



(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) 
1-0021767

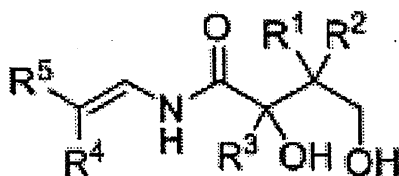
(51)⁷ **C07C 231/12, 235/12, 235/26, C07D**
309/06

(13) **B**

-
- (21) 1-2014-01476 (22) 15.10.2012
(86) PCT/IN2012/000683 15.10.2012 (87) WO2013/054366 18.04.2013
(30) 2958/DEL/2011 14.10.2011 IN
(45) 25.09.2019 378 (43) 25.07.2014 316
(73) COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH (IN)
Anusandhan Bhawan, Rafi Marg, New Delhi 110 001, India
(72) REDDY, Dumbala Srinivasa (IN), KOMIRISHETTY, Kashinath (IN),
PANDRANGI, Siva Swaroop (IN)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT AXIT AMINOACRYLIC**

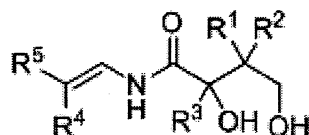
(57) Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I), bao gồm bước i.) gia nhiệt hỗn hợp chứa amin có công thức (A) và D-(-)-pantolacton có công thức (B) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 1:2 trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 16 giờ đến 24 giờ, sau đó tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200°C đến 230°C trong thời gian từ 15 phút đến 25 phút để thu được hỗn hợp phản ứng thô; ii.) làm nguội hỗn hợp phản ứng thô thu được ở bước (i) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I), có cả hoạt tính kháng khuẩn lẫn kháng ký sinh trùng sốt rét (kháng bệnh sốt rét), một cách đơn giản, nhanh chóng và có hiệu quả kinh tế với năng suất và độ tinh khiết cao.



(I)

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc điều trị nhiễm khuẩn *Staphylococcus aureus* đã đạt được bước tiến lớn vào những năm 1940 khi kháng sinh penicilin được đưa vào sử dụng. Tuy nhiên, hiện nay hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* đều đã kháng penicilin. Trong đầu những năm 1960, kháng sinh penicilin thế hệ mới - methicilin - đã được phát triển để dùng trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn do các chủng *Staphylococcus aureus*-sinh β -lactamaza. *Staphylococcus aureus* kháng methicilin (methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA) là chủng *Staphylococcus aureus* có khả năng kháng lại hoạt tính kháng khuẩn của methicilin và các kháng sinh penicillin khác. Ngoài MRSA, sự xuất hiện khuẩn cầu ruột (*enterococci*) kháng vancomycin gần như không thể điều trị được cùng với nguy cơ truyền tính kháng glycopeptit cho *Staphylococcus aureus* đã gây ra các vấn đề sức khỏe không mong muốn và cấp thiết đối với bệnh viện và cộng đồng.

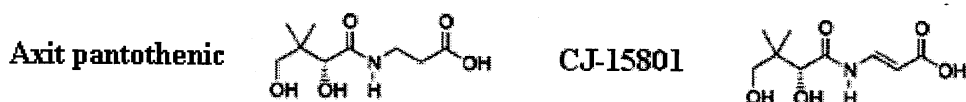
Ngoài ra, hàng năm ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* lan truyền trên hàng trăm triệu người và gây tử vong cho hơn một triệu trẻ em dưới năm tuổi. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong nghiên cứu, nhưng trên thị trường vẫn chưa có vacxin chống sốt rét và hầu hết các thuốc kháng sốt rét hiện có đang bị kháng thuốc ngày càng mạnh, nên cần phát triển các thuốc kháng sốt rét thế hệ mới và xác định đích điều trị mới.

Đã quan sát thấy rằng giai đoạn nội hồng cầu của *P.falciparum* (giai đoạn trong vòng đời của ký sinh trùng này, trong đó nó gây bệnh sốt rét và gây tử vong) phụ thuộc vào sự hấp thu axit pantothenic (vitamin B5) tan trong nước được phosphoryl hóa bởi

pantothenat kinaza thành coenzym A. Nhiều dẫn xuất của axit pantothenic đã được thử nghiệm về hoạt tính ức chế sự phát triển của ký sinh trùng sốt rét *in vitro* trên một số mô hình động vật mắc bệnh sốt rét; tuy nhiên, các thử nghiệm này đã không thực sự thành công. Do đó, rất cần tìm kiếm và phát triển hoạt chất kháng khuẩn đa kháng thuốc thế hệ mới. Gần đây, hợp chất axit N-axyl vinylog carbamic (β -amido acrylic) thế hệ mới, CJ-15801, đã được ghi nhận là có hoạt tính ức chế các chủng *Staphylococcus aureus* đa kháng thuốc.

Vào năm 2001, Sugie và cộng sự từ Pfizer đã phân lập được kháng sinh CJ-15801 từ canh trường lên men nấm *Seimatosporium sp.* CL28611.

Hoạt tính kháng ký sinh trùng sốt rét *P. falciparum* của kháng sinh CJ-15801 đã được Kevin J. Saliba et.al mô tả trong bài báo: “CJ-15801, a fungal natural product, inhibits the intra erythrocytic stage of *Plasmodium falciparum* in vitro via an effect on pantothenic acid utilization” trên tạp chí: Molecular & Biochemical Parasitology 141 (2005) 129-131. Theo bài báo này, điểm khác biệt duy nhất của kháng sinh CJ-15801 so với axit pantothenic là ở chỗ nó có chứa một liên kết đôi ở vị trí liên kết đơn giữa cacbon số 2 và cacbon số 3 như được thể hiện dưới đây, và cơ chế tác dụng của hợp chất CJ-15801 là ức chế quá trình sử dụng axit pantothenic của ký sinh trùng sốt rét.



Quy trình điều chế N-axyl vinylog carbamat và urê bằng phản ứng ghép cặp của amit với β -iodo-acrylat và acrylamit nhờ chất xúc tác là đồng (I) được Chong Han mô tả trong bài báo: “Copper-Mediated Synthesis of N-Acyl Vinylogous Carbamic Acids and Derivatives: Synthesis of the Antibiotic CJ-15801” (Organic Letters, vol. 6, no. 1, p 27-30). Axit N-axyl vinylog carbamic, tức là chất kháng sinh CJ-15801 và các dẫn xuất của nó cũng được điều chế theo quy trình này (Fig.1).

Quy trình điều chế chất đồng phân *cis* của kháng sinh CJ-15801 được K. C. Nicolaou et.al mô tả trong bài báo: “Synthesis of Imides, N-Acyl Vinylogous Carbamates and Ureas, and Nitriles by Oxidation of Amides and Amines with Dess-Martin” được công bố trong tạp chí Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5992 -5997, như được thể hiện trên Fig.3. Quy trình này bao gồm bước allyl hóa β -alanin, tiếp đó cho amin este thu được

phản ứng với D-(-)-pantolacton trong toluen hồi lưu để thu được diol. Sau đó, diol này được biến đổi thành axetonit để thu được một hợp chất, oxy hóa hợp chất này bằng DMP để thu được hỗn hợp chứa các chất đồng phân *cis* N-axyl vinylog carbamat và *trans* N-axyl vinylog carbamat ở tỷ lệ = 8:1, tức là phần nhiều là chất đồng phân *cis* N-axyl vinylog carbamat. Chất đồng phân *cis* N-axyl vinylog carbamat được biến đổi thành *cis*-CJ-15801 bằng cách phân cắt lần lượt các nhóm bảo vệ axetonit (BiCl_3) và allyl este ($[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$) (Fig.2).

