



(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

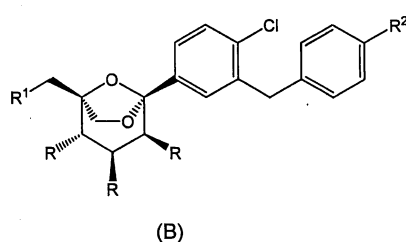
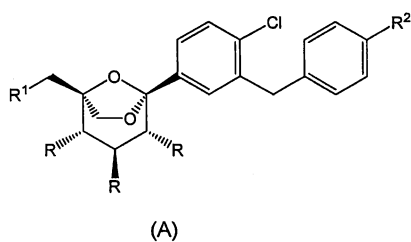
(11) 
1-0021374

(51)⁷ **C07D 493/08, C07H 7/04, A61K 31/35, (13) B**
A61P 3/04, 3/10

(21)	1-2012-01540	(22)	21.10.2010		
(86)	PCT/IB2010/054775	21.10.2010	(87)	WO2011/051864	05.05.2011
(30)	61/257,140	02.11.2009	US		
	61/372,938	12.08.2010	US		
(45)	25.07.2019	376	(43)	25.01.2013	298
(73)	Pfizer Inc. (US) 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America				
(72)	MASTINI, Vincent (US)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **HỢP CHẤT DIOXA-BIXYCLO[3.2.1]OCTAN-2,3,4-TRIOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A) và (B) và dược phẩm chứa chúng để điều trị các bệnh, tình trạng và/hoặc rối loạn do chất ức chế chất vận chuyển natri-glucoza (sodium-glucose co-transporter - SGLT) (cụ thể là chất ức chế SGLT2) gây ra.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol, được phẩm chứa chúng và sử dụng chúng làm chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucoza (sodium-glucose co-transporter: SGLT).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh béo phì là một vấn đề sức khỏe quan trọng do các biến chứng nghiêm trọng của nó bao gồm các bệnh đi kèm như bệnh tăng huyết áp, tình trạng kháng insulin, bệnh đái tháo đường, bệnh động mạch vành và bệnh suy tim (được gọi chung là hội chứng chuyển hóa). Bệnh béo phì và các bệnh đi kèm liên quan của nó tiếp tục làm tăng các vấn đề sức khỏe ở các nước đã phát triển và cũng bắt đầu ảnh hưởng đến các nước đang phát triển. Các hậu quả tiêu cực đối với sức khỏe của bệnh béo phì làm cho bệnh này trở thành nguyên nhân gây tử vong đứng thứ hai có thể ngăn chặn được ở Mỹ và tác động đáng kể về mặt tâm lý xã hội và kinh tế đối với xã hội, xem tài liệu: McGinnis M, Foege WH., “Actual Causes of Death in the United States,” *JAMA*, **270**, 2207-12 (1993). Cần xác định và phát triển thuốc mới để điều trị và/hoặc phòng bệnh béo phì và các bệnh đi kèm liên quan của nó, cụ thể là bệnh đái tháo đường Typ II (Typ 2).

Gần đây hơn, chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucoza (sodium-glucose co-transporter: SGLT), cụ thể là chất ức chế SGLT2, được chứng minh là có tác dụng ngăn chặn sự tái hấp thu glucoza từ dịch lọc của tiểu cầu thận, nhờ đó gây bài tiết glucoza trong nước tiểu. Khi lượng glucoza thừa được bài tiết, sẽ có sự giảm mức glucoza huyết, giảm mức dự trữ glucoza ở gan, giảm tiết insulin và, sau đó, giảm chuyển hóa hydrat cacbon thành chất béo và cuối cùng giảm tích tụ chất béo. Việc ức chế chọn lọc SGLT2 được cho là làm bình thường hóa mức glucoza trong huyết tương bằng cách làm tăng bài tiết glucoza. Do đó, chất ức chế SGLT2 là biện pháp hấp dẫn để cải thiện tình trạng đái tháo đường mà không làm tăng trọng lượng cơ thể hoặc tăng nguy cơ giảm đường huyết. Xem tài liệu: Isaji, M., *Current Opinion Investigational*

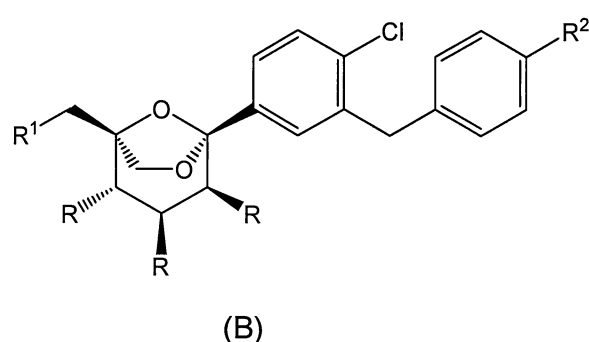
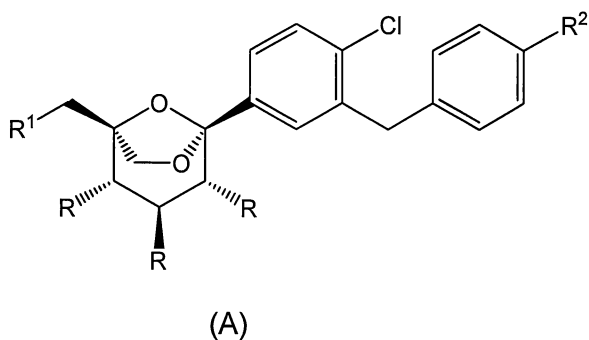
Drugs, **8**(4), 285-292 (2007). Xem phần tổng quan về đích điều trị SGLT trong tài liệu: Asano, T., et al., Drugs of the Future, **29**(5), 461-466 (2004).

Ví dụ đại diện về glycosit được chứng minh là hữu dụng để điều trị bệnh NIDDM và bệnh béo phì có thể được tìm thấy trong các tài liệu công bố sau: patent Mỹ số: 6,515,117; 6,414,126; 7,101,856; 7,169,761; và 7,202,350; Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số: US2002/0111315; US2002/0137903; US2004/0138439; US2005/0233988; US2006/0025349; US2006/0035841; và US2006/0632722; và Công bố đơn quốc tế số: WO01/027128; WO02/044192; WO02/088157; WO03/099836; WO04/087727; WO05/021566; WO05/085267; WO06/008038; WO06/002912; WO06/062224; WO07/000445; WO07/093610; và WO08/002824.

Một số glycosit gây độc gen và có ảnh hưởng đến vật liệu di truyền của tế bào nên chúng có thể là chất gây đột biến và gây ung thư tiềm tàng. Chất gây độc gen có thể được phát hiện bằng cách sử dụng các thử nghiệm chuẩn như nêu trong các tài liệu: The *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test: MNvit), Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) Draft Test Guideline (Draft TG) 487 (2007); *In vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test, OECD TG 473 (1997); Bacterial Reverse Mutation Test, OECD TG 471 (1997); Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, OECD TG 474 (1997); hoặc thử nghiệm tương tự. Do đó, vẫn cần chất an toàn và hiệu quả hơn để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh béo phì và các bệnh đi kèm liên quan của nó, cụ thể là, bệnh đái tháo đường typ 2 và các rối loạn liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A) hoặc công thức (B):



trong đó

R là $-\text{OH}$ hoặc nếu R^1 là $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, R là giống như R^1 hoặc là nhóm $-\text{OH}$;

R^1 là $-\text{OH}$, F, Cl, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-O-aryl}$; và

R^2 là $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{2a}$;

với điều kiện nếu R là $-\text{OH}$ và R^1 là $-\text{OH}$, R^2 là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{2a}$;

R^{2a} là H, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{-O-aryl}$;

và muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (1) hợp chất theo sáng chế, và (2) tá dược, chất pha loãng, hoặc chất mang được dụng. Tốt hơn nếu dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm này cũng có thể chứa ít nhất một dược chất bổ sung. Chất được ưu tiên bao gồm chất điều trị bệnh béo phì và/hoặc chất điều trị bệnh đái tháo đường.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được điều biến bằng cách ức chế SGLT2 ở động vật bao gồm bước cho động vật (tốt hơn là người) cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế (hoặc dược phẩm của nó). Bệnh, tình trạng và/hoặc rối loạn được điều chỉnh bằng cách ức chế SGLT2 bao gồm, ví dụ, bệnh đái tháo đường Typ 2, bệnh thận do đái tháo đường, hội chứng kháng insulin, bệnh tăng glucoza huyết, bệnh tăng insulin huyết, bệnh tăng lipid huyết, tình trạng dung nạp glucoza kém, bệnh béo phì (kể cả kiểm soát trọng lượng hoặc duy trì trọng lượng), bệnh tăng huyết áp, và tình trạng giảm glucoza huyết.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các dược chất khác (cụ thể là, chất điều trị bệnh béo phì và chất điều trị bệnh đái tháo đường được mô tả ở đây). Việc điều trị kết hợp có thể được sử dụng dưới dạng (a) một dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, ít nhất một dược chất bổ sung được mô tả ở đây và tá dược, chất pha loãng, hoặc chất mang được dụng; hoặc (b) hai dược phẩm riêng biệt bao

gồm (i) được phẩm thứ nhất chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược, chất pha loãng, hoặc chất mang được dụng, và (ii) được phẩm thứ hai chứa ít nhất một được chất bổ sung được mô tả ở đây và tá dược, chất pha loãng, hoặc chất mang được dụng. Được phẩm có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt và theo thứ tự bất kỳ.

Cần hiểu rằng cả phần bản chất kỹ thuật trên đây và phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây chỉ để minh họa và giải thích sáng chế và không làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn nữa dựa vào phần mô tả các phương án ví dụ của sáng chế và các ví dụ trong đó.

Trước khi hợp chất, được phẩm và phương pháp được bộc lộ và mô tả, cần hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương pháp điều chế cụ thể, chắc chắn các phương pháp này có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không dự định làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl” để chỉ gốc hydrocacbon có công thức chung C_nH_{2n+1} . Gốc alkan này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, thuật ngữ “(C₁-C₆)alkyl” để chỉ nhóm béo hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon (ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, neopentyl, 3,3-dimetylpropyl, hexyl, 2-metylpentyl, và nhóm tương tự). Tương tự, phần alkyl (tức là gốc alkyl) của nhóm alkoxy có định nghĩa giống như trên. Nếu được chỉ rõ là “tùy ý được thế”, gốc alkan hoặc gốc alkyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (thường là một đến ba nhóm thế trừ trường hợp nhóm thế halogen như perclo hoặc perfloalkyl) độc lập được chọn từ nhóm gồm các nhóm thế đã nêu.

“Aryl” để chỉ vòng thơm, như benzen, phenyl, hoặc naphtalen.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế (i) để điều trị bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể, (ii) để làm giảm, cải thiện, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) phòng

ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “động vật” để chỉ người (giống đực hoặc giống cái), động vật nuôi (ví dụ, chó, mèo và ngựa), gia súc, động vật trong vườn thú, động vật biển, chim và các loài động vật tương tự khác. “Động vật ăn được” để chỉ động vật là nguồn cung cấp thực phẩm như bò, lợn, cừu và gia cầm.

Thuật ngữ “được dụng” để chỉ chất hoặc hỗn hợp phải tương hợp về mặt hóa học và/hoặc độc học, với các thành phần khác chứa trong chế phẩm, và/hoặc động vật có vú được điều trị bởi chúng.

Thuật ngữ “điều trị” bao gồm cả việc điều trị phòng ngừa, tức là dự phòng, và làm giảm nhẹ bệnh.

Thuật ngữ “được điều biến” hoặc “điều biến” như được sử dụng ở đây, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, để chỉ việc ức chế chất vận chuyển natri-glucoza (cụ thể là SGLT2) bằng hợp chất theo sáng chế, nhờ đó ngăn chặn một phần hoặc hoàn toàn sự vận chuyển glucoza qua chất vận chuyển này.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” (nếu không được xác định cụ thể theo cách khác) để chỉ hợp chất có công thức (A), công thức (B) và tất cả các chất đồng phân lập thể tinh khiết và hỗn hợp (kể cả các chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh), tautome và hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị. Hydrat và solvat của hợp chất theo sáng chế được coi là hỗn hợp trong đó hợp chất được liên kết với nước hoặc dung môi tương ứng. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở một hoặc nhiều trạng thái kết tinh, tức là dưới dạng đồng tinh thể, chất đa hình, hoặc chúng có thể tồn tại dưới dạng chất rắn vô định hình. Tất cả các dạng này đều thuộc phạm vi sáng chế và yêu cầu bảo hộ.

Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức (A).

Theo một phương án khác, R^1 là $-OH$.

Theo một phương án khác nữa, R^2 là $-OH$.

Theo một phương án khác nữa, R^2 là $-O-CH_2CH_2OH$.

Hợp chất theo sáng chế chứa các tâm không đối xứng hoặc tâm chiral, và, do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế cũng như hỗn hợp của chúng, kể cả hỗn hợp raxemic, được dự định tạo thành một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hình học và chất đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế chứa liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, cả dạng *cis*- và *trans*- cũng như hỗn hợp của chúng đều thuộc phạm vi sáng chế.

Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng dựa trên các khác biệt lý hóa của chúng bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết, như bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn, chưng cất, thăng hoa. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng cách phản ứng với hợp chất quay quang thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher), tách chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) chất đồng phân không đối quang riêng rẽ thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể là chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thế) và được coi là một phần của sáng chế. Chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách sử dụng cột sắc ký lỏng tính năng cao (high performance liquid chromatography: HPLC) không đối xứng.

Hợp chất trung gian và hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở các dạng tautome khác nhau, và tất cả các dạng này đều thuộc phạm vi sáng chế. Thuật ngữ “tautome” hoặc “dạng tautome” để chỉ chất đồng phân cấu trúc có năng lượng khác nhau có thể chuyển hóa lẫn nhau qua hàng rào năng lượng thấp. Ví dụ, tautome proton (còn được gọi là tautome di biến proton) bao gồm sự chuyển hóa lẫn nhau thông qua sự di chuyển của proton, như hiện tượng đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Ví dụ cụ thể về tautome proton là gốc imidazol trong đó proton có thể di chuyển giữa hai nguyên tử nitơ của vòng. Tautome hóa trị bao gồm sự chuyển hóa lẫn nhau bằng cách tổ chức lại một số electron liên kết. Sự cân bằng giữa dạng đóng vòng và mở vòng của một số hợp chất trung gian (và/hoặc hỗn hợp các hợp chất trung gian) làm gọi lại

phương pháp đổi tính quay quang liên quan đến aldosa mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị là chất giống với hợp chất nêu ở đây, chỉ khác là một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, iot, và clo, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I và ^{36}Cl tương ứng.

Một số hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, hợp chất được đánh dấu bằng ^3H và ^{14}C) là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố hợp chất và/hoặc cơ chất trong mô. Chất đồng vị triti hóa (tức là ^3H) và cacbon-14 (tức là ^{14}C) là được đặc biệt ưu tiên do chúng dễ điều chế và dễ phát hiện. Ngoài ra, việc thay thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là ^2H) có thể có một số ưu điểm trong điều trị do độ ổn định chuyển hóa cao hơn (ví dụ, tăng chu kỳ bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Chất đồng vị phát xạ positron như ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , và ^{18}F là hữu ích đối với các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography: PET) để xác định mức độ chiếm giữ cơ chất. Nói chung, hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng chất đồng vị có thể được điều chế bằng quy trình gần tương tự với quy trình được bộc lộ trên các Sơ đồ và/hoặc trong các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, bằng cách thay chất phản ứng không được đánh dấu bằng chất đồng vị bằng chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo muối với cation hoặc anion được dụng. Tất cả các muối này đều thuộc phạm vi sáng chế và chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường như bằng cách kết hợp hợp chất axit và bazơ, thường là theo tỷ lệ hệ số tỷ lượng, trong môi trường nước, không nước hoặc một phần nước nếu thích hợp. Các muối này được thu hồi bằng cách lọc, bằng cách kết tủa bằng chất không phải dung môi, sau đó lọc, bằng cách làm bay hơi dung môi, hoặc, trong trường hợp dung dịch nước, bằng cách làm đông khô nhanh, nếu thích hợp. Hợp chất

được điều chế ở dạng kết tinh theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này, như bằng cách hòa tan trong (các) dung môi thích hợp như etanol, hexan hoặc hỗn hợp nước/etanol.

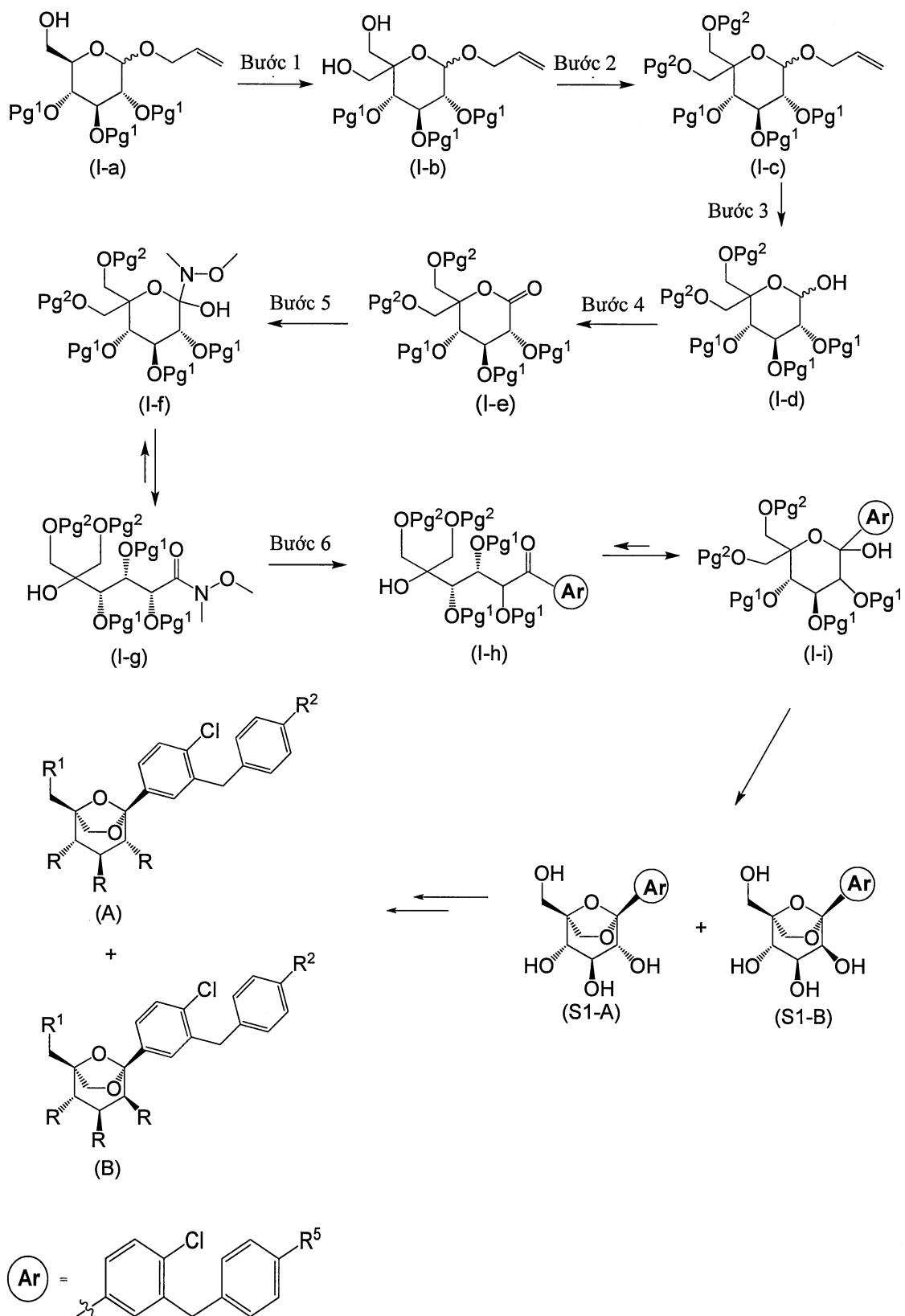
“Muối được dụng” để chỉ “muối cộng axit được dụng” hoặc “muối cộng bazơ được dụng” tùy thuộc vào cấu trúc thực tế của hợp chất. “Muối cộng axit được dụng” để chỉ muối cộng axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc của hợp chất theo sáng chế hoặc hợp chất trung gian bất kỳ của nó. Ví dụ về axit vô cơ tạo muối thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, và axit phosphoric và muối kim loại của axit như natri monohydro orthophosphat, và kali hydro sulfat. Ví dụ về axit hữu cơ tạo muối thích hợp bao gồm axit mono-, di-, và tricarboxylic. Ví dụ minh họa về các axit này là axit axetic, axit glycolic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit ascorbic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit benzoic, axit hydroxy-benzoic, axit phenylacetic, axit ximamic, axit salicylic, axit 2-phenoxybenzoic, axit p-toluensulfonic, và axit sulfonic như axit metan sulfonic và axit 2-hydroxyetan sulfonic. Các muối này có thể tồn tại ở dạng hydrat hóa hoặc dạng gần như khan. Nói chung, muối cộng axit của các hợp chất này dễ tan trong nước và các dung môi hữu cơ ưa nước khác nhau. “Muối cộng bazơ được dụng” để chỉ muối cộng bazơ hữu cơ hoặc vô cơ không độc bất kỳ của hợp chất theo sáng chế, hoặc hợp chất trung gian bất kỳ của nó. Ví dụ về bazơ tạo muối thích hợp bao gồm hydroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri, kali, canxi, magie, hoặc bari hydroxit; amoniac, và amin hữu cơ béo, vòng béo hoặc thơm như metylamin, dimetylamin, trimetylamin, và picolin.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp điều chế bao gồm các phương pháp tương tự với phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực hóa học, cụ thể là dựa vào phần mô tả ở đây. Chất ban đầu là có bán trên thị trường như sản phẩm của Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) hoặc được điều chế dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ (ví dụ, được điều chế bằng các phương pháp thường được mô tả trong tài liệu: Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), hoặc Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (cũng có thể xem cơ sở dữ liệu Beilstein trên mạng)).

Nhằm mục đích minh họa, các sơ đồ phản ứng dưới đây thể hiện các phương pháp tiềm năng để điều chế hợp chất theo sáng chế cũng như hợp chất trung gian quan trọng. Đối với phần mô tả chi tiết hơn về từng bước phản ứng, xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng các phương pháp điều chế khác có thể được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế. Mặc dù chất ban đầu và chất phản ứng cụ thể được thể hiện trên các sơ đồ và được bàn luận dưới đây, chất ban đầu và chất phản ứng khác có thể được thay thế dễ dàng để tạo ra các dẫn xuất và/hoặc điều kiện phản ứng khác nhau. Ngoài ra, nhiều hợp chất được điều chế bằng các phương pháp mô tả dưới đây có thể được cải biến tiếp dựa vào bản mô tả này bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thông thường mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ.

Để điều chế hợp chất theo sáng chế, có thể cần bảo vệ nhóm chức xa của hợp chất trung gian. Nhu cầu bảo vệ này sẽ thay đổi tùy thuộc vào bản chất của nhóm chức xa và điều kiện của phương pháp điều chế. “Nhóm bảo vệ nhóm hydroxy” để chỉ nhóm thế của nhóm hydroxy để khóa hoặc bảo vệ nhóm chức hydroxy. Nhóm bảo vệ hydroxyl (O-Pg) thích hợp bao gồm ví dụ, alyl, axetyl (Ac), silyl (như trimetylsilyl (TMS) hoặc *tert*-butyldimetylsilyl (TBS)), benzyl (Bn), *para*-metoxybenzyl (PMB), trityl (Tr), *para*-bromobenzoyl, *para*-nitrobenzoyl, benzoyl (Bz), trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), benzyloxymetyl (BOM), *p*-metoxybenzyloxymetyl (PMBM), [(3,4-dimethoxybenzyl)oxy]metyl (DMBM), metoxymetyl (MOM), 2-methoxyetoxymetyl (MEM), metylthiometyl (MTM), 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM), và nhóm tương tự (nhóm benzyliden để bảo vệ 1,3-diol). Nhu cầu bảo vệ này được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này xác định dễ dàng. Xem phần mô tả chung về nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xem tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Sơ đồ 1 thể hiện quy trình chung có thể được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế.



Sơ đồ 1

Allyl 2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranoside (I-a, trong đó Pg^1 là nhóm benzyl) có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong tài liệu: Shinya Hanashima, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, **9**, 367 (2001); Patricia A. Gent et al., Journal of the Chemical Society, Perkin 1, 1835 (1974); Hans Peter Wessel, the Journal of Carbohydrate Chemistry, **7**, 263, (1988); hoặc Yoko Yuasa, et al., Organic Process Research & Development, **8**, 405-407 (2004). Trong bước 1 của Sơ đồ 1, nhóm hydroxymetylen có thể được đưa vào glycoside bằng cách oxy hóa Swern, sau đó xử lý bằng formaldehyt với sự có mặt của hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, natri hydroxit). Phản ứng này được gọi là phản ứng aldol-Cannizzaro. Phản ứng oxy hóa Swern được mô tả trong tài liệu: Kanji Omura and Daniel Swern in Tetrahedron, **34**, 1651 (1978). Các cải biến đối với quy trình này mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, chất oxy hóa khác như axit 2-iodoxybenzoic được làm ổn định được mô tả trong tài liệu: Ozanne, A. et al. Organic Letters, **5**, 2903 (2003), cũng như các chất oxy hóa khác mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết cũng có thể được sử dụng. Phản ứng aldol Cannizzaro được mô tả trong tài liệu: Robert Schaffer, the Journal of The American Chemical Society, **81**, 5452 (1959) và Amigues, E.J., et al., in Tetrahedron, **63**, 10042 (2007).

