



(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)



1-0026667

(51)⁷

C07J 63/00; A61K 31/58; C07C 309/65; (13) **B**
C07F 5/02; A61K 31/56; A61P 31/18

(21) 1-2016-04349

(22) 09/04/2015

(86) PCT/US2015/025029 09/04/2015

(87) WO 2015/157483 A1 15/10/2015

(30) 61/978,306 11/04/2014 US

(45) 25/12/2020 393

(43) 27/03/2017 348A

(73) VIIV HEALTHCARE UK (NO.4) LIMITED (GB)

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

(72) SIT, Sing-Yuen (US); CHEN, Yan (US); CHEN, Jie (CN); SWIDORSKI, Jacob

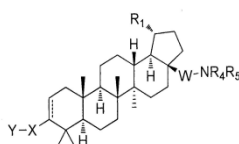
(US); VENABLES, Brian Lee (US); SIN, Ny (US); MEANWELL, Nicholas A.

(US); REGUEIRO-REN, Alicia (ES); HARTZ, Richard A. (US); XU, Li (US); LIU, Zheng (US).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT TRITERPENOIT CÓ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ SỰ TRƯỞNG THÀNH CỦA VIRUT GÂY SUY GIẢM MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI (HIV) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính dược và sinh học, và dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến triterpenoit mà có hoạt tính kháng virus hữu ích làm chất ức chế sinh trưởng của virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), hợp chất này có công thức I:



công thức I

với X được chọn từ C₄₋₈ xycloalkyl, C₄₋₈ xycloalkenyl, C₄₋₉ spiroxycloalkyl, C₄₋₉ spiroxycloalkenyl, C₄₋₈ oxaxycloalkyl, C₄₋₈ dioxaxycloalkyl, C₆₋₈ oxaxycloalkenyl, C₆₋₈ dioxaxycloalkenyl, C₆ xyclodialkenyl, C₆ oxaxyclodialkenyl, C₆₋₉ oxaspiroxycloalkyl và vòng C₆₋₉ oxaspiroxycloalkenyl, sao cho X được thế bằng A, trong đó A là -C₁₋₆ alkyl-halo. Hợp chất này là hữu ích để điều trị HIV và AIDS.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu ích kháng HIV và, cụ thể hơn, hợp chất triterpenoit là dẫn xuất từ axit betulinic và hợp chất có cấu trúc liên quan khác mà hữu ích làm chất ức chế sinh trưởng HIV, được phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiễm HIV-1 (virus gây suy giảm miễn dịch ở người – 1) vẫn đang là vấn đề y tế lớn, với ước tính khoảng 45 đến 50 triệu người bị nhiễm trên toàn thế giới vào cuối năm 2010. Số ca nhiễm HIV và AIDS (hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải) tăng lên nhanh chóng. Năm 2005, có khoảng 5 triệu ca nhiễm mới được báo cáo và 3,1 triệu người chết vì AIDS. Hiện nay, các thuốc sẵn có để điều trị HIV gồm có chất ức chế sao chép ngược (RT) nucleosit hoặc hỗn hợp thuốc viên đơn đã được phê duyệt: zidovudin (hoặc AZT hoặc RETROVIR[®]), didanosin (hoặc VIDEX[®]), stavudin (hoặc ZERIT[®]), lamivudin (hoặc 3TC hoặc EPIVIR[®]), zalcitabin (hoặc DDC hoặc HIVID[®]), abacavir succinat (hoặc ZIAGEN[®]), muối Tenofovir disoproxil fumarat (hoặc VIREAD[®]), emtricitabin (hoặc FTC- EMTRIVA[®]), COMBIVIR[®] (chứa -3TC thêm AZT), TRIZIVIR[®] (chứa abacavir, lamivudin, và zidovudin), EPZICOM[®] (chứa abacavir và lamivudin), TRUVADA[®] (chứa VIREAD[®] và EMTRIVA[®]); chất ức chế sao chép ngược không nucleosit: nevirapin (hoặc VIRAMUNE[®]), delavirdin (hoặc RESCRIPTOR[®]) và efavirenz (hoặc SUSTIVA[®]), ATRIPLA[®] (TRUVADA[®] + SUSTIVA[®]), và etravirin, và chất ức chế peptidomimetic proteaza hoặc chế phẩm đã được phê duyệt: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA[®] (lopinavir và Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ[®]) và tipranavir (APTIVUS[®]) và cobicistat, và chất ức chế integraza như raltegravir (ISENRESS[®]), và chất ức chế xâm nhập như enfuvirtid (T-20) (FUZEON[®]) và maraviroc (SELZENTRY[®]).

Mỗi loại trong số các thuốc này chỉ có thể kiểm chế sự sao chép virus một cách tạm thời nếu sử dụng riêng lẻ. Tuy nhiên, khi sử dụng kết hợp, các thuốc này có tác

động mạnh đến sự tiến triển bệnh và virus huyết. Thực tế, sự giảm đáng kể tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân AIDS được ghi nhận gần đây như là kết quả của việc áp dụng rộng rãi các liệu pháp kết hợp. Tuy nhiên, bất chấp kết quả ấn tượng này, 30 đến 50% bệnh nhân có thể cuối cùng vẫn thất bại khi điều trị thuốc kết hợp. Thuốc không đủ hiệu nghiệm, không tuân thủ, quá trình thâm nhập mô bị hạn chế, và sự hạn chế thuốc nhất định trong loại tế bào nhất định (ví dụ hầu hết chất tương tự nucleosit không thể được phosphoryl hóa trong tế bào không hoạt động) có thể giải thích cho sự ức chế không đầy đủ của virus nhạy cảm. Ngoài ra, tốc độ sao chép cao và sự quay vòng nhanh của HIV-1 cùng với sự kết hợp thường xuyên của đột biến dẫn đến sự xuất hiện của biến thể kháng thuốc và việc điều trị bị thất bại khi nồng độ thuốc dưới điểm tối ưu có mặt. Do đó, chất kháng HIV mới bộc lộ dạng đề kháng riêng biệt, và dược động học có lợi cũng như các thông số an toàn là cần thiết để đưa ra nhiều phương án điều trị hơn. Chất ức chế xâm nhập HIV được cải thiện và chất đối kháng đồng thụ thể xâm nhập HIV là hai ví dụ về loại chất kháng HIV mới được một số nhà nghiên cứu tiếp tục nghiên cứu.

Chất ức chế gắn kết HIV là lớp con nưa của hợp chất kháng virus mà gắn vào glycoprotein gp120 trên bề mặt HIV, và can thiệp với sự tương tác giữa bề mặt protein gp120 và thụ thể tế bào chủ CD4. Vì vậy, chúng ngăn cản HIV gắn vào tế bào CD4 T ở người, và ngăn chặn sự sao chép HIV trong giai đoạn đầu của vòng đời HIV. Đặc tính của chất ức chế gắn kết HIV được cải thiện với nỗ lực nhằm thu được hợp chất được tối đa hóa tính hữu dụng và hiệu quả làm chất kháng virus. Cụ thể, đơn sáng chế Mỹ số US 7,354,924 và US 7,745,625 mô tả chất ức chế gắn kết HIV.

Nhóm hợp chất điều trị HIV mới xuất hiện khác được gọi là chất ức chế sinh trưởng HIV. Sinh trưởng là bước cuối cùng trong số 10 bước hoặc hơn 10 bước trong quá trình sao chép HIV hoặc vòng đời của HIV, trong đó HIV trở nên truyền nhiễm như là kết quả của một vài giai đoạn chia tách qua trung gian proteaza HIV trong protein gag mà cuối cùng dẫn đến sự giải phóng protein capsid (CA). Chất ức chế sinh trưởng ngăn capsid HIV tập trung và sinh trưởng, hình thành lớp vỏ bảo vệ bên ngoài, hoặc nổi lên từ tế bào của người. Thay vào đó, tạo ra virus không lây nhiễm, ngăn chu kỳ truyền nhiễm HIV tiếp theo.

Một số dẫn xuất của axit betulonic hiện nay đã được chứng minh là bộc lộ hoạt tính kháng HIV mạnh như chất ức chế sinh trưởng của HIV. Ví dụ, tài liệu US

7,365,221 bộc lộ chất dẫn xuất dihydrobetulin và botulin được monoaxyl hóa, và việc sử dụng chúng làm chất kháng HIV. Như đã nêu trong tài liệu tham khảo '221, sự este hóa của axit betulinic (1) với một số nhóm axyl được thể, như 3',3'-dimethylglutaryl và nhóm 3',3'-dimethylsuccinyl tạo ra chất dẫn xuất có hoạt tính được tăng cường (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Axit betulinic được axyl hóa và chất dẫn xuất axit dihydrobetulinic mà là chất kháng HIV mạnh còn được mô tả trong Patent Mỹ số 5,679,828. Sự este hóa hydroxyl trong carbon 3 của betulin với axit succinic cũng tạo ra hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính HIV-1 (Pokrovskii, A. G., et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, tập 9, số 3, các trang 485-491 (2001) (Tóm tắt tiếng Anh).

Các tài liệu tham khảo khác về việc sử dụng hợp chất dẫn xuất từ axit betulinic trong điều trị nhiễm HIV gồm có đơn sáng chế Mỹ số 2005/0239748 và US 2008/0207573, cũng như công bố đơn sáng chế số WO2006/053255, WO2009/100532 và WO2011/007230.

Một hợp chất sinh trưởng HIV đang được phát triển được xác định là Bevirimat hoặc hoặc PA-457, có công thức hóa học là $C_{36}H_{56}O_6$ và tên IUPAC là axit 3 β -(3-carboxy-3-metyl-butanoyloxy) lup-20(29)-en-28-oic.

Sáng chế cũng tham khảo từ Bristol-Myers Squibb với tiêu đề "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,706 nộp ngày 2 tháng 6 năm 2011 (đã được cấp patent US 8,754,068) và "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,722, nộp ngày 2 tháng 6 năm 2011 (đã được cấp patent US 8,802,661). Sáng chế cũng tham khảo từ đơn có tiêu đề "C-28 AMINS OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/359,680, nộp ngày 27 tháng 1 năm 2012 (đã được cấp patent US 8,748,415). Ngoài ra, sáng chế cũng tham khảo từ đơn có tiêu đề "C-17 và C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/359,727 nộp ngày 27 tháng 1 năm 2012 (đã được cấp patent US 8,846,647). Sáng chế còn tham khảo từ đơn "C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY

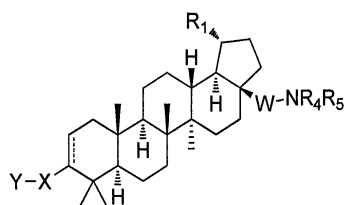
ACTIVITY” nộp USSN 13/760,726 ngày 6 tháng 2 năm 2013 (đã được cấp patent US 8,906,889 và đơn liên quan WO-A-2013/123019).

Hiện nay, trong lĩnh vực này có nhu cầu đối với hợp chất mà hữu ích làm chất ức chế sinh trưởng HIV, cũng như được phẩm chứa hợp chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất như được mô tả dưới đây và trong yêu cầu bảo hộ, bao gồm muối được dụng của nó, được phẩm chứa hợp chất này, và hợp chất này được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân bị mắc hoặc dễ bị mắc virus như HIV. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I sau đây làm chất kháng virus hữu ích, đặc biệt là chất ức chế HIV. Do đó, hữu ích để điều trị HIV và AIDS.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, bao gồm muối được dụng của nó:



Công thức I ;

trong đó R_1 là isopropenyl hoặc isopropyl;

X được chọn từ nhóm bao gồm vòng C_{4-8} xycloalkyl, C_{4-8} xycloalkenyl, C_{4-9} spiroxycloalkyl, C_{4-9} spiroxycloalkenyl, C_{4-8} oxaxycloalkyl, C_{4-8} dioxaxycloalkyl, C_{6-8} oxaxycloalkenyl, C_{6-8} dioxaxycloalkenyl, C_6 xyclodialkenyl, C_6 oxaxyclodialkenyl, C_{6-9} oxaspiroxycloalkyl và C_{6-9} oxaspiroxycloalkenyl,

trong đó X được thế bằng A, và trong đó A là $-C_{1-6}$ alkyl-halo;

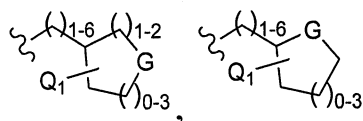
Y được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{COOR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$, $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl- COOR_2 , $-\text{C}_{2-6}$ alkenyl- COOR_2 , $-\text{C}_{2-6}$ alkynyl- COOR_2 , $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- COOR_2 , C_{1-6} alkyl được thế -alkyl, $-\text{CF}_2\text{COOR}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_2$, tetrazol, và $-\text{CONHOH}$, trong đó $n = 1-6$;

R_2 là $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế alkyl hoặc $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế aryl;

W vắng mặt, hoặc là $-\text{CH}_2$ hoặc $-\text{CO}$;

R_3 là $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl hoặc $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế alkyl;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl-C₃₋₆ xycloalkyl, -C₁₋₆-C₁₋₆ alkyl được thế, -C₁₋₆ alkyl-Q₁, -C₁₋₆ alkyl-C₃₋₆ xycloalkyl-Q₁, aryl, heteroaryl, heteroaryl được thế, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, và



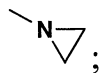
trong đó G được chọn từ nhóm bao gồm -O-, -SO₂- và -NR₁₂;

trong đó Q₁ được chọn từ nhóm bao gồm -C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ fluoroalkyl, heteroaryl, heteroaryl được thế, halogen, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ và -SO₂R₇;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₆ xycloalkyl, -C₁₋₆ alkyl alkyl được thế, -C₁₋₆ alkyl-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ và -SO₂NR₂R₂; với điều kiện là R_4 hoặc R_5 không phải là -COR₆ nếu W là -CO;

với điều kiện nữa là chỉ một nhóm trong số R_4 hoặc R_5 có thể được chọn từ nhóm bao gồm -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ và -SO₂NR₂R₂;

hoặc khi W vắng mặt hoặc là -CH₂, thì R_4 và R_5 có thể hợp cùng với N liên kề tạo thành:



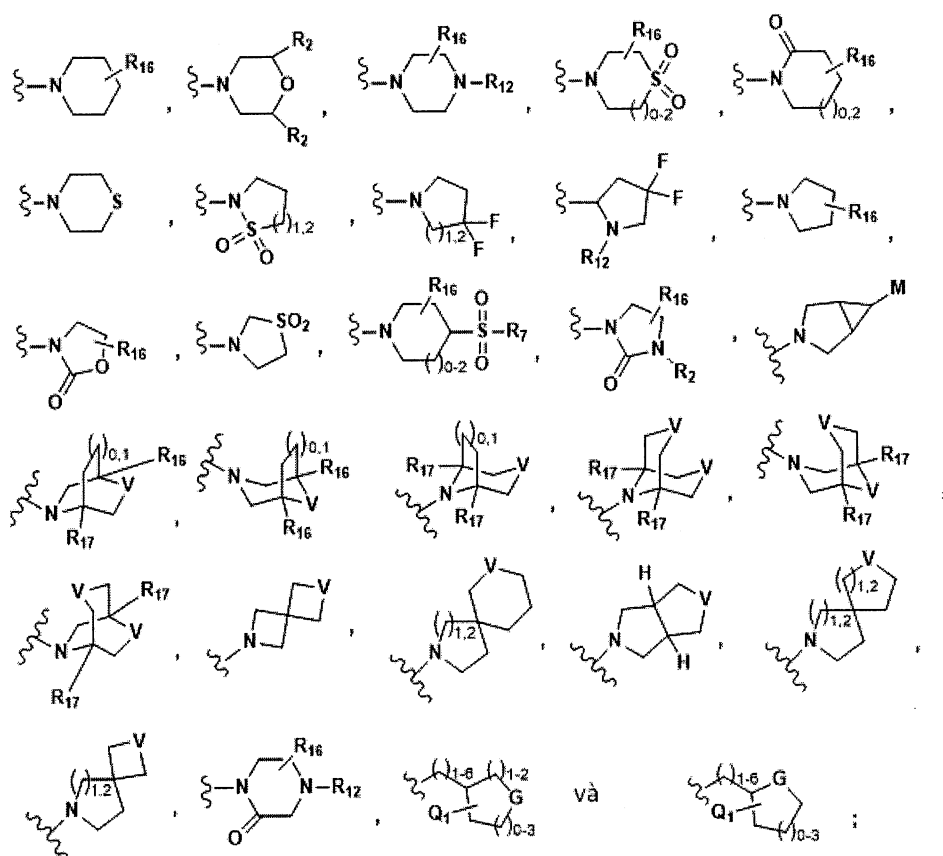
R_6 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl-alkyl được thế, -C₃₋₆ xycloalkyl, -C₃₋₆ xycloalkyl được thế -Q₂, -C₁₋₆ alkyl-Q₂, -C₁₋₆ alkyl-alkyl được thế -Q₂, -C₃₋₆ xycloalkyl-Q₂, aryl-Q₂, -NR₁₃R₁₄, và -OR₁₅;

trong đó Q₂ được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroaryl được thế, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, và -CONHSO₂NR₂R₂;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl được thế, -C₃₋₆ xycloalkyl, -CF₃, aryl, và heteroaryl;