Sewell et al., *Organic Letters*, vol. 13, no. 4, p 800-803, mô tả quy trình điều chế hợp chất CJ-15801.

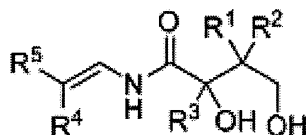
Các quy trình điều chế axit N-axyl vinylog carbamic và các dẫn xuất của nó bao gồm cả hợp chất CJ-15801 nêu trên có một số hạn chế bao gồm tiến trình điều chế dài và phức tạp, sử dụng nhiều chất phản ứng đắt tiền, nên không kinh tế. Hơn nữa, các quy trình này đều không thu được các chất đồng phân tinh khiết và cần thêm bước phân tách hoặc phân giải các chất đồng phân này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để đáp ứng nhu cầu nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình đơn giản và có hiệu quả kinh tế để điều chế hợp chất axit aminoacrylic bao gồm cả hợp chất CJ-15801, có cả hoạt tính kháng khuẩn lẫn kháng ký sinh trùng sốt rét.

Ngoài ra, mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I) để thu được chất đồng phân tinh khiết của hợp chất này.

Cụ thể, mục đích chính của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I), một cách đơn giản, nhanh chóng và có hiệu quả kinh tế. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I):



(I)

trong đó:

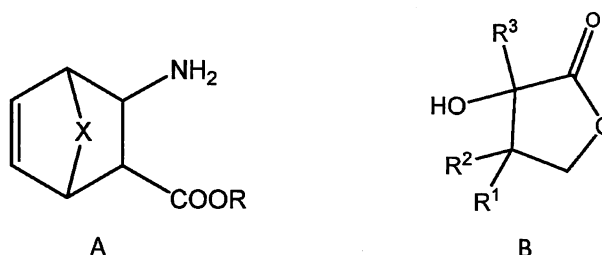
R^1 , R^2 và R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; -C₁-C₁₅ alkyl; -C₁-C₁₅ alkenyl; -C₁-C₁₅ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm thơm liên hợp; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin; hoặc R^1 và R^2 có thể cùng nhau tạo thành hợp chất mạch vòng, tùy ý chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử, hợp chất mạch vòng này tùy ý có thể chứa nhóm carbonyl; hoặc

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; nitro, alkoxy, xyano, hydroxyl; hoặc amit hoặc amin;

R^4 và R^5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; -C₁-C₁₅ alkyl; -C₁-C₁₅ alkenyl; -C₁-C₁₅ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm thơm liên hợp; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin; hoặc COOR; hoặc R^4 và R^5 có thể cùng nhau tạo thành hợp chất mạch vòng, tùy ý chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử; hợp chất mạch vòng này tùy ý có thể chứa nhóm carbonyl; và

R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; -C₁-C₁₅ alkyl; -C₁-C₁₅ alkenyl; -C₁-C₁₅ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit hoặc amin; và quy trình này bao gồm các bước:

i. gia nhiệt hỗn hợp chứa amin có công thức (A) và D-(-)-pantolacton có công thức (B) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 1:2 trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 16 giờ đến 24 giờ, sau đó tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200°C đến 230°C trong thời gian từ 15 phút đến 25 phút để thu được hỗn hợp phản ứng thô;



trong đó, X được chọn độc lập từ nhóm bao gồm CH₂, O, NR', alkylidín hoặc xyclopropyl;

ii. làm nguội hỗn hợp phản ứng thô thu được ở bước (i) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất có công thức (I).

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I) có cả hoạt tính kháng khuẩn lẫn kháng ký sinh trùng sốt rét (kháng bệnh sốt rét) với năng suất và độ tinh khiết cao.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ thể hiện quy trình điều chế axit N-axyl vinyllog carbamic, tức là chất kháng sinh CJ-15801, và dẫn xuất của nó theo phương pháp của Chong Han.

Fig.2 là sơ đồ thể hiện quy trình điều chế chất đồng phân *cis*-CJ-15801 bằng cách phân cắt lần lượt các nhóm bảo vệ axetonit (BiCl_3) và este alkyl ($[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$) theo phương pháp của K.C.Nicolaou.

Fig.3 là sơ đồ thể hiện quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I).

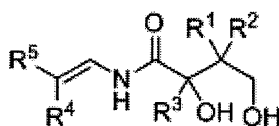
Fig.4 là sơ đồ thể hiện quy trình điều chế chất đồng phân *cis*-CJ-15801 có công thức (5).

Fig.5 là sơ đồ thể hiện quy trình điều chế chất đồng phân *trans* CJ-15801 có công thức (6).

Fig.6 là sơ đồ thể hiện quy trình điều chế hợp chất có công thức (10).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I), este, chất đồng phân lập thể và muối được dụng của nó, có cả hoạt tính kháng khuẩn lẫn kháng ký sinh trùng sốt rét, một cách đơn giản, nhanh chóng và có hiệu quả kinh tế với năng suất và độ tinh khiết cao.



(I)

trong đó:

R^1 , R^2 và R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; $-C_1-C_{15}$ alkyl; $-C_1-C_{15}$ alkenyl; $-C_1-C_{15}$ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm thiom liên hợp; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin; hoặc

R^1 và R^2 có thể cùng nhau tạo thành hợp chất mạch vòng, tùy ý chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử, hợp chất mạch vòng này tùy ý có thể chứa nhóm carbonyl; hoặc

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin;

R^4 và R^5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; $-C_1-C_{15}$ alkyl; $-C_1-C_{15}$ alkenyl; $-C_1-C_{15}$ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm thiom liên hợp; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin; hoặc COOR hoặc R^4 và R^5 có thể cùng nhau tạo thành hợp chất mạch vòng, tùy ý chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử; hợp chất mạch vòng này tùy ý có thể chứa nhóm carbonyl; và

R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; $-C_1-C_{15}$ alkyl; $-C_1-C_{15}$ alkenyl; $-C_1-C_{15}$ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit hoặc amin.