Trong bước 2 của Sơ đồ 1, nhóm bảo vệ (Pg^2) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (I-b) bằng chất phản ứng và quy trình thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể mong muốn. Ví dụ, nhóm *p*-metoxybenzyl (PMB) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (I-b) bằng *p*-metoxybenzyl bromua hoặc *p*-metoxybenzyl clorua với sự có mặt của natri hydrua, kali hydrua, kali *tert*-butoxit trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan hoặc *N,N*-dimethylformamid (DMF). Điều kiện phản ứng bao gồm *p*-metoxybenzyltrichloaxetimidat với sự có mặt của một lượng chất xúc tác axit (ví dụ, axit triflometansulfonic, axit metansulfonic, hoặc axit camphorsulfonic) trong dung môi như diclometan, heptan hoặc hexan cũng có thể được sử dụng. Nhóm benzyl (Bn) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (I-b) bằng benzyl bromua hoặc benzyl clorua với sự có mặt của natri hydrua, kali hydrua, kali *tert*-butoxit trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan hoặc *N,N*-dimethylformamid. Điều kiện phản ứng bao gồm benzyltrichloaxetimidat với sự có mặt của một lượng chất xúc tác axit (ví dụ, axit triflometansulfonic, axit metansulfonic,

hoặc axit camphorsulfonic) trong dung môi như diclometan, heptan hoặc hexan cũng có thể được sử dụng.

Trong bước 3 của Sơ đồ 1, nhóm bảo vệ alyl được loại bỏ (ví dụ, bằng cách xử lý bằng paladi clorua trong metanol; chất đồng dung môi như diclometan cũng có thể được sử dụng; điều kiện khác mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết cũng có thể được sử dụng (xem tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991) để tạo ra lactol có công thức (I-d).

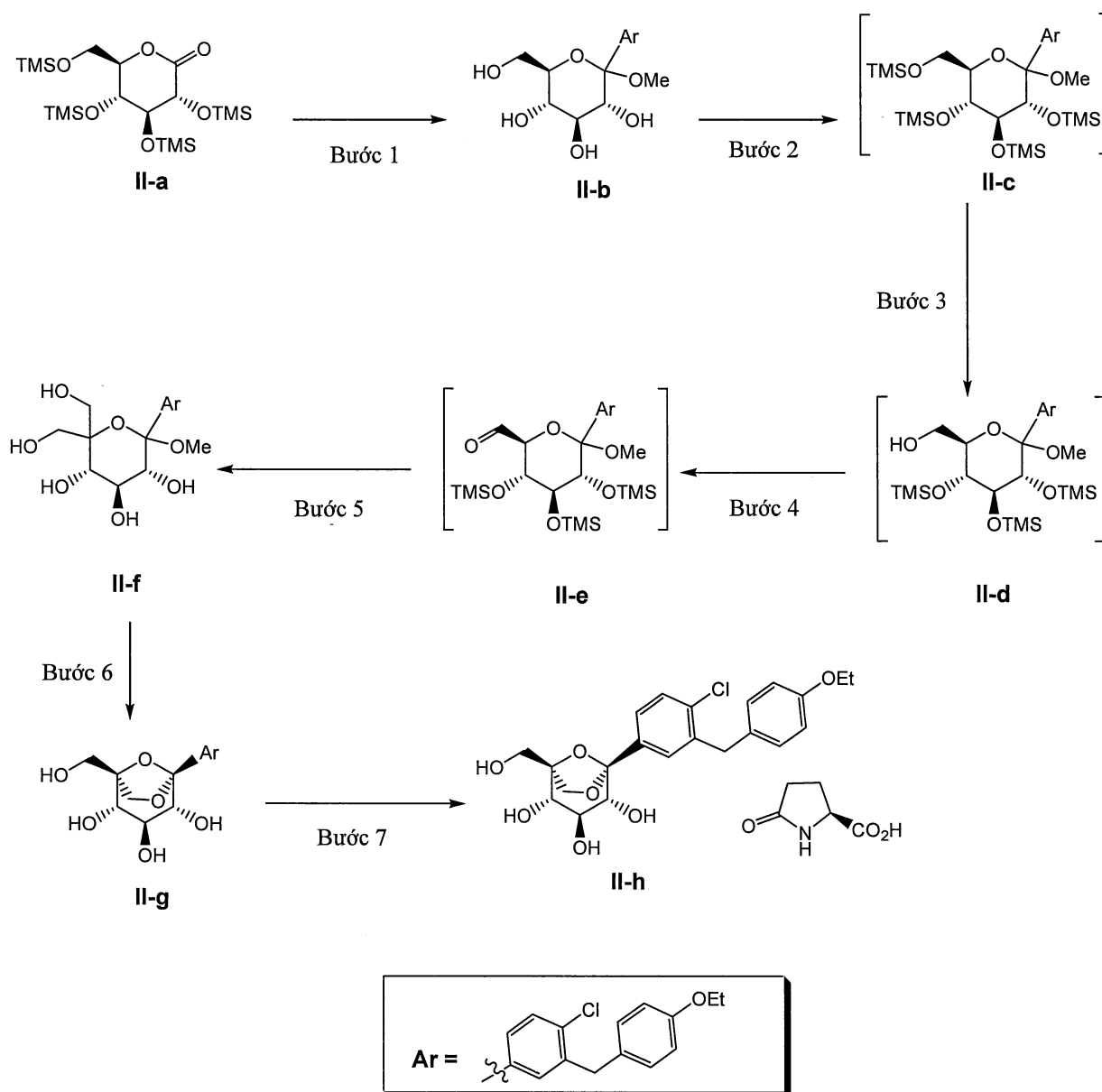
Trong bước 4 của Sơ đồ 1, oxy hóa nhóm hydroxyl không được bảo vệ thành nhóm oxo (ví dụ, phản ứng oxy hóa Swern), sau đó tạo lacton có công thức (I-e).

Trong bước 5 của Sơ đồ 1, lacton có công thức (I-e) được cho phản ứng với *N,O*-dimetyl hydroxylamin hydroclorua để tạo ra amit Weinreb tương ứng, amit này có thể tồn tại ở trạng thái cân bằng ở dạng đóng vòng/mở vòng có công thức (I-f/I-g). “Amit Weinreb” có công thức (I-g) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Xem tài liệu: Nahm, S., and S.M. Weinreb, Tetrahedron Letters, **22** (39), 3815-1818 (1981). Ví dụ, hợp chất trung gian có công thức (I-f/I-g) có thể được điều chế từ *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua có bán trên thị trường và chất hoạt hóa (ví dụ, trimetyl nhôm).

Trong bước 6 của Sơ đồ 1, nhóm arylbenzyl (Ar, trong đó R⁵ là OEt, OTBS, hoặc tiền chất được bảo vệ thích hợp bất kỳ của nhóm R²) được đưa vào bằng cách sử dụng chất phản ứng hữu cơ-kim loại mong muốn (ví dụ, hợp chất hữu cơ lithi (ArLi) hoặc hợp chất hữu cơ-magie (ArMgX)) trong tetrahydrofuran (THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 20°C, sau đó thủy phân (khi để yên trong điều kiện proton) thành lactol có công thức (I-i) tương ứng, hợp chất này có thể ở trạng thái cân bằng với keton có công thức (I-h) tương ứng. Gốc ketal có liên kết cầu được tìm thấy trong công thức (A) và (B) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ (Pg²) nhờ sử dụng chất phản ứng thích hợp đối với nhóm bảo vệ được sử dụng. Ví dụ, nhóm bảo vệ PMB có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic với sự có mặt của anisol và diclometan (DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 23°C (nhiệt độ trong phòng). Sau đó, nhóm bảo vệ còn lại (Pg¹) có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể. Ví dụ, nhóm bảo vệ benzyl có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit formic với sự có mặt của paladi

(muối Pd) trong dung môi proton (ví dụ, ethanol/THF) ở nhiệt độ trong phòng (S1-A) và (S1-B). Tùy thuộc vào nhóm R⁵, hợp chất thu được có thể được chức hóa dễ dàng thành hợp chất khác có công thức (A) và (B) theo sáng chế bằng cách sử dụng các phương pháp xử lý và bảo vệ nhóm chức mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ. Xem phần ví dụ thực hiện sáng chế để có thông tin chi tiết hơn.

Hợp chất hoặc hợp chất trung gian theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng chất đồng tinh thể bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp. Sơ đồ điều chế chất đồng tinh thể này được thể hiện trên Sơ đồ 2.



Sơ đồ 2

Trên Sơ đồ 2, trong đó Me là methyl và Et là etyl, trong bước 1, 1-(5-bromo-2-clobenzyl)-4-etoxybenzen được hòa tan trong hỗn hợp tetrahydrofuran theo tỷ lệ 3:1, sau đó làm lạnh dung dịch tạo ra tới nhiệt độ $<-70^{\circ}\text{C}$. Dung dịch này được bổ sung hexyllithi trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở nhiệt độ $\leq -65^{\circ}\text{C}$, sau đó khuấy trong 1 giờ. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetylsilyloxy)-6-((trimetylsilyloxy)-metyl)-tetrahydropyran-2-on (II-a) được hòa tan trong toluen và dung dịch tạo ra được làm lạnh tới -15°C . Sau đó, dung dịch này được bổ sung vào dung dịch aryllithi ở -70°C , sau đó khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa axit metansulfonic trong metanol được bổ sung vào, sau đó làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian nằm trong khoảng từ 16 đến 24 giờ. Phản ứng được cho là hoàn thành khi lượng α -anome $\leq 3\%$. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit 5M trong nước. Muối tạo ra được lọc, sau đó cô dung dịch sản phẩm thô. 2-metyltetrahydrofuran được bổ sung vào dưới dạng chất đồng dung môi và pha hữu cơ được chiết hai lần bằng nước. Sau đó, pha hữu cơ được cô tới 4 thể tích trong toluen. Phần cô này được bổ sung vào dung dịch heptan: toluen theo tỷ lệ 5:1 để tạo chất kết tủa. Chất rắn được thu hồi và làm khô trong chân không để thu được chất rắn.

Trong bước 2 của Sơ đồ 2, imidazol được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-b) trong metylen clorua, sau đó làm lạnh tới 0°C và bổ sung trimetylsilylclorua để tạo ra sản phẩm persilyl hóa. Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và tôi bằng cách bổ sung nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước. Dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-c) dạng thô trong metylen được làm khô bằng natri sulfat và được sử dụng ở dạng thô trong bước tiếp theo.

Trong bước 3 của Sơ đồ 2, dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-c) dạng thô trong metylen clorua được cô tới thể tích thấp và sau đó dung môi được đổi thành metanol. Dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-c) trong metanol được làm lạnh tới 0°C , sau đó 1% mol kali cacbonat được bổ sung vào dưới dạng dung dịch trong metanol, tiếp đó khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung 1% mol axit axetic trong metanol, sau đó làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, dung môi được đổi thành etyl axetat, và sau đó lọc lượng tối thiểu chất rắn vô cơ. Dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-d) dạng thô trong etyl axetat được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

Trong bước 4 của Sơ đồ 2, dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-d) dạng thô được cô tới thể tích thấp, sau đó pha loãng bằng metylen clorua và dimetylsulfoxit. Trietylamin được bổ sung vào, sau đó làm lạnh tới 10°C và phức chất lưu huỳnh trioxit pyridin được bổ sung vào theo 3 phần dưới dạng chất rắn cách nhau 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ nữa ở 10°C trước khi tôi bằng nước và làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách ra, sau đó rửa lớp metylen clorua bằng dung dịch amoni clorua trong nước. Dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-e) dạng thô trong metylen clorua được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

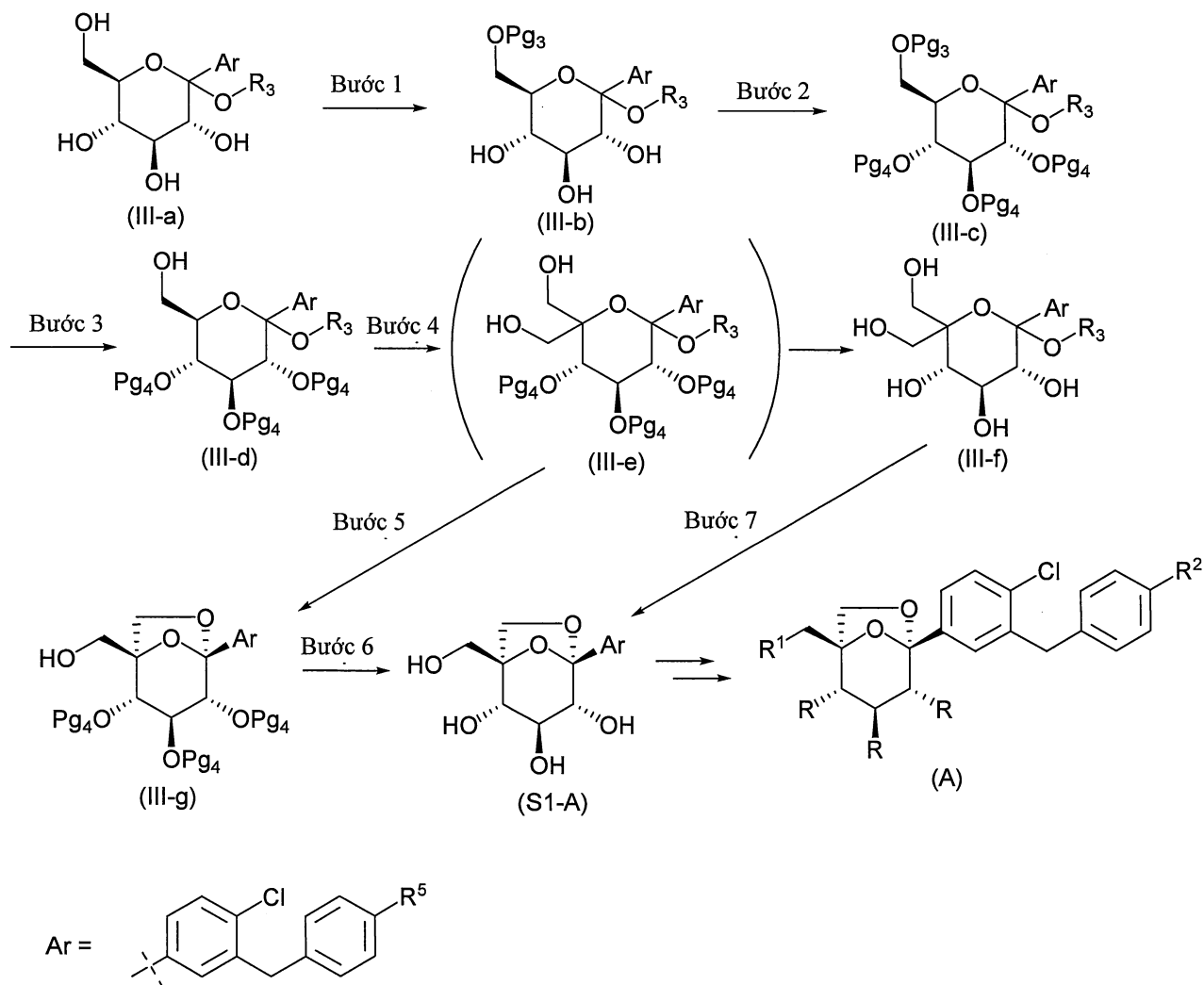
Trong bước 5 của Sơ đồ 2, dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-e) dạng thô được cô tới thể tích thấp và sau đó dung môi được đổi thành etanol. 30 đương lượng formaldehyt trong nước được bổ sung vào, sau đó làm ấm tới 55°C. Dung dịch nước chứa 2 đương lượng kali phosphat tri axit được bổ sung vào, sau đó khuấy trong 24 giờ ở 55°C. Sau đó, nhiệt độ phản ứng được tăng tới 70°C trong 12 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng *tert*-butyl metyl ete và nước muối. Các pha được tách ra, sau đó đổi dung môi của pha hữu cơ thành etyl axetat. Pha etyl axetat được rửa bằng nước muối và cô tới thể tích thấp. Phần cô dạng thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 5% metanol, 95% toluen. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô tới thể tích thấp. Metanol được bổ sung vào, sau đó khuấy cho đến khi hiện tượng kết tủa xảy ra. Huyền phù được làm nguội và chất rắn được thu hồi và rửa bằng heptan, sau đó làm khô. Sản phẩm có công thức (II-f) được tách ra dưới dạng chất rắn.

Trong bước 6 của Sơ đồ 2, hợp chất có công thức (II-f) được hòa tan trong 5 thể tích metylen clorua, sau đó bổ sung 1% mol axit tosic SiliaBond® và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác axit được lọc bỏ và dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-g) trong metylen clorua được sử dụng ngay cho bước đồng kết tinh tiếp theo.

Trong bước 7 của Sơ đồ 2, dung dịch chứa hợp chất có công thức (II-g) trong metylen clorua được cô và dung môi được đổi thành 2-propanol. Nước được bổ sung vào, sau đó làm ấm tới 55°C. Dung dịch nước chứa axit L-pyroglutamic được bổ sung vào, sau đó làm lạnh dung dịch tạo ra tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được cấy mầm kết tinh và tạo hạt trong 18 giờ. Sau khi làm nguội, chất rắn được thu hồi và

rửa bằng heptan, sau đó làm khô. Sản phẩm có công thức (II-h) được tách ra dưới dạng chất rắn.

Cách khác để điều chế hợp chất có công thức (S1-A) được thể hiện trên Sơ đồ 3 và được mô tả dưới đây.



Sơ đồ 3

Hợp chất có công thức (III-a), trong đó R_3 là alkyl được thế alkyl hoặc flo (trừ nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử oxy) có thể được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 1 của Sơ đồ 2. Trong bước 1 của Sơ đồ 3, nhóm hydroxyl bậc nhất được bảo vệ một cách chọn lọc bằng nhóm bảo vệ thích hợp. Ví dụ, nhóm trityl ($Pg_3 = Tr$) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (III-a) bằng clotriphenylmetan với sự có mặt của bazơ như pyridin trong dung môi như toluen, tetrahydrofuran hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt

độ trong phòng. Ví dụ khác về nhóm bảo vệ này và điều kiện thực hiện là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và có thể được tìm thấy trong tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Trong bước 2 của Sơ đồ 3, nhóm hydroxyl bậc hai có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp. Ví dụ, nhóm benzyl (Pg_4 là Bn) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (III-b) bằng benzyl bromua hoặc benzyl clorua với sự có mặt của natri hydrua, kali hydrua, kali *tert*-butoxit trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C. Nhóm axetyl hoặc benzoyl (Pg_4 = Ac hoặc Bz) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (III-b) bằng axetyl clorua, axetyl bromua hoặc anhydrit axetic hoặc benzoyl clorua hoặc anhydrit benzoic với sự có mặt của bazơ như trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin hoặc 4-(dimetylamino)pyridin trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C.

Trong bước 3 của Sơ đồ 3, nhóm hydroxyl bậc nhất được loại nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (III-d). Nếu Pg_3 là Tr, hợp chất trung gian có công thức (III-c) được xử lý với sự có mặt của axit như axit *para*-toluensulfonic trong dung môi rượu như metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (III-d). Chất đồng dung môi như clorofom có thể được sử dụng.

Trong bước 4 của Sơ đồ 3, nhóm hydroxymetylen được đưa vào bằng quy trình tương tự với quy trình đã được thể hiện trên Sơ đồ 1 (bước 1) và Sơ đồ 2 (bước 4 và 5). Nguồn formaldehyt khác như paraformaldehyt trong dung môi như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C với sự có mặt của kim loại kiềm alkoxit cũng có thể được sử dụng trong bước này. Nếu Pg_4 là Bn, bước này tạo ra hợp chất trung gian có công thức (III-e) và nếu Pg_4 là Ac hoặc Bz, bước này tạo ra hợp chất trung gian có công thức (III-f).

Trong bước 5 của Sơ đồ 3, hợp chất trung gian có công thức (III-e) được xử lý bằng axit như axit trifloaxetic hoặc nhựa axit trong dung môi như diclometan ở nhiệt

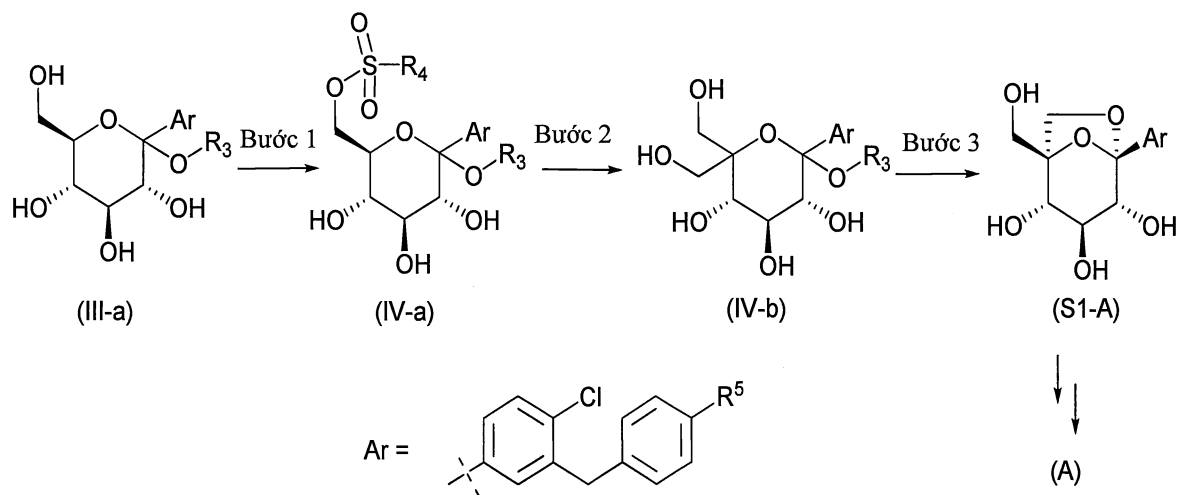
độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (III-g).

Trong bước 6 của Sơ đồ 3, nhóm bảo vệ (Pg_4) còn lại có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể. Ví dụ, nhóm bảo vệ benzyl có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit formic với sự có mặt của paladi (muối Pd) trong dung môi proton (ví dụ, etanol/THF) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức (S1-A).

Trong bước 7 của Sơ đồ 3, hợp chất trung gian có công thức (III-f) được xử lý bằng axit như axit trifloaxetic hoặc nhựa axit trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra sản phẩm có công thức (S1-A).

Tùy thuộc vào nhóm R^5 , hợp chất thu được theo cách này có thể dễ dàng được chức hóa thành hợp chất khác với hợp chất theo sáng chế có công thức (A) bằng cách sử dụng trình tự thao tác đối với nhóm bảo vệ và nhóm chức mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế để có thông tin chi tiết hơn.

Cách khác để điều chế hợp chất có công thức (A) được thể hiện trên Sơ đồ 4 và được mô tả dưới đây.



Sơ đồ 4

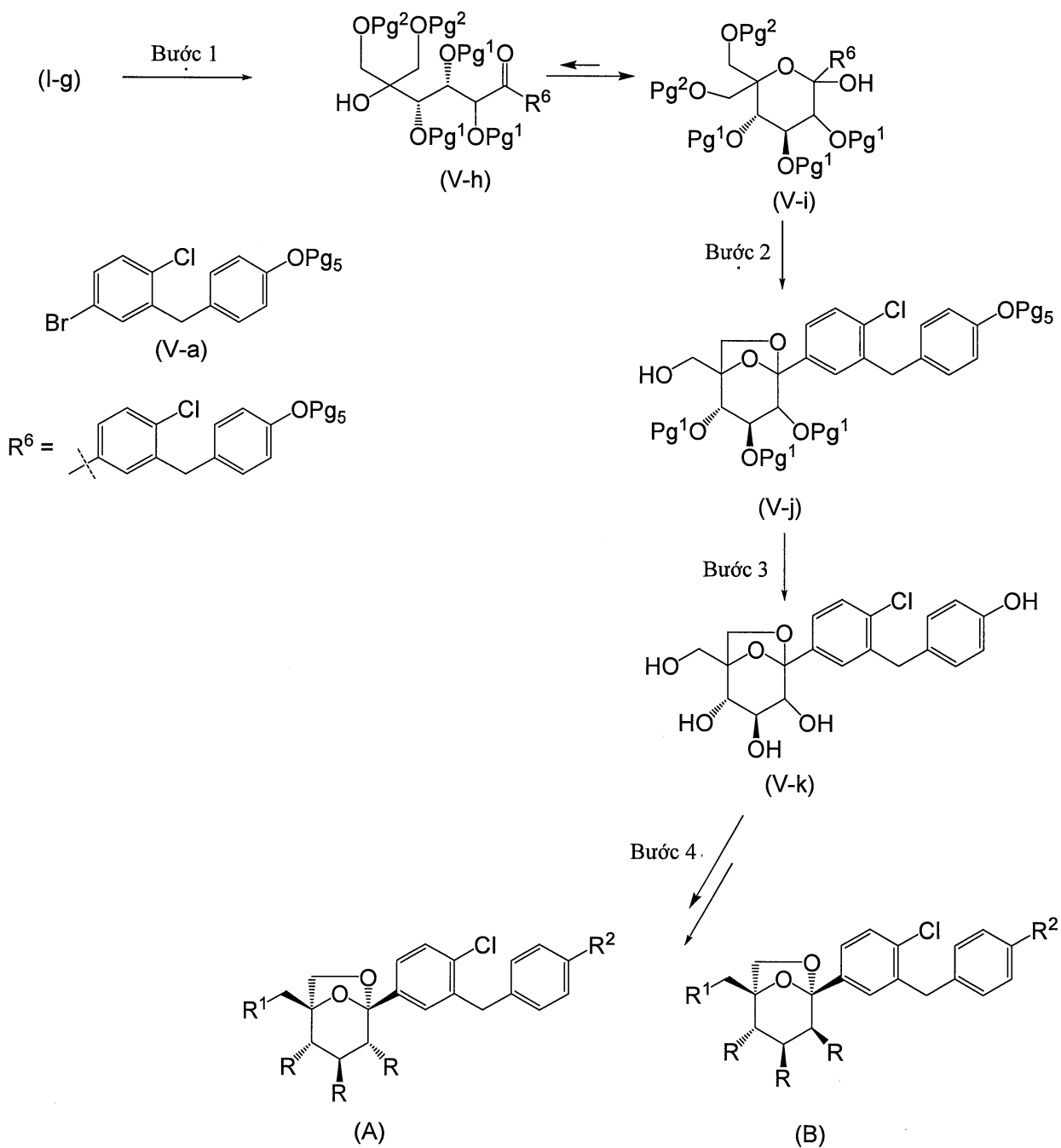
Trong bước 1 của Sơ đồ 4, hợp chất trung gian có công thức (III-a) được xử lý bằng arylsulfonyl clorua $\text{R}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ hoặc anhydrit arylsulfonic $\text{R}_4\text{S}(\text{O})_2\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_4$ thích

hợp (trong đó R₄ là nhóm aryl tùy ý được thế, như được tìm thấy trong các hợp chất arylsulfonyl clorua như 4-metyl-benzensulfonyl clorua, 4-nitro-benzensulfonyl clorua, 4-flo-benzensulfonyl clorua, 2,6-diclo-benzensulfonyl clorua, 4-flo-2-metyl-benzensulfonyl clorua, và 2,4,6-triclo-benzensulfonyl clorua, và trong anhydrit arylsulfonic, anhydrit *p*-toluensulfonic) với sự có mặt của bazơ như pyridin, trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin trong dung môi như tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng. Một số axit Lewis như kẽm (II) bromua có thể được sử dụng làm chất phụ gia.