R_8 và R_9 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -H, -C₁₋₆ alkyl, -C₁₋₆ alkyl được thế, aryl, heteroaryl, aryl được thế, heteroaryl được thế, -C₁₋₆ alkyl-Q₂, và -COOR₃,

hoặc R_8 và R_9 cùng với N liên kề tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



M được chọn từ nhóm bao gồm $-R_{15}$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, $-OH$ và $-NR_2R_{12}$;

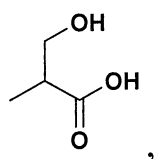
V được chọn từ nhóm bao gồm $-CR_{10}R_{11}$ -, $-SO_2$ -, $-O$ - và $-NR_{12}$ -;

với điều kiện là chỉ một nhóm R_8 hoặc R_9 có thể là $-COOR_3$;

R_{10} và R_{11} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-H$, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{1-6}$ alkyl được thế và $-C_{3-6}$ xycloalkyl;

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, $-C_{1-6}$ alkyl, $-alkyl$ C_{1-6} alkyl được thế, $-CONR_2R_2$, $-SO_2R_3$, $-SO_2NR_2R_2$;

R_{13} và R_{14} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-H$, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl được thế, $-C_{1-6}$ alkyl- Q_3 , $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} xycloalkyl- Q_3 , C_{1-6} alkyl được thế - Q_3 và



Q_3 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl, heteroaryl được thế, $-NR_2R_{12}$, $-CONR_2R_2$, $-COOR_2$, $-OR_2$, và $-SO_2R_3$;

R_{15} được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl được thế, $-C_{1-6}$ alkyl- Q_3 , $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} xycloalkyl- Q_3 và $-C_{1-6}$ alkyl được thế - Q_3 ;

R_{16} được chọn từ nhóm bao gồm -H, $-C_{1-6}$ alkyl, $-NR_2R_2$, và $-COOR_2$;

với điều kiện là nếu V là $-NR_{12}-$; R_{16} không thể là $-NR_2R_2$; và R_{17} được chọn từ nhóm bao gồm -H, $-C_{1-6}$ alkyl, $-COOR_3$, và aryl.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế (như thể hiện trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ) được đề xuất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho động vật có vú bị nhiễm virus, trong đó đặc biệt là virus là HIV, bao gồm cho động vật có vú đó sử dụng lượng hữu hiệu kháng virus của hợp chất mà được chọn từ nhóm hợp chất như thể hiện trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng. Hợp chất theo sáng chế như thể hiện trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ có thể được tùy ý sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu kháng virus chất điều trị AIDS khác mà được chọn từ nhóm bao gồm có: (a) chất kháng virus AIDS; (b) chất chống nhiễm trùng; (c) thuốc điều hòa miễn dịch; và (d) chất ức chế xâm nhập AIDS khác.

Theo một phương án khác, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế như thể hiện trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược, và/hoặc chất pha loãng được dùng; và tùy ý kết hợp với chất điều trị AIDS khác được chọn từ nhóm bao gồm có: (a) chất kháng virus AIDS; (b) chất chống nhiễm trùng; (c) thuốc điều hòa miễn dịch; và (d) chất ức chế xâm nhập HIV khác.

Theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả một hoặc nhiều phương pháp điều chế hợp chất như thể hiện trong phần mô tả sau đây.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất có công thức I trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Vì hợp chất theo sáng chế có thể có các tâm không đối xứng và do đó xuất hiện ở dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang, sáng chế bao gồm các dạng đồng phân không đối quang riêng lẻ của hợp chất có công thức I, ngoài hỗn hợp của nó.

Định nghĩa

Trừ khi được quy định riêng ở các phần khác trong sáng chế, một hoặc nhiều thuật ngữ sau đây có thể được sử dụng trong bản mô tả này, và có thể có ý nghĩa sau đây:

“H” là hydro, bao gồm đồng vị của nó, như deuteri.

Thuật ngữ " C_{1-6} alkyl" được sử dụng trong bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ (trừ khi được quy định cụ thể khác) có nghĩa là nhóm alkyl mạch nhánh hoặc thẳng như methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, amyl, hexyl và nhóm tương tự.

" C_1-C_4 fluoroalkyl" là $F-C_1-C_4$ alkyl được thế trong đó ít nhất một nguyên tử H được thế bằng nguyên tử F, và mỗi nguyên tử H có thể được thế độc lập bằng nguyên tử F;

"Halogen" hoặc "halo" là clo, brom, iot hoặc flo.

Nhóm "aryl" hoặc "Ar" dùng để chỉ tất cả vòng đơn carbon hoặc nhóm vòng đa vòng ngưng tụ (tức là, vòng mà chia sẻ các cặp nguyên tử cacbon liền kề) có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Các ví dụ về nhóm aryl là, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphthalenyl và anthracenyl. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalicycloxy, thiohydroxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalicycloxy, xyano, halogen, nitro, carbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometyl, ureido, amino và $-NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, carbonyl, C-carboxy, sulfonyl, trihalometyl, và, kết hợp, vòng heteroalicyclic có 5 hoặc 6 cạnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm "heteroaryl" là nhóm vòng đơn hoặc nhóm ngưng tụ (tức là, vòng mà chia sẻ cặp nguyên tử liền kề) có trong (các) vòng một hoặc nhiều nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh và ngoài ra có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Trừ khi được quy định khác, nhóm heteroaryl có thể được gắn vào một trong hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ trong nhóm heteroaryl. Lưu ý rằng thuật ngữ heteroaryl bao gồm N-oxit của heteroaryl gốc nếu N-oxit đó được biết đến trong lĩnh vực này là có tính khả thi về mặt hóa học. Các ví dụ về nhóm heteroaryl là, nhưng không chỉ giới hạn ở, furyl, thienyl, benzothienyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyranlyl, tetrahydropyranlyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, purinyl, carbazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, diazinyl, pyrazin, triazinyl, tetrazinyl,

và tetrazolyl. Nếu được thể, (các) nhóm thể tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thioalkoxy, thiohydroxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halogen, nitro, carbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometyl, ureido, amino, và $-NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y là như được định nghĩa ở trên.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các nhóm “heteroalixyclic” là nhóm vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ có trong (các) vòng một hoặc nhiều các nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các vòng được chọn từ những vòng mà tạo ra sự sắp xếp ổn định các liên kết và không có dụng ý bao gồm các hệ thống mà sẽ không tồn tại. Các vòng cũng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi. Tuy nhiên, các vòng không có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Ví dụ về vòng heteroalixyclic là, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidiny, piperidyl, piperazinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, 3-pyrrolidin-1-yl, morpholinyl, thiomorpholinyl và oxit S của nó và tetrahydropyranyl. Nếu được thể, (các) nhóm thể tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halogen, nitro, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonyl, silyl, guanyl, guanidino, ureido, phosphonyl, amino và $-NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y là như được định nghĩa ở trên.

Nhóm “alkyl” là hydrocarbon béo no gồm có nhóm mạch thẳng và mạch nhánh. Tốt hơn là nhóm alkyl có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (bất cứ khi nào khoảng số học; ví dụ, “1 đến 20”, được nêu trong sáng chế, nó có nghĩa là nhóm, trong trường hợp này là nhóm alkyl có thể chứa 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v. đến 20 nguyên tử cacbon). Tốt hơn nữa là alkyl kích cỡ trung bình có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Tốt nhất là alkyl thấp có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có thể được thể hoặc không được thể. Nếu được thể, (các) nhóm thể tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn riêng rẽ từ trihaloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy,

thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halo, nitro, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonyl, và kết hợp, vòng heteroalixyclic có năm hoặc sáu cạnh.

Nhóm “xycloalkyl” là vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ (tức là, vòng mà có cùng cặp nguyên tử carbon liên kề) đều là cacbon trong đó một hoặc nhiều vòng không có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl là, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexen, xycloheptan, xyclohepten và adamantan. Nhóm xycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Nếu được thế, (các) nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn riêng rẽ từ alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halo, nitro, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonyl, silyl, amidino, guanidino, ureido, phosphonyl, amino và $-NR^xR^y$ với R^x và R^y như được định nghĩa ở trên.

Nhóm “alkenyl” là nhóm alkyl, như được định nghĩa trong sáng chế, có ít nhất 2 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon - cacbon.

Nhóm “alkynyl” là nhóm alkyl, như được định nghĩa trong sáng chế, có ít nhất 2 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon – cacbon.

Nhóm “hydroxy” là nhóm -OH

Nhóm “alkoxy” là cả hai nhóm -O-alkyl và nhóm -O-xycloalkyl như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “aryloxy” là cả hai nhóm -O-aryl và nhóm -O-heteroaryl, như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “heteroaryloxy” là nhóm heteroaryl-O- có heteroaryl như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “heteroalixycloxy” là nhóm heteroalixyclic-O- có heteroalixyclic như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “thiohydroxy” là nhóm -SH.

Nhóm “thioalkoxy” là cả hai nhóm S-alkyl và nhóm –S-xycloalkyl, như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “thioaryloxy” là cả hai nhóm –S-aryl và nhóm –S-heteroaryl, như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “thioheteroaryloxy” là nhóm heteroaryl-S- có heteroaryl như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “thioheteroalixycloxy” là nhóm heteroalixyclic-S- có heteroalixyclic như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “carbonyl” là nhóm C(=O)-R , trong đó R” được chọn từ nhóm bao gồm có hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl (được gắn vào qua vòng cacbon) và heteroalixyclic (được gắn vào qua vòng cacbon), mỗi nhóm như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “aldehyt” là nhóm carbonyl trong đó R” là hydro.

Nhóm “thiocarbonyl” là nhóm C(=S)-R , với R” như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “keto” là nhóm CC(=O)C- trong đó cacbon hoặc là trên cả hai mặt của C=O có thể là alkyl, xycloalkyl, aryl hoặc cacbon của nhóm heteroaryl hoặc nhóm heteroalixyclic.

Nhóm “trihalometancarbonyl” là nhóm $\text{Z}_3\text{CC(=O)-}$ với Z là halogen.

Nhóm “C-carboxy” là các nhóm C(=O)O-R , với R” như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “O-carboxy” là nhóm $\text{R}^*\text{C(-O)O-}$, với R” như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “axit carboxylic” là nhóm C-carboxy trong đó R” là hydro.

Nhóm “trihalometyl” là nhóm -CZ_3 trong đó Z là nhóm halogen như được định nghĩa trong sáng chế.

Nhóm “trihalometansulfonyl” là các nhóm $\text{Z}_3\text{CS(=O)}_2\text{-}$ với Z như được định nghĩa ở trên.

Nhóm “trihalometansulfonamido” là nhóm $\text{Z}_3\text{CS(=O)}_2\text{NR}^x\text{-}$ với Z như được định nghĩa ở trên và R^x là H hoặc $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$.

Nhóm “sulfinyl” là nhóm -S(=O)-R , với R” là $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$.

Nhóm “sulfonyl” là nhóm $\text{-S(=O)}_2\text{R}$ với R” là $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$.

Nhóm “S-sulfonamido” là nhóm $-S(=O)_2NR^X R^Y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “N-sulfonamido” là nhóm $R''S(=O)_2NR_X-$, với R_X là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “O-carbamyl” là nhóm $-OC(=O)NR^X R^Y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “N-carbamyl” là nhóm $R^X OC(=O)NR^Y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “O-thiocarbamyl” là nhóm $-OC(=S)NR^X R^Y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “N-thiocarbamyl” là nhóm $R^X OC(=S)NR^Y-$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “amino” là nhóm $-NH_2$.

Nhóm “C-amido” là nhóm $-C(=O)NR^X R^Y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “C-thioamido” là nhóm $-C(=S)NR^X R^Y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “N-amido” là nhóm $R^X C(=O)NR^Y-$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “ureido” là nhóm $-NR^X C(=O)NR^Y R^{Y2}$, với R^X , R^Y , và R^{Y2} độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “guanidino” là nhóm $-R^X NC(=N)NR^Y R^{Y2}$, với R^X , R^Y , và R^{Y2} độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “amidino” là nhóm $R^X R^Y NC(=N)-$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

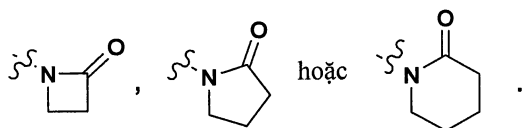
Nhóm “xyano” là nhóm $-CN$.

Nhóm “silyl” là nhóm $-Si(R'')_3$, với R'' là (C_{1-6}) alkyl hoặc phenyl.

Nhóm “phosphonyl” là nhóm $P(=O)(OR^X)_2$ với R^X là (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “hydrazino” là nhóm $-NR^X NR^Y R^{Y2}$, với R^X , R^Y , và R^{Y2} độc lập là H hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Nhóm “N-lactam vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh vòng” là



Nhóm “spiro” là nhóm hữu cơ hai vòng với các vòng được nối thông qua chỉ một nguyên tử. Các vòng có thể là giống hoặc khác nhau về tính chất. Nguyên tử nối còn được gọi là nguyên tử spiro, thường gặp nhất là cacbon bậc bốn (“cacbon spiro”).

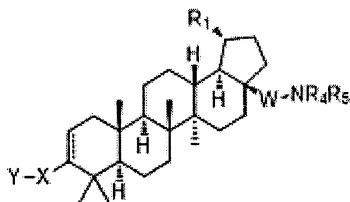
Nhóm “oxospiro” hoặc “oxaspiro” là nhóm spiro có oxy trong cấu trúc vòng hai vòng. Nhóm “dioxospiro” hoặc “dioxaspiro” có hai oxy trong cấu trúc vòng hai vòng.

Hai nhóm R liên kề bất kỳ có thể kết hợp tạo thành vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc vòng dị vòng bổ sung được nối vào vòng ban đầu mang những nhóm R này.

Nguyên tử nitơ trong hệ thống heteroaryl được biết đến trong lĩnh vực này có thể là “tham gia trong liên kết đôi vòng heteroaryl”, và nguyên tử nitơ này là dạng liên kết đôi trong hai cấu trúc hỗn biến mà bao gồm nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh. Điều này xảy ra dù nitơ có thể được thể như các nhà hóa học trong lĩnh vực này hiểu rõ. Sáng chế và yêu cầu bảo hộ của sáng chế dựa trên nguyên tắc chung về liên kết hóa học đã biết. Cần phải hiểu rằng yêu cầu bảo hộ không bao gồm cấu trúc đã được biết đến là không ổn định hoặc không thể tồn tại theo các tài liệu.