Muối được dụng theo sáng chế bao gồm cả muối cộng axit lẫn muối cộng bazơ. Muối cộng axit được tạo ra từ cả axit vô cơ như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric và các axit tương tự; lẫn axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit xinamic, axit xitric, axit formic, axit fumaric, và các axit tương tự, nhưng không chỉ giới hạn ở các axit này. Muối cộng bazơ được tạo ra từ bazơ vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magiê, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và các muối tương tự; và từ bazơ hữu cơ như muối của amoniac, amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, amin mạch vòng, nhưng không chỉ giới hạn ở các bazơ này.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I), bao gồm các bước:

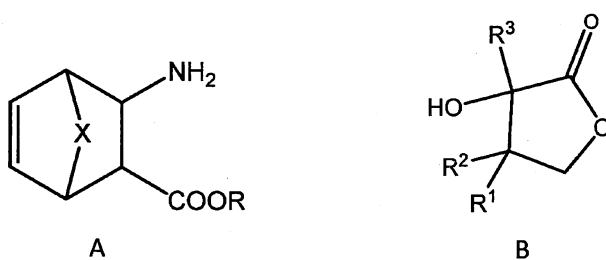
i. gia nhiệt hỗn hợp chứa amin có công thức (A) và D-(-)-pantolacton có công thức (B) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 1:2 trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 16 giờ đến 24 giờ, sau

đó tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200°C đến 230°C trong thời gian từ 15 phút đến 25 phút để thu được hỗn hợp phản ứng thô;

ii. làm nguội hỗn hợp phản ứng thô thu được ở bước (i) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất có công thức (I). (Fig.3).

Bước tinh chế và phân lập các chất đồng phân *cis* hoặc *trans* thu được từ quy trình nêu trên có thể được thực hiện tùy ý bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. Tốt hơn nếu dung môi được chọn từ nhóm bao gồm xyclohexan, benzen, toluen, xylen, điphenylete; anisol, và đioxan.

Do sự có mặt của các nhóm bất đối cùng với các chất đồng phân hình học *E* hoặc *Z*, nên quy trình theo sáng chế tạo ra chất đồng phân lập thể. Amin có công thức (A) và D-pantolacton hoặc L-pantolacton có công thức (B) được sử dụng làm nguyên liệu trong quy trình nêu trên là như sau:



trong đó

X được chọn độc lập từ nhóm bao gồm CH₂, O, NR', alkylidin hoặc xyclopropyl;

R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; -C₁-C₁₅ alkyl; -C₁-C₁₅ alkenyl; -C₁-C₁₅ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin;

R¹, R² và R³ được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; -C₁-C₁₅ alkyl; -C₁-C₁₅ alkenyl; -C₁-C₁₅ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm thơm liên hợp; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin; hoặc

R¹ và R² có thể cùng nhau tạo thành hợp chất mạch vòng, tùy ý chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử, hợp chất mạch vòng này tùy ý có thể chứa nhóm carbonyl; hoặc

R¹ và R² được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxyl; amit hoặc amin.

Quy trình điều chế chất đồng phân *cis* CJ-15801 có công thức (5), bao gồm bước gia nhiệt hỗn hợp chứa amin có công thức (2) và D-(-)-pantolacton theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 1:2 trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 16 giờ đến 24 giờ, sau đó tiếp tục tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200°C đến 230°C trong thời gian từ 15 phút đến 25 phút, làm nguội hỗn hợp phản ứng thô đến nhiệt độ phòng nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C và tiếp tục tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được chất đồng phân *cis* có công thức (4) (Fig.4).

Bước khử allyl hóa chất đồng phân *cis* có công thức (4) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi như PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tốt hơn nếu chất xúc tác là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước hoặc hỗn hợp của nước với các dung môi đồng tan với nước, ví dụ ete như THF, đioxan, keton như axeton để thu được chất đồng phân *cis* CJ-15801 có công thức (5).

Amin có công thức (2) được điều chế bằng cách hồi lưu hỗn hợp chứa muối hydroclorua của axit amin có công thức (1) và rượu allylic trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm hydrocarbon béo hoặc hydrocarbon thơm, ete như THF, đioxan, dimetyl ete, keton v.v. và HCl đặc trong khoảng từ 4 đến 5 giờ. Quy trình điều chế amin có công thức (2) từ axit amin có công thức (1) và biến đổi tiếp theo thành chất đồng phân *cis* CJ-15801 được thể hiện trên Fig.5. Muối hydroclorua của axit amin có công thức (1) được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu: Forro, E.; Fulop, F. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 573.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế axit (R,E)-(2,4-đihydroxy-3,3-dimetylbutanamido) acrylic có công thức (6) bằng quy trình như được mô tả nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng khuẩn phổ rộng đối với vi khuẩn Gram-dương và vi khuẩn Gram-âm, vi sinh vật hiếu khí và vi sinh vật kỵ khí như *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Baccillus*, *Clostridium*, *Salmonella*, và các vi sinh vật khác. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế còn có hoạt tính kháng khuẩn đối với các vi khuẩn đã kháng các β -lactam thông thường, như MRSA. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế còn có hoạt tính kháng ký sinh trùng sốt rét để điều trị bệnh sốt rét.

Hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, este hoặc muối được dụng của nó, có thể được kết hợp với chất mang, chất dẫn thuốc hoặc tá dược được dụng để bào chế thành dược phẩm. Hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế thành dược phẩm như vậy với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý do các vi khuẩn nêu trên.

Dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất mang, chất dẫn thuốc hoặc tá dược được dụng thích hợp, và có thể được bào chế thành dạng thuốc rắn, thuốc bán rắn, dung dịch thuốc hoặc thuốc khí dung, như viên nén, viên nang, thuốc bột, thuốc cốm, thuốc mỡ, dung dịch thuốc, thuốc tiêm, thuốc gel và thuốc dạng vi cầu.

Hợp chất có công thức (I) và dược phẩm chứa nó có thể được dùng ở liều lượng hoặc dạng bào chế và qua đường dùng bất kỳ để điều trị cho đối tượng bị bệnh được liệt kê nêu trên. Các đường dùng thông thường thích hợp cho dược phẩm theo sáng chế bao gồm, đường miệng, khu trú, qua da, xông hít, đường tiêm, dưới lưỡi, khoang miệng, trực tràng, âm đạo, và qua mũi.

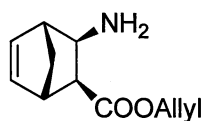
Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế để sao cho các hoạt chất chứa trong đó đạt được độ sinh khả dụng khi dùng cho đối tượng bị bệnh. Dược phẩm này sẽ được sử dụng cho đối tượng hoặc đối tượng bị bệnh có thể được bào chế ở dạng đơn liều hoặc dạng đa liều. Các dạng bào chế này cũng có thể là dạng bào chế giải phóng tức thì, giải phóng chậm, giải phóng có kiểm soát và giải phóng cải tiến.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau, nhưng không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1

Quy trình điều chế (1S*,2S*,3R*,4R*)-allyl 3-aminobicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat (amin có công thức (2))



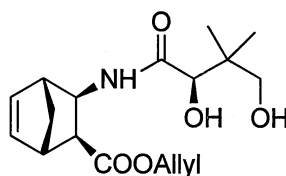
(2)

Bổ sung HCl đặc 10M (0,5mL) vào hỗn hợp chứa axit amin có công thức (1) (1,0g, 5,2mmol) và rượu allylic (3,6mL, 52mmol) trong đioxan (20mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 4 giờ, đioxan được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện chân không và độ pH được điều chỉnh đến pH = 8 bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL) và các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (1 x 50mL), nước muối (1 x 25mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô có công thức (2) dưới dạng chất rắn màu nâu (800mg, 80%), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

IR $\nu_{\text{cực đại}}$ (bản mỏng): 3383, 3063, 2979, 2882, 1728, 1647 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6,11 (2H, m), 5,90 (1H, ddt, $J = 17,0, 10,3, 5,8$ Hz), 5,30 (1H, dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz), 5,20 (1H, dd, $J = 10,3, 1,2$ Hz), 4,57 (2H, m), 3,21 (1H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 2,93 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 2,04 (1H, m), 1,51 (1H, m), 1,46 (2H, br s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 173,7, 138,0, 137,2, 132,2, 118,3, 65,0, 54,6, 50,1, 48,9, 44,6, 43,9; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194; HRMS theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 216,1000, theo thực nghiệm: 216,1003.

