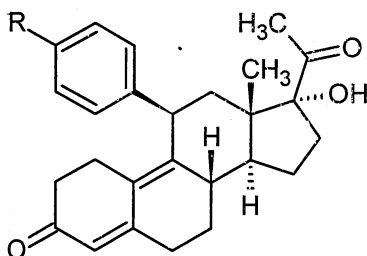
– hợp chất thu được có công thức (III) (trong đó R có nghĩa như được xác định đối với công thức (II)):



(III)

được cho phản ứng với 2-15 mol đương lượng metyllithi với sự có mặt của tetraalkyl etylendiamin trong ete hoặc dung môi dạng formalđehyt axetal hoặc trong hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến $(-20)^{\circ}\text{C}$, tiếp đó imin được bảo vệ thu được dưới dạng hợp chất trung gian được cho phản ứng với axit vô cơ hoặc với axit hữu cơ mạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hữu cơ được sử dụng, tiếp đó

– nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của hợp chất thu được có công thức (IV) (trong đó R có nghĩa như được xác định đối với công thức (I))



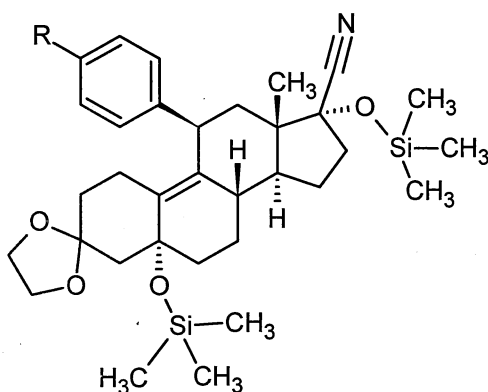
(IV)

được axetyl hóa bằng anhydrit axetic trong dung môi đã được halogen hóa, tốt hơn là điclometan, với sự có mặt của axit pecloric 70% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C , tiếp đó hợp chất thu được có công thức (I) (trong đó R có nghĩa là nhóm đimetylamin hoặc axetyl) trong trường hợp nhất định được tái kết tinh từ metanol hoặc etanol.

2. Quy trình theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, công đoạn a) hoặc b) sử dụng một lượng dư từ 5 đến 15 mol đương lượng metyllithi ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b).
3. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, khác biệt ở chỗ sử dụng tetrametyl etylendi Amin làm tetraalkyl etylendi Amin ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b).
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ tỷ lệ giữa tetraalkyl etylendi Amin/metyllithi nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 5:1 ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b).
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ sử dụng dietyl ete, tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, metyl tert-butyl ete, diisopropyl ete, dietoxymetan, dimetoxymetan, tốt hơn là tetrahydrofuran, dimetoxy- và dietoxymetan làm dung môi ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b).
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, khác biệt ở chỗ nhiệt độ của phản ứng ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b) được giữ trong khoảng từ -50 đến $(-30)^{\circ}\text{C}$.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ hợp chất trung gian imin được bảo vệ thu được ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b) được cho phản ứng với axit vô cơ hoặc với axit hữu cơ mạnh, ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, kali hydrosulfat, natri hydrosulfat, axit p-toluensulfonic, axit pecloric, tốt hơn là axit sulfuric.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, khác biệt ở chỗ việc chuyển hóa hợp chất trung gian imin được bảo vệ thu được ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b) được thực hiện trong dung môi có thể trộn lẫn với nước, ví dụ, rượu hoặc ete có thể trộn lẫn với nước, tốt hơn là metanol, etanol hoặc tetrahydrofuran.

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, khác biệt ở chỗ việc chuyển hóa hợp chất trung gian imin được bảo vệ thu được ở bước 1 của công đoạn a) hoặc bước 2 của công đoạn b) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hữu cơ được sử dụng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C.

10. Hợp chất có công thức (III), trong đó R là nhóm 2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl



(III)