Muối được dụng của hợp chất được yêu cầu bảo hộ trong sáng chế là thuộc phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ “muối được dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ bao gồm muối cộng bazơ không độc. Muối phù hợp gồm có muối được dẫn xuất từ axit vô cơ và hữu cơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit hydrochloric, axit hydrobromic, axit phosphoric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit axetic, axit tartaric, axit lactic, axit sulfinic, axit xitric, axit maleic, axit fumaric, axit sorbic, axit aconitic, axit salixylic, axit phthalic, và axit tương tự. Thuật ngữ “muối được dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này còn gồm có muối của nhóm có tính axit, như carboxylat, với ion đối như amoni, muối kim loại kiềm, đặc biệt là natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, đặc biệt là canxi hoặc magiê, và muối có bazơ hữu cơ phù hợp như alkylamin thấp (metylamin, etylamin, xyclohexylamin, và tương tự) hoặc có alkylamin thấp được thế (ví dụ alkylamin được thế hydroxyl như dietanolamin, trietanolamin hoặc tris(hydroxymetyl)-aminometan), hoặc có bazơ như piperidin hoặc morpholin.

Như đã nêu ở trên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, bao gồm muối được dụng của nó:



Công thức I

trong đó R_1 là isopropenyl hoặc isopropyl;

X được chọn từ nhóm bao gồm C_{4-8} xycloalkyl, C_{4-8} xycloalkenyl, C_{4-9} spiroxycloalkyl, C_{4-9} spiroxycycloalkenyl, C_{4-8} oxaxycloalkyl, C_{4-8} dioxaxycloalkyl, C_{6-8} oxaxycycloalkenyl, C_{6-8} dioxaxycycloalkenyl, C_6 xyclodialkenyl, C_6 oxaxyclodialkenyl, C_{6-9} oxaspiroxycloalkyl và vòng C_{6-9} oxaspiroxycycloalkenyl,

trong đó X được thế bằng A, và trong đó A là $-C_{1-6}$ alkyl-halo;

Y được chọn từ nhóm bao gồm $-COOR_2$, $-C(O)NR_2SO_2R_3$, $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$, $-NR_2SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, $-C_{3-6}$ xycloalkyl- $COOR_2$, $-C_{2-6}$ alkenyl- $COOR_2$, $-C_{2-6}$ alkynyl- $COOR_2$, $-C_{1-6}$ alkyl- $COOR_2$, C_{1-6} alkyl được thế -alkyl, $-CF_2-COOR_2$, $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$, $-SO_2NR_2C(O)R_2$, tetrazol, và $-CONHOH$,

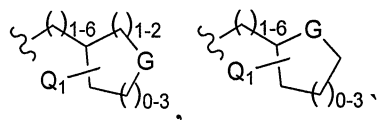
trong đó $n = 1-6$;

R_2 là $-H$, $-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl được thế -alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế -aryl;

W vắng mặt, hoặc là $-CH_2$ hoặc $-CO$;

R_3 là $-H$, $-C_{1-6}$ alkyl hoặc $-C_{1-6}$ alkyl được thế alkyl;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} xycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl được thế $-C_{1-6}$, $-C_{1-6}$ alkyl- Q_1 , $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} xycloalkyl- Q_1 , aryl, heteroaryl, heteroaryl được thế, $-COR_6$, $-SO_2R_7$, $-SO_2NR_2R_2$, và



trong đó G được chọn từ nhóm bao gồm $-O-$, $-SO_2-$ và $-NR_{12}$;

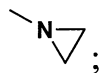
trong đó Q_1 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{1-6}$ fluoroalkyl, heteroaryl, heteroaryl được thế, halogen, $-CF_3$, $-OR_2$, $-COOR_2$, $-NR_8R_9$, $-CONR_8R_9$ và $-SO_2R_7$;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm $-H$, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl được thế alkyl, $-C_{1-6}$ alkyl- NR_8R_9 , $-COR_3$, $-SO_2R_7$ và $-SO_2NR_2R_2$;

với điều kiện là R_4 hoặc R_5 không phải là $-COR_6$ nếu W là $-CO$;

với điều kiện nữa là chỉ một trong nhóm R_4 hoặc R_5 có thể được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{COR}_6$, $-\text{COCOR}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$ và $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$;

hoặc khi W vắng mặt hoặc là $-\text{CH}_2$, thì R_4 và R_5 có thể cùng với N liên kề tạo thành



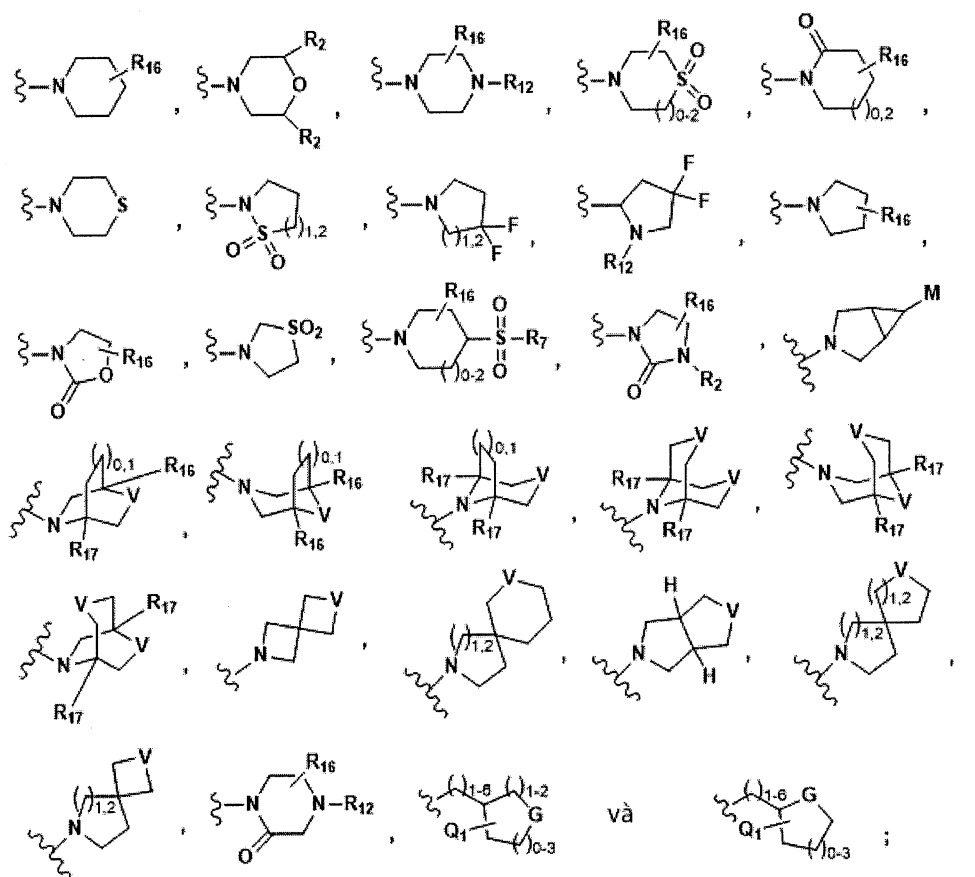
R_6 được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế alkyl, $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl được thế $-\text{Q}_2$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- Q_2 , $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- được thế alkyl- Q_2 , $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl- Q_2 , aryl- Q_2 , $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, và $-\text{OR}_{15}$;

trong đó Q_2 được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroaryl được thế, $-\text{OR}_2$, $-\text{COOR}_2$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, SO_2R_7 , $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$, và $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ được thế alkyl, $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-\text{CF}_3$, aryl, và heteroaryl;

R_8 và R_9 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế, aryl, heteroaryl, aryl được thế, heteroaryl được thế, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- Q_2 , và $-\text{COOR}_3$,

hoặc R_8 và R_9 cùng với N liên kề tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm:



M được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{R}_{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$, $-\text{OH}$ và $-\text{NR}_2\text{R}_{12}$;

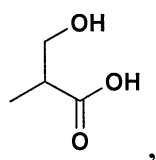
V được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{O}-$ và $-\text{NR}_{12}-$;

với điều kiện là chỉ một nhóm R_8 hoặc R_9 có thể là $-\text{COOR}_3$;

R_{10} và R_{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế và $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl;

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, được thế -alkyl C_{1-6} alkyl, $-\text{CONR}_2\text{R}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$;

R_{13} và R_{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- Q_3 , $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} xycloalkyl- Q_3 , C_{1-6} alkyl được thế - Q_3 và



Q_3 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl, heteroaryl được thế, $-\text{NR}_2\text{R}_{12}$, $-\text{CONR}_2\text{R}_2$, $-\text{COOR}_2$, $-\text{OR}_2$, và $-\text{SO}_2\text{R}_3$;

R_{15} được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- Q_3 , $-\text{C}_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} xycloalkyl- Q_3 và $-\text{C}_{1-6}$ alkyl được thế - Q_3 ;

R_{16} được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{NR}_2\text{R}_2$, và $-\text{COOR}_2$;

với điều kiện là nếu V là $-\text{NR}_{12}-$; R_{16} không thể là $-\text{NR}_2\text{R}_2$; và

R_{17} được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{COOR}_3$, và aryl.

Các hợp chất được ưu tiên hơn gồm có các hợp chất trong đó R_1 là isopropenyl.

Các hợp chất cũng được ưu tiên là các hợp chất trong đó W vắng mặt.

Các hợp chất được ưu tiên khác gồm có các hợp chất trong đó X là C_{4-8} xycloalkenyl, và tốt hơn là, C_6 xycloalkenyl.

Ngoài ra, hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó A là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl-halo, và tốt hơn là metyl-halo, và tốt hơn là metyl-floro.

Cũng được ưu tiên là hợp chất trong đó A là được thế para trên phân tử thế X.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức I trong đó Y là $-\text{COOR}_2$, và tốt hơn là $-\text{COOH}$. Theo một số phương án, cũng được ưu tiên là Y là $-\text{COOH}$ và A là metyl-floro.

Cũng được ưu tiên là hợp chất có công thức I trong đó Y ở vị trí para.

Được ưu tiên hơn nữa là hợp chất có công thức I trong đó cả hai phần tử thế A và phần tử thế Y chia sẻ cùng vị trí gắn trên phần tử thế X; tốt hơn nữa là, ở vị trí – para của phần tử thế X.

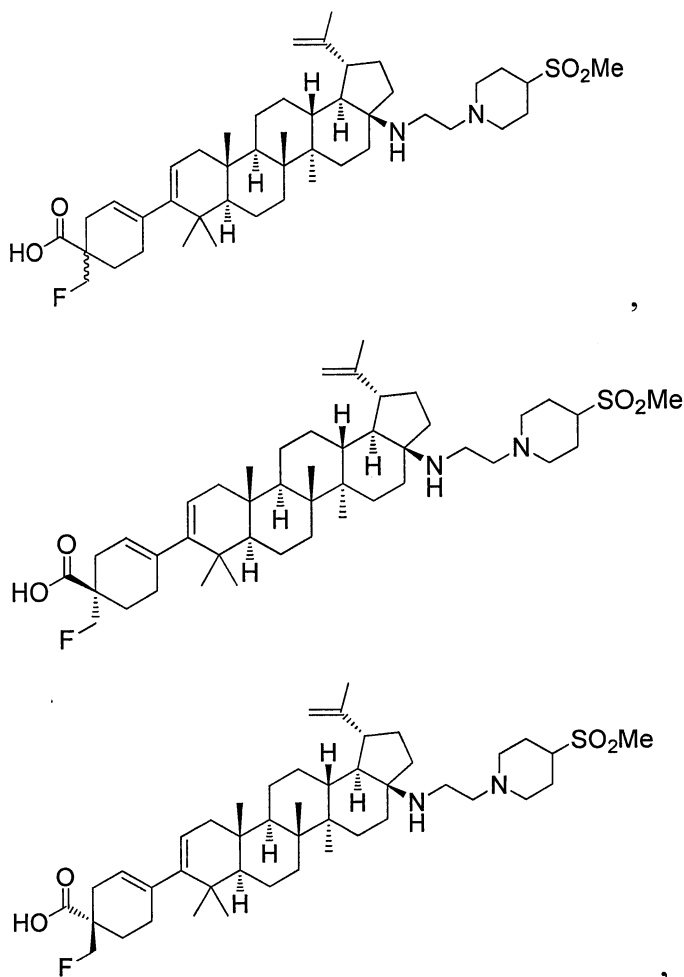
Theo nhiều phương án, cũng được ưu tiên là R_4 là C_{1-6} alkyl- Q_1 , trong đó Q_1 là $-NR_8R_9$.

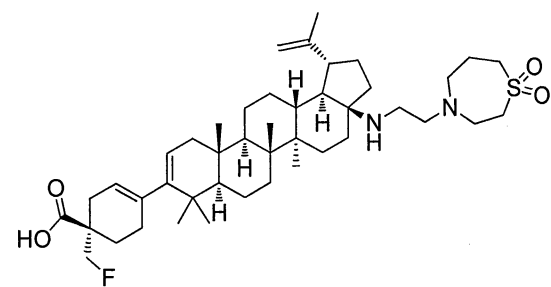
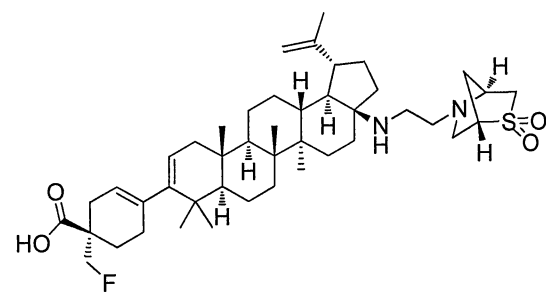
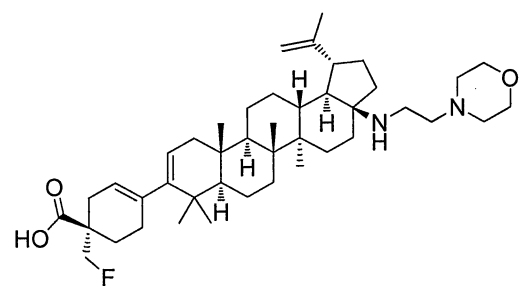
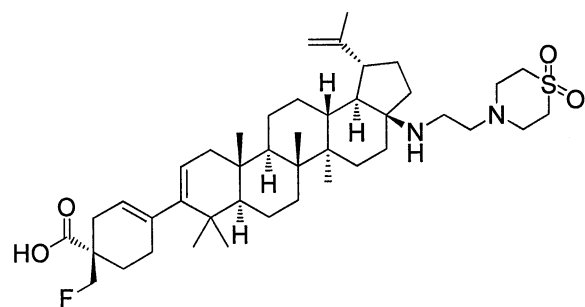
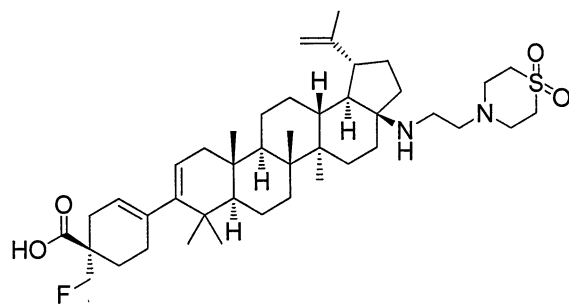
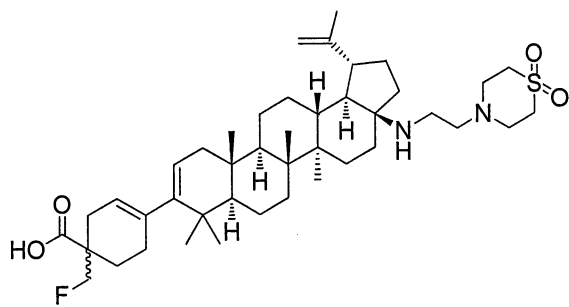
Theo một số phương án, được ưu tiên là R_4 là $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} cycloalkyl.