Trong bước 2 của Sơ đồ 4, hợp chất trung gian có công thức (IV-a) được phản ứng oxy hóa kiểu Kornblum (Kornblum, N., et al., Journal of The American Chemical Society, **81**, 4113 (1959)) để tạo ra aldehyt tương ứng, aldehyt này có thể tồn tại ở trạng thái cân bằng với dạng hydrat và/hoặc hemiaxetal tương ứng. Ví dụ, hợp chất trung gian có công thức (IV-a) được xử lý với sự có mặt của bazơ như pyridin, 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, *N,N*-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)-pyridin trong dung môi như dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Sau đó, hợp chất trung gian aldehyt tạo ra được cho phản ứng aldol/Cannizzaro như mô tả đối với bước 1 (Sơ đồ 1) và bước 5 (Sơ đồ 2) để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (IV-b).

Trong bước 3 của Sơ đồ 4, hợp chất trung gian có công thức (IV-b) được xử lý bằng axit như axit trifloaxetic hoặc nhựa axit trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức (S1-A). Tùy thuộc vào nhóm R⁵, hợp chất thu được theo cách này có thể dễ dàng được chức hóa thành hợp chất có công thức (A) khác theo sáng chế bằng cách sử dụng trình tự thao tác đối với nhóm bảo vệ và nhóm chức mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế để có thông tin chi tiết hơn.

Hợp chất có công thức (A) và (B) theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng quy trình được thể hiện trên Sơ đồ 5.



Sơ đồ 5

Trong bước 1 của Sơ đồ 5 để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (V-i), bước cộng hữu cơ-kim loại được thực hiện theo cách tương tự với cách được thể hiện trên Sơ đồ 1, bước 6, bằng cách sử dụng chất phản ứng hữu cơ-kim loại thu được từ hợp chất có công thức (V-a), trong đó Pg₅ là nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm hydroxyl. Ví dụ, Pg₅ có thể là nhóm tert-butyldimetylsilyl (TBS) (xem quy trình điều chế {4-[(5-bromo-2-clo-phenyl)-metyl]-phenoxy}-tert-butyl-dimetyl-silan trong US2007/0054867).

Trong bước 2 của Sơ đồ 5, nếu $Pg^2 = PMB$, hợp chất trung gian có công thức (V-i) được xử lý bằng axit như axit trifloaxetic, axit metansulfonic hoặc nhựa axit với sự có mặt của anisol trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-10^{\circ}C$ đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (V-j).

Trong bước 3 của Sơ đồ 5, nhóm bảo vệ (Pg_5) và (Pg^1) có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (V-k). Thông thường, (Pg_5) là TBS và Pg^1 là Bn. Trong trường hợp này, nhóm bảo vệ được loại bỏ bằng cách lần lượt xử lý hợp chất có công thức (V-j) bằng 1) tetrabutylamoni florua trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc 2-metyltetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $40^{\circ}C$ và 2) xử lý bằng axit formic với sự có mặt của paladi (muối Pd) trong dung môi proton (ví dụ, etanol/THF) ở nhiệt độ trong phòng. Theo quy trình này, thứ tự của hai phản ứng có thể thay đổi lẫn nhau.

Trong bước 4 của Sơ đồ 5, hợp chất trung gian có công thức (V-k) có thể được xử lý bằng chất alkyl hóa được chọn trong điều kiện thông thường để alkyl hóa chọn lọc nhóm phenol. Ngoài ra, hợp chất thu được theo cách này có thể dễ dàng được chức hóa thành hợp chất khác có công thức (A) và (B) theo sáng chế bằng cách sử dụng trình tự thao tác đối với nhóm bảo vệ và nhóm chức mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế để có thông tin chi tiết hơn.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng phương pháp hóa học được thể hiện trên các Sơ đồ 1 đến 5 là các cách khác nhau để thu được hợp chất trung gian có công thức (V-k).

Hợp chất theo sáng chế có thể dùng để điều trị bệnh, tình trạng và/hoặc rối loạn được điều chỉnh bằng cách ức chế chất vận chuyển natri-glucoza (cụ thể là SGLT2); do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng. Hợp chất theo sáng chế (kể cả dược phẩm và quy trình được sử dụng trong đó) cũng có thể được sử dụng để sản xuất thuốc dùng cho các ứng dụng điều trị được mô tả ở đây.

Dược phẩm thông thường được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược. Chất mang, chất pha loãng và tá dược thích hợp là đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ và bao gồm các chất như hydrat cacbon, sáp, polyme tan trong nước và/hoặc có thể trương trong nước, chất ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, dung môi, nước, và chất tương tự. Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược cụ thể được sử dụng sẽ phụ thuộc vào cách và mục đích sử dụng của hợp chất theo sáng chế. Dung môi thường được chọn dựa trên các dung môi mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã công nhận là an toàn (GRAS) để sử dụng cho động vật có vú. Nói chung, dung môi an toàn là dung môi hệ nước không độc như nước và dung môi không độc khác hòa tan hoặc trộn lẫn trong nước. Dung môi hệ nước thích hợp bao gồm nước, etanol, propylen glycol, polyetylen glycol (ví dụ, PEG400, PEG300), v.v.. và hỗn hợp của chúng. Dược phẩm cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất oxy hóa, chất chấn sáng, chất trượt, chất trợ gia công, chất màu, chất tạo ngọt, chất thơm, chất điều vị và các chất phụ gia đã biết khác để tạo ra dạng trình bày đẹp của dược chất (tức là hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc trợ giúp quá trình sản xuất sản phẩm dược (tức là thuốc).

Dược phẩm có thể được bào chế bằng cách sử dụng quy trình hòa tan và trộn thông thường. Ví dụ, dược chất (tức là hợp chất theo sáng chế hoặc dạng ổn định của hợp chất này (ví dụ, phức chất với dẫn xuất cyclodextrin hoặc chất tạo phức đã biết khác)) được hòa tan trong dung môi thích hợp với sự có mặt của một hoặc nhiều tá dược được mô tả ở trên. Hợp chất theo sáng chế thường được bào chế thành dạng liều dược phẩm để tạo ra liều lượng dễ kiểm soát của dược chất và để cung cấp cho bệnh nhân sản phẩm đẹp và dễ sử dụng.

Dược phẩm còn bao gồm solvat và hydrat của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “solvat” để chỉ phức chất phân tử của hợp chất theo sáng chế (kể cả muối dược dụng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Phân tử dung môi này là dung môi thường được sử dụng trong lĩnh vực dược được biết là không có hại cho người sử dụng, ví dụ, nước, etanol, etylen glycol, và dung môi tương tự. Thuật ngữ “hydrat” để chỉ phức chất trong đó phân tử dung môi là nước. Tốt hơn nếu solvat và/hoặc hydrat

tồn tại ở dạng kết tinh. Các dung môi khác có thể được sử dụng làm solvat trung gian để điều chế solvat mong muốn hơn, như metanol, metyl t-butyl ete, etyl axetat, metyl axetat, (S)-propylen glycol, (R)-propylen glycol, 1,4-butyn-diol, và dung môi tương tự. Dạng kết tinh cũng có thể tồn tại dưới dạng phức chất với các phân tử nhỏ không có hại khác, như L-phenylalanin, L-prolin, axit L-pyrogutamic và chất tương tự, dưới dạng chất đồng tinh thể hoặc solvat hoặc hydrat của chất đồng tinh thể. Solvat, hydrat và hợp chất đồng tinh thể này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 08/002824, hoặc các quy trình khác mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ.

Dược phẩm (hoặc chế phẩm) để sử dụng có thể được đóng gói theo các cách khác nhau tùy thuộc vào phương pháp sử dụng dược chất. Nói chung, sản phẩm để sử dụng bao gồm đồ chứa chứa dược phẩm ở dạng thích hợp. Đồ chứa thích hợp là đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ và bao gồm lọ (bằng chất dẻo và thủy tinh), gói nhỏ, ampun, túi bằng chất dẻo, bình kim loại, và đồ chứa tương tự. Đồ chứa cũng có thể bao gồm cơ cấu chống lực lợi để ngăn sự tiếp cận vô ý chất trong đồ chứa. Ngoài ra, đồ chứa được dán nhãn mô tả chất trong đồ chứa. Nhãn này cũng có thể bao gồm các cảnh báo thích hợp.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh, tình trạng và/hoặc rối loạn được điều chỉnh bằng cách ức chế chất vận chuyển natri-glucosa ở động vật bao gồm việc cho động vật cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế và tá dược, chất pha loãng, hoặc chất mang dược dụng. Phương pháp này là đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh, tình trạng và/hoặc rối loạn có lợi từ việc ức chế SGLT2.

Sáng chế mô tả việc điều trị bệnh béo phì, và các rối loạn liên quan đến bệnh béo phì (ví dụ, thừa cân, tăng cân, hoặc duy trì trọng lượng).

Bệnh béo phì và tình trạng thừa cân thường được xác định bằng chỉ số khối cơ thể (body mass index: BMI), chỉ số này có liên quan đến tổng lượng chất béo của cơ thể và đánh giá nguy cơ mắc bệnh tương đối. BMI được tính bằng trọng lượng tính theo kg chia cho bình phương chiều cao tính bằng m (kg/m^2). Tình trạng thừa cân thường được định nghĩa là có BMI nằm trong khoảng từ 25 đến $29,9\text{kg/m}^2$, và bệnh béo phì thường được định nghĩa là có BMI bằng 30kg/m^2 . Ví dụ, xem tài liệu:

National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health và Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Sáng chế còn mô tả việc điều trị hoặc làm chậm sự tiến triển hoặc sự khởi phát bệnh đái tháo đường hoặc các rối loạn liên quan đến bệnh đái tháo đường kể cả bệnh đái tháo đường Typ 1 (bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin, còn được gọi là bệnh “IDDM”) và bệnh đái tháo đường Typ 2 (bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin, còn được gọi là bệnh “NIDDM”), tình trạng dung nạp glucoza kém, tình trạng chậm liền vết thương, bệnh tăng insulin huyết, tình trạng tăng mức axit béo trong máu, bệnh tăng lipit huyết, bệnh tăng triglyxerit huyết, hội chứng X, tình trạng tăng mức lipoprotein tỷ trọng cao, tình trạng kháng insulin, bệnh tăng glucoza huyết, và các biến chứng của bệnh đái tháo đường (như bệnh vữa xơ động mạch, bệnh tim mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh thận, bệnh tăng huyết áp, bệnh thần kinh, và bệnh võng mạc).

Sáng chế còn mô tả việc điều trị các bệnh đi kèm với bệnh béo phì, như hội chứng chuyển hóa. Hội chứng chuyển hóa bao gồm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn như rối loạn lipit huyết, bệnh tăng huyết áp, tình trạng kháng insulin, bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường Typ 2), bệnh động mạch vành và bệnh suy tim. Xem thông tin chi tiết hơn về hội chứng chuyển hóa trong tài liệu: Zimmet, P.Z., et al., “The Metabolic Syndrom: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?,” *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); và Alberti, K.G., et al., “The Metabolic Syndrom – A New Worldwide Definition,” *Lancet*, 366, 1059-62 (2005).

Tốt hơn nếu sử dụng hợp chất theo sáng chế để tạo ra sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ít nhất một yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch, như giảm mức leptin, protein phản ứng C (C-reactive protein: CRP) và/hoặc cholesterol trong huyết tương, so với chất dẫn thuốc đối chứng không chứa dược chất. Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo ra sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) mức glucoza trong huyết thanh.

Đối với người lớn bình thường có thể trọng khoảng 100kg, liều lượng nằm

trong khoảng từ 0,001mg đến 10mg/kg thể trọng thường là đủ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 5,0 mg/kg, tốt hơn nữa là từ 0,01 mg/kg đến 1 mg/kg. Tuy nhiên, có thể cần một số thay đổi về khoảng liều nói chung tùy thuộc vào tuổi và trọng lượng của đối tượng được điều trị, đường sử dụng dự định, hợp chất cụ thể được sử dụng và thông số tương tự. Việc xác định khoảng liều và liều tối ưu đối với bệnh nhân cụ thể là thuộc khả năng của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này dựa vào sáng chế. Cũng cần lưu ý rằng hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm giải phóng kéo dài, giải phóng có kiểm soát, và giải phóng chậm, các dạng này cũng là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với dược chất khác để điều trị bệnh, tình trạng và/hoặc rối loạn được mô tả ở đây. Do đó, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với các dược chất khác. Dược chất thích hợp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm chất điều trị bệnh béo phì (kể cả chất ức chế sự ngon miệng), chất điều trị bệnh đái tháo đường, chất chống tăng glucoza huyết, chất làm giảm mức lipid, chất kháng viêm và chất chống tăng huyết áp.

Chất điều trị bệnh béo phì thích hợp bao gồm chất đối kháng canabinoit-1 (CB-1) (như rimonabant), chất ức chế 11 β -hydroxy steroid dehydrogenaza-1 (11 β -HSD typ 1), chất ức chế stearyl-CoA desaturaza-1 (SCD-1), chất chủ vận MCR-4, chất chủ vận cholexystokinin-A (CCK-A), chất ức chế tái hấp thu monoamin (như sibutramin), chất cường giao cảm, chất chủ vận β_3 adrenergic, chất chủ vận dopamin (như bromocriptin), chất tương tự hormon kích thích melanin bào, chất chủ vận 5HT_{2c}, chất đối kháng hormon tập trung melanin, leptin (protein OB), chất tương tự leptin, chất chủ vận leptin, chất đối kháng galanin, chất ức chế lipaza (như tetrahydrolipstatin, tức là orlistat), chất gây chán ăn (như chất chủ vận bombesin), chất đối kháng peptit thần kinh Y (ví dụ, chất đối kháng NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (kể cả chất tương tự của chúng), chất tương tự hormon tuyến giáp, dehydroepiandrosteron hoặc chất tương tự của chúng, chất chủ vận hoặc chất đối kháng glucocorticoit, chất đối kháng orexin, chất chủ vận peptit-1 tương tự glucagon, yếu tố dinh dưỡng thần kinh thể mi (như Axokine™, sản phẩm của Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY và Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), chất ức chế protein của người liên quan đến chuột Agouti

(agouti-related protein: AGRP), chất đối kháng ghrelin, chất đối kháng hoặc chất chủ vận ngược histamin 3, chất chủ vận neuromedin U, chất ức chế MTP/ApoB (ví dụ, chất ức chế chọn lọc MTP trong ruột non, như dirlotapit), chất đối kháng opioit, chất đối kháng orexin, và chất tương tự.

Chất điều trị bệnh béo phì được ưu tiên để sử dụng theo các khía cạnh kết hợp của sáng chế bao gồm chất đối kháng CB-1 (ví dụ, rimonabant, taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 (CAS No. 464213-10-3) và AVE1625 (CAS No. 358970-97-5)), chất ức chế chọn lọc MTP trong ruột non (ví dụ, dirlotapit, mitratapit và implitapit, R56918 (CAS No. 403987) và CAS No. 913541-47-6), chất chủ vận CCKa (ví dụ, N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-axetamit được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2005/116034 hoặc Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005-0267100 A1), chất chủ vận 5HT_{2c} (ví dụ, lorcaserin), chất chủ vận MCR4 (ví dụ, hợp chất được mô tả trong US 6,818,658), chất ức chế lipaza (ví dụ, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (như được sử dụng ở đây “PYY₃₋₃₆” bao gồm chất tương tự, như PYY₃₋₃₆ liên kết với PEG được mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0178501), chất đối kháng opioit (ví dụ, naltrexon), oleoyl-estron (CAS No. 180003-17-2), obinepitit (TM30338), pramlintit (Symlin®), tesofensin (NS2330), leptin, liraglutit, bromocriptin, orlistat, exenatit (Byetta®), AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3) và sibutramin. Tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế và việc điều trị kết hợp được sử dụng kết hợp với việc tập luyện và chế độ ăn hợp lý.

Chất điều trị bệnh đái tháo đường thích hợp bao gồm chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza-2 (ACC-2), chất ức chế phosphodiesteraza (PDE)-10, chất ức chế diacylglycerol axyltransferaza (DGAT) 1 hoặc 2, sulfonylure (ví dụ, axetohexamit, clopropamit, diabinese, glibenclamit, glipizit, glyburit, glimepirit, gliclazit, glipentit, gliquidon, glisolamit, tolazamit, và tolbutamit), meglitininit, chất ức chế α -amylaza (ví dụ, tendamistat, trestatin và AL-3688), chất ức chế α -glucosidaza (ví dụ, adiposin, camigliboza, emiglitat, miglitol, vogliboza, pradimicin-Q, và salbostatin), chất chủ vận PPAR γ (ví dụ, balaglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon, rosiglitazon và troglitazon), chất chủ vận PPAR α/γ (ví dụ, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-

2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 và SB-219994), diguanua (ví dụ, metformin), chất chủ vận peptit 1 tương tự glucagon (GLP-1) (ví dụ, exendin-3, exendin-4, và liraglutit), chất ức chế protein tyrosin phosphatase-1B (PTP-1B) (ví dụ, trodusquemine, chất chiết từ hyrtiosal, và hợp chất được bộc lộ trong tài liệu: Zhang, S., et al., *Drug Discovery Today*, **12**(9/10), 373-381 (2007)), chất ức chế SIRT-1 (ví dụ, resveratrol), chất ức chế dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (ví dụ, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin và saxagliptin), chất làm tăng tiết insulin, chất ức chế oxy hóa axit béo, chất đối kháng A2, chất ức chế kinase đầu N của c-jun (c-jun amino-terminal kinase: JNK), insulin, chất tương tự insulin, chất ức chế glycogen phosphorylase, chất chủ vận thụ thể VPAC2 và chất hoạt hóa glucokinase. Chất điều trị bệnh đái tháo đường được ưu tiên là metformin và chất ức chế DPP-IV (ví dụ, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin và saxagliptin).

Chất kháng viêm thích hợp bao gồm chất phòng ngừa và điều trị bệnh nhiễm trùng đường sinh dục /đường tiết niệu. Chất kháng viêm làm ví dụ bao gồm chất thu được từ quả nam việt quất (tức là *Vaccinium macrocarpon*) và dẫn xuất từ quả nam việt quất như nước ép quả nam việt quất, chất chiết từ quả nam việt quất hoặc flavonol của quả nam việt quất. Chất chiết từ quả nam việt quất có thể bao gồm một hoặc nhiều flavonol (tức là anthoxyanin và proanthoxyanidin) hoặc hợp chất flavonol tinh khiết từ quả nam việt quất, bao gồm myricetin-3- β -xylopyranosit, quercetin-3- β -glucosit, quercetin-3- α -arabinopyranosit, 3'-methoxyquercetin-3- α -xylopyranosit, quercetin-3-O-(6''-p-coumaroyl)- β -galactosit, quercetin-3-O-(6''-benzoyl)- β -galactosit, và/hoặc quercetin-3- α -arabinofuranosit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án của sáng chế được minh họa thêm bằng các Ví dụ sau. Tuy nhiên, cần hiểu rằng các phương án của sáng chế không chỉ giới hạn ở các nội dung mô tả chi tiết cụ thể của các ví dụ này, do các thay đổi khác của nó sẽ được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến hoặc thấy rõ dựa vào bản mô tả này.

Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, chất ban đầu thường có thể mua trên thị trường như sản phẩm của Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical

Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England), và Accela ChemBio (San Diego, CA).

Quy trình chung

Phổ NMR được ghi trên phổ kế Varian Unity™ 400 (sản phẩm của Varian Inc., Palo Alto, CA) ở nhiệt độ trong phòng ở 400 MHz đối với proton. Độ dịch chuyển hóa học được thể hiện bằng phần triệu (delta) so với dung môi còn lại làm chất chuẩn nội. Hình dạng đỉnh là như sau: s, đỉnh đơn; d, đỉnh đôi; dd, cặp đỉnh đôi; t, đỉnh ba; q, đỉnh bốn; m, đa đỉnh; bs hoặc br.s., đỉnh đơn rộng; 2s, hai đỉnh đơn; br.d., đỉnh đôi rộng. Phổ khối ion hóa phun điện tử (Electrospray ionization mass spectra: ES) được ghi trên thiết bị Waters™ ZMD (khí mang: nitơ; dung môi A: nước /0,01% axit formic, dung môi B: axetonitril/0,005% axit formic; sản phẩm của Waters Corp., Milford, MA). Phổ khối phân giải cao (High resolution mass spectra: HRMS) được ghi trên phổ khối kế thời gian bay Agilent™ Model 6210 hoặc 6220A. Nếu cường độ của các ion chứa clo đơn hoặc brom đơn được mô tả, tỷ lệ cường độ mong đợi được quan sát (khoảng 3:1 đối với ion chứa $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ và 1:1 đối với ion chứa $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) và chỉ cường độ của ion có khối lượng thấp hơn được đưa ra. Trong một số trường hợp, chỉ các đỉnh ^1H NMR đại diện được đưa ra.

Phương pháp sắc ký cột được thực hiện với silicagel Baker™ (40 microm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) hoặc Silicagel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) trong cột thủy tinh hoặc trong cột Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT). Phương pháp sắc ký lỏng áp suất trung bình (medium pressure liquid chromatography: MPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống tinh chế Biotage™ SP hoặc thiết bị Combiflash® Companion® là sản phẩm của Teledyne™ Isco™; cột Biotage™ SNAP KPsil hoặc Redisep Rf silic oxit (là sản phẩm của Teledyne™ Isco™) dưới áp suất nitơ thấp được sử dụng. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (high performance liquid chromatography: HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Shimadzu™ 10A LC-UV hoặc thiết bị HPLC điều chế Agilent™ 1100. Trừ khi có chú thích khác, tất cả các phản ứng được thực hiện trong môi trường trơ là khí nitơ sử dụng dung môi khan. Ngoài ra, trừ khi có chú thích khác, tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng (~23°C). Khi thực hiện phương pháp sắc ký lớp mỏng (thin layer

chromatography: TLC), R_f được định nghĩa là tỷ lệ khoảng cách di chuyển của hợp chất chia cho khoảng cách di chuyển của dung môi rửa giải. R_t (thời gian lưu).

Chất ban đầu

Nói chung, chất ban đầu bất kỳ sau đây có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trên Sơ đồ 7 hoặc 8 của Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2008/0132563, hoặc theo cách khác, bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trên Sơ đồ 2, 3 hoặc 8 của Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2007/0259821. Cụ thể hơn, chất ban đầu được sử dụng trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế sau đây có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong tài liệu viện dẫn tương ứng hoặc được mua từ nhà sản xuất tương ứng.

4-(5-bromo-2-clo-benzyl)-phenol có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả trong Ví dụ III của EP1828216B1.

4-bromo-1-clo-2-(4-etoxy-benzyl)-benzen và (5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxyphenyl)-metanon có thể là sản phẩm của Shanghai Haoyuan Chemexpress Co., Ltd., Thượng Hải, Trung Quốc.

Các chất ban đầu sau được điều chế như mô tả dưới đây.

4-(5-bromo-2-clo-benzyl)-phenol.

Dung dịch chứa 4-bromo-1-clo-2-(4-etoxy-benzyl)-benzen (5,0g, 15,35mmol) trong diclometan (20,0ml) được làm lạnh tới 0°C trong môi trường nitơ được bổ sung nhỏ giọt dung dịch bo tribromua 1M trong diclometan (17,0ml, 17,0mmol) trong 30 phút. Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ phòng qua đêm (~16 giờ). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C và tôi bằng dung dịch axit clohydric 1N trong nước. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 30 phút và chiết bằng cách sử dụng diclometan. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (cột chứa 120g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 100% etyl axetat trong heptan để thu được 3,53g sản phẩm cần thiết (hiệu suất 77%). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 3,94 (s, 2H), 6,70 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,23 - 7,34 (m, 3H).