Ví dụ 2

Quy trình điều chế (1S,2S,3R,4R)-allyl 3-((R)-2,4-đihydroxy-3,3-đimethylbutanamido)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat và (1R,2R,3S,4S)-allyl 3-((R)-2,4-đihydroxy-3,3-đimethylbutanamido)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat (hợp chất có công thức 3) (Fig.4)



(3)

Hỗn hợp chứa amin có công thức (2) (200mg, 1mmol) và D (-)-pantolacton (270mg, 2mmol) trong toluen (10mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ và quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký lớp mỏng. Sau khi lượng amin có công thức (2) mong muốn đã được sử dụng mà không làm tăng quá trình phản ứng, toluen

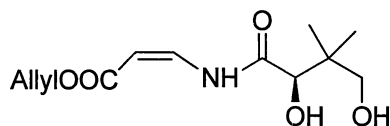
được loại bỏ trong điều kiện chân không. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng etyl axetat (20mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M (1 x 5mL), nước (1 x 10mL), nước muối (1 x 5mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel với dung môi rửa giải là hỗn hợp metanol: DCM (2:98) để thu được hợp chất gồm màu vàng có công thức 3 (198mg, 60%) dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể không thể phân tách. Tỷ lệ của các chất đồng phân lập thể có công thức 3 bằng khoảng 3:2 được xác định bằng phương pháp ^1H NMR và HPLC.

IR $\nu_{\text{cực đại}}$ (bản mỏng): 3386, 2977, 2877, 1721, 1648, 1521 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (hỗn hợp) δ 7,67 (1H, m), 6,20 (1H, m), 6,18 (1H, m), 5,86 (1H, ddt, $J=17,0, 10,3, 5,8$ Hz), 5,26 (1H, m), 5,20 (1H, m), 4,53 (2H, m), 4,13 (1H, m), 3,94 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 3,43 (2H, m), 2,96 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,62 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,54 (1H, m), 0,94 (3H, d, $J=14,0$ Hz), 0,86 (3H, d, $J=18,3$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): (hỗn hợp) δ 173,9 (2C trùng lặp), 172,8, 172,7, 138,3 (2C trùng lặp), 137,1, 137,0, 131,7, 131,6, 118,7, 118,6, 77,6, 77,3, 71,2, 70,9, 65,6, 65,5, 50,7 (2C), 48,5 (2C trùng lặp), 46,4, 46,3, 45,9, 45,8, 44,3 (2C trùng lặp), 39,2, 39,1, 21,0, 20,9, 20,2 (2C); LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 346; HRMS theo lý thuyết $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 346,1630, theo thực nghiệm 346,1613.

Ví dụ 3

Quy trình điều chế chất đồng phân cis CJ-15801: axit (R,Z)-(2,4-đihydroxy-3,3-đimetylbutanamido) acrylic (chất đồng phân cis CJ-15801 có công thức (5))

Quy trình I: (R,Z)-allyl 3-(2,4-đihydroxy-3,3-đimetylbutanamido) acrylat (chất đồng phân cis có công thức (4)) (Fig.4)



(4)

Hỗn hợp các chất đồng phân lập thể có công thức 3 (50mg, 0,2mmol) trong diphenyl ete (5mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 230°C bằng cách đặt hỗn hợp này vào khay dầu đã được gia nhiệt trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ phòng bằng 25°C , tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel và rửa giải

bằng hỗn hợp metanol: DCM (3:97) để thu được (30mg, 77%) chất đồng phân *cis* có công thức (4) dưới dạng chất rắn màu nâu.

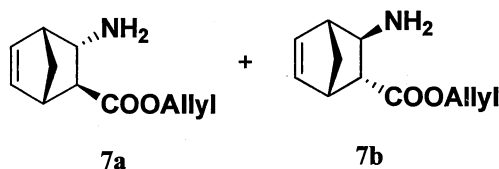
IR $\nu_{\max}$ (bản mỏng): 3408, 2962, 1695, 1634 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 11,25 (1H, br d, $J = 11,6$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 11,6, 8,8$ Hz), 5,93 (1H, ddt, $J = 17,2, 10,4, 5,6$ Hz), 5,32 (1H, ddd, $J = 17,2, 2,9, 1,3$ Hz), 5,24 (1H, trùng lặp dd, $J = 10,4, 1,3$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,63 (2H, m), 4,20 (1H, s), 3,58 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,53 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 1,03 (3H, s), 0,98 (3H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 168,2, 136,9, 131,9, 118,4, 97,5, 78,1, 71,4, 64,8, 39,3, 20,9, 20,2; LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 280, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +26,2$ ($c = 0,8$, CHCl_3). Phổ dữ liệu thu được là giống với phổ dữ liệu đã có.

Quy trình II - (Quy trình điều chế 1 bình): (R,Z)-allyl 3-(2,4-đihydroxy-3,3-dimethylbutanamido)acrylat (chất đồng phân *cis* có công thức (4)) (Fig.4)

Hỗn hợp chứa amin có công thức (2) (250mg, 1,3mmol) và D (-) - pantolacton (340mg, 2,6mmol) trong diphenyl ete (15mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trong 24 giờ và quá trình phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký lớp mỏng. Sau khi lượng pantolacton mong muốn đã được sử dụng mà không làm tăng quá trình phản ứng, tiếp tục tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này đến 220°C trong 20 phút. Sau khi phản ứng kết thúc (kiểm soát bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng bằng 27°C , tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel và rửa giải bằng hỗn hợp metanol : DCM (3 : 97) để thu được 202mg (61%) chất đồng phân *cis* có công thức (4) dưới dạng chất rắn màu nâu. Bước khử allyl hóa chất đồng phân *cis* có công thức (4) được thực hiện bằng cách gia nhiệt chất đồng phân này với sự có mặt của chất xúc tác paladi như $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ trong hỗn hợp dioxan-nước theo quy trình như được mô tả trong tài liệu: Nicolaou, .K.C; Mathison, C. J. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5992 để thu được chất đồng phân *cis* CJ-15801 có công thức (5).