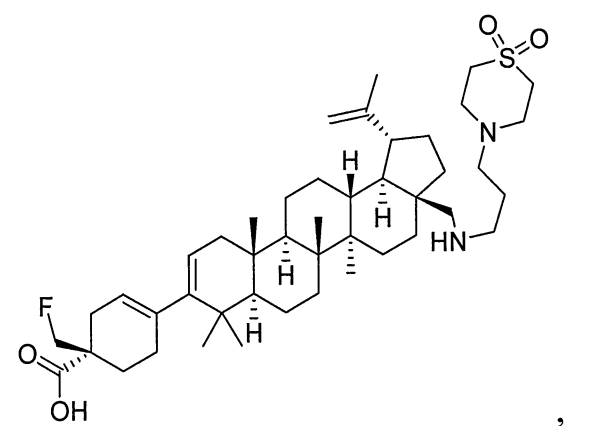
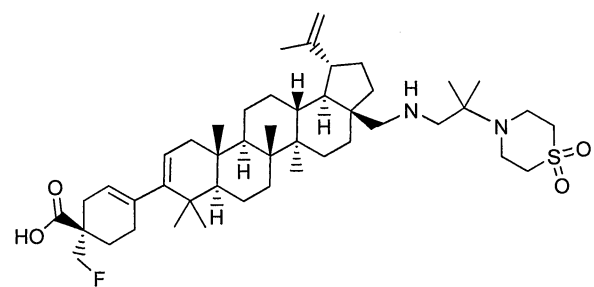
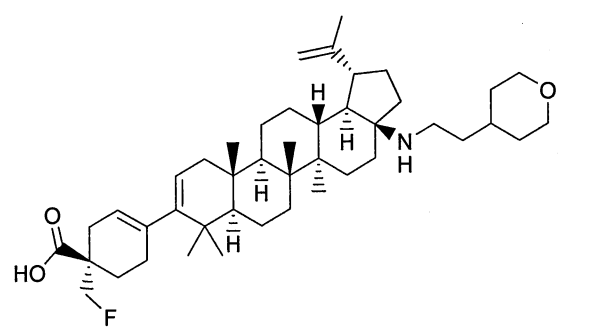
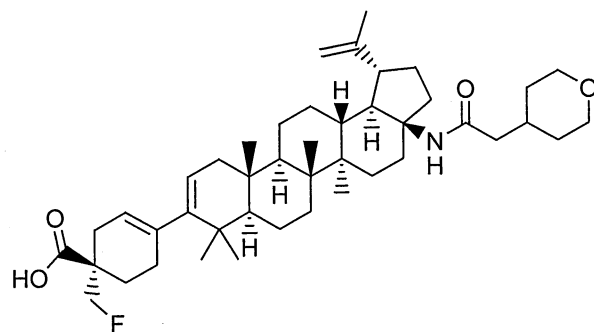
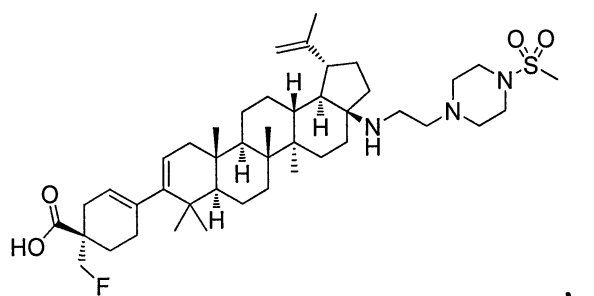
Theo một số phương án, cũng được ưu tiên là R_5 là C_{1-6} alkyl- NR_8R_9 .

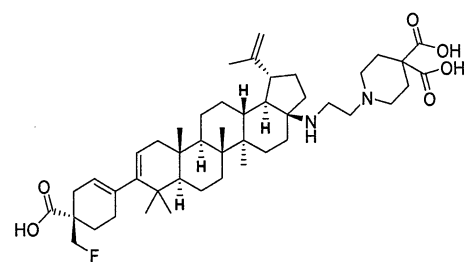
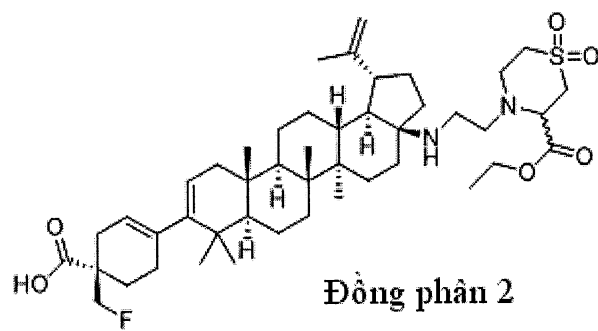
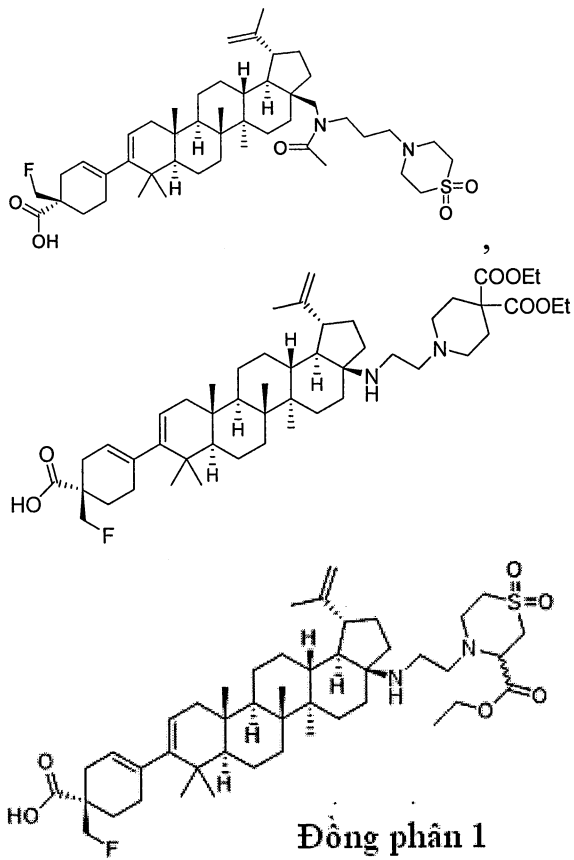
Nhiều phương án cũng được ưu tiên là $-NR_8R_9$ tạo thành cấu trúc vòng như đã nêu ở trên.

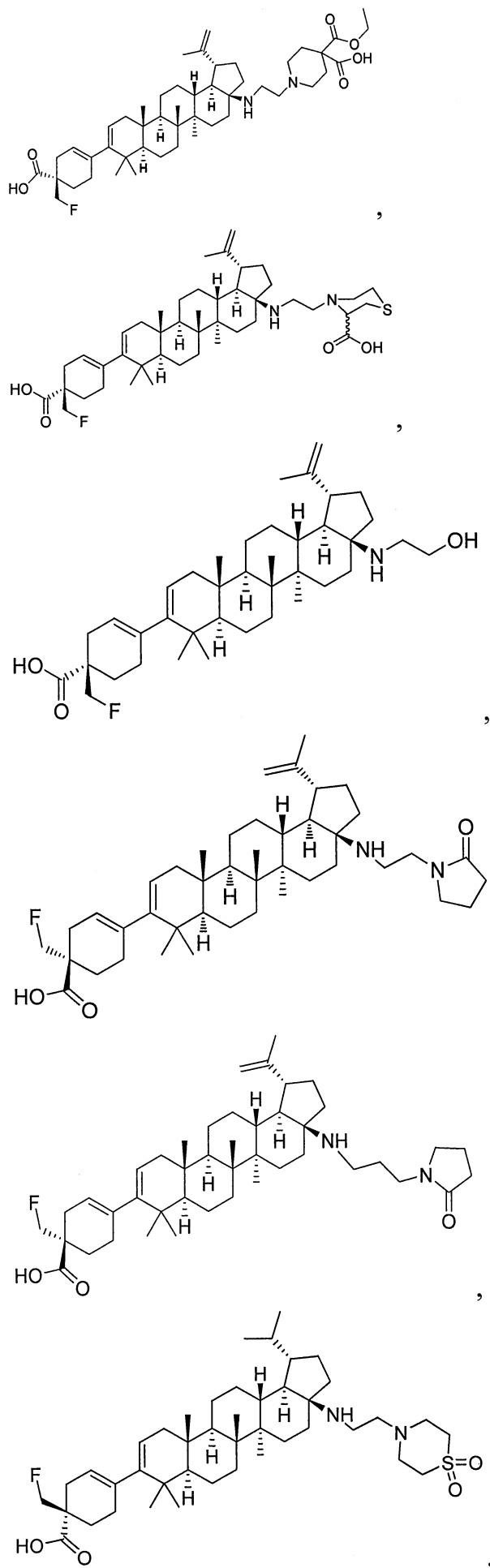
Hợp chất được ưu tiên, bao gồm muối được dụng của chúng, như bộc lộ trong bản mô tả này gồm có hợp chất sau đây (trong số các hợp chất này, hợp chất thứ tư, thứ năm và thứ sáu hoặc muối được dụng của nó là hợp chất theo sáng chế):

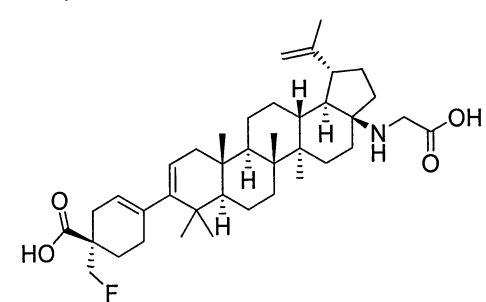
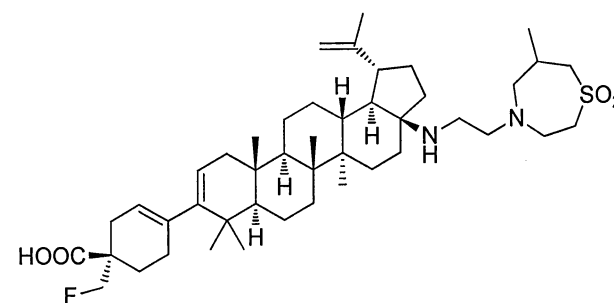
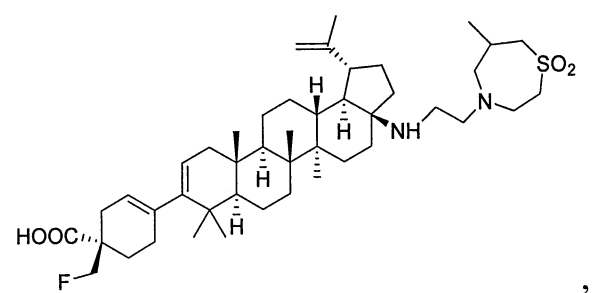
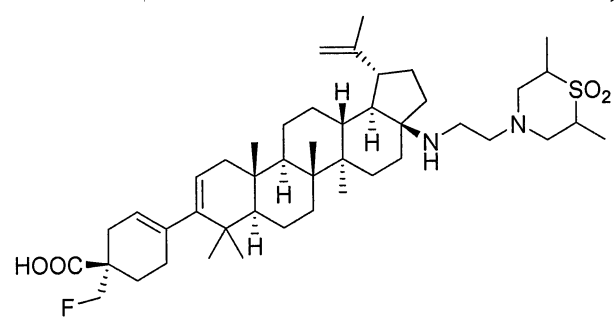
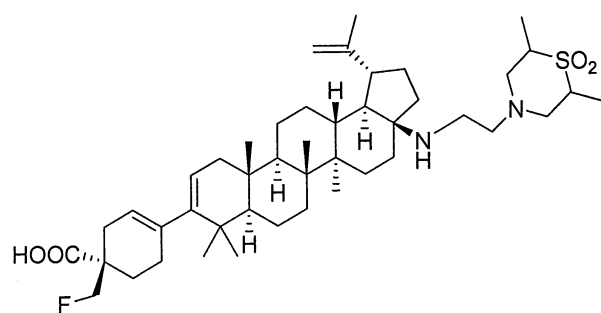
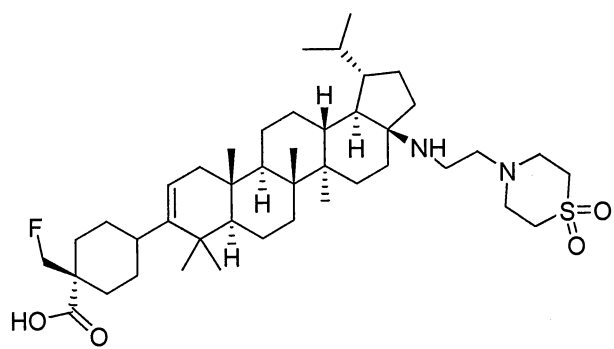


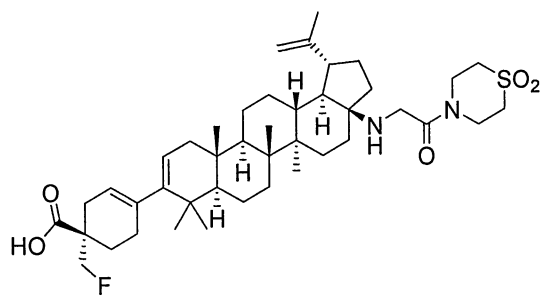




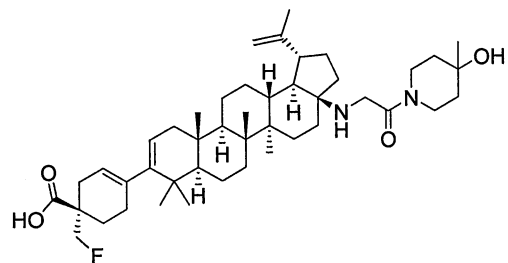




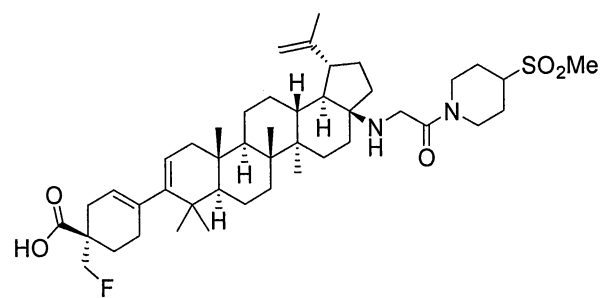




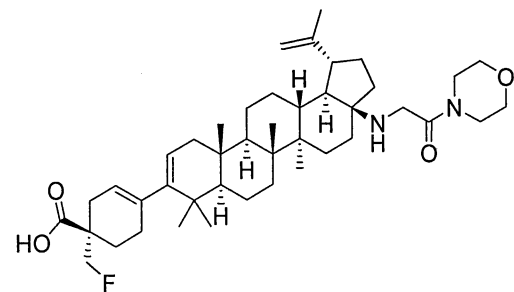
,



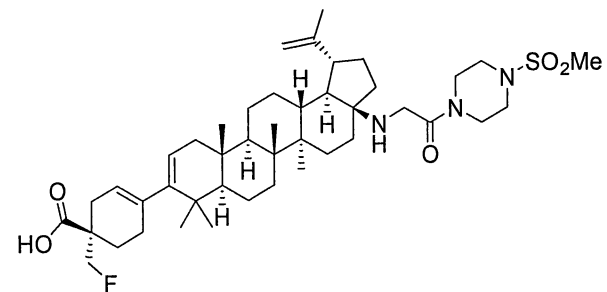
,



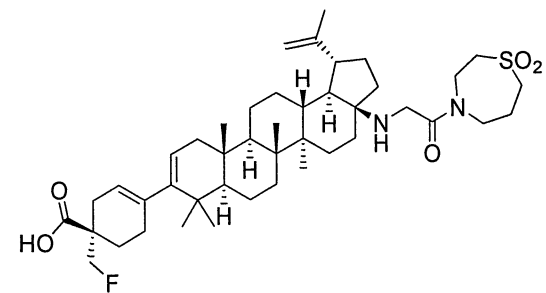
,



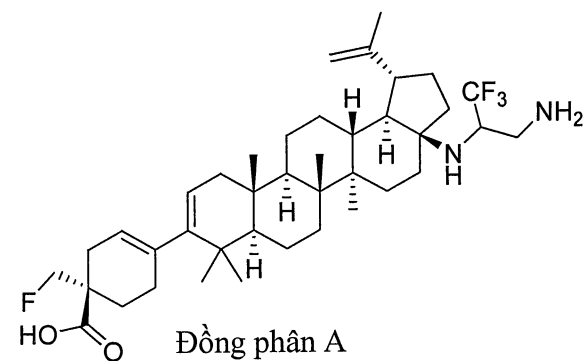
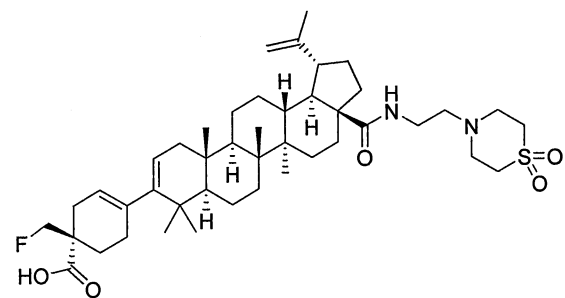
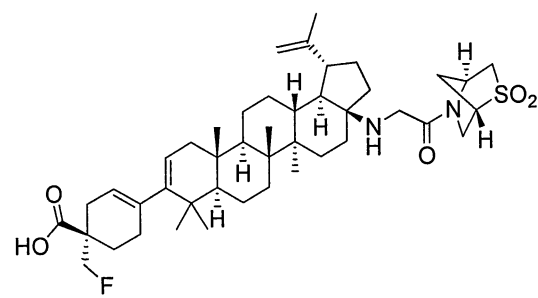
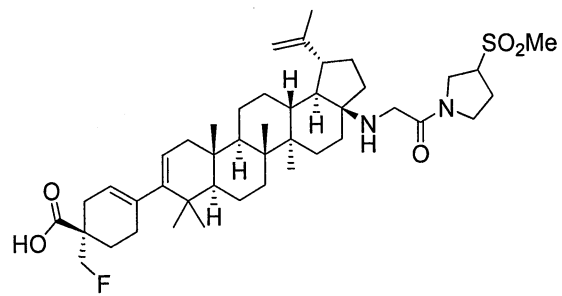
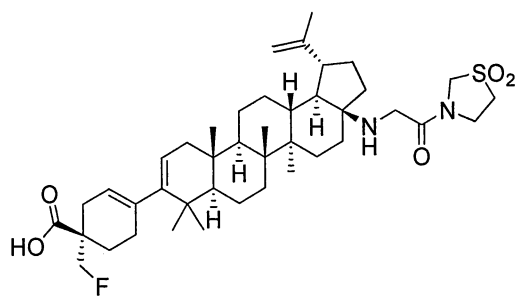
,