Quy trình khác:

Dung dịch chứa 4-bromo-1-clo-2-(4-etoxy-benzyl)-benzen (10,0g, 30,71mmol) trong diclometan (40,0ml) được làm lạnh tới 0°C trong môi trường nitơ được bổ sung nhỏ giọt dung dịch bo triclorea 1M trong diclometan (34ml, 34,0mmol) trong 30 phút. Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng qua đêm (~16 giờ). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C và dung dịch axit clohydric 1N trong nước được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 30 phút và sau đó chiết bằng cách sử dụng diclometan. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phương pháp TLC cho thấy mức độ chuyển hóa chỉ là 50%. Chất thô được hòa tan lại trong diclometan (40ml), làm lạnh tới 0°C, và dung dịch bo tribromua 1M trong diclometan (31ml, 31mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng trong ngày nghỉ cuối tuần (~55 giờ). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C và dung dịch axit clohydric 1N trong nước được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 30 phút và sau đó chiết bằng cách sử dụng diclometan. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (cột chứa 120g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 100% etyl axetat trong heptan. 9g (hiệu suất 98%) sản phẩm mong muốn được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng.

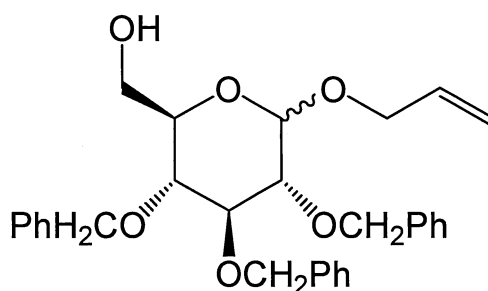
[4-(5-Bromo-2-clo-benzyl)-phenoxy]-tert-butyl-dimetyl-silan.

Dung dịch chứa 4-(5-bromo-2-clo-benzyl)-phenol (9,01g, 30,28mmol) hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (100ml) và làm lạnh tới 0°C (bể nước đá) được bổ sung imidazol (4,53g, 66,6mmol) và 4-dimetylaminopyridin (370mg, 3,03mmol). *tert*-butylclodimetylsilan (6,85g, 45,4mmol) được bổ sung vào và bể nước đá được lấy đi. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (~16 giờ), nước (400ml) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng etyl axetat (200ml). Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat (200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200ml), nước muối (200ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách

sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (cột chứa 120g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 50% etyl axetat trong heptan. 12,4g sản phẩm (hiệu suất 99%) được điều chế dưới dạng dầu trong. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) delta ppm 0,18 (s, 6 H), 0,97 (s, 9H), 3,96 (s, 2H), 6,77 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 3H).

Điều chế hợp chất trung gian

Điều chế hợp chất trung gian có công thức ((2R,3R,4S,5R)-6-allyloxy-3,4,5-tris-benzyloxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-metanol (I-1a):

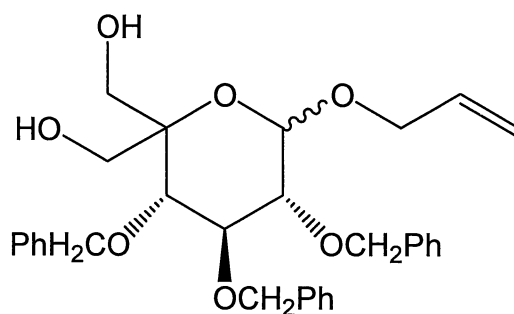


(I-1a)

Huyền phù chứa D-glucoza (1,2kg, 6,6mol), axit triflometan sulfonic (12ml) và rượu allylic (5 L) được gia nhiệt ở 80°C trong 3 ngày. Hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (8 L). Hỗn hợp này được chia thành bốn phần bằng nhau và mỗi phần được bổ sung trityl clorua (463g, 1,67mol) và trietylamin (231ml, 1,67mol). Hiện tượng phát nhiệt nhẹ được quan sát trong khi bổ sung trietylamin. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở 30°C và sau đó mỗi hỗn hợp phản ứng được chia đôi để thu được tám hỗn hợp phản ứng bằng nhau. Mỗi hỗn hợp phản ứng này được bổ sung benzyl clorua (300ml, 2,60mol), sau đó bổ sung từng phần natri hydrua (102,5g, 2,60mol) trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C. Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Mỗi hỗn hợp phản ứng được rót lên nước đá/nước (2 L) và chiết bằng etyl axetat (2,5 L). Mỗi pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa/nước (1:1, 2 x 2 L), kết hợp và làm khô bằng magie sulfat (sản phẩm có R_f 0,85 trong hỗn hợp hexan/etyl axetat theo tỷ lệ 3:1). Sau khi lọc và làm bay hơi, phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp gồm diclometan (16 L) và metanol (4 L). Hỗn hợp này được chia

thành 5 phần bằng nhau và mỗi phần được bổ sung axit sulfuric (32ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, được rửa bằng nước muối/dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1:1, 2 x 2 L), kết hợp và làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc và cô trong chân không, phần cặn được tinh chế thêm trên silicagel rửa giải bằng 30% etyl axetat trong toluen để thu được hợp chất trung gian có công thức (I-1a) dưới dạng hỗn hợp anome (1,77kg, hiệu suất 54% so với D-glucoza). R_f 0,15 trong hỗn hợp hexan/etyl axetat theo tỷ lệ 3:1.

Điều chế hợp chất trung gian có công thức ((3S,4S,5R)-6-allyloxy-3,4,5-tris-benzyloxy-2-hydroxymetyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-metanol (I-1b):

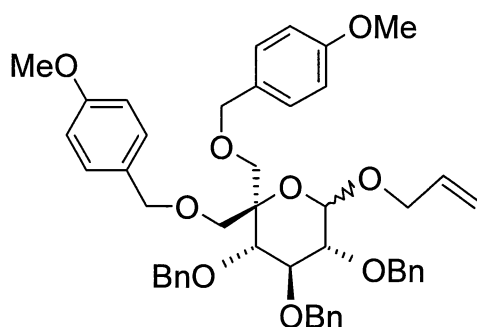


(I-1b)

Dung dịch chứa dimetylsulfoxit (87ml, 1,22mol) trong diclometan (160ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa oxalyl clorua (64,7ml, 0,76mol) trong diclometan (2,5 L) ở -78°C . Sau khi thêm hết, dung dịch chứa hợp chất trung gian có công thức (I-1a) (287g, 0,59mol) trong diclometan (500ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở -78°C . Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và triethylamin (417ml, 2,9mol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được để tự làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M trong nước (2 L) và nước (2 L), và sau đó làm khô bằng magie sulfat. Quy trình phản ứng này được lặp lại trên sáu hỗn hợp phản ứng bằng nhau và sau khi làm khô chúng được kết hợp và làm bay hơi để tạo ra aldehyt dưới dạng dầu màu vàng (1,71kg). Dầu này được hòa tan trong isopropanol (2,57 L) và chia thành 7 phần bằng nhau. Mỗi phần này được bổ sung dung dịch formaldehyt 37% trong nước (0,79 L, 10mol), sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri hydroxit (32g, 0,8mol) trong nước (130ml). Sau khi thêm hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (2 L) và chiết

bằng etyl axetat (2 L). Pha hữu cơ được rửa tiếp bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (2 L), nước muối (2 L) và sau đó làm khô bằng magie sulfat. Các pha hữu cơ của bảy hỗn hợp phản ứng được kết hợp, làm bay hơi và phần cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng hỗn hợp hexan trong etyl axetat theo tỷ lệ 4 : 1 đến 1 : 1) để thu được hợp chất trung gian có công thức (I-1b) dưới dạng hỗn hợp anome (980g, hiệu suất 53% qua hai bước). R_f 0,57 và 0,60 trong hỗn hợp hexan/etyl axetat theo tỷ lệ 1:1.

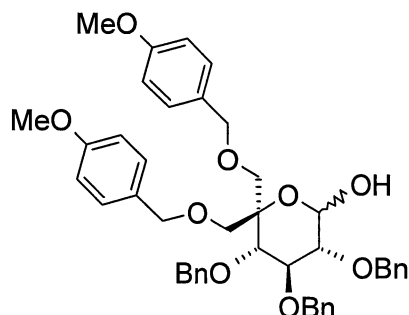
(3S,4S,5R)-6-allyloxy-3,4,5-tris-benzyloxy-2,2-bis-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-tetrahydro-pyran (I-1c):



(I-1c)

Diol ban đầu [((3S,4S,5R)-6-allyloxy-3,4,5-tris-benzyloxy-2-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-metanol (I-1b: 10g, 19,208mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (70ml) và làm lạnh tới 0°C. Natri hydrua (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng, 1,69g, 42,3mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 1-bromometyl-4-metoxy-benzen (5,96ml, 40,3mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và phản ứng được tiêu bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng gradien 0 đến 80% etyl axetat trong heptan) để thu được 7,55g (hiệu suất 52%) sản phẩm có công thức (I-1c). MS 778,8 ($M + NH_4^+$; kiểu ion dương).

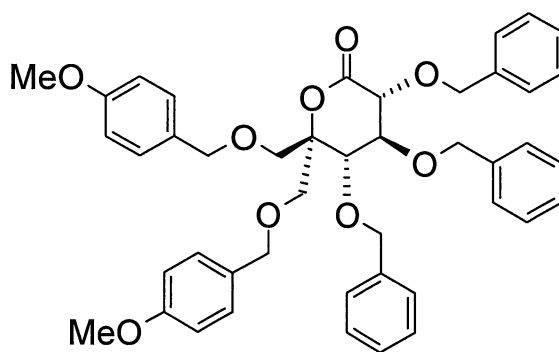
(3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloxy-6,6-bis-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-1d):



(I-1d)

Dung dịch chứa chất ban đầu ((3S,4S,5R)-6-allyloxy-3,4,5-tris-benzyloxy-2,2-bis-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-tetrahydro-pyran (I-1c: 7,55g, 9,92mmol) trong metanol (60ml) và diclometan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung paladi (II) clorua (528mg, 2,98mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 4 giờ. TLC cho thấy sự tạo ra nhanh của sản phẩm phân cực hơn. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelit® và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0 đến 80% etyl axetat trong heptan để thu được 5,6g sản phẩm có công thức (I-1d) (hiệu suất 78%). MS 738,8 ($M + NH_4^+$; kiểu ion dương).

(3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloxy-6,6-bis-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-tetrahydro-pyran-2-on (I-1e):



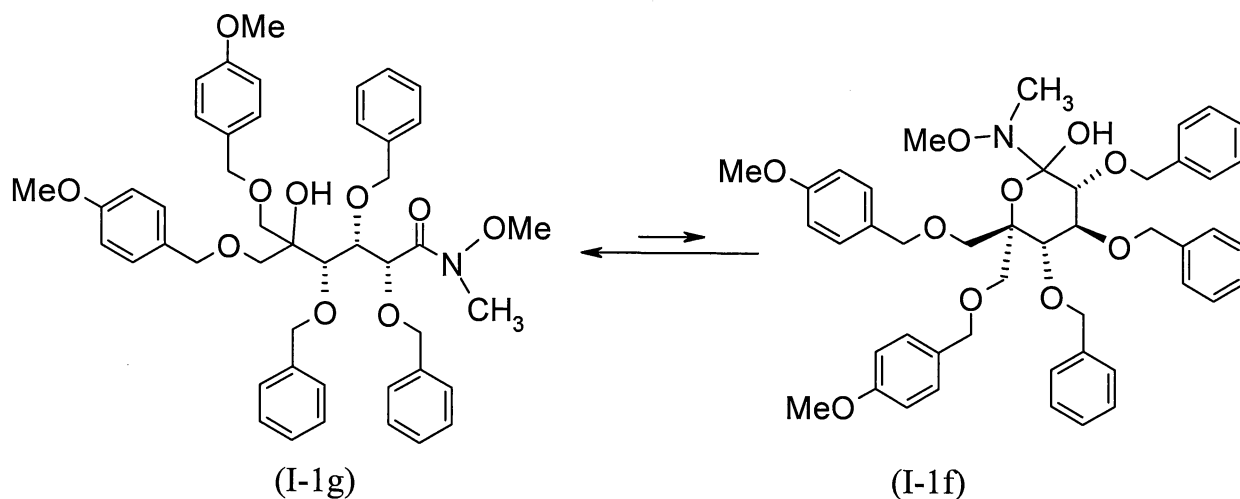
(I-1e)

Dung dịch chứa oxalyl diclorua (1,9ml, 23mmol) trong diclometan (65ml) ở -78°C được bổ sung dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (3,3ml, 47mmol) trong diclometan (5ml) và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Dung dịch chứa chất ban đầu ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloxy-6,6-bis-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-

tetrahydro-pyran-2-ol có công thức (I-1d, 5,6g, 7,7mmol) trong diclometan (15,0ml) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 30 phút để nhiệt độ tăng tới -60°C . Triethylamin (9,7ml, 69,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp này được để ấm tới 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng gradien 0 đến 60% etyl axetat trong heptan để thu được sản phẩm có công thức (I-1e) (4g, hiệu suất 72%).

^1H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) delta ppm 3,24 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 3,40 – 3,47 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,86 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 4,07 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 4,35 – 4,55 (m, 6 H), 4,65 - 4,72 (m, 2 H), 4,82 (d, $J=11$ Hz, 1 H), 4,87 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 5,10 (d, $J=11,1$ Hz, 1 H), 6,74 – 6,79 (m, 2 H), 6,81 – 6,85 (m, 2 H), 7,11 (dd, $J=7,0, 2,5$ Hz, 2H), 7,17 - 7,41 (m, 17 H).

Metoxy-metyl-amit của axit (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-hydroxy-6-(4-metoxymethyl)-5-(4-metoxymethyl)-hexanoic (I-1g) và/hoặc (3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloxy-6,6-bis-(4-metoxymethyl)-2-(metoxy-metyl-amino)-tetrahydro-pyran-2-ol (I-1f):

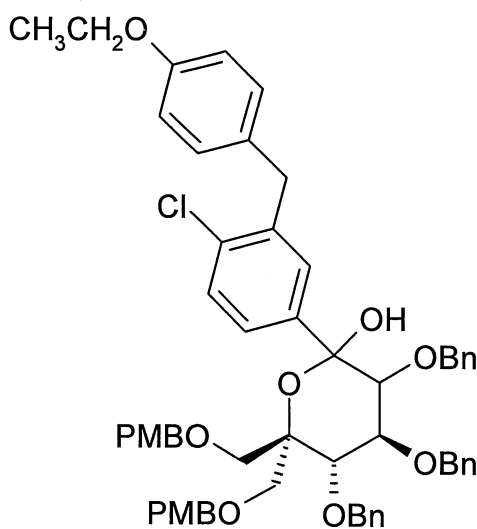


Dung dịch chứa lacton ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benzyloxy-6,6-bis-(4-metoxymethyl)-tetrahydro-pyran-2-on (I-1e: 10,4g, 14,5mmol) và *N,O*-dimethyl-hydroxylamin hydroclorua (1,77g, 29,0mmol) trong diclometan (100ml) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch trimetyl nhôm 2,0M trong hexan (14,5ml, 29,0mmol) và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được làm lạnh tới 0°C và tôi bằng cách bổ sung từ từ dung dịch axit clohydric 1N trong nước. Hỗn hợp tạo ra được để khuấy trong 1 giờ. Pha hữu cơ được tách ra và được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1N trong nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký áp suất trung bình (gradien 5 đến 40% etyl axetat trong heptan) để thu được 6,5g (58%) sản phẩm.

^1H NMR (400 MHz, clorofom-*d*) delta ppm 2,62 (br. s, 1 H), 2,94 (br. s., 3 H), 3,23 (br. s., 3 H), 3,42 (d, $J=9,4$ Hz, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 3H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 4,20 (dd, $J=6,9$, 3,3 Hz, 1 H), 4,31 - 4,44 (m, 5 H), 4,46 - 4,51 (m, 2H), 4,53 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 4,80 (br. d, $J=11,5$ Hz, 1 H), 4,87 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 6,77 - 6,83 (m, 4 H), 7,15 - 7,35 (m, 19 H). ($[\text{M}+\text{H}^+]$ 780,8, kiểu ion dương; $[\text{M}+\text{HCO}_2^-]$ 824,7, kiểu ion âm). HRMS theo lý thuyết đối với $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{NO}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 780,3742, theo thực nghiệm 780,3708.

(4*S*, 5*S*)-3,4,5-tris-benzyloxy-2-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,6-bis-(4-metoxymethyl)-tetrahydro-pyran-2-ol (l-1i):



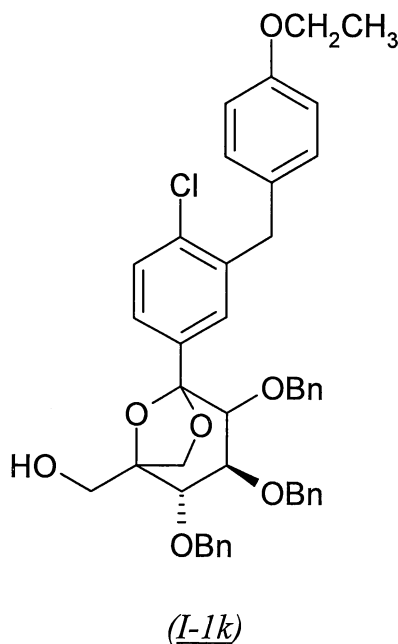
(l-1i)

n-Butyl lithi (1,0ml, 2,5 M/hexan, 3,25 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt (cứ 5 giây 1 giọt) vào dung dịch được loại khí bằng oxy (trong lọ vi sóng Biotage™ dung tích 10-20ml được làm khô trước và đậy kín bằng nắp của nó và để trong dòng khí nitơ dương) chứa 4-bromo-1-clo-2-(4-etoxy-benzyl)-benzen (815mg, 3,25 đương lượng) trong tetrahydrofuran khan (2,9ml) ở -78°C và dung dịch tạo ra được khuấy ở

nhệt độ này trong 1 giờ nữa. Dung dịch chứa metoxy-metyl-amit của axit (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-hydroxy-6-(4-metoxy-benzyloxy)-5-(4-metoxy-benzyloxymetyl)-hexanoic có công thức (I-1g) (600mg) trong tetrahydrofuran khan (1,45ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 1,3 giờ bằng cách sử dụng bơm tiêm và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở -78°C trong 1 giờ trước khi để ấm tới -25°C trong 14 giờ (trong bình Dewar sâu, đầy bằng lá nhôm để duy trì nhiệt độ lạnh; kích thước của Dewar: đường kính ngoài 10cm, đường kính trong 8cm, chiều cao 9cm). Diethyl ete được bổ sung vào và phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch axit clohydric 1M trong nước. Hỗn hợp hai pha tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien 10 đến 40% etyl axetat trong heptan để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân (280mg, hiệu suất 38%).

HRMS theo lý thuyết đối với $C_{59}H_{61}O_{10}ClNa$ ($M+Na^+$) 987,3845, theo thực nghiệm 987,3840.

{(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-1-yl}-metanol (I-1k):

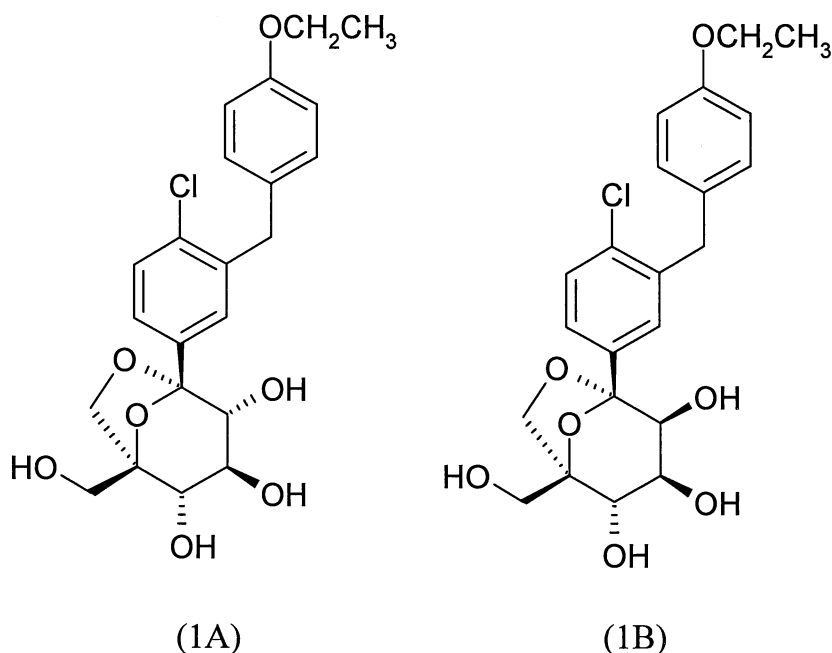


Dung dịch chứa hợp chất trung gian I-1i (1,46g) trong diclometan (31ml) được bổ sung anisol (900μl, ~5 đương lượng), sau đó bổ sung 31ml dung dịch chứa 20% axit trifloaxetic trong diclometan và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất thô được sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien 10 đến 30% etyl axetat trong heptan để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân (670mg, hiệu suất 63%).

HRMS theo lý thuyết đối với $C_{43}H_{44}O_7Cl$ ($M+H^+$) 707,2770, theo thực nghiệm 707,2765.

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (1A) và (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (1B):



Dung dịch chứa {(2S,3S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-1-yl}-metanol (I-1k: 335mg) trong etanol/tetrahydrofuran (10ml, 4/1 thể tích) được bổ sung lần lượt axit formic (420μl, 22 đương lượng) và muối paladi (208mg, 4 đương lượng) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, axit formic bổ sung (420μl, 22 đương lượng) và muối paladi (208mg, 4 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được để khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Paladi được lọc và hỗn hợp thô thu được sau khi làm bay hơi dung môi được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế.

Phương pháp HPLC điều chế: cột C18 Gemini đảo pha 5μm 30 x 100 mm, 40ml/phút, gradien axetonitril/0,1% axit formic : nước/0,1% axit formic; 25 đến 50%

axetonitril/0,1% axit formic trong 18 phút; bước sóng phát hiện UV: 220nm. Phương pháp HPLC này cho thấy tỷ lệ chất đồng phân không đối quang bằng 1,1:1 (1A:1B).

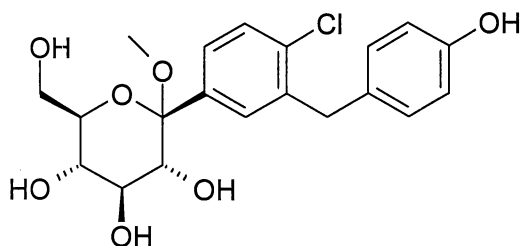
(1A): (60mg, hiệu suất 29%); $R_t = 12,4$ phút; các phân đoạn chứa sản phẩm được cô dưới áp suất giảm. Chất thô được kết tủa bằng ethyl axetat và heptan. Chất rắn màu trắng tạo ra được rửa 2 lần bằng heptan và làm khô dưới áp suất giảm.

MS (LCMS) 437,3 ($M+H^+$; kiểu ion dương); 481,3 ($M+HCO_2^-$; kiểu ion âm). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,43 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,3$ và 2 Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,12 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,00 (s, 2H), 3,96 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,81 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,75 (dd, 1H, $J = 8,3$ và 1,3 Hz), 3,65 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,63 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 3,57 (dd, 1H, $J = 7,5$ và 1,3 Hz), 3,52 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 1,33 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz). HRMS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, theo thực nghiệm 437,1360.

(1B): (30mg, hiệu suất 15%); $R_t = 13,2$ phút; các phân đoạn chứa sản phẩm được cô dưới áp suất giảm. Chất thô được kết tủa bằng ethyl axetat và heptan. Chất rắn màu trắng tạo ra được rửa 2 lần bằng heptan và làm khô dưới áp suất giảm.

MS (LCMS) 437,3 ($M+H^+$; kiểu ion dương) 481,3 ($M+HCO_2^-$; kiểu ion âm). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta 7,48 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz) 7,40 (dd, 1H, $J = 8,1$ và 1,9 Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,95 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,73 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 3,49 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7$ Hz). HRMS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 437,1361, theo thực nghiệm 437,1358.

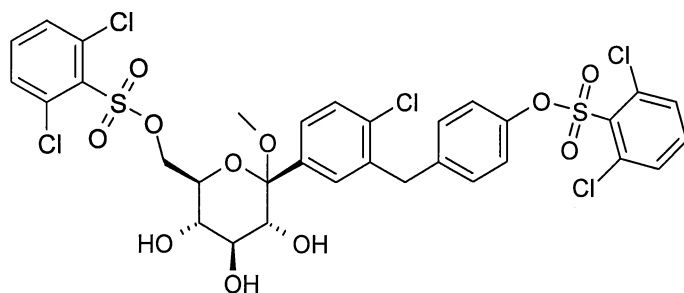
(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-6-hydroxymetyl-2-metoxi-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol.