Ví dụ 4

Quy trình điều chế (1S*,2S*,3S*, 4R*)-allyl 3-aminobixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat và (1S*, 2R*, 3R*, 4R*)-allyl 3-aminobixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat (chất đồng phân có công thức 7a và 7b) (Fig.5)



Bổ sung từ từ xyclopentadien (2,1mL, 25mmol) (được điều chế bằng cách phân cắt đixyclopentadien dime) vào dung dịch chứa β -nitro allyl acrylat (4,0g, 25mmol) trong benzen khan (40mL) ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng bằng 25°C trong 3 giờ. Benzen được loại bỏ trong điều kiện chân không để thu được để thu được hỗn hợp các chất đồng phân lập thể bán thành phẩm (khoảng 5,6g) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Kết quả phân tích ^1H NMR cho thấy tỷ lệ của các chất đồng phân lập thể *endo* nitro xyclo và chất đồng phân lập thể *exo* nitro xyclo trong hỗn hợp này bằng khoảng 5:1.

IR ν_{max} (bản mỏng): 3419, 2954, 1732, 1621, cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (chính) δ 6,48 (1H, dd, $J = 5,6, 3,2$ Hz), 6,08 (1H, dd, $J = 5,6, 2,7$ Hz), 5,93 (1H, ddt, $J = 17,0, 10,3, 5,8$ Hz), 5,41 (1H, m), 5,34 (1H, dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz), 5,28 (1H, dd, $J = 10,3, 1,2$ Hz), 4,65 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,61 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,07 (1H, m), 1,69 (1H, app d, $J = 9,4$ Hz), 1,62 (1H, ddd, $J = 9,4, 3,9, 1,8$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): (chính) δ 171,8, 139,2, 133,6, 131,5, 118,9, 87,60, 1, 48,9, 47,7, 47,3, 46,2; HRMS theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 224,0923, theo thực nghiệm 224,0924,

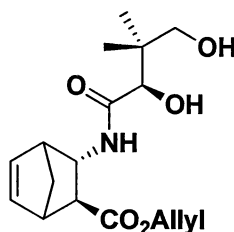
Hỗn hợp các chất đồng phân lập thể nêu trên (khoảng 5,6g, 25mmol) được nạp vào bình đáy tròn dung tích 250mL cùng với etanol (100mL) và dung dịch thu được được bổ sung HCl 10M (30mL) và kẽm (13,0g, 200mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và rửa bằng etanol. Dịch lọc được cô trong điều kiện chân không, pha loãng bằng nước (50mL), bazơ hóa bằng natribicarbonat đến độ pH = 8 và chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (2 x 50mL), nước muối (1 x 10mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện chân không để thu được hỗn hợp chứa chất đồng phân có công thức 7a và chất đồng phân có công thức 7b theo tỷ lệ bằng khoảng 5:1 (3,9g, 80%) dưới dạng chất gồm màu nâu nhạt.

IR ν_{max} (bản mỏng): 3438, 2974, 2878, 1729, 1646 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (chính) δ 6,39 (1H, dd, $J = 5,4, 3,0$ Hz), 6,20 (1H, dd, $J = 5,4, 2,7$ Hz), 5,93 (1H, ddt, $J = 17,0, 10,3, 5,8$ Hz), 5,30 (1H, dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz), 5,22 (1H, dd, $J = 10,3, 1,2$

Hz), 4,58 (2H, app d, $J = 5,8$ Hz), 3,69 (1H, app t, $J = 3,6$ Hz), 2,98 (1H, m), 2,83 (1H, m), 1,77 (1H, dd, $J = 3,6, 2,4$ Hz), 1,70 (1H, app d, $J = 8,8$ Hz), 1,48 (1H, dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz), 1,41 (2H, br s). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): (chính) δ 174,7, 138,8, 134,1, 132,2, 118,1, 65,2, 57,6, 55,1, 48,4, 47,3, 47,0; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194; HRMS theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 216,1000, theo thực nghiệm 216,0986,

Ví dụ 5

Quy trình điều chế (1S,2S,3S,4R)-allyl 3-((R)-2,4-đihydroxy-3,3-đimetylbutanamido)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat và (1R,2R,3R,4S)-allyl 3-((R)-2,4-đihydroxy-3,3-đimetylbutanamido)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat (hợp chất có công thức 8) (Fig.5)



(8)

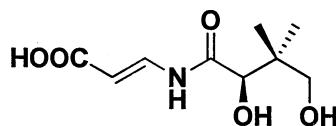
Hợp chất có công thức (8) được điều chế từ hỗn hợp chứa chất đồng phân có công thức 7a và chất đồng phân có công thức 7b (0,5g, 2,6mmol) và D-(-) pantolacton (0,67g, 5,2mmol) với hiệu suất bằng 61% dưới dạng hỗn hợp chứa 4 chất đồng phân lập thể theo quy trình tương tự như quy trình điều chế hợp chất có công thức 3. Kết quả phân tích HPLC cho thấy tỷ lệ của các chất đồng phân lập thể *endo* (8): chất đồng phân lập thể *exo* (8) bằng 96:4 (cột Chiralcel-OJ-H, 220nm, Ete dầu hỏa/*i*-PrOH 95:5, 1,0mL/phút, $\tau_{exo} = 7,4$ và 8,8 và $\tau_{endo} = 9,6$ và 11,3).

IR ν_{max} (bản mỏng): 3407, 2960, 2876, 1732, 1651 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (chính) δ 6,65 (1H, m), 6,41 (1H, m), 5,88 (1H, m), 5,28 (1H, m), 5,20 (1H, m), 4,68 (1H, m), 4,58 (2H, m), 3,92 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,42 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,03 (2H, m), 1,94 (1H, ddd, $J = 21,3, 3,9, 2,1$ Hz), 1,78 (1H, m), 1,50 (1H, m), 0,92 (3H, d, $J = 10,0$ Hz), 0,83 (3H, d, $J = 13,4$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): (chính) δ 173,7, 173,5, 173,1, 173,0, 139,6, 139,4, 134,1, 133,9, 131,9 (2C trùng lặp), 118,3, 118,2, 77,0 (2C trùng lặp), 71,0 (2C trùng lặp), 65,5, 65,4, 53,7, 53,4, 52,4, 52,6, 47,3, 47,0, 46,3, 46,2,

46,1, 45,8, 39,2 (2C trùng lặp), 21,1, 21,0, 20,0 (2C); LCMS $[M+Na]^+$: 346; IRMS theo lý thuyết $C_{17}H_{25}NNaO_5^+$ $[M+Na]^+$: 346,1630 theo thực nghiệm 346,1618 (3,46 ppm).

Ví dụ 6

Quy trình điều chế chất đồng phân *trans* CJ-15801 có công thức (6) (Fig.5)



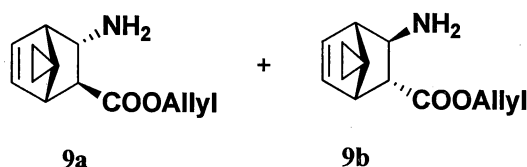
(6)

Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ vào hỗn hợp thô chứa hợp chất có công thức 8 và hợp chất có công thức (10) (8:2) (20mg) trong đioxan/nước (4:1) (0,2 đương lượng) và khuấy trong 14 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc (kiểm soát bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được làm khô (Na_2SO_4), tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế và rửa giải bằng hỗn hợp metanol:DCM (1:9) để thu được khoảng 1mg chất đồng phân *trans* CJ-15801 có công thức (6) dưới dạng chất rắn màu nâu.