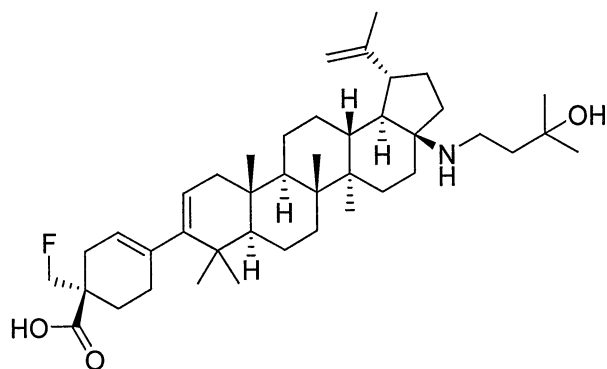
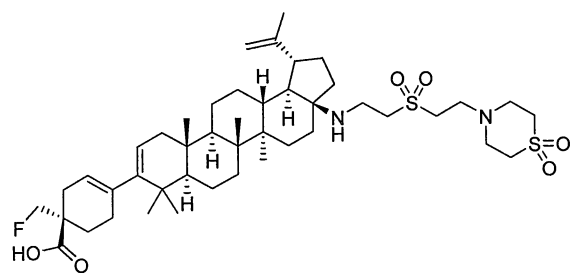
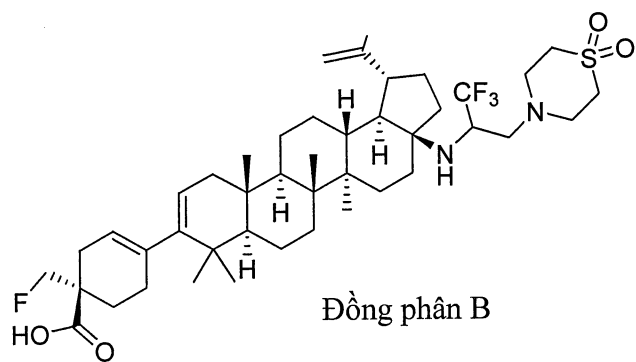
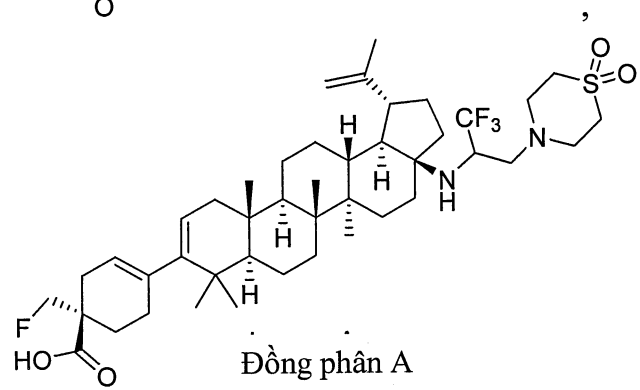
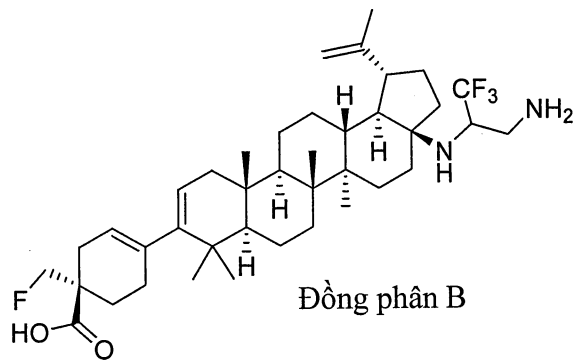
,

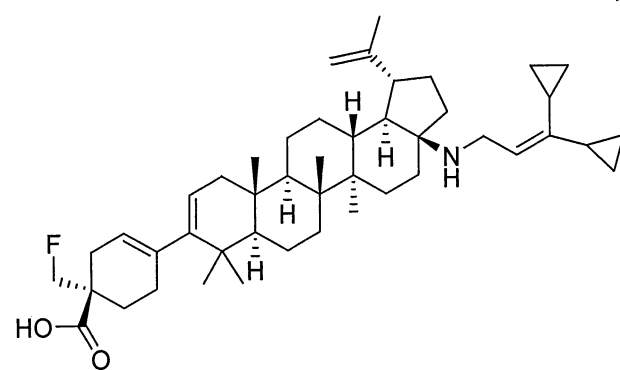
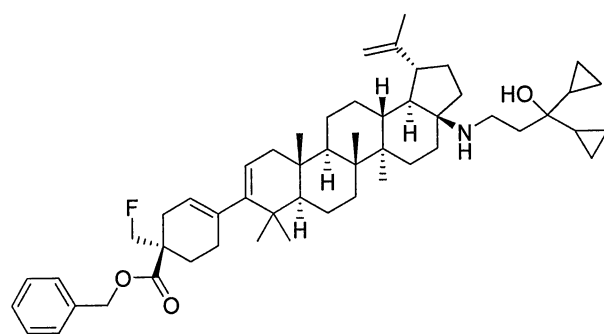
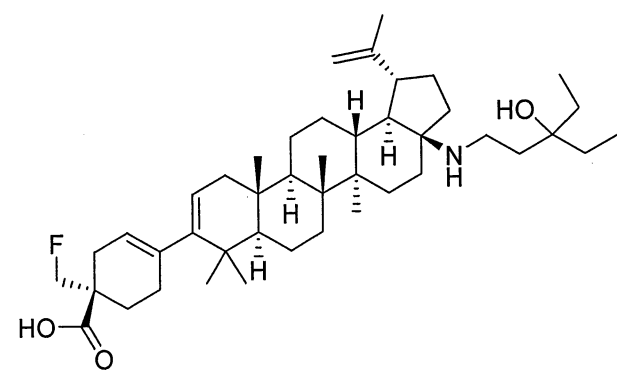
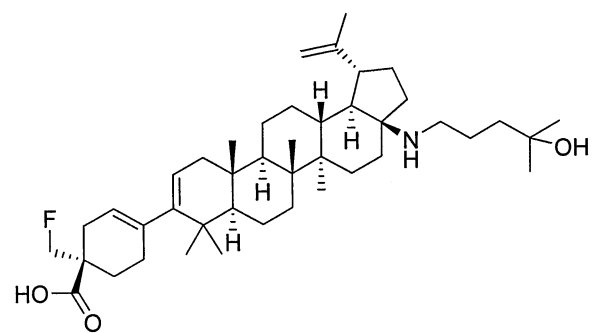
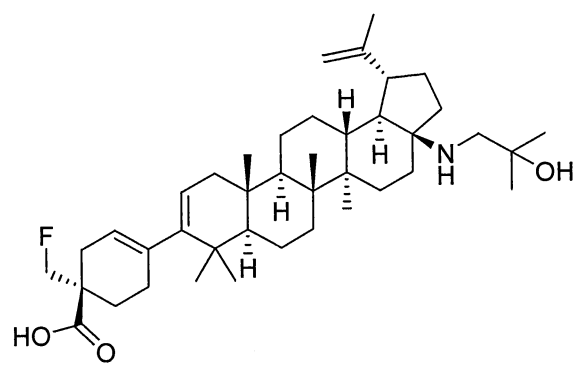


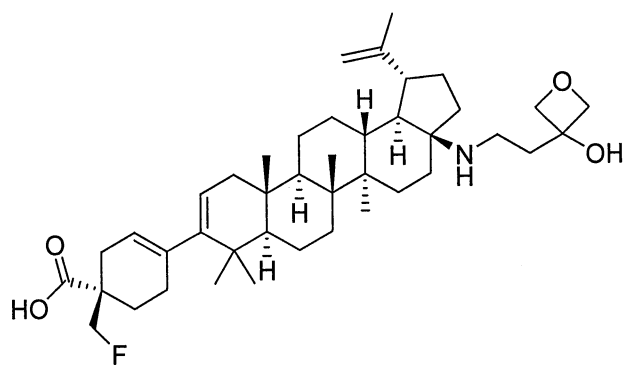
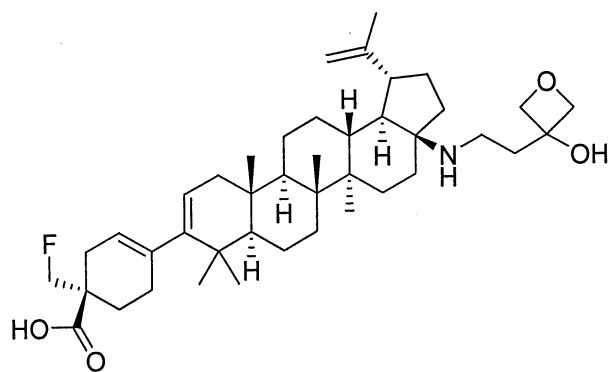
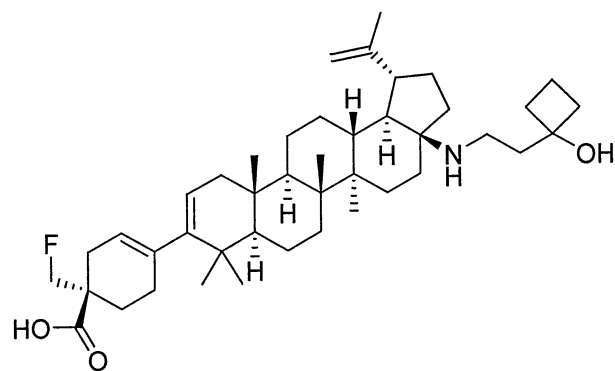
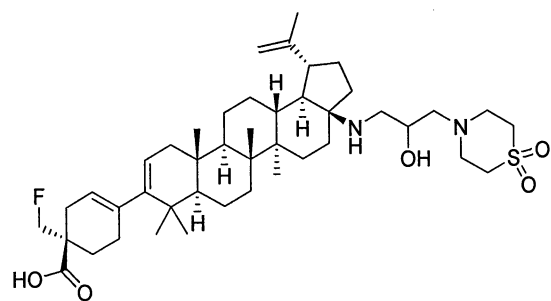
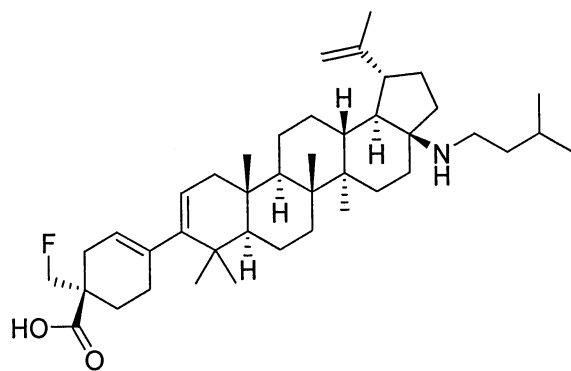
,

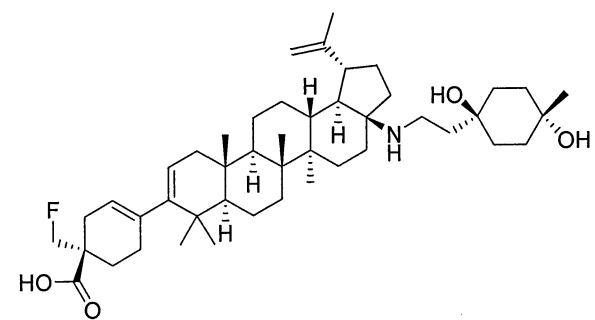
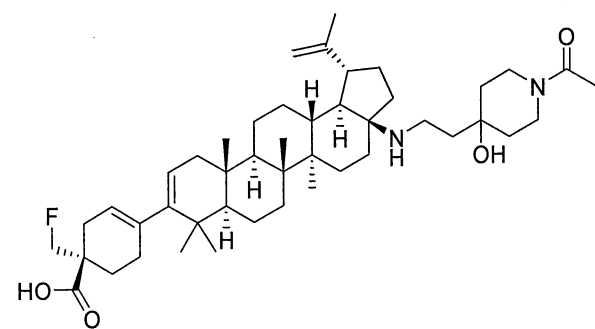
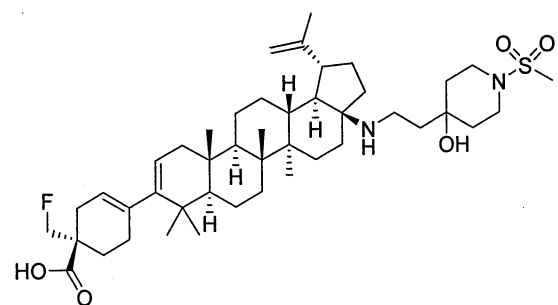
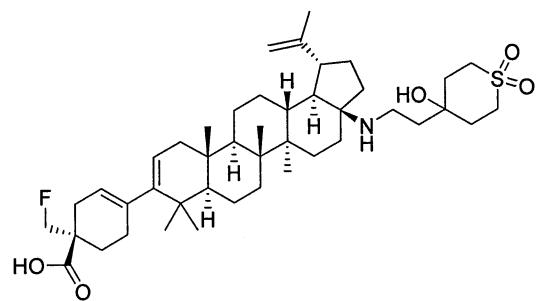
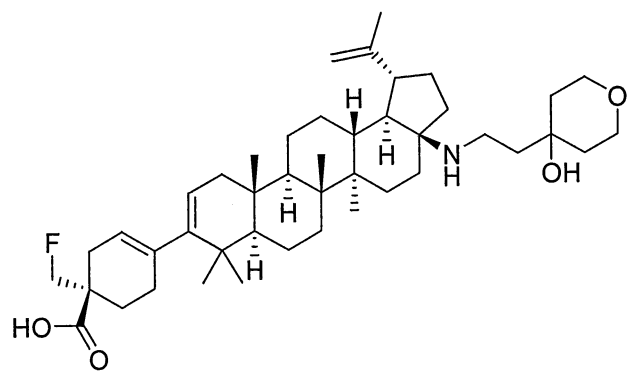