Dung dịch n-butyl lithi 2,5M trong hexan (15ml, 37,5mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch được khuấy chứa [4-(5-bromo-2-clo-benzyl)-phenoxy]-*tert*-butyl-

dimethyl-silan (12,6g, 30,6mmol) trong 75ml THF khan (25ml) và dung dịch toluen (50ml) được làm lạnh ở -78°C trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy trong 30 phút sau khi bổ sung, dung dịch này được cho qua ống vào dung dịch đang khuấy chứa (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-trimetylsilanyloxy-6-trimetylsilanyloxymetyl-tetrahydro-pyran-2-on (18,6g, 40mmol) trong 50ml toluen ở -78°C . 1,5 giờ sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được tôi ở -78°C bằng cách bổ sung nhỏ giọt 5ml metanol chứa axit metansulfonic (0,5ml) và hỗn hợp tạo ra được để ẩm tới nhiệt độ trong phòng qua đêm (~16 giờ). 4,5ml axit metylsulfonic trong 50ml metanol nữa được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ nữa. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (300ml) và etyl axetat (100ml) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 1 giờ. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (hai cột chứa 120g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 30% metanol trong diclometan. 4,2g (hiệu suất 33%) sản phẩm được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS 433 ($\text{M}+\text{Na}^+$, kiểu ion dương). ^1H NMR (500 MHz, METANOL- d_4) delta ppm 3,08 (s, 3 H), 3,10 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 3,43 (t, $J=9,3$ Hz, 1 H), 3,60 (ddd, $J=9,9, 5,7, 2,0$ Hz, 1 H), 3,76 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 3,82 (dd, $J=12,0, 5,6$ Hz, 1 H), 3,94 (dd, $J=12,1, 1,8$ Hz, 1 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 6,69 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J=8,3, 2,0$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

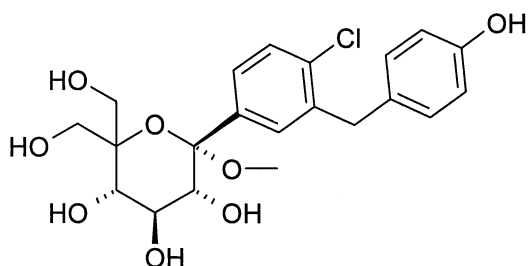
Metyl 1-C-[4-clo-3-(4-{[(2,6-diclophenyl)sulfonyl]oxy}benzyl)phenyl]-6-O-[(2,6-diclophenyl)sulfonyl]-alpha-D-glucopyranosit



Dung dịch chứa [(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-6-hydroxymetyl-2-metoxý-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (4,2g, 10,22mmol) hòa tan trong

2-metyl tetrahydrofuran (40ml) và làm lạnh tới 0°C được bổ sung triethylamin (4,27ml, 30,7mmol), kẽm bromua (6,53g, 26,6mmol), sau đó bổ sung từng phần 2,6-diclobenzensulfonyl clorua (0,610g, 2,48mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và để khuấy qua đêm (~16 giờ). Phản ứng được tời bằng cách bổ sung dung dịch axit clohydric 1N trong nước (100ml) và nước (100ml). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat (100ml) và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100ml) một lần nữa. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. 5,6g (hiệu suất 66%) sản phẩm mong muốn được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) delta ppm 3,00 (s, 3 H), 3,03 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 3,38 (t, *J*=9,5 Hz, 1 H), 3,71 (t, *J*=9,2 Hz, 1 H), 3,79 (ddd, *J*=10,1, 5,9, 1,5 Hz, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 2 H), 4,43 (dd, *J*=10,7, 5,9 Hz, 1 H), 4,55 (dd, *J*=10,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,44 - 7,61 (m, 7 H).

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-6,6-bis-hydroxymetyl-2-metoxi-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

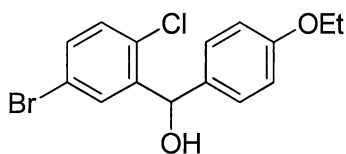


Dung dịch chứa metyl 1-C-[4-clo-3-(4-{[(2,6-diclophenyl)sulfonyl]oxy}-benzyl)phenyl]-6-O-[(2,6-diclophenyl)sulfonyl]-alpha-D-glucopyranosit (7g, 8,44mmol) hòa tan trong dimetylsulfoxit (35,3ml) được cho vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 250ml đã làm khô trước, có lắp nhiệt kế để theo dõi nhiệt độ trong bình. Dung dịch này được bổ sung 2,4,6-colidin (5,6ml, 42,2mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 127°C. Nhiệt độ trong bình đạt tới 123°C sau 20 phút, ở thời điểm đó, thiết bị gia nhiệt được tắt và sau 20 phút nữa, bình được lấy ra khỏi thiết bị gia nhiệt và hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý hoặc tinh chế thêm.

Dung dịch thô nêu trên được bổ sung etanol (70ml) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 55°C. Paraformaldehyt (5090mg, 169mmol) được bổ sung vào, sau đó bổ sung

dung dịch natri etoxit 21% trong etanol biến chất (15,8ml, 42,4mmol) và hỗn hợp tạo ra được để khuấy ở 55°C trong 16 giờ trước khi được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước (125ml) chứa 18 đương lượng NaHSO_3 và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 90 phút. Chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước (625ml) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng etyl axetat (250ml). Lớp nước được chiết 4 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (hai cột chứa 120g silicagel) và rửa giải bằng gradien 5 đến 25% metanol trong diclometan. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế trên cột Phenomenex HILIC(Diol) 250 x 21,2mm 5 μm , rửa giải bằng tốc độ dòng 28ml/phút; pha động A: Heptan và B: Etanol. Sản phẩm được rửa giải bằng cách sử dụng gradien 5% etanol trong 1,5 phút và tăng theo gradien tuyến tính tới 100% etanol trong 8,5 phút để tạo ra sản phẩm có công thức (586mg, hiệu suất 16%, thời gian lưu = 9,8 phút). bước sóng phát hiện tử ngoại: 220nm. LCMS 439 (M-H^+ ; kiểu ion âm) ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) delta ppm 3,03 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,74 (d, $J=10,0$ Hz, 1 H), 3,80 (d, $J=11,9$ Hz, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 4 H), 4,00 - 4,07 (m, 1 H), 4,14 (d, $J=11,5$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H).

(5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxypheyl)metanol.



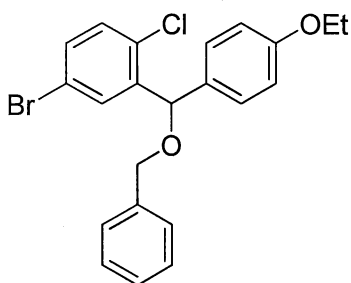
Bình phản ứng thích hợp được nạp (5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxypheyl) metanon (103,06mmol, 35,00g) và axetonitril (6,68mol, 350,00ml, 274,15g) để thu được dung dịch trong. Dung dịch này được làm lạnh tới 0°C và natri bo hydrua (128,82mmol, 4,87g) được bổ sung vào theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút ở 0°C, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi kết thúc (như được xác định bằng cách phân tích HPLC).

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (40ml), sau đó bổ sung nước muối (50ml). Các lớp được lắc cùng nhau, để lắng và sau đó được tách lớp. Pha hữu cơ được

cô tới khi thu được dầu. Metyl tert-butyl ete (200ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung từ từ dung dịch axit clohydric 1N. Hiện tượng thoát khí mạnh được quan sát. Các lớp được lắc cùng nhau, để lắng và sau đó được tách lớp. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (35,38g, hiệu suất 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) delta 7,84 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,47 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 7,33 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,21 (d, 2H, 8,5 Hz), 6,85 (d, 2H, 8,5 Hz), 5,88 (s, 1H), 3,97 (q, 2H, 7 Hz), 1,29 (t, 3H, 7 Hz).

2-(benzyloxy(4-etoxyphenyl)metyl)-4-bromo-1-clobenzen.



Bình phản ứng thích hợp được nạp (5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxyphenyl) metanol (5,85mmol; 2,00g) và tetrahydrofuran (245,77mmol; 20,00ml; 17,72g) để thu được dung dịch trong. Natri hydrua (8,78mmol; 351,22mg) được bổ sung vào theo các phần nhỏ để làm giảm đến mức tối thiểu tốc độ thoát khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó benzyl bromua (8,78mmol; 1,05ml; 1,50g) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi kết thúc (như được xác định bằng cách phân tích HPLC).

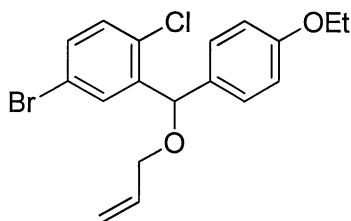
Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit clohydric 1N (10ml) và etyl axetat (30ml). Các lớp được lắc cùng nhau, để lắng và sau đó được tách lớp. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (10ml) và sau đó được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (3,12g).

Dầu thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0 đến 5% etyl axetat trong hexan để thu được 1,98g sản phẩm dưới dạng dầu trong (hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) delta 7,78 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,53 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 7,39 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,36 – 7,25 (m, 7H), 6,90 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,99 (q, 2H, 7 Hz), 1,30 (t, 3H, 7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) delta 158,2, 142,0, 137,8, 131,8, 131,5, 131,2, 131,0, 130,2, 128,7, 128,3, 127,6, 127,6, 120,5, 114,3, 77,8, 70,1, 63,0, 14,6.

2-(allyloxy(4-etoxyphenyl)metyl)-4-bromo-1-clobenzen.



Bình phản ứng thích hợp được nạp (5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxyphenyl) metanol (2,93mmol; 1,00g) và tetrahydrofuran (122,89mmol; 10,00ml; 8,86g) để thu được dung dịch trong. Natri hydrua (8,14mmol; 325,61mg) được bổ sung vào theo các phần nhỏ để làm giảm đến mức tối thiểu tốc độ thoát khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó allyl bromua (8,55mmol; 0,740ml; 1,03g) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi kết thúc (như được xác định bằng cách phân tích GCMS).

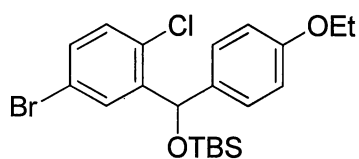
Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit clohydric 1N (10ml) và etyl axetat (20ml). Các lớp được lắc cùng nhau, để lắng và sau đó được tách lớp. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (10ml) và sau đó được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (1,07g).

Dầu thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng gradien 0 đến 5% etyl axetat trong hexan để thu được 858mg sản phẩm dưới dạng dầu trong (hiệu suất 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) delta 7,75 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 7,38 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,23 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, 7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) delta 158,6, 142,5, 135,1, 132,2, 131,9, 131,6, 131,3, 130,4, 129,1, 120,8, 117,3, 114,7, 77,9, 69,4, 63,4, 15,0.

((5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxyphenyl)metoxy)(tert-butyl)dimetylsilan.



Bình phản ứng thích hợp được nạp (5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxyphenyl) metanol (2,93mmol; 1,00g) và tetrahydrofuran (122,89mmol; 10,00ml; 8,86g) để thu được dung dịch trong. Trietylamin (3,81mmol; 0,530ml; 385,06mg) được bổ sung vào bằng bơm tiêm, sau đó bổ sung tert-butyl dimetylsilyl triflometansulfonat (3,81mmol; 0,875ml; 1,01g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi kết thúc (như được xác định bằng cách phân tích GCMS).

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước đã loại ion (10ml) và etyl axetat (20ml). Các lớp được lắc cùng nhau, để lắng và sau đó được tách lớp. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (10ml) và tiếp đó được làm khô bằng magie sulfate, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (1,45g).

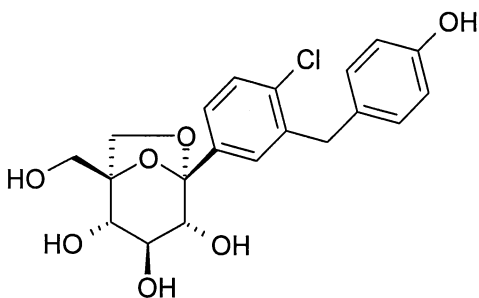
Dầu thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng gradien 0 đến 5% etyl axetat trong hexan để thu được 1,00g sản phẩm dưới dạng dầu trong (hiệu suất 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) delta 7,81 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,5$ Hz), 7,34 (d, 1H, 8,3 Hz), 7,24 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 3,95 (q, 2H, 7 Hz), 1,28 (t, 3H, 7 Hz), 0,85 (s, 9H), -0,02 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) delta 157,8, 144,5, 134,0, 131,5, 131,2, 130,3, 129,7, 127,6, 120,3, 114,1, 71,7, 62,9, 25,5, 17,8, 14,6, -5,0, -5,2.

Ví dụ 1

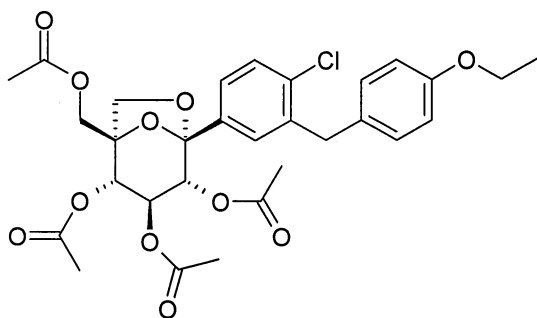
(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol



Dung dịch chứa (2S,3R,4S,5S)-2-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-6,6-bis-hydroxymetyl-2-metoxi-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (580mg, 1,32mmol) trong hỗn hợp gồm diclometan (5ml) of và 2-metyl-tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung axit toluensulfonic liên kết với Silicagel Silicycle® được tạo dẫn xuất axit Si-Tosic (40-63µm, 0,68mmol/g) (1g) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (~16 giờ). Hỗn hợp này được lọc qua nút Xelit® và nút này được rửa bằng diclometan:2-metyl-tetrahydrofuran (40ml; 1:1 thể tích). Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế trên cột Phenomenex Gemini NX 150 x 21,2 5mm, rửa giải bằng tốc độ dòng 28ml/phút; pha động A: nước chứa chất cải biến 1% amoni hydroxit và B: metanol chứa chất cải biến 1% amoni hydroxit. Sản phẩm được rửa giải bằng cách sử dụng gradien 5% metanol chứa chất cải biến 1% amoni hydroxit trong 1,5 phút và tăng theo gradien tuyến tính tới 100% metanol chứa chất cải biến 1% amoni hydroxit trong 8,5 phút để tạo ra sản phẩm có công thức (375 mg; hiệu suất 69,7%, thời gian lưu = 9,8 phút). LCMS 407 (M-H⁺, kiểu ion âm). ¹H NMR (500 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 3,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,61 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 3,66 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 3,69 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 3,79 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,85 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2H), 4,16 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,37 (m, 1 H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,45 (d, J=1,5 Hz, 1 H).

Ví dụ 2

(1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxi-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic



Dung dịch chứa (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (**1A**, 1,22g, 2,792mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) đã làm lạnh tới 0°C được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (3,5ml, 20mmol) và 4-dimetylaminopyridin (0,25g, 2,0mmol). Anhydrit axetic

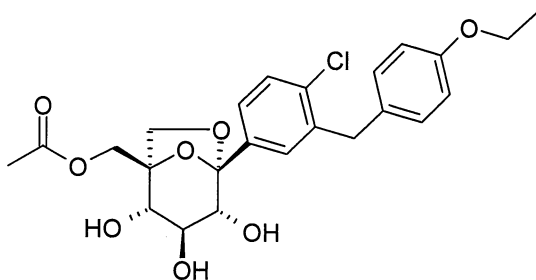
(1,58ml, 16,8mmol) được bổ sung từ từ vào để nhiệt độ không vượt quá 10°C và dung dịch tạo ra được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm (~16 giờ). Etyl axetat và dung dịch axit clohydric 1N trong nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng thiết bị sắc ký tự động Biotage (cột chứa 50g silicagel) và rửa giải bằng 0 đến 100% etyl axetat trong heptan. Sản phẩm được tái kết tinh bằng cách sử dụng metanol nóng (30ml) và để nguội sản phẩm này để tạo ra các mảnh nhỏ màu trắng. Chất rắn màu trắng này được lọc và rửa bằng 50ml metanol lạnh để thu được 590mg (hiệu suất 35%) chất rắn kết tinh màu trắng (điểm nóng chảy 134,3°C).

(LCMS) 622,4 ($M+NH_4^+$; kiểu ion dương). 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) delta ppm 1,39 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 3,70 (dd, $J=8,10, 1,46$ Hz, 1 H), 3,93 - 4,02 (m, 2 H), 3,99 (d, $J=7,03$ Hz, 2H), 4,08 (d, $J=15,20$ Hz, 1 H), 4,42 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 4,53 (d, $J=12,50$ Hz, 1 H), 5,28 (d, $J=8,01$ Hz, 1 H), 5,39 (t, $J=8,30$ Hz, 1 H), 5,48 (dd, $J=8,6, 1$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J=8,79$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J=8,79$ Hz, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 3H).

Nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn này được bổ sung metanol (~15ml) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt cho đến khi chất rắn hòa tan. Dung dịch này được để nguội và được bổ sung mầm kết tinh. Chất rắn kết tinh màu trắng tạo ra được lọc và thu hồi để thu được thêm 577mg (hiệu suất 34%) chất rắn kết tinh màu trắng.

Ví dụ 3

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-2,3,4-trihydroxy-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-1-ylmetyl este của axit axetic

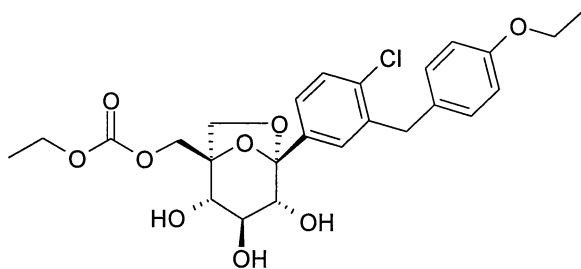


Dung dịch được khuấy mạnh chứa (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (**1A**, 0,481g, 1,1mmol) trong colidin (2,5ml) đã làm lạnh tới -35°C được bổ sung nhỏ giọt trong 10 phút axetyl clorua (0,149ml, 2,1mmol). Sau 1 giờ, metanol (0,5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thô được cô dưới áp suất giảm và đồng chưng cất ba lần bằng toluen. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký tự động Biotage (cột chứa 50g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 15% metanol trong diclometan, thu được 456mg (hiệu suất 87%) sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

(LCMS) 523,3 (M+HCOO⁻: kiểu ion âm). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 1,35 (t, *J*=6,93 Hz, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 3,52 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H), 3,59 (dd, *J*=7,71, 1,46 Hz, 1 H), 3,63 (t, *J*=8,10 Hz, 1 H), 3,76 (dd, *J*=8,30, 1,27 Hz, 1 H), 3,98 (q, *J*=6,96 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,17 (d, *J*=12,7 Hz, 1H), 4,19 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,41 (d, *J*=12,30 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J*=8,79 Hz, 2H), 7,08 (d, *J*=8,79 Hz, 2H), 7,34 - 7,36 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H).

Ví dụ 4

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-2,3,4-trihydroxy-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-1-ylmetyl este etyl este của axit cacbonic



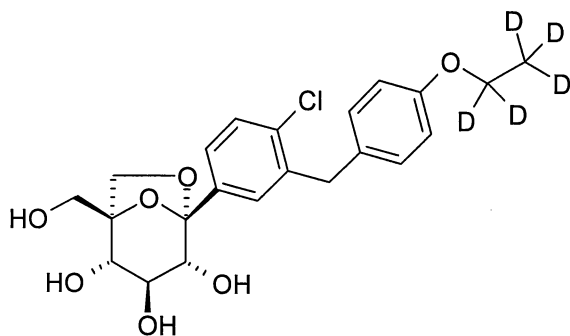
Dung dịch được khuấy mạnh chứa (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (**1A**, 288mg, 0,659mmol) trong colidin (6,6ml) đã làm lạnh tới -35°C được bổ sung nhỏ giọt ethylcloformat (0,112ml, 1,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Phản ứng được tối bằng dung dịch axit xitric bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat (2 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được

ting chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký tự động Biotage (cột chứa 50g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 20% metanol trong diclometan. 134mg (hiệu suất 40%) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng.

(LCMS) 526 ($M+NH_4^+$: kiểu ion dương). 1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) delta ppm 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H), 1,35 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,59 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,61 - 3,66 (m, 1 H), 3,76 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,15 (q, 2 H), 4,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 4,23 (d, $J=11,9$ Hz, 1 H), 4,46 (d, $J=12,1$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,42 (s, 1 H).

Ví dụ 5

[D₅]- (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol

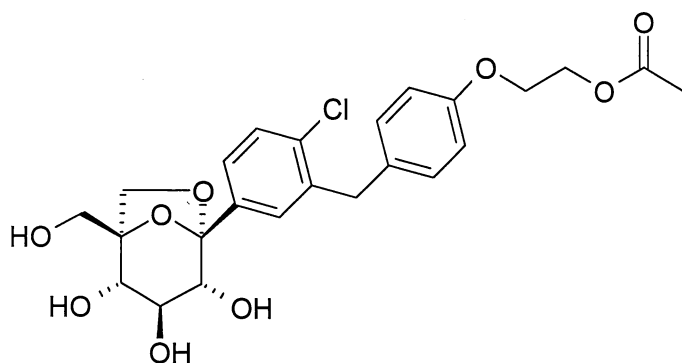


Dung dịch chứa (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (54mg, 0,13mmol) trong axetonitril (0,5ml) được bổ sung kali cacbonat (55mg, 0,40mmol), sau đó bổ sung iodoetan- d_5 (0,016ml, 0,198mmol). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó gia nhiệt tới 50°C trong 16 giờ. Phản ứng được tôi bằng nước (20ml) và hỗn hợp tạo ra được chiết 3 lần bằng etyl axetat (20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (cột chứa 4g silicagel), rửa giải bằng gradien 0 đến 23% metanol trong diclometan. 28,3mg (hiệu suất 48%) sản phẩm mong muốn được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS 486 ($M+HCO_2^-$, kiểu ion âm). 1H NMR (400 MHz,

METANOL-d₄) delta ppm 3,52 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,57 (dd, J=7,4, 1,0 Hz, 1 H), 3,62 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 3,66 (d, J=12,3 Hz, 1 H), 3,75 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 3,81 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2H), 4,12 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,43 (d, J=1,8 Hz, 1H).

Ví dụ 6

2-{4-[2-clo-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroxy-1-hydroxymetyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-benzyl]-phenoxy}-etyl este của axit axetic



Dung dịch chứa (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (38mg, 0,093mmol) trong axetonitril (0,9ml) được bổ sung kali cacbonat (40mg, 0,28mmol), sau đó bổ sung 2-bromo-etyl este của axit axetic (0,012ml, 0,112mmol) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới 50°C trong 72 giờ. Phản ứng cho thấy sự tạo thành một lượng nhỏ sản phẩm nhưng phần lớn chất ban đầu vẫn còn. 2 đương lượng 2-bromo-etyl este của axit axetic nữa được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 24 giờ nữa. Nước (20ml) và etyl axetat được bổ sung vào, hai pha được tách ra và pha nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat (20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (cột chứa 4g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 30% metanol trong diclometan, thu được 10mg (hiệu suất 22%) sản phẩm hỗn hợp mong muốn ~2:1 có lẫn một ít hợp chất không xác định được. LCMS 539 M+HCOO⁻, kiểu ion âm).

Hợp chất này được tinh chế bằng cách sắc ký HPLC trên cột Phenomenex Lux Cellulose-2 5μm, rửa giải bằng tốc độ dòng 28ml/phút và pha động A: heptan và B:

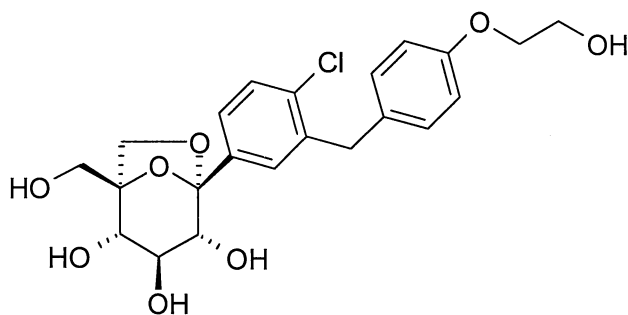
etanol. Sản phẩm được rửa giải bằng cách sử dụng gradien 5% etanol trong 2 phút và tăng tới 100% etanol ở thời điểm 10,0 phút để tạo ra 1,1mg sản phẩm mong muốn.

(LCMS kiểu ion dương $M+Na^+ = 517$)

1H NMR (500 MHz, METANOL- d_4) delta ppm 2,07 (s, 3 H), 3,56 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,58 - 3,63 (m, 1 H), 3,64 - 3,72 (m, 2 H), 3,79 (d, 1 H), 3,85 (d, $J=12,4$ Hz, 1 H), 4,06 (s, 2H), 4,13 - 4,19 (m, 3H), 4,36 - 4,41 (m, 2 H), 6,82 - 6,88 (m, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,47 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H). LCMS (ES^+): 495,4 ($M+H^+$).

Ví dụ 7

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-clo-3-[4-(2-hydroxy-etoxy)-benzyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol



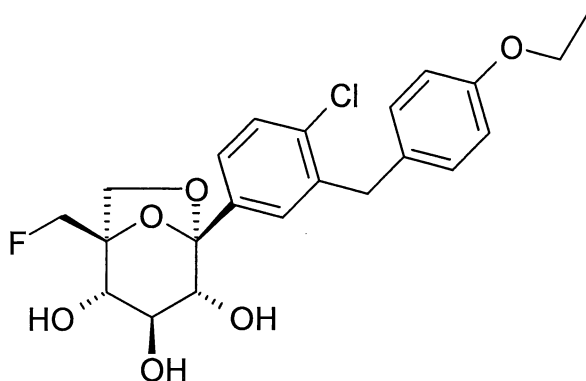
Dung dịch chứa (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (14mg, 0,034mmol) trong axetonitril (0,5ml) được bổ sung kali cacbonat (14mg, 0,1mmol), sau đó bổ sung (2-bromo-etoxy-metyl)-benzen (0,010ml, 0,063mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 50°C trong 24 giờ. Phản ứng cho thấy sự tạo thành một lượng nhỏ sản phẩm nhưng phần lớn chất ban đầu vẫn còn. 3 đương lượng kali cacbonat nữa được bổ sung vào, nhiệt độ được tăng tới 83°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, nước (20ml) và etyl axetat được bổ sung vào, pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat (20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký tự động ISCO (cột chứa 4g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0 đến 23% metanol trong diclometan, thu được 4mg hợp chất mong muốn (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(Benzyloxy)etoxy)benzyl)-4-clophenyl)-1-(hydroxymetyl)-6,8-dioxabixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol. LCMS 587

(M+HCO₂⁻, kiểu ion âm). ¹H NMR (500 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 3,56 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 3,60 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 3,63 - 3,67 (m, 1 H), 3,69 (d, J=12,7 Hz, 2H), 3,79 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,82 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 3,83 - 3,87 (m, 1 H), 4,05 (s, 2H), 4,11 - 4,14 (m, 2 H), 4,16 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2H), 6,86 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 6 H), 7,47 (s, 1 H).