1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 7,78 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 5,71 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,98 (1H, s), 3,49 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 0,94 (3H, s), 0,93 (3H, s). Phổ dữ liệu 1H NMR thu được là giống với phổ dữ liệu đã có.

Ví dụ 7

Quy trình điều chế (1S*,4S*,5S*,6S*)-allyl5-aminospiro[bicyclo[2.2.1]hept[2]ene-7,1'-xyclopropan]-6-carboxylat (chất đồng phân lập thể có công thức 9a) và (1S*,4S*,5R*,6R*)-allyl5-aminospiro[bicyclo[2.2.1]hept[2]ene-7,1'-xyclopropan]-6-carboxylat (chất đồng phân lập thể có công thức 9b) (Fig.6)



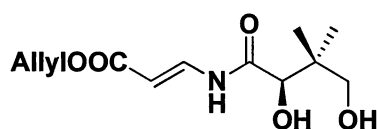
Hợp chất cộng hợp nitro nêu trên được điều chế từ allyl β -nitro acrylat (1,0g, 6,3mmol) và spiro[2.4]hepta-4,6-đien (0,6mL, 6,3mmol) dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể có công thức 9a và 9b không thể phân tách theo quy trình tương tự như quy trình điều chế các chất đồng phân có công thức 7. Kết quả phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của các chất đồng phân lập thể 9a : chất đồng phân lập thể 9b bằng 5:1.

IR $\nu_{\max}$ (bản mỏng): 30,74,3022,1733,1647 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (chính) δ 6,51 (1H, m), 6,10 (1H, m), 5,87 (1H, m), 5,57 (1H, app t, $J = 3,7$ Hz), 5,30 (1H, dd, $J = 17,3, 1,2$ Hz), 5,22 (1H, app d, $J = 10,2$ Hz), 4,58 (2H, br d, $J = 5,7$ Hz), 3,19 (1H, br d, $J = 3,3$ Hz), 2,99 (1H, m), 2,79 (1H, m), 0,50 (2H, m), 0,43 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): (chính) δ 170,5, 139,1, 133,2, 131,5, 118,8, 87,2, 65,8, 52,6, 51,1, 50,6, 43,3, 8,1, 4,5; HRMS theo lý thuyết $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 272,0899, theo thực nghiệm 272,0890,

Hợp chất cộng hợp thu được (1,3 g) được khử thành amin có công thức 9a và amin có công thức 9b tương ứng (1,1g) dưới dạng chất lỏng màu nâu với hiệu suất bằng 80% theo quy trình tương tự như quy trình điều chế hợp chất có công thức 7, IR $\nu_{\max}$ (bản mỏng): 3684, 3584, 3020, 1722, 1524 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): (chính) δ 6,47 (1H, m), 6,27 (1H, dd, 5,7, 2,7 Hz), 5,89 (1H, m), 5,29 (1H, dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz), 5,21 (1H, app d, $J = 10,0$ Hz), 4,58 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,94 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,26 (1H, m), 1,97 (1H, d, 3,9 Hz), 1,81 (2H, br s), 0,47 (1H, m), 0,39 (2H, m), 0,32 (1H, m); ^{13}C MR (125 MHz, CDCl_3): (chính) 6 173,3, 138,6, 133,8, 132,2, 118,2, 65,1, 57,0, 55,5, 54,0, 51,0,, 43,8, 8,2, 4!3; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220; HRMS theo lý thuyết $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 242,1156, theo thực nghiệm 242,1177.

Ví dụ 8

Quy trình điều chế (R,E)-allyl 3-(2,4-đihydroxy-3,3-đimetylbutanamido)acrylat (hợp chất có công thức (10) (Fig.6)



(10)

Hợp chất có công thức (10) được điều chế theo quy trình tương tự quy trình điều chế chất đồng phân *cis* có công thức (4) (quy trình một bước) bằng cách sử dụng amin có công thức 9a và amin có công thức 9b (100mg, 0,4mmol) và D (-) - pantolacton (118mg, 0,8mmol) với hiệu suất bằng 52% (55mg).

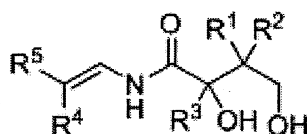
IR $\nu_{\max}$ (bản mỏng): 3344, 2964, 2931, 2877, 1687, 1633 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 3,31): δ 7,98 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 5,98 (1H, ddt, $J = 17,3, 10,5, 5,5$ Hz), 5,78 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 5,34 (1H, dd, $J = 17,3, 1,5$ Hz), 5,24 (1H, dd, $J = 10,5, 1,2$ Hz),

4,65 (2H, app dt, $J = 6,7, 5,5$ Hz), 4,05 (1H, s), 3,50 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,39 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 0,96 (3H, s), 0,95 (3H, s); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 171,3, 167,1, 136,8, 132,2, 118,1, 102,3, 77,9, 71,51, 64,9, 39,3, 20,9, 20,1; LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 280, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +73,2^\circ$ ($c = 0,75$, CH_3CN); Lit.^{5c} $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +80,0^\circ$ ($c = 0,12$, CH_3CN). Phổ dữ liệu thu được là giống với phổ dữ liệu đã có.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế nhanh chóng và hiệu quả hợp chất kháng khuẩn và kháng ký sinh trùng sốt rét CJ-15801 và *cis* CJ-15801 bằng cách giảm số lượng bước điều chế, do đó quy trình theo sáng chế có hiệu quả kinh tế và thân thiện hơn với môi trường.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất axit aminoacrylic có công thức (I):



(I)

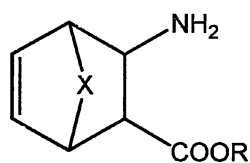
trong đó R^1 , R^2 và R^3 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; $-C_1-C_{15}$ alkyl; $-C_1-C_{15}$ alkenyl; $-C_1-C_{15}$ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm thơm liên hợp; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin; hoặc R^1 và R^2 có thể cùng nhau tạo thành hợp chất mạch vòng, tùy ý chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử, hợp chất mạch vòng này tùy ý có thể chứa nhóm carbonyl; hoặc

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; nitro, alkoxy, xyano, hydroxyl; hoặc amit hoặc amin;

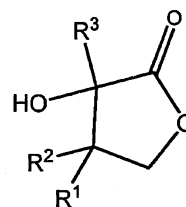
R^4 và R^5 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; $-C_1-C_{15}$ alkyl; $-C_1-C_{15}$ alkenyl; $-C_1-C_{15}$ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm thơm liên hợp; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các nhóm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit, hoặc amin; hoặc COOR; hoặc R^4 và R^5 có thể cùng nhau tạo thành hợp chất mạch vòng, tùy ý chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử; hợp chất mạch vòng này tùy ý có thể chứa nhóm carbonyl; và