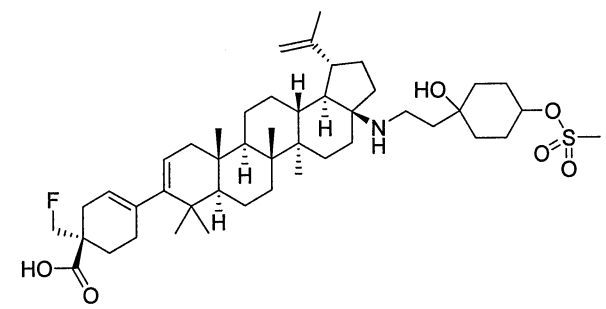
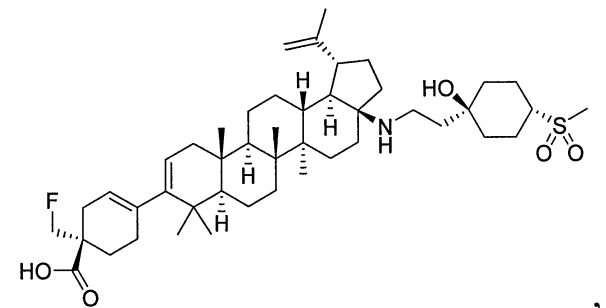
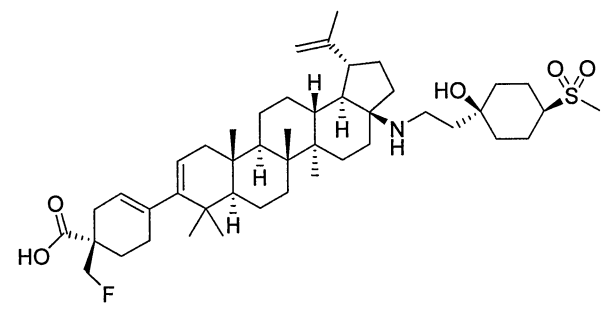
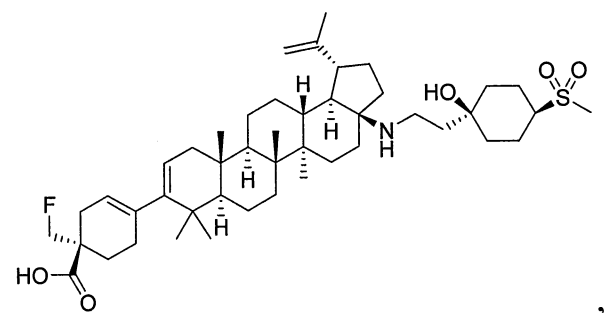
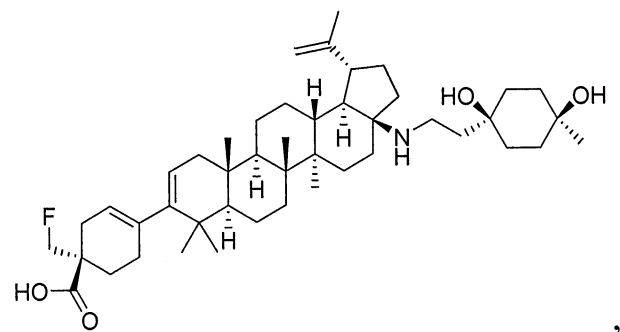
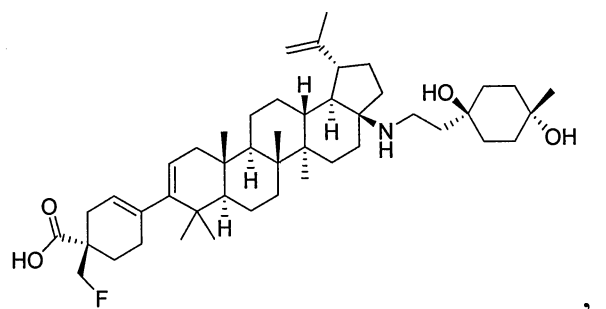
Đồng phân A

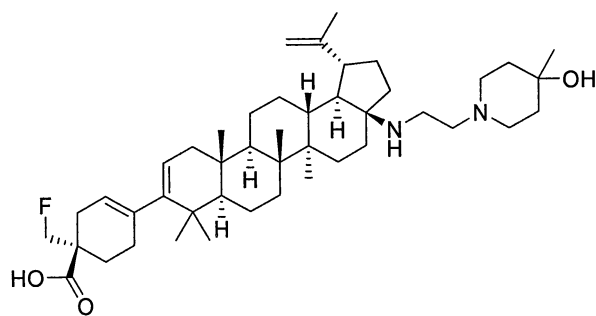




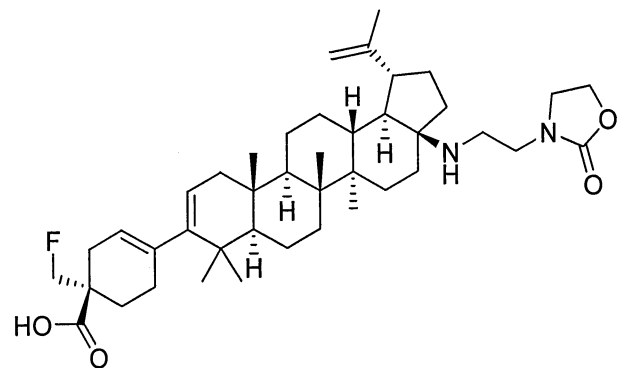




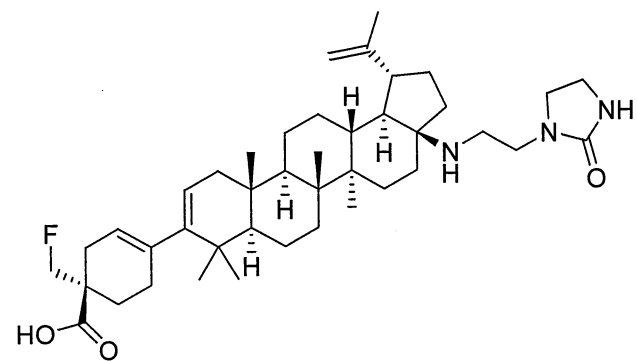




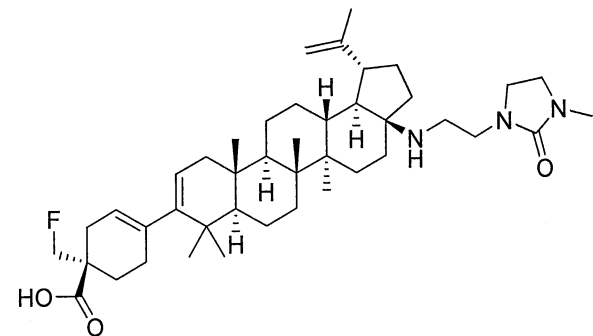
,



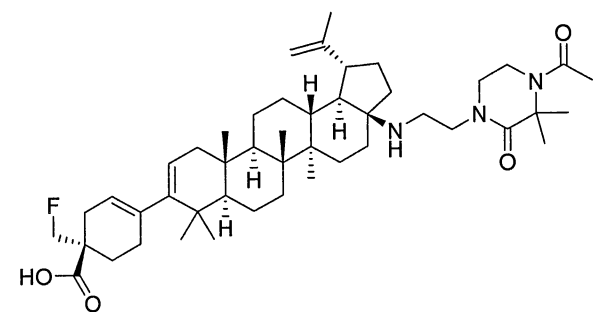
,



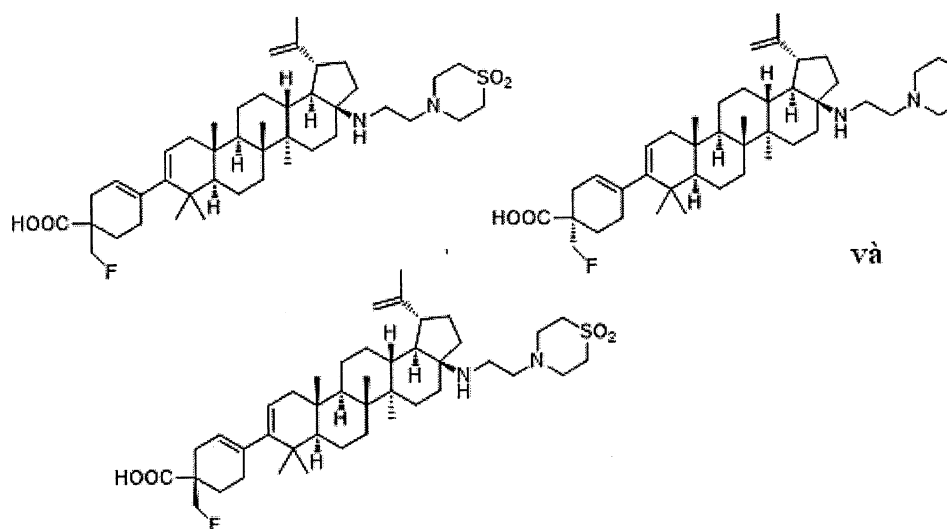
,



và



Hợp chất dưới đây, bao gồm muối được dụng của nó là hợp chất
theo sáng chế:



Hợp chất trên thể hiện hỗn hợp của đồng phân phi đối hình, và hai đồng phân phi đối hình riêng lẻ. Theo một số phương án, một trong số các đồng phân phi đối hình cụ thể có thể được ưu tiên đặc biệt.

Hợp chất theo sáng chế, theo tất cả các phương án khác nhau được mô tả ở trên, có thể được sử dụng đường uống, đường ngoài ruột (bao gồm tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, trong xương ức hoặc các kỹ thuật truyền), qua phun hít, hoặc trực tràng, và các đường sử dụng khác, ở các dạng bào chế đơn vị liều chứa chất mang, tá dược và chất pha loãng được dụng không độc sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một hoặc nhiều chất phụ gia cũng có thể được bao gồm.

Như vậy, sáng chế cũng đề xuất hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị và dược phẩm để điều trị nhiễm virus như nhiễm virus HIV và AIDS. Việc điều trị bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng dược phẩm mà chứa lượng hữu hiệu kháng virus của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, cùng với một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu kháng virus” có nghĩa là tổng lượng của từng thành phần hoạt tính của dược phẩm và phương pháp mà là đủ để cho thấy hiệu quả đối với bệnh nhân một cách có ý nghĩa, tức là, ức chế, cải thiện, hoặc chữa lành tình trạng cấp tính đặc trưng bằng sự ức chế sự lây nhiễm HIV. Khi áp dụng đối với thành phần hoạt tính riêng lẻ, sử dụng riêng lẻ, thuật ngữ này chỉ nói đến thành phần đó mà thôi. Khi sử dụng đối với hỗn hợp, thuật ngữ chỉ lượng kết hợp thành phần hoạt tính mà mang lại hiệu quả điều trị, cho dù dùng kết hợp, theo thứ tự hoặc đồng thời. Thuật ngữ “điều trị”

như được sử dụng trong bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ có nghĩa là ngăn ngừa, ức chế, cải thiện và/hoặc chữa khỏi bệnh và tình trạng có liên quan đến nhiễm HIV.

Chế phẩm được theo sáng chế có thể ở dạng huyền phù hoặc viên nén để sử dụng đường uống; cũng như dạng xịt mũi, chế phẩm tiêm vô trùng; ví dụ, huyền phù có tính dầu hoặc dạng nước tiêm vô trùng hoặc dạng viên đạn. Chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng có thể được sử dụng trong dược phẩm, và là chất mang, tá dược, chất pha loãng được dụng được sử dụng trong chế phẩm được.

Khi được sử dụng đường uống dưới dạng huyền phù, dược phẩm này được điều chế theo kỹ thuật thường được biết đến trong lĩnh vực bào chế được và có thể chứa xenlulo vi tinh để truyền lượng lớn, axit alginic hoặc natri alginat làm chất huyền phù, methyl xenluloza làm chất tăng độ nhớt, và chất tạo hương/làm ngọt được biết đến trong lĩnh vực này. Ở dạng viên nén giải phóng nhanh, chế phẩm này có thể chứa xenlulo vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột, magiê stearat và lactoza và/hoặc tá dược khác, chất kết dính, chất độn, chất gây rã, chất pha loãng và chất làm trơn đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Huyền phù hoặc dung dịch tiêm có thể được bào chế theo phương pháp đã được biết đến, sử dụng dung môi hoặc chất pha loãng phù hợp dùng để tiêm, không độc, như mannitol, 1,3-butanediol, nước, dung dịch Ringer hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương, hoặc chất làm ướt hoặc phân rã phù hợp và chất huyền phù, như dầu ổn định, nhẹ, vô trùng, bao gồm mono- hoặc di glyxerit tổng hợp và axit béo, bao gồm axit oleic.

Hợp chất theo sáng chế đã được nêu ở đây có thể được sử dụng đường miệng cho người với khoảng liều từ khoảng 1 đến 100mg/kg trọng lượng cơ thể chia nhiều lần, thường là trong thời gian dài, như hàng ngày, hàng tuần, hàng tháng, hoặc thậm chí hàng năm. Khoảng liều được ưu tiên khác là khoảng từ 1 đến 20mg/kg trọng lượng cơ thể chia làm nhiều lần. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, mức độ liều cụ thể và tần suất liều đối với bệnh nhân riêng biệt bất kỳ có thể khác nhau và phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ ổn định trao đổi chất và độ dài tác động của hợp chất đó, tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, phương thức và thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng của tình trạng cụ thể, và vật chủ được điều trị.