Dung dịch chứa hợp chất trung gian có công thức (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(Benzyloxy)etoxy)benzyl)-4-clophenyl)-1-(hydroxymetyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (4mg, 0,007mmol) trong hỗn hợp gồm ethanol và tetrahydrofuran (1ml, tỷ lệ 4 : 1 theo thể tích) lần lượt được bổ sung axit formic (12μl, 0,30mmol) và muối paladi (7,5mg, 0,07mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, paladi được lọc qua tấm Xelit®, nước lọc được làm bay hơi và phần cặn được làm khô trong chân không cao để thu được 2,6mg (hiệu suất 80%) sản phẩm mong muốn. LCMS 453,5 (M+H⁺; kiểu ion dương). ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) delta ppm 3,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,58 - 3,72 (m, 4 H), 3,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,82 - 3,88 (m, 2 H), 4,02 (t, J=4,9 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,16 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,89 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

Ví dụ 8

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-flometyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol



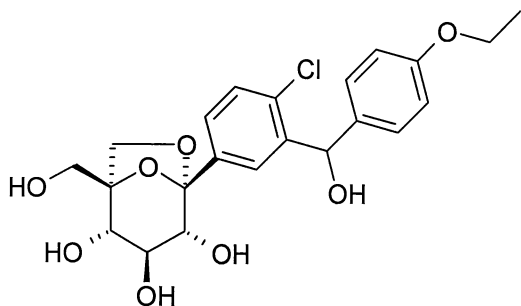
Dung dịch chứa {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-1-yl}-metanol (616mg, 0,871mmol) trong diclometan (3ml) ở 0°C được bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (170μl, 1,3mmol) và hỗn hợp tạo ra được làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan và được rửa

bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng cột Redisep chứa 40g silic oxit (rửa giải bằng gradien 0 đến 20% etyl axetat trong heptan) để thu được (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-flometyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan dưới dạng dầu không màu (40mg, hiệu suất 7%). (LCMS) 753,4 (M+HCOO⁻: kiểu ion âm).

Huyền phù chứa (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-flometyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan (40mg, 0,06mmol) và muối paladi (40mg, 0,38mmol, Aldrich[®], diện tích bề mặt cao) trong etanol (0,5ml) và tetrahydrofuran (0,1ml) được bổ sung axit fomic (0,085ml, 2,24mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua tấm Xelit[®] ngắn và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng cột Redisep chứa 4g silic oxit (rửa giải bằng gradien 50 đến 100% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (15,6mg, hiệu suất 63%). (LCMS) 483,0 (M+HCOO⁻: kiểu ion âm). ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) delta ppm 7,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,09 - 7,12 (m, 2 H), 6,80 - 6,83 (m, 2 H), 4,71 (dd, *J*=46,59, 10,49 Hz, 1 H), 4,50 (dd, *J*=48,30, 10,73 Hz, 1 H), 4,19 (dd, *J*=7,56, 0,98 Hz, 1 H), 4,04 (d, *J*=0,98 Hz, 2H), 4,00 (q, *J*=6,99 Hz, 2H), 3,80 (dd, *J*=8,29, 0,98 Hz, 1 H), 3,67 (t, *J*=8,17 Hz, 1 H), 3,54 - 3,57 (m, 2 H), 1,37 (t, 3 H).

Ví dụ 9

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-clo-3-[(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol

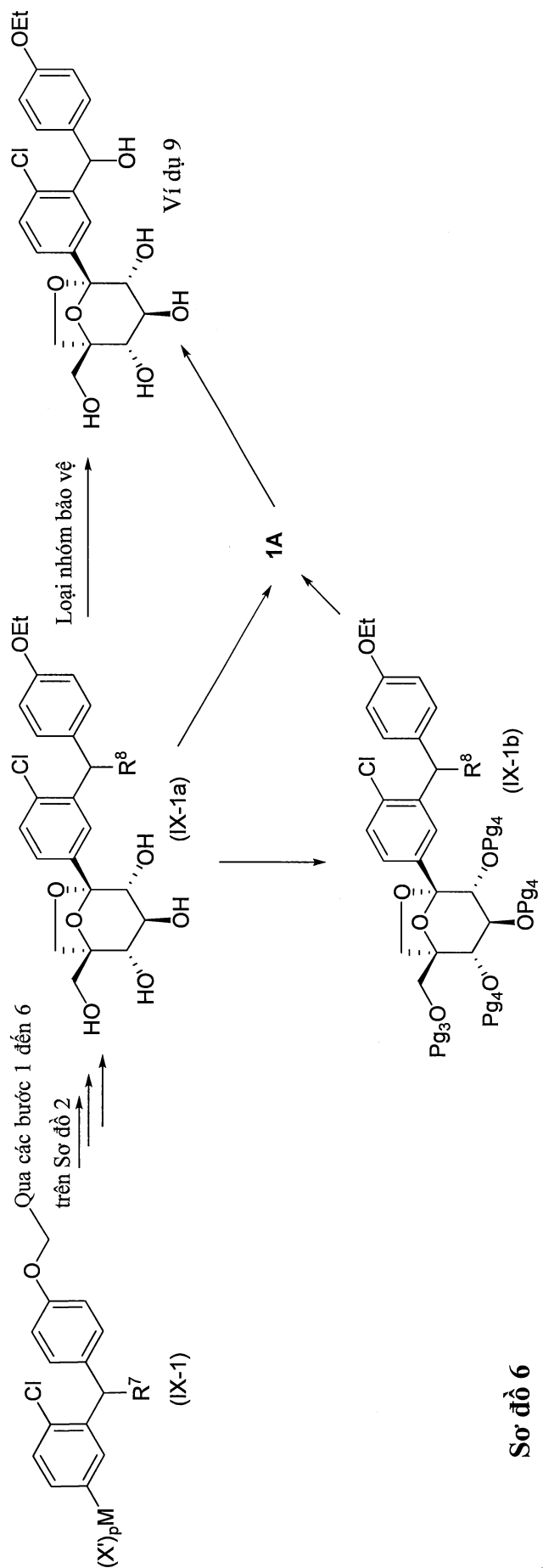


Dung dịch chứa (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzoyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic (xem

quy trình điều chế trong ví dụ 11; 85mg, 0,14mmol) trong metanol (3ml) được bổ sung natri bo hydrua (25mg, 0,66mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước (20ml) và hỗn hợp tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Lớp nước tạo ra được chiết ba lần bằng etyl axetat (15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa chất thô này trong metanol (5ml) được bổ sung natri metoxit trong metanol (25% trọng lượng) cho đến khi thu được độ pH=12 và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nhựa trao đổi cation Dowex Monosphere 650C (H) (nhựa này được rửa 3 lần bằng metanol trước khi sử dụng) cho đến khi độ pH của dung dịch <7. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất tạo ra được kết tủa bằng etyl axetat và heptan. Chất rắn tạo ra được rửa 2 lần bằng heptan và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm cần thiết có công thức (58,9mg, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (LCMS) 497,3 (M+HCOO⁻, kiểu ion âm) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 1,33 (t, *J*=6,9 Hz, 6 H), 3,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 3,59 - 3,64 (m, 3H), 3,64 - 3,69 (m, 2 H), 3,68 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 3,78 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 3,84 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 3,98 (q, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,15 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,80 (d, *J*=8,4 Hz, 4 H), 7,21 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,40-7,42 (m, 2 H), 7,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Phương pháp phân tích: cột: Chiralpak AD-H (4,6mm x 25cm), tốc độ dòng: 2,5ml/phút, pha động: 65/35 CO₂/propanol; bước sóng phát hiện tử ngoại: 210nm. Đỉnh 1 (*R*_t = 2,80 phút, diện tích 45,5%), Đỉnh 2 (*R*_t = 5,51 phút, diện tích 54,5%).

Như được thể hiện trên Sơ đồ 6, hợp chất nêu trong Ví dụ 9 cũng có thể được điều chế theo các quy trình được mô tả trong các bước từ 1 đến 6 của Sơ đồ 2 bằng cách sử dụng chất phản ứng hữu cơ-kim loại thích hợp (IX-1) trong đó M là Li hoặc Mg, X' là Cl, Br hoặc I và p nằm trong khoảng từ 0 đến 2 (*R*⁷ là OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAllyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, MEM, OMTM, OSEM, OM(X')_p hoặc tiền chất được bảo vệ thích hợp bất kỳ của hợp chất nêu trong ví dụ 9).

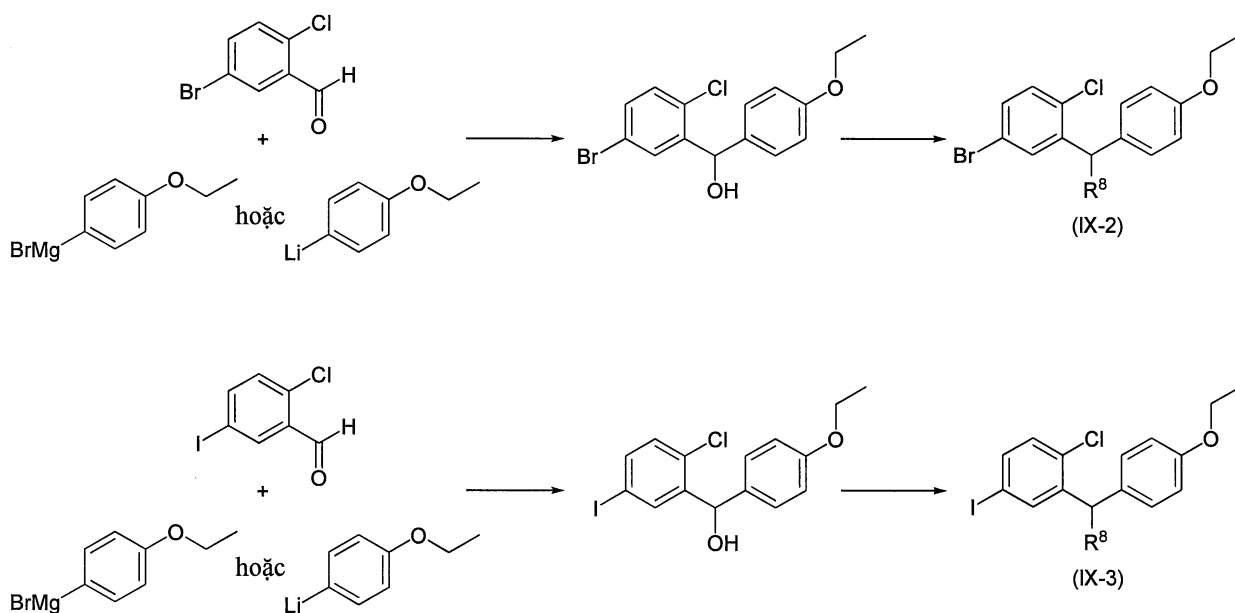


Tùy thuộc vào nhóm R^8 (R^8 là OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAlyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OH hoặc tiền chất được bảo vệ thích hợp bất kỳ của hợp chất nêu trong ví dụ 9), hợp chất có công thức chung (IX-1a) thu được từ phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 2 (bước 1 đến 6) có thể được chuyển hóa dễ dàng thành hợp chất nêu trong Ví dụ 9 của sáng chế bằng cách sử dụng các trình tự xử lý nhóm bảo vệ đã biết rõ mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Đối với phần mô tả chung về nhóm bảo vệ và sử dụng chúng, xem tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Trong trường hợp hợp chất có công thức (IX-1a) được xử lý trong điều kiện hydro phân (điều kiện này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở: muối Pd với sự có mặt của axit formic trong dung môi rượu như etanol với sự có mặt tùy ý của chất đồng dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C; điều kiện khác có thể bao gồm việc sử dụng Pd-C hoặc Pd(OH)₂ làm chất xúc tác trong môi trường khí hydro trong dung môi rượu như etanol với sự có mặt tùy ý của chất đồng dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C và với sự có mặt tùy ý của axit như axit axetic, axit trifloaxetic, axit clohydric hoặc axit formic), sau đó hợp chất có công thức 1A có thể thu được thay cho hợp chất nêu trong Ví dụ 9. Theo cách khác, hợp chất có công thức 1A có thể thu được bằng cách xử lý dung dịch chứa hợp chất có công thức (IX-1a) trong dung môi như diclometan bằng dẫn xuất silic hydrua như trietylsilan với sự có mặt của axit như axit trifloaxetic, axit formic hoặc bo triflorua dietylaterat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến 23°C (quy trình chung được mô tả trong ví dụ VII của Công bố đơn quốc tế số WO 06/089872). Hợp chất có công thức 1A thu được theo cách này có thể được chuyển hóa thành hợp chất nêu trong Ví dụ 9 thông qua Ví dụ 2 theo các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

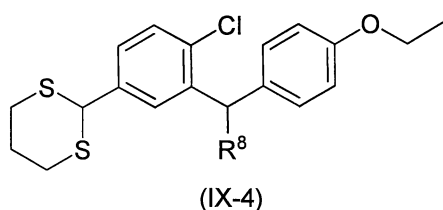
Cũng có thể có lợi nếu bảo vệ nhóm hydroxyl trên gốc dioxabicyclo[3.2.1]octan. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng hợp chất có công thức (IX-1b) có thể thu được từ hợp chất có công thức (IX-1a) bằng cách bảo vệ chọn lọc nhóm hydroxyl bậc nhất bằng nhóm bảo vệ thích hợp (Pg₃), sau đó bảo vệ nhóm hydroxyl bậc hai còn lại bằng nhóm bảo vệ thích hợp (Pg₄) theo quy trình tương tự đối với nhóm bảo vệ cụ thể được chọn như được mô tả trong bước 1 và

2 của Sơ đồ 3. Xem phần mô tả chung về nhóm bảo vệ hydroxyl và sử dụng chúng trong tổng hợp hóa học trong tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Trong trường hợp $Pg_3 = Pg_4$, việc bảo vệ có thể được thực hiện theo một bước. Việc xử lý nhóm chức như được mô tả đối với hợp chất có công thức (IX-1a) được áp dụng đối với hợp chất có công thức (IX-1b), sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ còn lại (Pg_3) và (Pg_4) bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể có thể tạo ra hợp chất có công thức 1A.

Chất phản ứng hữu cơ-kim loại có công thức (IX-1) có thể được điều chế từ hợp chất aryl halogenua tương ứng có công thức (IX-2) hoặc (IX-3) bằng cách sử dụng quy trình trao đổi halogen-kim loại mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết (xem phần ví dụ thực hiện sáng chế; đối với ví dụ về trao đổi halogen-kim loại, sau đó cộng hợp ái nhân thành dẫn xuất benzaldehyt, xem ví dụ VI của Công bố đơn quốc tế số WO 06/089872). Hợp chất aryl halogenua ban đầu có thể được điều chế như sau (xem Sơ đồ 7): cộng hợp ái nhân (đối với ví dụ về cộng hợp ái nhân chất phản ứng hữu cơ-kim loại thành dẫn xuất benzaldehyt, xem ví dụ VI của Công bố đơn quốc tế số WO 06/089872) 4-etoxyphenylmagie bromua (Rieke Metals, Inc) hoặc 4-etoxyphenyllithi (được điều chế dễ dàng bằng cách trao đổi lithi-halogen bằng cách bắt đầu từ 1-etoxy-4-iodobenzen (TCI America) hoặc 1-bromo-4-etoxybenzen (TCI America)) thành 5-Bromo-2-clobenzaldehyt (Apollo Scientific Ltd.) có thể tạo ra (5-bromo-2-clophenyl)(4-etoxyphenyl)metanol, sau khi bảo vệ nhóm hydroxyl tạo ra (theo các quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết; xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế cũng như tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991 để có thông tin chi tiết hơn) sẽ thu được hợp chất aryl halogenua có công thức (IX-2). Theo cách tương tự, hợp chất aryl halogenua (IX-3) có thể được điều chế từ (2-clo-5-iodophenyl)(4-etoxyphenyl)metanol bằng cách bắt đầu từ 2-clo-5-iodobenzaldehyt (Aldlab Chemicals, LLC) và 4-etoxyphenylmagie bromua hoặc 4-etoxyphenyllithi.

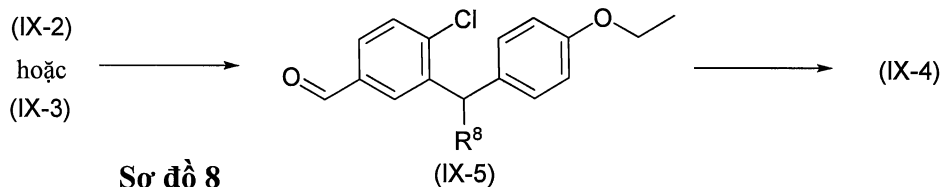


Theo cách khác, hợp chất nêu trong Ví dụ 9 có thể được điều chế thông qua hợp chất có công thức (IX-1a) bằng quy trình được nêu trong tài liệu: Mascitti, V. et al., *Organic Letters* **12**, 2940, (2010) bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 1,3-dithian có công thức (IX-4) tương ứng (trong đó R⁸ là OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAllyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, MEM, OMTM, OSEM, OH hoặc tiền chất được bảo vệ thích hợp bất kỳ của hợp chất nêu trong ví dụ 9):



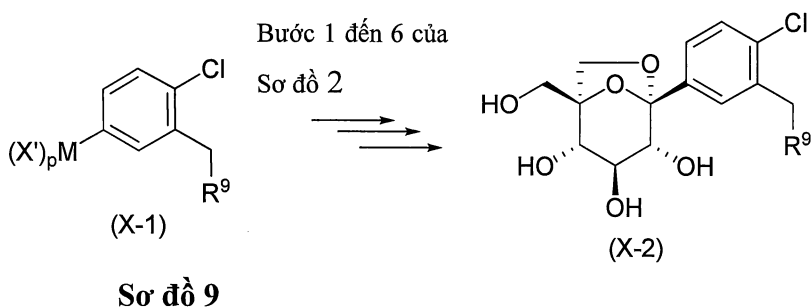
Như được thể hiện trên Sơ đồ 8, hợp chất trung gian có công thức (IX-4) có thể thu được từ hợp chất có công thức (IX-2) hoặc (IX-3) bằng cách trao đổi halogen-kim loại, sau đó xử lý bằng *N,N*-dimethylformamit hoặc *N*-formylmorpholin trong điều kiện thông thường (ví dụ, quy trình điều chế 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-4-clo-benzaldehyt trong Công bố đơn quốc tế số WO 06/129237) để tạo ra aldehyt tương ứng có công thức (IX-5). Sau đó, aldehyt có công thức (IX-5) có thể được chuyển hóa

thành dẫn xuất 1,3-dithian tương ứng có công thức (IX-4) trong điều kiện mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết (ví dụ, quy trình điều chế hợp chất có công thức 1 trong tài liệu: Samas, B. et al. *Acta Crystallographica* **E66**, o1386, (2010) và quy trình chung trong tài liệu: Ouyang, Y. et al. *Synthesis*, 3801 (2006)).

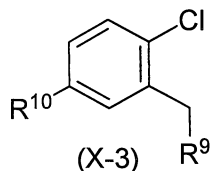


Hợp chất có công thức chung (S1-A) trên Sơ đồ 1 cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được nêu trong tài liệu: Mascitti, V. et al., *Organic Letters* **12**, 2940, (2010). Chất ban đầu 1,3-dithian cần thiết có thể được điều chế theo cách tương tự với hợp chất có công thức (IX-4) bằng cách bắt đầu từ aryl halogenua tương ứng (nếu R⁵ là OTBS, xem quy trình điều chế {4-[(5-bromo-2-clo-phenyl)-metyl]-phenoxy}-*tert*-butyl-dimetyl-silan trong US2007/0054867). Tùy thuộc vào nhóm R⁵, hợp chất thu được theo cách này có thể được chức hóa dễ dàng thành hợp chất có công thức (A) khác theo sáng chế bằng cách sử dụng trình tự thao tác đối với nhóm bảo vệ và nhóm chức mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ. Xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế để có thông tin chi tiết hơn.

Nếu sử dụng chất phản ứng hữu cơ-kim loại thích hợp (X-1) trong đó M là Li hoặc Mg, X' là Cl, Br hoặc I và p nằm trong khoảng từ 0 đến 2 (R⁹ là H, OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAlyl, OPh, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM), các quy trình được mô tả trong các bước từ 1 đến 6 của Sơ đồ 2 cho phép thu được hợp chất trung gian có công thức chung (X-2) (Sơ đồ 9).



Chất phản ứng hữu cơ-kim loại (X-1) được điều chế từ hợp chất aryl halogenua tương ứng có công thức (X-3), trong đó R¹⁰ là Cl, Br hoặc I, bằng cách sử dụng quy trình chung trao đổi halogen-kim loại mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết (ví dụ, ví dụ XII của Công bố đơn quốc tế số WO 07/031548).



Nói chung, hợp chất aryl halogenua có công thức (X-3) trong đó R¹⁰ là Br hoặc I, là có bán trên thị trường (4-bromo-1-clo-2-metylbenzen là sản phẩm của TCI America và 1-clo-4-iodo-2-metylbenzen là sản phẩm của Best Pharma Tech Inc.) hoặc có thể được điều chế từ chất ban đầu dễ kiếm (như (5-bromo-2-clophenyl)metanol sản phẩm của Sigma-Aldrich hoặc (2-clo-5-iodophenyl)metanol có thể được điều chế theo ví dụ 27 của Công bố đơn quốc tế số WO 08/077009) bằng cách bảo vệ thích hợp nhóm hydroxyl theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Đối với phần mô tả chung về nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xem tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Cụ thể hơn, chất ban đầu sau đây có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong các tài liệu tham khảo tương ứng:

4-bromo-1-clo-2-((metoxymetoxymetyl)benzen có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 04/093544.

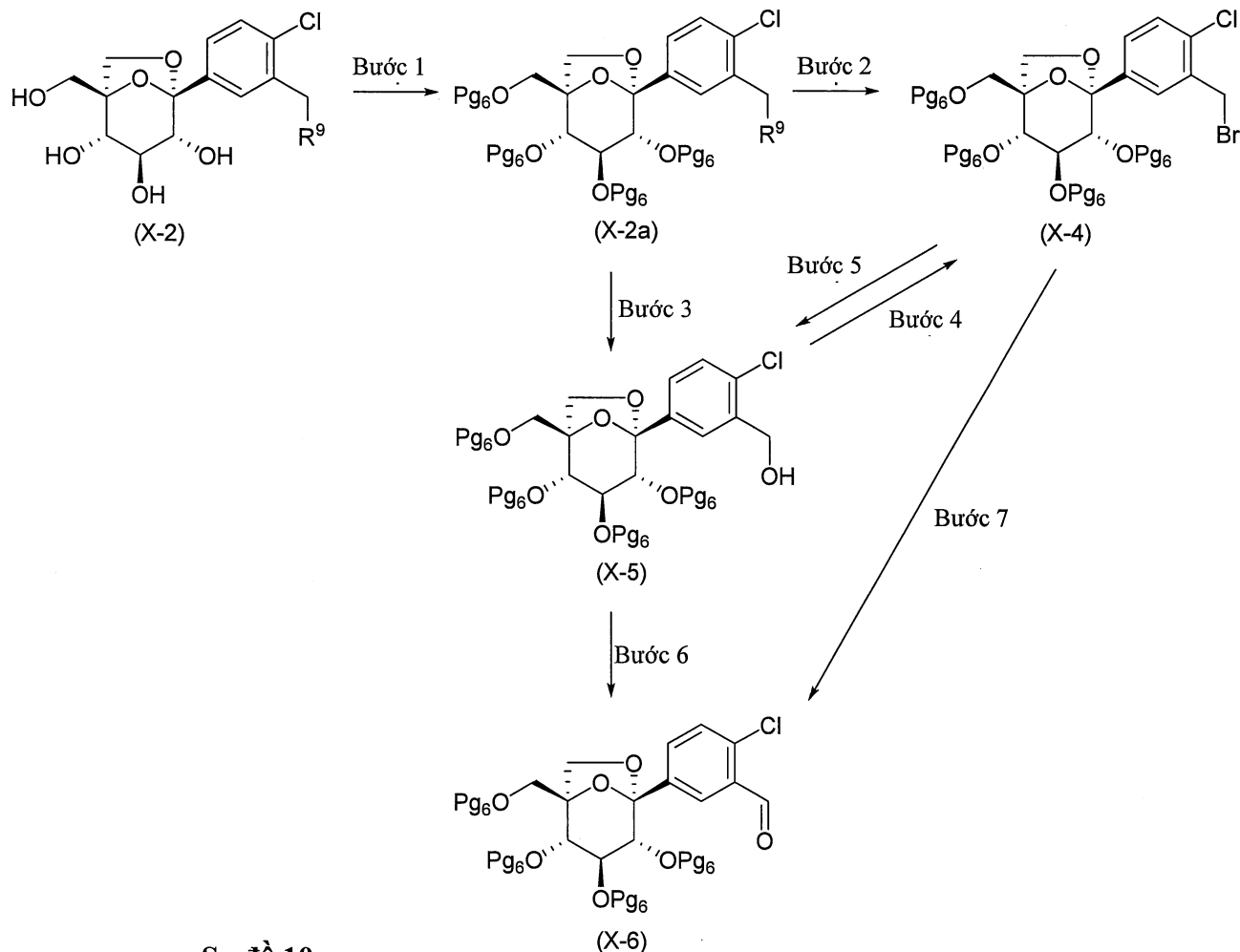
4-bromo-1-clo-2-(((2-metoxymetoxymetoxymetyl)benzen có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong ví dụ 12 của patent Mỹ số 5043142.

(5-bromo-2-clobenzyloxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong ví dụ 14 của Công bố đơn quốc tế số WO 06/005914.

(5-bromo-2-clobenzyloxy)triisopropylsilan có thể được điều chế bằng quy trình điều chế hợp chất có công thức 17 được mô tả trong tài liệu: Lee, J et al. Bioorganic và Medicinal Chemistry **18**, 2178 (2010).