R được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro; $-C_1-C_{15}$ alkyl; $-C_1-C_{15}$ alkenyl; $-C_1-C_{15}$ alkynyl; phenyl; aralkyl; nhóm này có thể được thế tùy ý bằng các phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen; nitro; alkoxy; xyano; hydroxy; amit hoặc amin; và quy trình này bao gồm các bước:

i. gia nhiệt hỗn hợp chứa amin có công thức (A) và D-(-)-pantolacton có công thức (B) theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 1:2 trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 16 giờ đến 24 giờ, sau đó tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200°C đến 230°C trong thời gian từ 15 phút đến 25 phút để thu được hỗn hợp phản ứng thô;



A



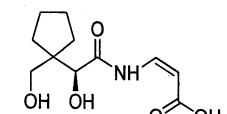
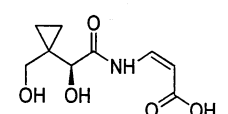
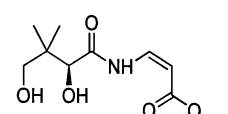
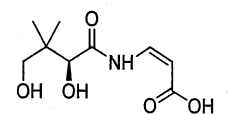
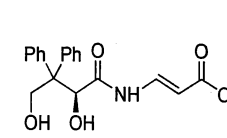
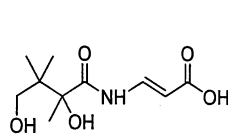
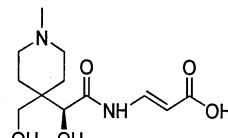
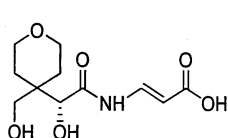
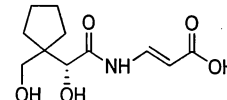
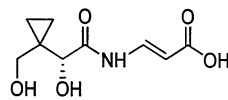
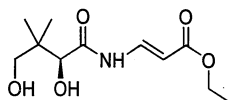
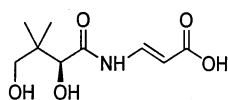
B

trong đó, X được chọn độc lập từ nhóm bao gồm CH_2 , O, NR' , alkylidín hoặc xyclopropyl;

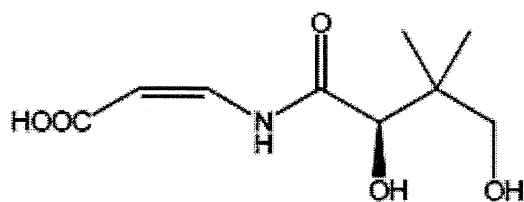
ii. làm nguội hỗn hợp phản ứng thô thu được ở bước (i) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C , sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất có công thức (I).

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm xyclohexan, benzen, toluen, xylen, diphenylete; anisol hoặc đioxan.

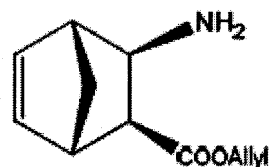
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:



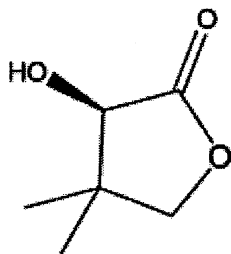
4. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (5)



, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

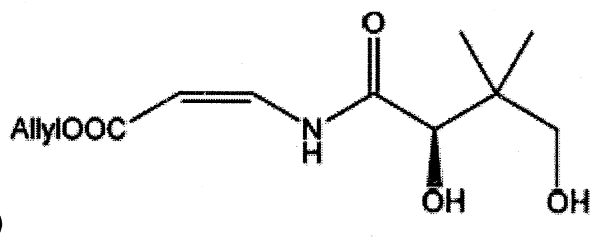


i. gia nhiệt hỗn hợp chứa amin có công thức (2) và D-(-)-



pantolacton có công thức theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1,5 đến 1:2 trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 16 giờ đến 24 giờ, sau đó tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200°C đến 230°C trong thời gian từ 15 đến 25 phút để thu được hỗn hợp phản ứng thô;

ii. làm nguội hỗn hợp phản ứng thô thu được ở bước (i) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 30°C , sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu



được chất đồng phân *cis* có công thức (4)

iii. khử allyl hóa chất đồng phân *cis* có công thức (4) thu được ở bước (ii) với sự có mặt của chất xúc tác paladi trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước hoặc hỗn hợp của nước với các dung môi đồng tan với nước, ete, dioxan, hoặc keton, để thu được chất đồng phân *cis* CJ-15801.

5. Quy trình theo theo điểm 4, trong đó chất xúc tác được sử dụng trong bước (iii) được chọn từ nhóm bao gồm $\text{PdCl}_2/\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ hoặc $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tốt hơn nếu chất xúc tác là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