Sáng chế cũng mô tả sự kết hợp của hợp chất theo sáng chế được nêu ở đây, cùng với một hoặc nhiều chất khác hữu ích trong điều trị AIDS. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách hiệu quả, dù ở giai đoạn trước và/hoặc sau phơi nhiễm, kết hợp với lượng hữu hiệu chất kháng virus AIDS, chất tăng cường miễn dịch, chất kháng khuẩn, hoặc vắc xin, như chất trong bảng không giới hạn sau đây:

Chất kháng virus

<i>Tên thuốc</i>	<i>Nhà sản xuất</i>	<i>Chỉ định</i>
097	Hoechst/Bayer	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế men sao chép ngược ngoài nhân tế bào (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Nhiễm HIV ARC, dương tính PGL HIV, AIDS
Alpha Interferon	Glaxo Wellcome	sarcoma Kaposi, HIV kết hợp w/Retrovir

Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Kháng thể mà trung hòa PH interferon khác thường Alpha không ổn định	Advanced Biotherapy (Rockville, MD) Concepts	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Beta-floro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Các bệnh liên quan đến AIDS
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
CI-1012	Warner-Lambert	Nhiễm HIV-1
Cidofovir	Gilead Science	Viêm võng mạc CMV, herpes, sùi mào gà
Curdlan sulfat	AJI Pharma USA	Nhiễm HIV
Xytomegalovirus Globin miễn dịch	MedImmune	Viêm võng mạc CMV
Cytoven	Syntex	Đe dọa giảm thị lực
Ganciclovir		Viêm võng mạc CMV ngoại biên CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Delaviridin	Pharmacia-Upjohn	Nhiễm HIV, AIDS, ARC

(Chất ức chế RT)

Dextran Sulfat	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV dương tính không triệu chứng
ddC Dideoxycytidin	Hoffman-La Roche	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
ddI Dideoxyinosin	Bristol-Myers Squibb	Nhiễm HIV, AIDS, ARC; kết hợp AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®) (-)-6-Chloro-4-(S)- 4(S)-trifloro- metyl-1,4-dihydro- 2H-3,1-benzoxazin- 2-on, STOCRINE	Bristol Myers Squibb AIDS, ARC(chất ức chế RT không phải Nucleotit)	Nhiễm HIV,
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Nhiễm HIV
Etravirin	Tibotec/ J & J	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế sao chép ngược không nucleosit)
Famciclovir	Smith Kline	zona thần kinh herpes simplex
GS 840	Gilead	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế sao chép ngược)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế sao chép ngược không nucleosit)
Hypericin	VIMRx Pharm.	Nhiễm HIV, AIDS,

		ARC
Interferon Beta tái tổ hợp ở người	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, sarcoma Kaposi, ARC
Interferon alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
Indinavir	Merck	Nhiễm HIV, AIDS, ARC, HIV dương tính không triệu chứng, kết hợp với AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Viêm võng mạc CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Các bệnh liên quan HIV
Lamivudin, 3TC	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế sao chép ngược); với AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Nhiễm CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Nevirapin	Boehringer Ingleheim	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (Chất ức chế RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Chất ức chế HIV
Peptit T Octapeptit Sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
Trisodium Phosphonoformat	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV retinitis, HIV infection, other CMV infections

PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Probucol	Vyrex	Nhiễm HIV, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Ritonavir	Abbott	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Saquinavir	Hoffmann- LaRoche	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Stavudin; d4T Didehydrodeoxy- Thymidin	Bristol-Myers Squibb	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	nhiễm HSV & CMV sinh dục
Virazol Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	HIV dương tính không triệu chứng, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Zalcitabin	Hoffmann-LaRoche	Nhiễm HIV, AIDS, ARC, với AZT
Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC, sarcoma Kaposi, kết hợp với các liệu pháp điều trị khác
Tenofovir disoproxil, Muối fumarat (VIREAD®)	Gilead	Nhiễm HIV, AIDS, (ức chế sao chép ngược)

EMTRIVA [®] (Emtricitabin) (FTC)	Gilead	Nhiễm HIV, AIDS, (ức chế sao chép ngược)
COMBIVIR [®]	GSK	Nhiễm HIV, AIDS, (ức chế sao chép ngược)
Abacavir succinat (hoặc ZIAGEN [®])	GSK	Nhiễm HIV, AIDS, (ức chế sao chép ngược)
REYATAZ [®] (hoặc atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Nhiễm HIV AIDs, ức chế proteaza
FUZEON [®] (Enfuvirtid hoặc T-20)	Roche / Trimeris	Nhiễm HIV AIDs, ức chế dung hợp virus
LEXIVA [®] (hoặc Fosamprenavir canxi)	GSK/Vertex	Nhiễm HIV AIDs, chất ức chế protease virus
Selzentry Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	Nhiễm HIV AIDs, (đối kháng CCR5, đang tiến triển)
Trizivir [®]	GSK	Nhiễm HIV AIDs, (ba thuốc kết hợp)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Nhiễm HIV AIDs, (đối kháng CCR5, đang tiến triển)
TAK-652	Takeda	Nhiễm HIV AIDs, (đối kháng CCR5, đang tiến triển)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Nhiễm HIV AIDs, (đối kháng CCR5, Đang tiến triển)
Chất ức chế Integraza	Merck	Nhiễm HIV

MK-0518 Raltegravir		AIDs
TRUVADA [®]	Gilead	kết hợp muối Tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD [®]) và EMTRIVA [®] (Emtrixitabin)
Chất ức chế Integrase GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Nhiễm HIV AIDs tiến triển
Kết hợp 3 thuốc Gilead/Bristol-Myers Squibb ATRIPLA [®]		kết hợp muối Tenofovir disoproxil fumarat (VIREAD [®]), EMTRIVA [®] (Emtrixitabin), và SUSTIVA [®] (Efavirenz)
FESTINAVIR [®] 4'-ethynyl-d4T	Oncolys BioPharma BMS	Nhiễm HIV AIDs tiền triển
CMX-157 Liên hợp lipid của nucleotit tenofovir	Chimerix	Nhiễm HIV AIDs
GSK1349572 Chất ức chế Integrase dolutegravir	GSK	Nhiễm HIV AIDs
S/GSK1265744 Chất ức chế Integrase	GSK	Nhiễm HIV AIDs

CÁC CHẤT ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH

<i>Tên thuốc</i>	<i>Nhà sản xuất</i>	<i>Chỉ định</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
Bropirimine	Pharmacia Upjohn	AIDS tiến triển
Acemannan	Carrington Labs, Inc.	AIDS, ARC

(Irving, TX)

CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, sarcoma Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Ngăn chặn xâm nhập HIV với các tế bào CD4+
Gamma Interferon	Genentech	ARC, kết hợp w/TNF (yếu tố nuôi dưỡng khối u)
Yếu tố kích thích xâm lược đại thực bào hạt	Genetics Institute Sandoz	AIDS
Yếu tố kích thích xâm lược đại thực bào hạt	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
Yếu tố kích thích thích xâm lược đại thực bào hạt	Schering-Plough	AIDS, kết hợp w/AZT
Chất kích thích HIV miễn dịch hạt nhân HIV	Rorer	HIV huyết thanh dương tính
IL-2 Interleukin-2 IL-2 Interleukin-2	Cetus Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, kết hợp w/AZT AIDS, ARC, HIV, kết hợp w/AZT
IL-2 Interleukin-2 (aldeslukin)	Chiron	AIDS, tăng số lượng tế bào CD4
Globulin miễn dịch đường tĩnh mạch	Cutter Biological (Berkeley, CA)	AIDS nhi khoa, kết hợp w/AZT

(người)

IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, sarcoma Kaposi , ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, sarcoma Kaposi , ARC, PGL
Imuthiol Diethyl Dithio Carbamat	Merieux Institute	AIDS, ARC
Alpha-2 Interferon	Schering Plough	sarcoma Kaposi w/AZT, AIDS
Methionin- Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE Muramyl-Tripeptit	Ciba-Geigy Corp.	sarcoma Kaposi
Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt	Amgen	AIDS, kết hợp w/AZT
Remun	Immune Response Corp.	liệu pháp miễn dịch
rCD4 CD4 người hòa tan tái tổ hợp	Genentech	AIDS, ARC
Lai chủng rCD4-IgG		AIDS, ARC
CD4 người hòa tan tái tổ hợp	Biogen	AIDS, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	sarcoma Kaposi AIDS, ARC, kết hợp w/AZT
SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	Nhiễm HIV

Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Nhiễm HIV
Yếu tố hoại tử khô u; TNF	Genentech	ARC, kết hợp với w/gamma Interferon

CÁC THUỐC KHÁNG KHUẨN

<i>Tên thuốc</i>	<i>Nhà sản xuất</i>	<i>Chỉ định</i>
Clindamycin với Primaquin	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	viêm màng não do Cryptococcal, candida
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	phòng ngừa candida miệng
Ornidyl Eflornithin	Merrell Dow	PCP
Pentamidin Isethionat (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Điều trị PCP
Trimethoprim		Kháng khuẩn
Trimethoprim/sulfa		Kháng khuẩn
Piritrexim	Burroughs Wellcome	điều trị PCP
Pentamidin Isethionat dạng hít	Fisons Corporation	dự phòng PCP
Spiramycin	Rhone-Poulenc diarrhea	Cryptosporidial
Intraconazol-	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis;

R51211	do cryptococcal	viêm màng não
Trimetrexat	Warner-Lambert	PCP
Daunorubixin	NeXstar, Sequus	sarcoma Kaposi
Erythropoietin người tái tổ hợp	Ortho Pharm. Corp.	điều trị thiếu máu nặng liên quan với AZT
Hoc mon tăng trưởng tái tổ hợp ở người	Serono	Hội chứng lãng phí, suy mòn liên quan đến AIDS
Megestrol Axetat	Bristol-Myers Squibb	Điều trị chán ăn liên quan đến W/AIDS
Testosteron	Alza, Smith Kline	Hội chứng lãng phí liên quan đến AIDS
Dinh dưỡng đường ruột toàn phần	Norwich Eaton Pharmaceuticals	tiêu chảy và kém hấp thu liên quan đến AIDS

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế xâm nhập HIV. Ví dụ về chất ức chế xâm nhập HIV như vậy được đưa ra trong tài liệu DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), các trang 1355-1362; CELL, tập 9, các trang 243-246, 29 tháng 10, 1999; và DRUG DISCOVERY TODAY, tập 5, số 5, tháng 5 năm 2000, các trang 183-194 và tài liệu *Inhibitors of the entry of HIV into host cells*. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Đặc biệt, hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế gắn kết, chất ức chế hòa nhập, và đối kháng thụ thể chemokine nhằm vào hoặc là đồng thụ thể CXCR4 hoặc là CCR5. Chất ức chế gắn kết còn được nêu trong tài liệu US 7,354,924 và US 7,745,625.

Cần phải hiểu rằng phạm vi kết hợp của hợp chất theo sáng chế với chất kháng virus AIDS, chất điều biến miễn dịch, chất chống nhiễm khuẩn, chất ức chế xâm nhập

HIV hoặc vắc xin không chỉ giới hạn ở danh sách trong bảng trên mà còn bao gồm, về nguyên tắc, sự kết hợp bất kỳ với dược phẩm bất kỳ hữu ích để điều trị AIDS.

Hỗn hợp được ưu tiên là để điều trị đồng thời hoặc xen kẽ với hợp chất theo sáng chế và chất ức chế HIV proteaza và/hoặc chất ức chế sao chép ngược HIV không nucleosit. Thành phần tùy chọn thứ 4 trong hỗn hợp là chất ức chế sao chép ngược nucleosit, như AZT, 3TC, ddC hoặc ddI. Chất ức chế HIV proteaza được ưu tiên là REYATAZ[®] (thành phần hoạt tính Atazanavir). Thông thường liều từ 300 đến 600mg được sử dụng 1 lần 1 ngày. Liều này có thể được sử dụng cùng với liều Ritonavir thấp (từ 50 đến 500mg). Chất ức chế HIV proteaza được ưu tiên khác là KALETRA[®]. Chất ức chế HIV proteaza hữu ích khác là indinavir, mà là muối sulfat của N-(2(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridyl-metyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)-piperazinyl))-pentaneamit etanolat, và được tổng hợp theo tài liệu U.S. 5,413,999. Indinavir thường được sử dụng ở liều 800mg 3 lần/ngày. Chất ức chế proteaza được ưu tiên khác là nelfinavir và ritonavir. Chất ức chế HIV proteaza được ưu tiên khác là saquinavir được sử dụng ở liều 600 hoặc 1200mg 3 lần/ngày. Chất ức chế sao chép ngược không nucleosit được ưu tiên gồm có efavirenz. Hỗn hợp này có thể có tác dụng bất ngờ về hạn chế tốc độ và mức độ lây nhiễm HIV. Hỗn hợp được ưu tiên gồm có các hỗn hợp kết hợp với sau đây (1) indinavir với efavirenz, và, tùy ý, AZT và/hoặc 3TC và/hoặc ddI và/hoặc ddC; (2) indinavir, và bất kỳ trong số AZT và/hoặc ddI và/hoặc ddC và/hoặc 3TC, đặc biệt, indinavir và AZT và 3TC; (3) stavudin và 3TC và/hoặc zidovudin; (4) muối tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin.

Trong các hỗn hợp này, hợp chất theo sáng chế và hoạt chất khác có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp. Ngoài ra, có thể sử dụng một thành phần trước, đồng thời, hoặc sau khi sử dụng (các) chất khác.

Hóa học tổng hợp (phương pháp tổng hợp)

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng cho bệnh nhân bị mắc hoặc dễ mắc HIV. Hợp chất có công thức I cũng bao gồm muối được dụng của chúng. Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức I và chất trung gian hữu ích để tổng hợp chúng được mô tả trong sơ đồ sau đây (sau phần các chữ viết tắt). Tuy nhiên, sáng chế cũng được thể hiện trong bộ yêu cầu bảo hộ.

Các chữ viết tắt

Một hoặc nhiều chữ viết tắt sau đây, hầu hết trong số đó là những chữ viết tắt thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, có thể được sử dụng trong toàn bộ phần mô tả sáng chế và các ví dụ:

RT = nhiệt độ trong phòng

BHT = 2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluen

CSA = axit camphorsulfonic

LDA = lithi diisopropylamit

KHMDS = kali bis(trimetylsilyl)amit

SFC = sắc ký lỏng siêu tới hạn

Quant = định lượng

TBDMS = tert-butyldimetylsilan

PTFE = polytetrafluoroetylen

NMO = 4-metylmorpholin-N-oxit

THF = tetrahydrofuran

TLC = sắc ký lớp mỏng

DCM = diclorometan

DCE = dicloroetan

TFA = axit trifloroaxetic

LCMS = sắc ký lỏng khối phổ

Prep = điều chế

HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao

DAST = (diethylamino)lưu huỳnh trifluorua

TEA = trietylamin

DIPEA = N,N-diisopropyletylamin

HATU = [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium
hexaflorophosphat]

DCC = N,N'-dixyclohexylcarbodiimit

DMAP = dimetylaminopyridin

TMS = trimetylsilyl

NMR = cộng hưởng từ hạt nhân

DPPA = diphenyl phosphoryl azit

AIBN = azobisisobutyronitril

TBAF = tetrabutylamoni fluorua

DMF = dimetylformamit

TBTU = O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium tetrafloroborat

Min(s) = phút

h = giờ

sat. = bão hòa

TEA = trietylamin

EtOAc = etyl axetat

TFA = axit trifloroaxetic

PCC = pyridini clorochromat

TLC = sắc ký lớp mỏng

Tf₂NPh = (triflorometylsulfonyl)metansulfonamit

dioxan = 1,4-dioxan

PG = nhóm bảo vệ

atm = khí quyển

mol = phân tử

mmol = milimol

mg = miligam

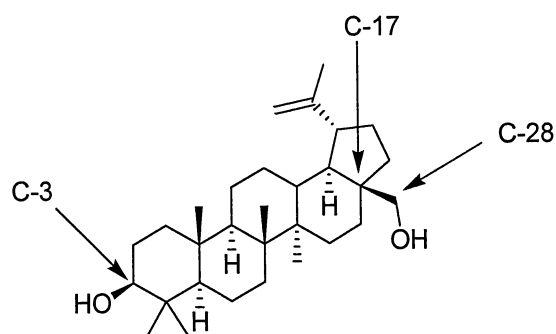
μg = microgram

μl = microlit

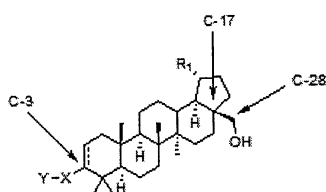
μm = micromet

mm = millimet

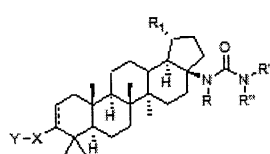
Thuật ngữ “C-3” và “C-28” là các vị trí nhất định của lõi triterpen như được đánh số phù hợp với quy tắc IUPAC (các vị trí được mô tả dưới đây đối với triterpen minh họa: betulin):



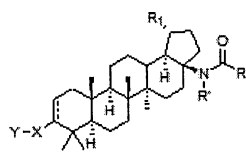
Việc đánh số tương tự được duy trì khi đề cập đến dãy hợp chất trong sơ đồ và phần mô tả chung về phương pháp.