4-bromo-1-clo-2-(phenoxymetyl)benzen có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong ví dụ VII của Công bố đơn quốc tế số WO 07/031548.

Theo phương pháp điều chế trên Sơ đồ 10, hợp chất có công thức chung (X-2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian cho phép thu được hợp chất theo sáng chế.



Sơ đồ 10

Trong bước 1 của Sơ đồ 10, nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức (X-2) có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp (Pg_6). Ví dụ, nhóm benzyl (Pg_6 là Bn) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian có công thức (X-2) bằng benzyl bromua hoặc benzyl clorua với sự có mặt của natri hydrua, kali hydrua, kali *tert*-butoxit trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $80^{\circ}C$. Điều kiện phản ứng bao gồm benzyltricloaxetimidat với sự có mặt của một lượng chất xúc tác axit (ví dụ, axit triflometansulfonic, axit metansulfonic, hoặc axit camphorsulfonic) trong dung môi như diclometan, heptan hoặc hexan cũng có thể được sử dụng. Nhóm axetyl hoặc benzoyl (Pg_6 = Ac hoặc Bz) có thể được đưa vào bằng cách xử lý hợp chất trung gian

có công thức (X-2) bằng axetyl clorua, axetyl bromua hoặc anhydrit axetic hoặc benzoyl clorua hoặc anhydrit benzoic với sự có mặt của bazơ như trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin hoặc 4-(dimetylamino)-pyridin trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C.

Trong bước 2 của Sơ đồ 10, nếu R⁹ là H, quá trình brom hóa hợp chất có công thức (X-2a) bằng *N*-bromosuccinimit và dibenzoylperoxit trong CCl₄ ở nhiệt độ hồi lưu (xem ví dụ 2 của EP0151529 về quy trình đại diện) có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (X-4). Nếu R⁹ là OPh, quá trình xử lý dung dịch chứa hợp chất có công thức (X-2a) trong axit axetic với sự có mặt của HBr ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C (tốt hơn là nhiệt độ trong phòng) có thể tạo ra hợp chất có công thức (X-4) (xem quy trình điều chế đại diện trong ví dụ XIV của Công bố đơn quốc tế số WO 07/031548).

Trong bước 3 của Sơ đồ 10, nếu R⁹ là OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAllyl, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, hoặc OSEM, nhóm bảo vệ để bảo vệ nhóm chức rượu benzylic trong hợp chất có công thức (X-2a) có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể, theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết, để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (X-5). Xem phần mô tả chung về nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng trong tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

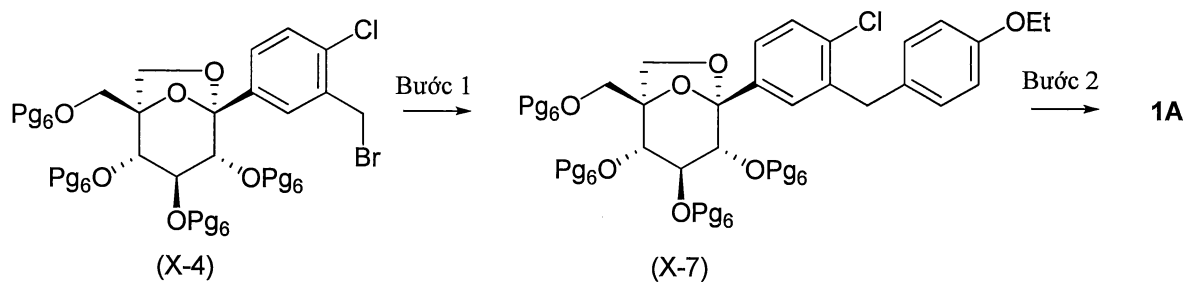
Trong bước 4 của Sơ đồ 10, hợp chất trung gian có công thức (X-4) có thể được điều chế bằng cách xử lý dung dịch chứa hợp chất trung gian có công thức (X-5) trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc 2-metyltetrahydrofuran với sự có mặt của triphenylphosphin và *N*-bromosuccinimit (hoặc cacbon tetrabromua) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C (xem quy trình đại diện trong ví dụ II của Công bố đơn quốc tế số WO 07/031548).

Nếu Pg₆ không là Ac hoặc Bz, trong bước 5 của Sơ đồ 10, hợp chất trung gian có công thức (X-4) có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian có công thức (X-5) bằng cách (1) chuyển hóa hợp chất có công thức (X-4) thành benzylic axetat

tương ứng trong điều kiện mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết, sau đó (2) thủy phân nhóm bảo vệ axetat trong điều kiện mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Đối với quy trình đại diện, xem quy trình tạo hợp chất có công thức 5 từ hợp chất có công thức 4 trong tài liệu: Samas, B. et al. Acta Crystallographica **E66**, o1386, (2010).

Trong bước 6 của Sơ đồ 10, hợp chất trung gian có công thức (X-6) có thể được điều chế bằng cách oxy hóa benzylic hợp chất trung gian có công thức (X-5). Phản ứng oxy hóa Swern được mô tả bởi Kanji Omura và Daniel Swern trong Tetrahedron, **34**, 1651 (1978) hoặc phản ứng oxy hóa Parikh-Doering được mô tả trong tài liệu: Parikh, J. et al. Journal of the American Chemical Society **89**, 5505 (1967) có thể được sử dụng. Các cải biến của phương pháp này mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, các chất oxy hóa khác, như axit 2-iodoxybenzoic được ổn định được mô tả trong tài liệu: Ozanne, A. et al. in Organic Letters, **5**, 2903 (2003) hoặc chất khác cũng có thể được sử dụng. Hợp chất trung gian có công thức (X-6) cũng có thể được điều chế bằng phản ứng oxy hóa Kornblum hợp chất trung gian có công thức (X-4) (bước 7 của Sơ đồ 10) (Kornblum, N., et al., Journal of The American Chemical Society, **81**, 4113 (1959); đối với quy trình đại diện, cũng xem quy trình điều chế hợp chất có công thức 6 trong tài liệu: Samas, B. et al. Acta Crystallographica **E66**, o1386, (2010); đối với quy trình sử dụng N-metylmorpholin-N-oxit làm chất phản ứng, xem ví dụ VII của Công bố đơn quốc tế số WO 08/034859). Hợp chất có công thức (X-6) có thể thu được từ hợp chất có công thức (X-5) theo quy trình tương tự với quy trình đã mô tả ở trên đối với bước 1 và 2 của Sơ đồ 4.

Trong bước 1 của Sơ đồ 11, quá trình hoạt hóa hoặc chức hóa dẫn xuất bromobenzylic có công thức chung (X-4) có thể tạo ra hợp chất trung gian có công thức (X-7).



Sơ đồ 11

Các phương pháp khác nhau mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết để điều chế hợp chất diarylmetan bằng cách bắt đầu từ dẫn xuất bromobenzyl có thể được sử dụng (Liégault, B. et al. *Chemical Society Reviews* **37**, 290, (2008)).

Trong bước 1 của Sơ đồ 11, phản ứng kết hợp kiểu Suzuki giữa hợp chất (X-4) và axit 4-etoxyphenylboronic (sản phẩm của Matrix Scientific hoặc Frontier Scientific Inc.) trong điều kiện mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết (đối với quy trình kết hợp Suzuki thông thường, xem ví dụ XV của Công bố đơn quốc tế số WO 07/031548; Nobre, S. M. et al. *Tetrahedron Letters* **45**, 8225 (2004); Bandgar, B. P. et al. *Tetrahedron Letters* **45**, 6959 (2004); và bảng 1 và tài liệu tham khảo được trích dẫn trong Liégault, B. et al. *Chemical Society Reviews* **37**, 290, (2008)) có thể tạo ra hợp chất có công thức (X-7). Kali (4-etoxyphenyl)trifloborat (sản phẩm của Combi-Blocks) cũng có thể được sử dụng trong phản ứng kết hợp kiểu Suzuki với hợp chất có công thức (X-4); xem quy trình chung kết hợp chéo Suzuki-Miyaura sử dụng kali aryltrifloborat trong tài liệu: Molander, G. A. et al. in *Journal of Organic Chemistry* **71**, 9198 (2006) và tài liệu viện dẫn trong đó. Quy trình kết hợp Suzuki khác cũng có thể được sử dụng (ví dụ, xem tài liệu: Srimani, D. et al. *Tetrahedron Letters* **49**, 6304, (2008); Fairlamb, I. J. S. et al. *Synthesis* 508 (2009); bảng 1, mục 7 của tài liệu: Singh, R. et al. *Organic Letters* **7**, 1829, (2005). Dẫn xuất este 4-etoxyphenylboronic như 2-(4-etoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (xem Công bố đơn quốc tế số WO 06/108695) cũng có thể được sử dụng làm chất phản ứng trong phản ứng kết hợp Suzuki nêu trên.

Trong bước 1 của Sơ đồ 11, phản ứng kết hợp kiểu Stille giữa hợp chất có công thức (X-4) và tributyl(4-etoxyphenyl)stanan (xem quy trình điều chế và xác định tính chất của chất phản ứng này trong tài liệu: Wardell, J. L. et al. *Journal of*

Organometallic Chemistry **78**, 395 (1974)) theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất có công thức (X-7). Xem ví dụ đại diện về quy trình phản ứng kết hợp Stille trong bảng 2, mục 6 của tài liệu: Crawforth C. M. et al., Tetrahedron **61**, 9736 (2005), và Kuribayashi, T. et al., Synlett 737 (1999).

Theo cách khác, nếu Pg_6 không là Ac hoặc Bz, trong bước 1 của Sơ đồ 11, phản ứng kết hợp kiểu Kumada giữa hợp chất có công thức (X-4) và 4-etoxyphenylmagie bromua (Rieke Metals, Inc) có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất có công thức (X-7) theo quy trình kết hợp kiểu Kumada mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết (ví dụ chú thích cuối trang 14 của tài liệu: Lopez-Perez, A. et al. Organic Letters **11**, 5514 (2009)).

Theo cách khác, nếu Pg_6 không là Ac hoặc Bz, trong bước 1 của Sơ đồ 11, 1-etoxy-4-iodobenzen (TCI America) có thể được xử lý ở nhiệt độ thấp (nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C) bằng dung dịch chứa isopropylmagie clorua trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc dung môi tương tự, sau đó bổ sung $CuCN \cdot 2LiCl$ trong tetrahydrofuran hoặc dung môi tương tự ở nhiệt độ này. Các hợp chất phản ứng tạo ra theo cách này có thể được cho phản ứng với dung dịch hợp chất có công thức (X-4) trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 23°C để tạo ra hợp chất có công thức (X-7) sau khi xử lý (xem quy trình được mô tả trong ví dụ X của Công bố đơn quốc tế số WO 06/089872).

Theo cách khác, trong bước 1 của Sơ đồ 11, phản ứng kết hợp kiểu Negishi giữa hợp chất có công thức (X-4) và bromo(4-etoxyphenyl)-kẽm, iodo(4-etoxyphenyl)-kẽm hoặc clo(4-etoxyphenyl)-kẽm (được điều chế từ hợp chất aryl halogenua tương ứng theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết) có thể tạo ra hợp chất có công thức (X-7) theo quy trình phản ứng kết hợp kiểu Negishi mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết (xem mục 4 của bảng 1 và quy trình kết hợp chéo thông thường trong tài liệu: Lang, R-J. et al., Tetrahedron **54**, 2953 (1998)).

Theo cách khác, trong bước 1 của Sơ đồ 11, phản ứng của chất phản ứng hữu cơ-kim loại indi tris(4-etoxyphenyl)indi (được điều chế từ chất phản ứng Grignard

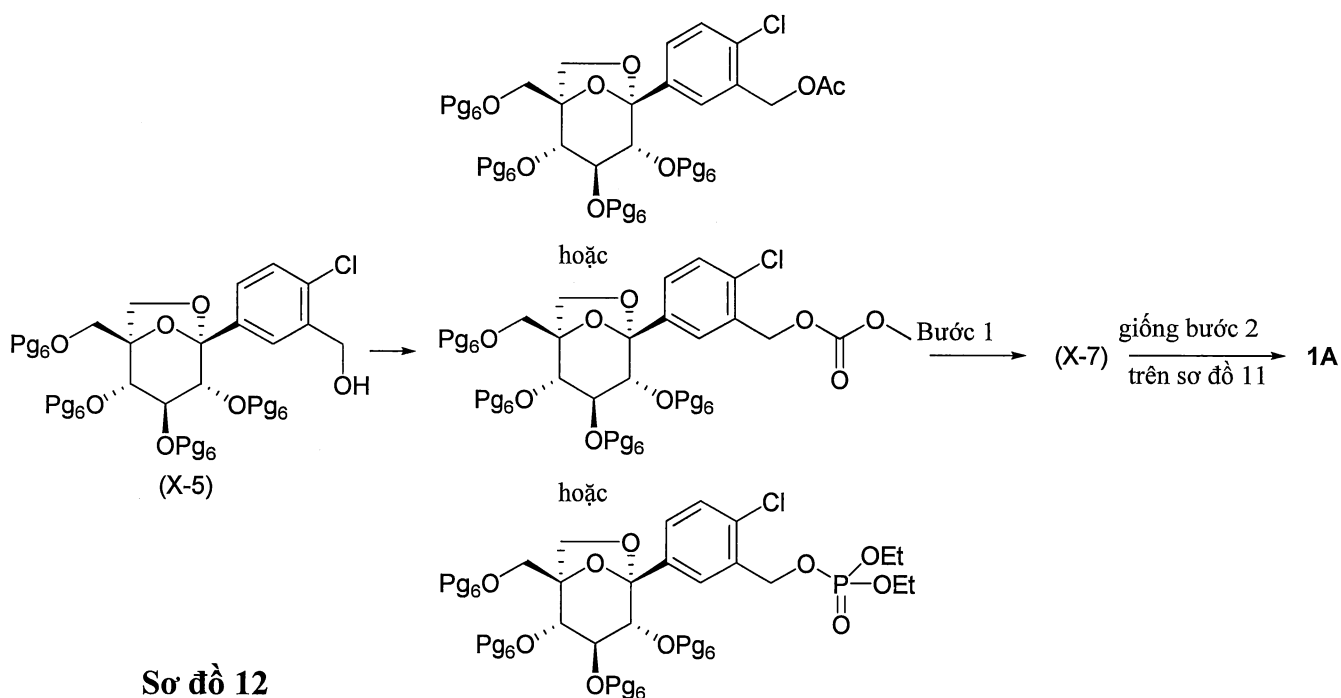
hoặc chất phản ứng hữu cơ-lithi tương ứng) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (X-4) để tạo ra hợp chất có công thức (X-7) theo quy trình chung đã được mô tả (bảng 4 mục 1) trong tài liệu: Perez, I. et al. Journal of The American Chemical Society **123**, 4155 (2001).

Trong bước 1 của Sơ đồ 11, hợp chất có công thức (X-4) có thể được chuyển hóa thành chất phản ứng benzyl kẽm tương ứng (theo các quy trình khác nhau mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các quy trình được tìm thấy trong tài liệu: Utas, J. E. et al. Synlett 1965 (2006); Knochel, P. et al. Organic Letters **10**, 1107 (2008)) và được cho phản ứng với 1-etoxy-4-iodobenzen (TCI America) hoặc 1-bromo-4-etoxybenzen (TCI America) để tạo ra hợp chất có công thức (X-7). Xem quy trình chung trong tài liệu: Negishi, E. et al. Journal of Organic Chemistry **42**, 1821 (1977); Utas, J. E. et al. Synlett 1965 (2006); bảng 2 mục 3 của tài liệu: Stefko, M. et al. European Journal of Organic Chemistry 1689 (2008); bảng 1 mục 3 của tài liệu: Knochel, P. et al. Organic Letters **10**, 1107 (2008); điều chế hợp chất có công thức 16: bước 2 của tài liệu: Sato, M. et al. Journal of Medicinal Chemistry **52**, 4869 (2009); bảng 2 mục 7 và 8 của tài liệu: Knochel, P. et al. Journal of Organic Chemistry **73**, 7380 (2008).

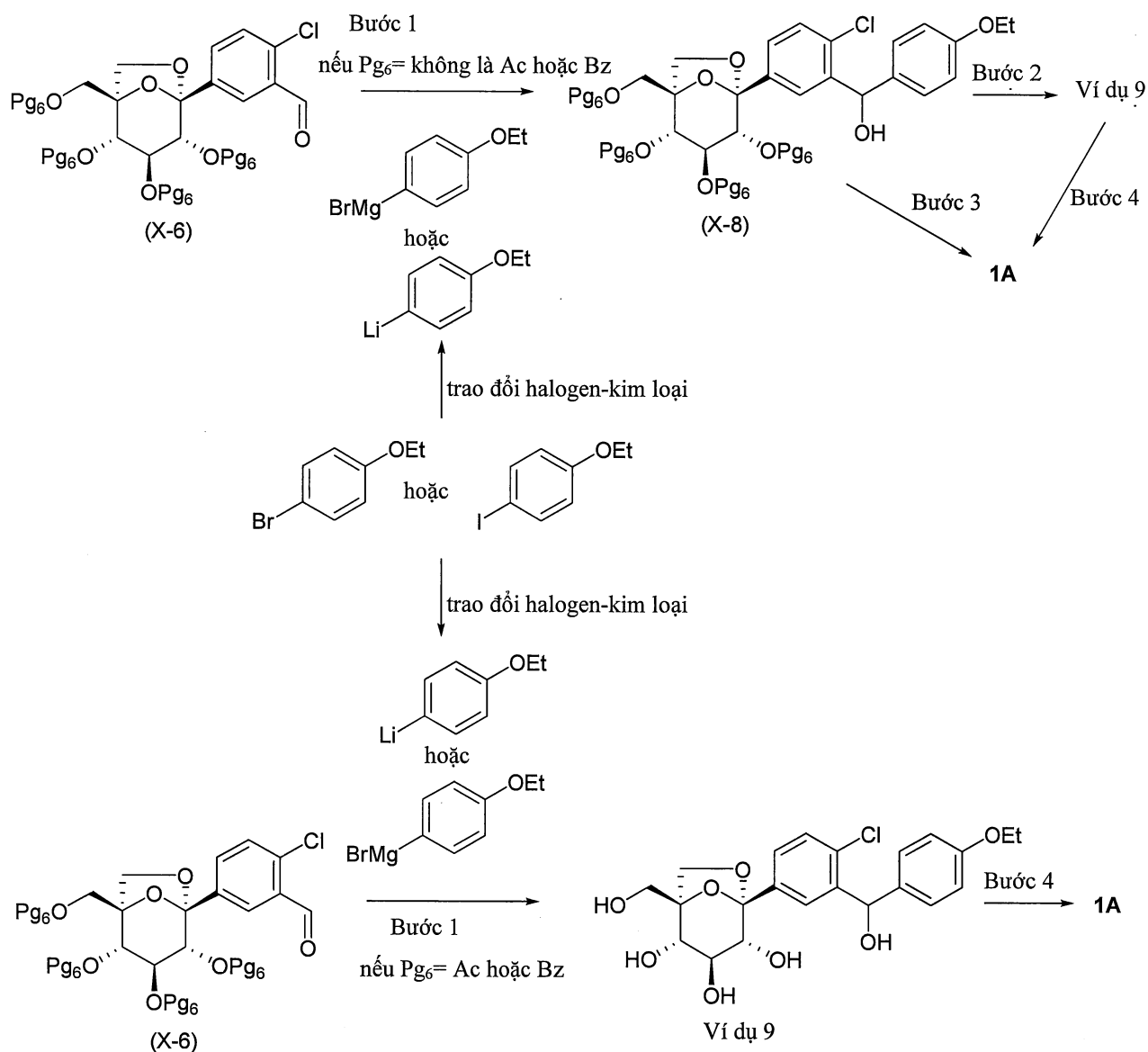
Trong bước 2 của Sơ đồ 11, nhóm bảo vệ còn lại (Pg₆) có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể. Ví dụ, nhóm bảo vệ benzyl có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng axit formic với sự có mặt của paladi (muối Pd) trong dung môi proton (ví dụ, etanol/THF) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức 1A, hợp chất này có thể được chức hóa dễ dàng thành hợp chất có công thức (A) khác theo sáng chế bằng cách sử dụng các trình tự bảo vệ và xử lý nhóm chức mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ. Xem phần ví dụ thực hiện sáng chế để có thông tin chi tiết hơn. Các điều kiện khác đã biết để loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl cũng có thể được sử dụng. Nếu Pg₆ là Ac hoặc Bz thì nhóm bảo vệ axetat và benzoat có thể được loại bỏ bằng cách xử lý dung dịch chứa hợp chất có công thức (X-7) trong dung môi rượu như metanol (chất đồng dung môi như tetrahydrofuran cũng có thể được bổ sung vào) với sự có mặt của natri metoxit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 70°C để tạo ra hợp chất có công thức

1A. Các điều kiện khác đã biết để loại bỏ nhóm bảo vệ axetat và benzoat cũng có thể được sử dụng.

Phương pháp khác điều chế hợp chất có công thức (X-7) được thể hiện trên Sơ đồ 12. Trong bước 1 của Sơ đồ 12, hợp chất có công thức (X-5) có thể được chuyển hóa thành benzylic axetat, benzylic cacbonat hoặc benzylic phosphat tương ứng và sau đó được cho phản ứng với axit 4-etoxyphenylboronic (sản phẩm của Matrix Scientific hoặc Frontier Scientific Inc) theo quy trình chung mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết và lần lượt được thông báo trong tài liệu: Kuwano, R. et al. *Chemical Communications* 5899 (2005), Kuwano, R. et al. *Organic Letters* 7, 945 (2005), McLaughlin, M. *Organic Letters* 7, 4875 (2005). Hợp chất có công thức (X-7) thu được theo cách này có thể được chuyển hóa dễ dàng thành hợp chất có công thức 1A theo bước 2 của Sơ đồ 11.



Như được thể hiện trên Sơ đồ 13, hợp chất có công thức (X-6) cũng có thể được sử dụng để điều chế hợp chất nêu trong Ví dụ 9 hoặc hợp chất có công thức 1A.



Sơ đồ 13

Trong bước 1 của Sơ đồ 13, hợp chất có công thức (X-6) có thể được xử lý bằng chất phản ứng hữu cơ-kim loại như 4-etoxyphenylmagie bromua hoặc 4-etoxyphenyllithi để tạo ra hợp chất có công thức (X-8) (theo quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết để cộng ái nhân chất phản ứng Grignard hoặc hữu cơ lithi vào dẫn xuất benzaldehyt; xem quy trình điều chế hợp chất có công thức (IX-2) và (IX-3) hoặc quy trình được mô tả trong ví dụ VI của Công bố đơn quốc tế số WO 06/089872). Trong trường hợp cụ thể trong đó Pg₆ là Ac hoặc Bz, lượng dư chất phản ứng hữu cơ-kim loại (4-etoxyphenylmagie bromua hoặc 4-etoxyphenyllithi) cần được sử dụng (xem quy trình được mô tả đối với bước cộng hữu cơ-kim loại trong ví dụ 1 của Công bố đơn quốc tế số WO 08/034859) để tạo ra hợp chất nêu trong Ví dụ 9 sau

khi xử lý đối với phản ứng cộng ái nhân hữu cơ-kim loại này và xử lý hỗn hợp thô tạo ra bằng dung dịch natri metoxit (hoặc dung dịch kali hoặc natri hydroxit trong nước) trong dung môi rượu như metanol (với sự có mặt của chất đồng dung môi tùy ý như tetrahydrofuran) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C để loại bỏ nhóm bảo vệ Ac hoặc Bz còn lại.