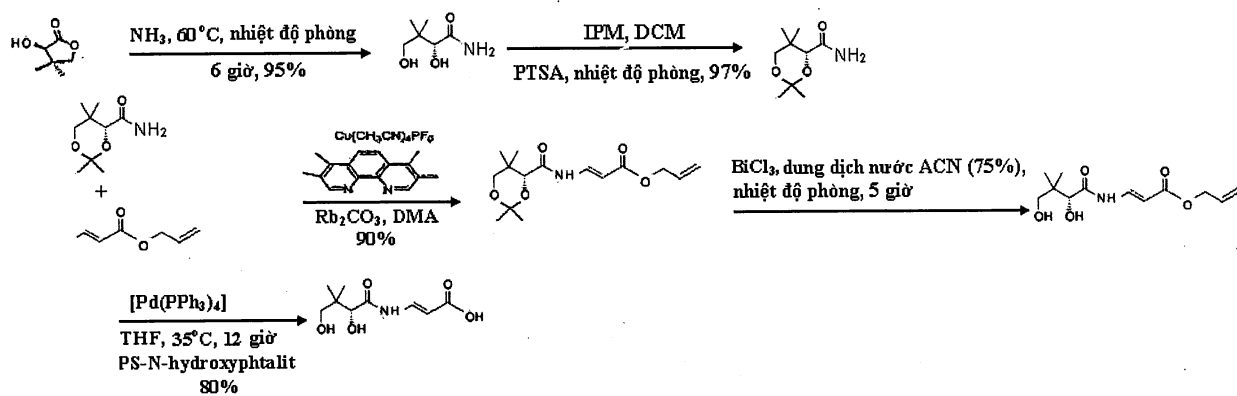


Fig.1

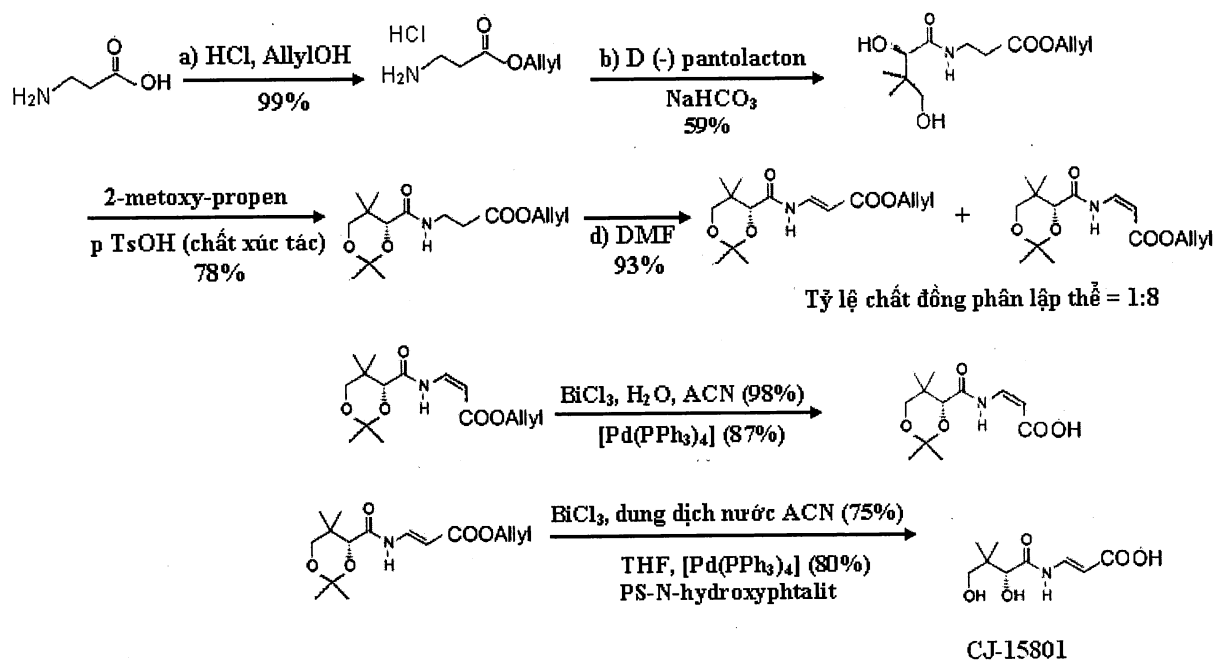


Fig.2

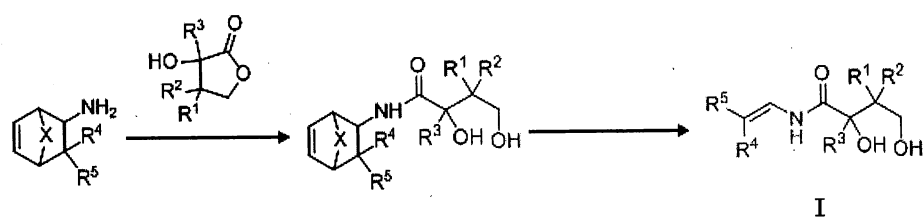


Fig.3

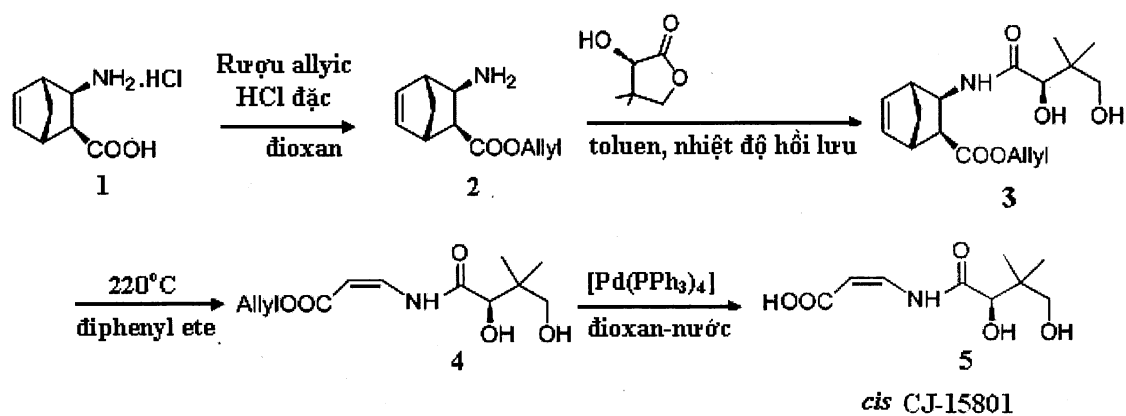


Fig.4

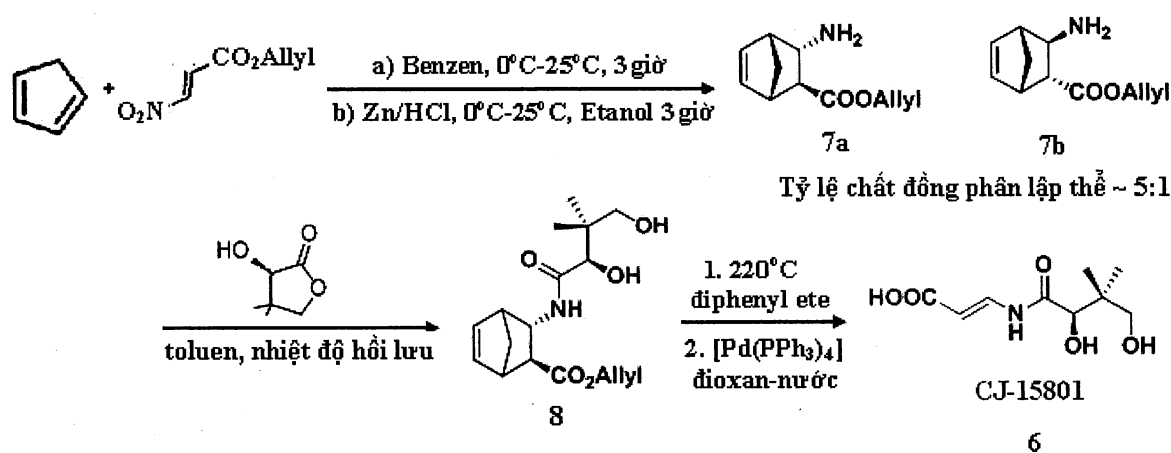
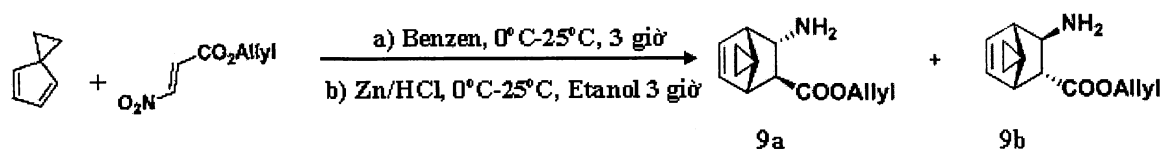


Fig.5



Tỷ lệ chất đồng phân lập thể bằng khoảng 5:1

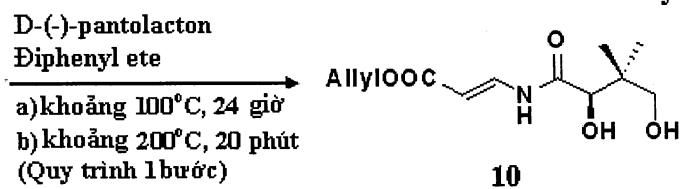


Fig.6