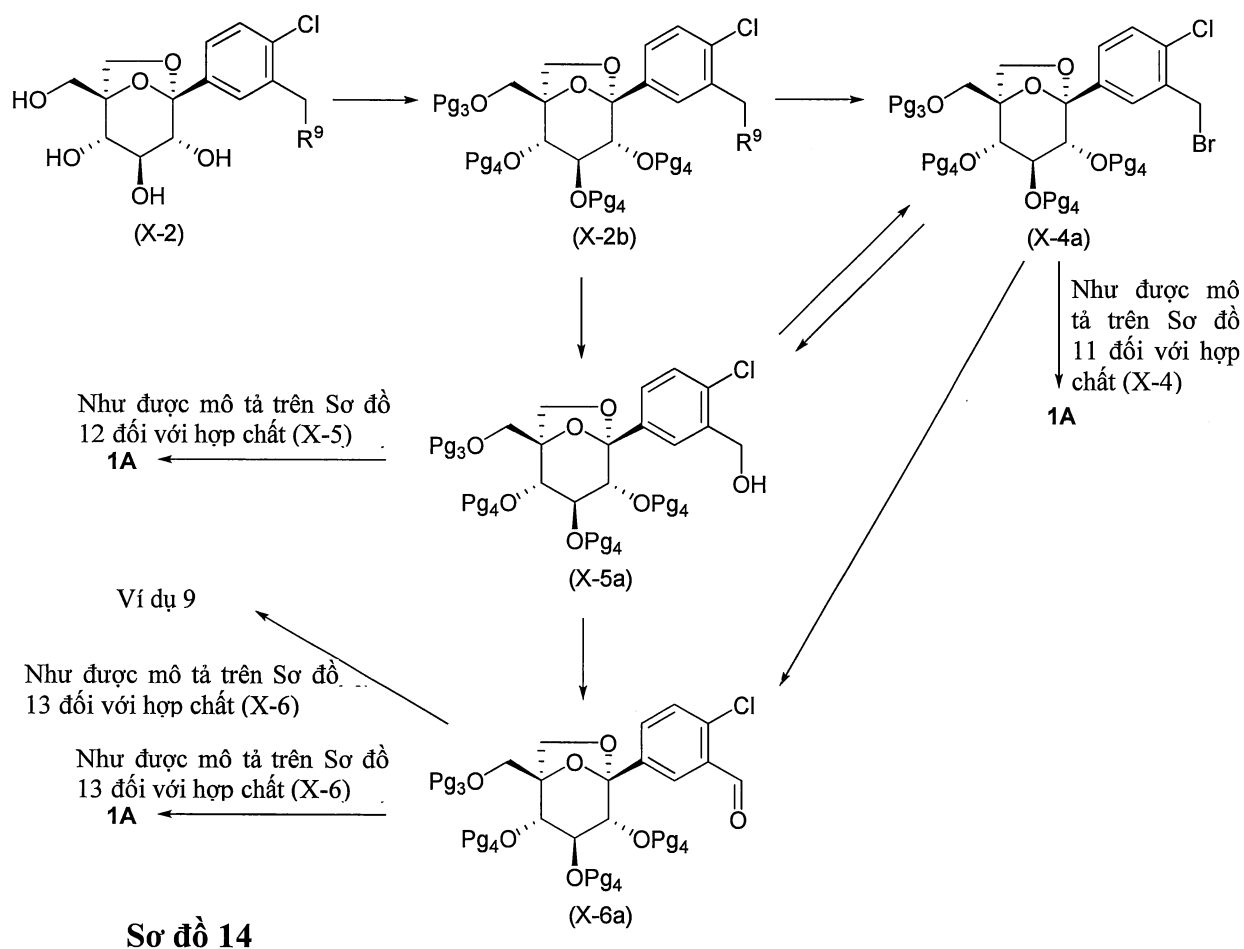
Trong bước 2 của Sơ đồ 13, hợp chất nêu trong Ví dụ 9 có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ còn lại (Pg₆) bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể bằng quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Xem phần mô tả chung về nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng trong tài liệu: T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Trong trường hợp điều kiện hydro phân được sử dụng (ví dụ nếu Pg₆ là Bn; điều kiện này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối Pd với sự có mặt của axit formic trong dung môi rượu như etanol với sự có mặt tùy ý của chất đồng dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C; điều kiện hydro phân khác bao gồm việc sử dụng Pd-C hoặc Pd(OH)₂ làm chất xúc tác trong môi trường khí hydro trong dung môi rượu như etanol với sự có mặt tùy ý của chất đồng dung môi như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C và với sự có mặt tùy ý của axit như axit axetic, axit trifloaxetic, axit clohydric hoặc axit formic), sau đó hợp chất có công thức 1A có thể được điều chế thay vì hợp chất nêu trong Ví dụ 9 (bước 3 của Sơ đồ 13). Hợp chất có công thức 1A thu được theo cách này có thể được chuyển hóa thành hợp chất nêu trong Ví dụ 9 thông qua Ví dụ 2 theo các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Theo cách tương tự, trong bước 4 của Sơ đồ 13, xử lý hợp chất nêu trong Ví dụ 9 trong điều kiện hydro phân (ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều kiện được mô tả ở trên) có thể tạo ra hợp chất có công thức 1A. Theo cách khác, trong bước 4 của Sơ đồ 13, hợp chất có công thức 1A có thể được điều chế bằng cách xử lý dung dịch chứa hợp chất nêu trong Ví dụ 9 trong dung môi như diclometan bằng dẫn xuất silic hydrua như triethylsilan với sự có mặt của axit như axit trifloaxetic, axit formic hoặc bo triflorua dietyleterat ở nhiệt độ nằm

trong khoảng từ -30 đến 23°C (xem quy trình chung trong ví dụ VII của Công bố đơn quốc tế số WO 06/089872).

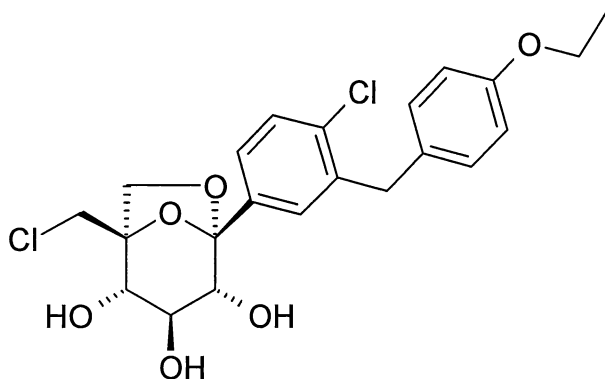
Theo cách khác, trong bước 3 của Sơ đồ 13, hợp chất có công thức 1A có thể thu được từ hợp chất trung gian có công thức (X-8) bằng cách (1) xử lý trong điều kiện hydro phân (ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều kiện được mô tả ở trên) hoặc xử lý bằng dẫn xuất silic hydrua trong điều kiện axit (ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều kiện được mô tả ở trên) và (2) loại nhóm bảo vệ còn lại (Pg₆) bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể.

Bằng cách bắt đầu từ hợp chất có công thức (X-2), cũng có thể có lợi nếu bảo vệ chọn lọc nhóm hydroxyl trên gốc dioxo-bixyclo[3.2.1]octan (Sơ đồ 14). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng hợp chất có công thức (X-2b) có thể thu được từ hợp chất có công thức (X-2) bằng cách bảo vệ chọn lọc nhóm hydroxyl bậc nhất bằng nhóm bảo vệ thích hợp (Pg₃), sau đó bảo vệ nhóm hydroxyl bậc hai còn lại bằng nhóm bảo vệ thích hợp (Pg₄) theo quy trình tương tự đối với nhóm bảo vệ cụ thể được chọn được mô tả trong bước 1 và 2 của Sơ đồ 3. Theo cách tương tự được mô tả đối với hợp chất có công thức (X-2a), hợp chất có công thức (X-2b) có thể tạo ra hợp chất trung gian có công thức (X-4a), (X-5a), và (X-6a) (Sơ đồ 14). Đến lượt mình, hợp chất có công thức (X-4a), (X-5a), và (X-6a) có thể được chuyển hóa thành hợp chất nêu trong Ví dụ 9 và/hoặc 1A theo quy trình được mô tả trên Sơ đồ 11, 12 và 13 bằng cách thay bước loại nhóm bảo vệ (Pg₆) bằng bước loại nhóm bảo vệ còn lại (Pg₃) và (Pg₄) bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thích hợp đối với nhóm bảo vệ cụ thể.



Ví dụ 10

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-clometyl-6,8-dioxabixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol



Dung dịch chứa {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,8-dioxabixyclo[3.2.1]oct-1-yl}-metanol (200mg, 0,28mmol) trong diclometan (3ml) ở 0°C được bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (40μl,

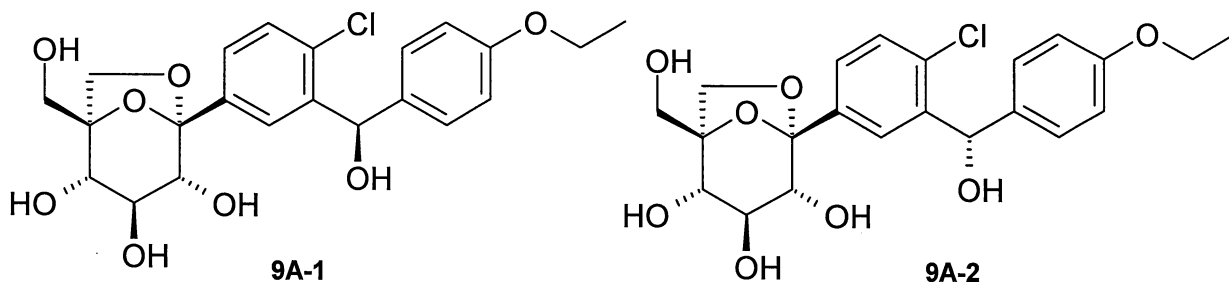
0,30mmol) và hỗn hợp tạo ra được làm ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng cột Redisep chứa 12g silic oxit (rửa giải bằng gradien 0 đến 20% etyl axetat trong heptan) để thu được hỗn hợp gồm (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-flometyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan và (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-clometyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan dưới dạng dầu không màu (50mg). (MS) 725 (M+H⁺, kiểu ion dương).

Huyền phù chứa hỗn hợp gồm (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-flometyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan và (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benzyloxy-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-clometyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan (50mg, 0,07mmol) và muối paladi (50mg, 0,38mmol, Aldrich® diện tích bề mặt cao) trong etanol (0,5ml) và tetrahydrofuran (0,1ml) được bổ sung vào axit formic (0,10ml, 2,80mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua tấm ngăn Xelit® và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng cột Redisep chứa 4g silic oxit (rửa giải bằng gradien 50 đến 100% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (8,6mg ; độ tinh khiết ~80%, có lẫn một ít hợp chất nêu trong Ví dụ 8). (LCMS) 455,2 (M+H⁺: kiểu ion dương). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) delta ppm 7,40 (t, *J*=1,17 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,05 - 7,09 (m, 2 H), 6,76 - 6,80 (m, 2 H), 4,18 (d, *J*=7,61 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2H), 3,97 (q, *J*=7,03 Hz, 2H), 3,90 (d, *J*=12,30 Hz, 1 H), 3,83 (dd, *J*=8,20, 1,56 Hz, 1 H), 3,72 (d, *J*=12,30 Hz, 1 H), 3,60 - 3,65 (m, 2 H), 3,50 - 3,54 (m, 1 H), 1,33 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H).

Ví dụ 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-clo-3-[(R)-(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (9A-1) và (1S,2S,3S,4R,5S)-5-

{4-clo-3-[(S)-(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol (9A-2)



Dung dịch chứa axit axetic (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este (Ví dụ 2; 344mg, 0,569mmol) trong cacbon tetraclorea (8ml) được bổ sung *N*-bromosuccinimit (159mg, 0,893mmol), sau đó bổ sung 2,2'-azobisisobutyronitril (AIBN, 8mg, 0,05mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong môi trường nitơ. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, nước (50ml) và diclometan (25ml) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết hai lần nữa bằng diclometan (25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc qua tấm xelit, và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được sắc ký bằng thiết bị sắc ký tự động Biotage SP4 (cột SNAP chứa 25g silicagel), rửa giải bằng gradien 0-80% etyl axetat trong heptan để tạo ra 316mg (hiệu suất 89%) (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-{4-clo-3-[(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang ở vị trí bis-benzylic.

Dung dịch chứa (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-{4-clo-3-[(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic (400mg, 0,644mmol) trong diclometan (10ml) ở 0°C được bổ sung chất phản ứng Dess-Martin periodinan (609mg, 1,0mmol) và hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (20ml), sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (20ml) và dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước (20ml). Hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 30 phút trước khi tách các lớp. Lớp nước được rửa bằng diclometan

(2 x 20ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được sắc ký bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký tự động Biotage SP4 (cột SNAP chứa 25g silicagel) và rửa giải bằng gradien 0-80% etyl axetat trong heptan để tạo ra 178mg (hiệu suất 44,7%) (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzoyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic và 145mg hỗn hợp (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzoyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic / (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-{4-clo-3-[(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl} 6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic theo tỷ lệ 4/1. Dữ liệu của (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzoyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic: MS (LCMS) 619 (M+H⁺; kiểu ion dương) ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) delta ppm 1,40 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 3,78 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 4,01 (d, *J*=12,7 Hz, 1 H), 4,12 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 4,43 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=12,9 Hz, 1 H), 5,25 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 5,38 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 5,44 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,8 Hz, 2H).

Dung dịch chứa hỗn hợp (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzoyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic/(1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-{4-clo-3-[(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl} 6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic theo tỷ lệ 4/1 nêu trên (145mg) trong metanol (2,5ml) được bổ sung natri bo hydrua (35mg, 0,92mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước (20ml) và hỗn hợp tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Lớp nước tạo ra được chiết ba lần bằng etyl axetat (15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa chất thô trong metanol (5ml) được bổ sung vào natri metoxit trong metanol (25% trọng lượng) cho đến khi thu được độ pH=12 và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nhựa trao đổi cation Dowex Monosphere 650C (H) cho đến khi độ pH của dung dịch <7. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 100mg sản phẩm

mong muốn as hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (xem ví dụ 9). Hỗn hợp tạo ra được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng. Phương pháp tinh chế: cột: Chiralpak AD-H (10 x 250), tốc độ dòng: 10,0ml/phút, áp suất ngược: 120 Bar, pha động: 65/35 CO₂/propanol; bước sóng phát hiện tử ngoại: 210nm.

Cấu hình của nguyên tử cacbon ở vị trí bis-benzylic trong hợp chất có công thức 9A-1 và 9A-2 lần lượt được tùy ý gán là *R* và *S*.

(9A-1): (17,5mg, hiệu suất 16,5%); *R*_t = 4,68 phút; các phân đoạn chứa sản phẩm được cô dưới áp suất giảm. Chất tạo ra được kết tủa bằng etyl axetat và heptan. Chất rắn màu trắng tạo ra được rửa 2 lần bằng heptan và làm khô dưới áp suất giảm.

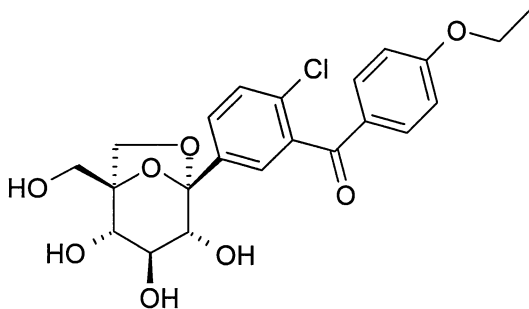
MS (LCMS) 451,2 (M-H⁺, kiểu ion âm) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 1,33 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 3,62 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,67 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 3,68 (d, J=11,9 Hz, 1 H), 3,79 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,83 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 3,97 (q, J=6,9 Hz, 2H), 4,16 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H). HRMS theo lý thuyết đối với C₂₂H₂₅O₈Cl (M) 452,1238, theo thực nghiệm 452,1237.

(9A-2): (25,9mg, hiệu suất 24,4%); *R*_t = 10,26 phút; các phân đoạn chứa sản phẩm được cô dưới áp suất giảm. Chất tạo ra được kết tủa bằng etyl axetat và heptan. Chất rắn màu trắng tạo ra được rửa 2 lần bằng heptan và làm khô dưới áp suất giảm.

MS (LCMS) 497,2 (M+HCOO⁻, kiểu ion âm) ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) delta ppm 1,33 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 3,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,61 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 3,66 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 3,68 (d, J=12,8, 1 H), 3,79 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 3,84 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,15 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=1,6 Hz, 1 H). HRMS theo lý thuyết đối với C₂₂H₂₅O₈Cl (M) 452,1238, theo thực nghiệm 452,1235.

Ví dụ 12

[2-clo-5-((1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-trihydroxy-1-hydroxymetyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phenyl]-(4-etoxy-phenyl)-metanon



Dung dịch chứa (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymethyl-5-[4-chloro-3-(4-ethoxybenzoyl)-phenyl]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic (xem quy trình điều chế trong ví dụ 11; 65mg, 0,10mmol) trong metanol (3ml) và tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung natri metoxit trong metanol (25% trọng lượng) cho đến khi thu được độ pH=12 và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nhựa trao đổi cation Dowex Monosphere 650C (H) cho đến khi độ pH của dung dịch <7, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất tạo ra được kết tủa bằng etyl axetat và heptans và chất rắn màu trắng tạo ra được rửa 2 lần bằng heptan và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm cần thiết có công thức (44,5mg, hiệu suất 94%). MS (LCMS) 451,1 ($M+H^+$; kiểu ion dương) 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) delta ppm 1,40 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H), 3,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,60 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 3,65 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 3,67 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 3,83 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 4,12 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1 H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 2H). HRMS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}O_8Cl$ (M) 450,1081, theo thực nghiệm 450,1079.

Thử nghiệm được lý

Việc thực hành sáng chế để điều trị bệnh được điều chỉnh bằng cách ức chế SGLT2 có thể được chứng minh bằng hoạt tính trong ít nhất một quy trình được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm In-Vitro

Thử nghiệm về chức năng SGLT2 được thiết kế để phát hiện tác dụng ức chế sự hấp thu methyl-alpha-D glucopyranosit (AMG – dạng không chuyển hóa của

glucoza) thông qua chất vận chuyển SGLT2. Chất vận chuyển SGLT2 thu hồi glucoza từ các tiểu quản thận gần; việc ức chế nó dẫn đến mất đường vào nước tiểu. Hợp chất đối chứng dương, phlorizin, là chất ức chế sự tái hấp thu glucoza đã biết của SGLT2 và được sử dụng để so sánh tỷ lệ phần trăm ức chế SGLT2 cao của hợp chất thử nghiệm.

Tế bào CHO-FlpIn (Invitrogen, Carlsbad, CA) biểu hiện ổn định SGLT2 của người (pcDNA5/FRT) được cấy vào các đĩa Iso-TC có 96 lỗ (Perkin Elmer, Waltham, MA) ở mật độ 100000 tế bào/lỗ trong 100µl môi trường phát triển (môi trường F-12/DMEM 1:1 (Gibco, Carlsbad, CA), 10% FBS (Sigma, St. Louis MO), 1X Pen/Strep (Gibco, Carlsbad, CA), 600µg/ml Hygromyxin (Invitrogen, Carlsbad, CA)). Trước khi xử lý bằng hợp chất thử nghiệm, tế bào nhập dòng được để đói huyết thanh trong 2 giờ ở 37°C trong môi trường F-12/DMEM 1:1, thay bằng môi trường F-12/DMEM mới sau 1 giờ. Hợp chất thử nghiệm trong dimethylsulfoxit (Sigma, St. Louis, MO) được pha loãng 100 lần trong dung dịch đệm hấp thu (140mM NaCl (Promega, Madison, WI), 2mM KCl (Teknova, Hollister, CA), 1mM CaCl₂ (Teknova, Hollister, CA), 1mM MgCl₂ (Teknova, Hollister, CA), và 10mM HEPES (Gibco, Carlsbad, CA) vào các đĩa nuôi cấy tế bào được rửa trước bằng dung dịch đệm hấp thu. Tế bào được ủ trước với hợp chất thử nghiệm trong 15 phút trước khi bổ sung 50µl AMG (40 nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) trong AMG không được đánh dấu (Aldrich, St. Louis, MO)) cho một lỗ để thu được nồng độ cuối 11,33µM AMG.** Đĩa nuôi cấy tế bào được ủ trong 3 giờ ở 37°C để hấp thu AMG. Sau khi ủ, tế bào được rửa hai lần bằng dung dịch đệm rửa được làm lạnh bằng nước đá (dung dịch đệm hấp thu chứa 200µM Phlorizin (Sigma), làm khô trong không khí và phân giải tế bào trong 30µl dung dịch NaOH 200mM và dung dịch đệm 1% SDS trên máy lắc tròn. Microscint 40 (Perkin Elmer, Waltham, MA) được bổ sung vào tế bào đã được phân giải (để tạo ra thể tích cuối 200µl) và trộn bằng cách lắc tròn trong 30 phút. Các đĩa được bảo quản trong chỗ tối qua đêm và định lượng trên thiết bị Microbeta Trilux 1540 (Wallac, Waltham, MA) bằng cách sử dụng quy trình chuẩn để phát hiện ¹⁴C. Tỷ lệ phần trăm ức chế sự hấp thu AMG của hợp chất thử nghiệm được tính bằng cách sử dụng công thức sau:

$$[\% \text{ tác dụng} = ((\text{ZPE-T})/(\text{ZPE-HPE})) \times 100\%]$$

trong đó “ZPE” là số đếm đã được hiệu chỉnh trong một phút (the corrected counts per minute: CCPM) trong các lỗ đối chứng chứa 0,5% DMSO, “T “ là số CCPM của các lỗ chứa hợp chất thử nghiệm ở nồng độ khác nhau của đường cong chuẩn, và “HPE” là tỷ lệ phần trăm tính theo CCPM trong các lỗ đối chứng chứa 10 μ M phlorizin. Chỉ số IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng công thức đáp ứng liều và được tổng kết đối với các hợp chất thử nghiệm trong bảng 1.

Các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong phần mô tả thử nghiệm *in vitro* bao gồm:

SGLT2 chất đồng vận chuyển natri/glucoza typ 2

AMG metyl- α -D glucopyranosit

DMEM môi trường Eagle cải biến Dulbecco

IC₅₀ nồng độ ức chế 50%

FBS huyết thanh bào thai bò

DMSO Dimetylsulfoxit

SDS Natri dodecyl sulfat

CHO-FlpIn tế bào buồng trứng chuột đồng Trung quốc chứa vị trí FRT

** Đối với hợp chất thử nghiệm 1, tế bào được ủ trước với hợp chất thử nghiệm 1 trong 15 phút trước khi bổ sung lượng AMG thích hợp (40nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) trong AMG không được đánh dấu (Aldrich, St. Louis, MO)) cho một lỗ để thu được nồng độ cuối 200 μ M AMG.

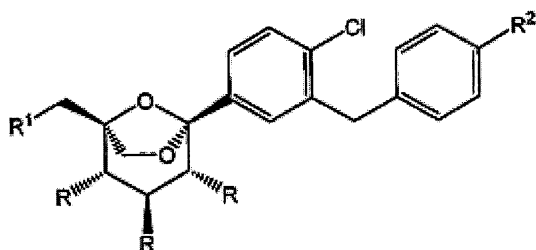
Bảng 1

Hợp chất thử nghiệm	Mẫu số	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
1	1	không được thử nghiệm	2,6 **
2	1	10,000	1090
	2	10,000	1770
3	1	3470	5
	2	5830	6,7
4	1	3360	45,9
8	1	1968	4
	2	1895	3
	3	1997	4

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cần hiểu rằng các cải biến và thay đổi khác nhau có thể được thực hiện theo sáng chế mà không đi chệch khỏi phạm vi của nó. Các phương án khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này khi xem xét bản mô tả và phần thực hành sáng chế được bộc lộ ở đây. Phần mô tả kể cả các ví dụ thực hiện sáng chế được coi là chỉ để minh họa sáng chế, phạm vi của sáng chế được chỉ ra trong yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (A):



(A)

trong đó

R là $-\text{OH}$ hoặc nếu R^1 là $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, R là giống như R^1 hoặc là nhóm $-\text{OH}$;

R^1 là $-\text{OH}$, F, Cl, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-O-aryl}$; và

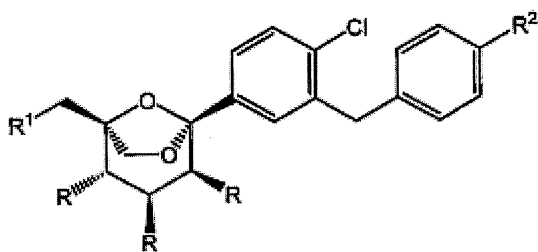
R^2 là $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{2a}$;

với điều kiện nếu R là $-\text{OH}$ và R^1 là $-\text{OH}$, R^2 là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{2a}$;

R^{2a} là H, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{-O-aryl}$;

và muối được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức (B):



(B)

trong đó

R là $-\text{OH}$ hoặc nếu R^1 là $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, R là giống như R^1 hoặc là nhóm $-\text{OH}$;

R^1 là $-\text{OH}$, F, Cl, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-O-aryl}$; và

R^2 là $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{2a}$;

với điều kiện nếu R là $-\text{OH}$ và R^1 là $-\text{OH}$, R^2 là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{2a}$;

R^{2a} là H, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{-O-aryl}$;

và muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là $-\text{OH}$.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^2 là $-\text{OH}$.

5. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^2 là $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

6. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

(1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diaxetoxy-1-axetoxymetyl-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-2-yl este của axit axetic;

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-2,3,4-trihydroxy-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-1-ylmetyl este của axit axetic;

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-2,3,4-trihydroxy-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-1-ylmetyl este etyl este của axit cacbonic;

[D₅]- (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol;

2-{4-[2-clo-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihydroxy-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]oct-5-yl)-benzyl]-phenoxy}-etyl este của axit axetic;

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-clo-3-[4-(2-hydroxy-etoxy)-benzyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol; và

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-etoxy-benzyl)-phenyl]-1-flometyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol;

hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất có công thức (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-clo-3-(4-hydroxy-benzyl)-phenyl]-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol.
8. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-clo-3-[(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol;
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-clo-3-[(R)-(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol; và
 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-{4-clo-3-[(S)-(4-etoxy-phenyl)-hydroxy-metyl]-phenyl}-1-hydroxymetyl-6,8-dioxa-bixyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol.
9. Dược phẩm chứa: (i) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối được dụng của nó; và (ii) tá dược, chất pha loãng, hoặc chất mang được dụng.
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng hữu hiệu để điều trị.
11. Dược phẩm theo điểm 9 hoặc 10, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một dược chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều trị bệnh béo phì và chất điều trị bệnh đái tháo đường.
12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó chất điều trị bệnh béo phì được chọn từ nhóm bao gồm rimonabant, taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 (CAS No. 464213-10-3), AVE1625 (CAS No. 358970-97-5), dirlotapit, mitratapit, implitapit, R56918 (CAS No. 403987), CAS No. 913541-47-6, lorcaserin, cetilistat, PYY₃₋₃₆, naltrexon, oleoyl-estron, obinepitit, pramlintit, tesofensin, leptin, liraglutit, bromocriptin, orlistat, exenatit, AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3) và sibutramin.
13. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó chất điều trị bệnh đái tháo đường được chọn từ nhóm bao gồm metformin, axetohexamit, clopropamit, diabinese, glibenclamit, glipizit, glyburit, glimepirit, gliclazit, glipentit, gliquidon, glisolamit, tolazamit, tolbutamit, tendamistat, trestatin, acarboza, adiposin, camigliboza, emiglitat,

tolbutamit, tendamistat, trestatin, acarboza, adiposin, camigliboza, emiglitat, miglitol, vogliboza, pradimicin-Q, salbostatin, balaglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon, exendin-3, exendin-4, liraglutit, trodusquemin, reservatrol, chất chiết hyrtiosal, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin và saxagliptin.