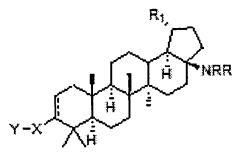
các C-17 ure



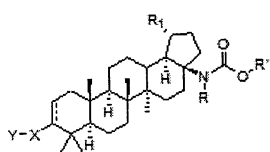
các C-17 amit



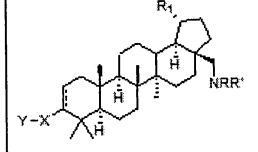
các C-17 amin



các C-17 carbamat



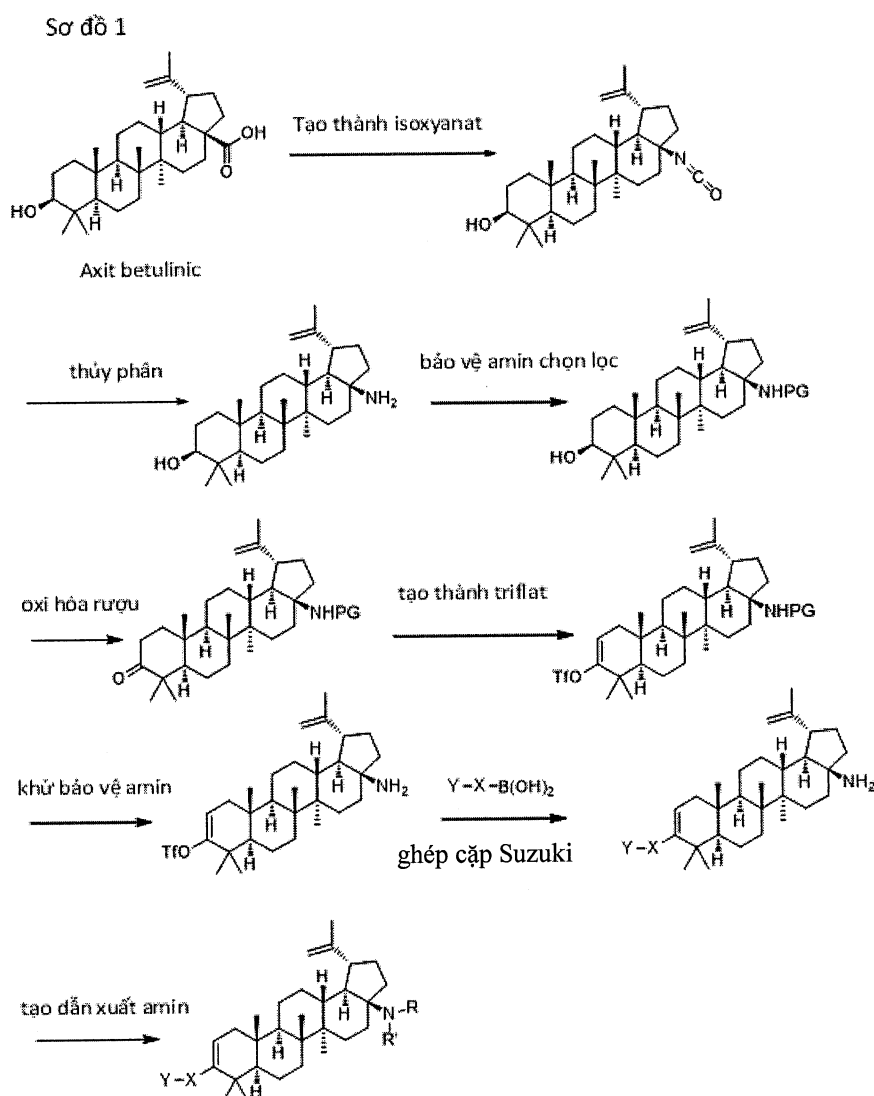
các C-28 amin



Điều chế hợp chất theo sơ đồ hóa tổng hợp công thức I:

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế từ axit betulinic sẵn có trên thị trường (Aldrich, các hãng khác) bằng hóa học được mô tả trong sơ đồ sau đây.

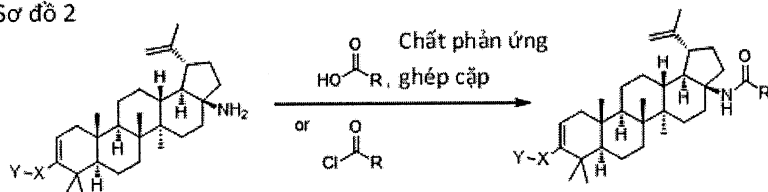
Sơ đồ phản ứng chung được đưa ra như sau:



Hợp chất có công thức I có thể được điều chế từ axit betulinic như mô tả trong sơ đồ I. Việc tái sắp xếp Curtis axit betulinic có thể được thực hiện mà không cần bảo vệ nhóm C-3 hydroxyl để tạo ra isocyanat C-17 mà khi thủy phân axit tạo ra amin C-17. Amin C-17 sau đó được bảo vệ chọn lọc bằng nhóm bảo vệ amin (tức là F-moc, Boc) để sau đó thực hiện quá trình oxy hóa nhóm C-3 hydroxy thành keton dưới điều kiện tiêu chuẩn (tức là PCC, thuốc thử Dess-Martin, v.v). Việc chuyển đổi keton thành triflat của nó có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Nhóm bảo vệ trong nhóm amino sau đó được loại ra để điều chế amin không được thế C-17. Việc thiết lập gốc C-3 được thực hiện thông qua ghép cặp Suzuki của triflat với axit boronic tương ứng như được mô tả ở trên. Ngoài ra, ghép cặp triflat với axit boronic tương ứng có thể được thực hiện trước khi khử bảo vệ amin C-17. Khi được khử bảo vệ, nhóm amino C-17 sau đó có thể được dẫn xuất thêm bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết đến như alkyl hóa, amin hóa khử, axyl hóa, v.v. Một vài trong số các phương

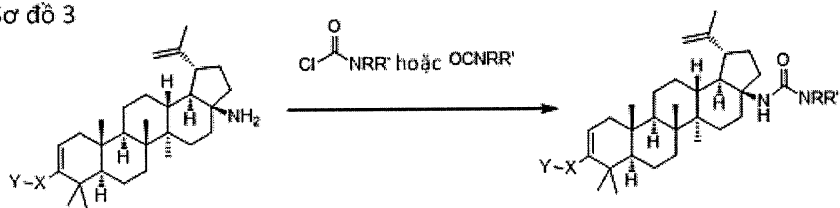
pháp này được mô tả trong sơ đồ dưới đây (sơ đồ 2-7). Trong một số trường hợp, bước bổ sung là cần thiết để làm lộ diện nhóm chức bất kỳ mà có thể được chức hóa với nhóm bảo vệ (tức là khi Y là COOH, thì luôn luôn được ẩn làm este tương ứng COOR cho đến bước cuối cùng này). C-17 amin bậc một có thể được biến đổi thêm sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn, đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết đến. Một số ví dụ được trình bày trong sơ đồ sau đây.

Sơ đồ 2



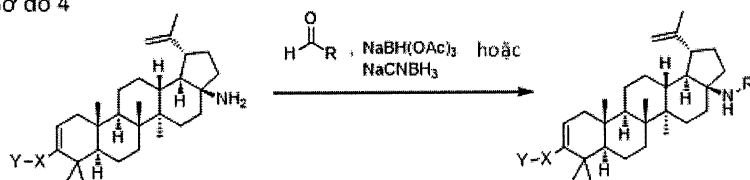
C-17 amit có thể được điều chế bằng phản ứng giữa axit cacboxylic với C-17 amin bậc một trong sự có mặt của chất ghép cặp đủ như HATU, DCC, và các chất khác mà đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến, trong sự có mặt của bazơ như bazơ Hunig, TEA, v.v, trong dung môi phù hợp (DCM, THF, DMF, v.v.). Thủy phân este carboxylic tạo ra axit benzoic. Ngoài ra, một số amit có thể được điều chế bằng cách xử lý C-17 amin bậc một với thuốc thử axit cacboxylic clorua tương ứng thay cho axit. Tương tự như vậy, sulfonamin và sulfonamit có thể được điều chế từ amin bậc một C-17 bằng cách sử dụng sulfonyl clorua làm chất sulfonyl hóa.

Sơ đồ 3



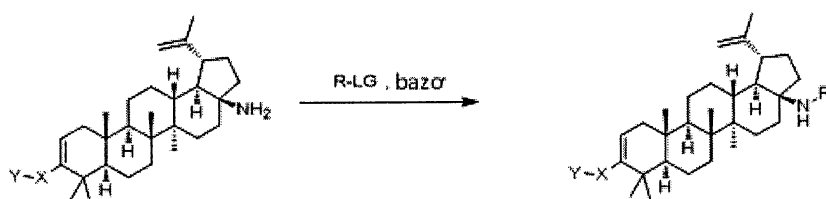
C-17 urea có thể được điều chế bằng phản ứng của carbomoyl clorua tương ứng hoặc isoxyanat trong sự có mặt của bazơ như bazơ Hunig, TEA, v.v, trong dung môi phù hợp (DCM, THF, DMF, v.v.). Carbamat C-17 có thể được điều chế theo cách tương tự sử dụng cloroformat thay cho carbamoyl clorua.

Sơ đồ 4



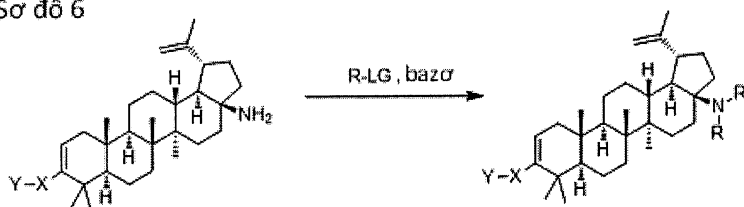
C-17 amin bậc một có thể được xử lý với aldehyt dưới các điều kiện amin hóa khử (ví dụ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ trong sự có mặt của AcOH/NaOAc hoặc $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ trong dung môi như THF, 1,4-dioxan, DCE hoặc DCM) để tạo ra C-17 amin bậc hai.

Sơ đồ 5



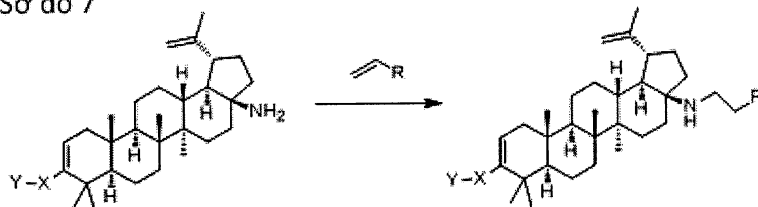
Một số C-17 amin có thể được điều chế bằng cách alkyk hóa C-17 amin bậc một với chất alkyl hóa (R-LG), trong đó LG là nhóm rời bỏ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, Br, Cl, I, mesylat, tosylat, hoặc triflat trong sự có mặt của bazơ. Có thể cần thiết gia nhiệt trong một số trường hợp. Thủy phân este carboxylic este tạo ra sản phẩm axit benzoic.

Sơ đồ 6



Trong một số trường hợp, bằng cách kéo dài thời gian phản ứng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng, sản phẩm được dialkyl hóa cũng có thể được tạo thành.

Sơ đồ 7



Ngoài ra, một số C-17 amin có thể được điều chế bằng cách thêm 1,4- vào thụ thể Michael.

Phần tử thế R, R' và R'' có thể chứa nhóm chức (tức là COOH, COOR, OH, NHR) mà có thể được biến đổi thêm bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết đến. Việc biến đổi có thể được thực hiện trước hoặc sau khi khử bảo vệ cuối cùng axit carboxylic được thực hiện phụ thuộc vào tính chất của nhóm chức.

Ngoài ra, C-17 amin bậc hai có thể được biến đổi thêm (tức là alkyl hóa, axyl hóa, sulfonyl hóa, v.v) sử dụng một số phương pháp được mô tả ở trên hoặc các phương pháp tiêu chuẩn khác đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa phương pháp tổng hợp thông thường của hợp chất có công thức I như được mô tả chung ở trên. Ví dụ 2.2a và 2b là ví dụ của sáng chế, tất cả các ví dụ khác là nhằm mục đích so sánh/ minh họa. Thuốc thử và chất ban đầu đều sẵn có với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hóa học

Quy trình thông thường và đặc tính của các ví dụ được chọn:

Trừ khi được quy định khác, dung môi và thuốc thử được sử dụng trực tiếp như khi lấy từ các nguồn thương mại, và phản ứng được thực hiện dưới khí quyển nitơ. Sắc ký nhanh được thực hiện trong gel Silica 60 (cỡ hạt 0,040-0,063; nguồn EM Science). Phổ ^1H NMR được ghi lại trên thiết bị Bruker DRX-500f ở 500MHz (hoặc Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B hoặc Varian Gemini 300 ở 300 MHz như đã nêu). Độ dịch chuyển hóa học được tính bằng ppm theo tỷ lệ δ với $\delta\text{TMS} = 0$. Các tham khảo nội bộ sau đây được sử dụng đối với proton cận trong các dung môi sau đây: CDCl_3 (δ_{H} 7,26), CD_3OD (δ_{H} 3,30), axetic- d_4 (axit axetic d_4) (δ_{H} 11,6, 2,07), hỗn hợp DMSO

hoặc DMSO-D₆-CDCl₃ (δ_H 2,50 và 8,25) (tỷ lệ 75%:25%), và DMSO-D₆ (δ_H 2,50). Các từ viết tắt tiêu chuẩn được sử dụng để mô tả các mẫu bột: s (vạch đơn), br.s (vạch đơn rộng), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (vạch bội), b (rộng), app (biểu kiến). Hằng số ghép cặp (J) tính bằng Hertz. Tất cả dữ liệu sắc ký lỏng (LC) được ghi lại trên sắc ký lỏng Shimadzu LC-10AS sử dụng máy dò SPD-10AV UV-Vis với dữ liệu phổ khối (MS) được xác định sử dụng Micromass Platform cho LC ở chế độ phun điện tử.

Phần 1

Phương pháp LC/MS

Phương pháp 1

Gradient%B bắt đầu = 0,%B kết thúc = 100 trên 2 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 1 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220nm

Dung môi A = 90% nước, 10% metanol, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% metanol, 0,1% TFA

Cột = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2,0 x 30 mm

Phương pháp 2

Gradient%B bắt đầu = 0,%B kết thúc = 100 trên 4 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 0,8 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 90% nước, 10% metanol, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% metanol, 0,1% TFA

Cột = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2,0 x 50 mm

Phương pháp 3

Gradient%B bắt đầu = 0,%B kết thúc = 100 trên 2 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 1 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2,0 x 30 mm

Phương pháp 4

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc= 100 trên 2 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 0,8ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220nm

Dung môi A = 90% nước, 10% metanol, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% metanol, 0,1% TFA

Cột = Waters Xbridge Phenyl, 2,5 μ m, 2,1 x 50 mm

Phương pháp 5

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc = 100, thời gian = 1,5 phút

Tốc độ dòng = 0,8 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% nước - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% nước - 0,1% TFA

Cột = Waters Xbridge Phenyl 2,1 x 50mm 2,5 μ m

Phương pháp 6

Gradient%B bắt đầu= 2,%B kết thúc= 98 trên 1,5 phút, giữ ở 98%B

Tốc độ dòng = 0,8ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220nm

Dung môi A = 100% nước, 0,05%TFA

Dung môi B = 100% axetonitril, 0,05% TFA

Cột = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m

Phương pháp 7

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc = 100, thời gian = 3 phút

Tốc độ dòng = 0,6 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Dung môi A = 10% MeOH - 90% nước - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% nước - 0,1% TFA

Cột = Waters Xbridge Phenyl 2,1 x 50mm 2,5 μ m

Phương pháp 8

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc = 100, thời gian = 2 phút

Tốc độ dòng = 0,6 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Dung môi A = 10% MeOH - 90% nước - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% nước - 0,1% TFA

Cột = Waters Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 μ m

Phương pháp 9

Gradient%B bắt đầu= 0,%B kết thúc= 100 trên 2 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 0,6ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220nm

Dung môi A = 90% nước, 10% metanol, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% metanol, 0,1% TFA

Cột = Xbridge Phenyl, 2,5 μ m, 2,1 x 50 mm

Phương pháp 10

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc = 100 trên 4 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 0,8 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = Nước -Metanol-0,1% TFA

Dung môi A = 90% nước -10% Metanol-0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước -90% Metanol-0,1% TFA

Cột 2 = (2) PHENOMENEX-LUNA 2,0 X 50mm 3 μ m

Phương pháp 11

Gradient%B bắt đầu= 40,%B kết thúc = 100 trên 4 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 0,8 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = axetonitril:nước: 10mM amoni axetat

Dung môi A = 5% axetonitril:95% nước: 10mM amoni axetat

Dung môi B = 95% axetonitril:5% nước: 10mM amoni axetat

Cột 2 = 2.) PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 50mm 3 μ m

Phương pháp 12

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc = 100 trên 4 phút, giữ ở 100%B

Tốc độ dòng = 0,8 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = axetonitril:nước: 10mM amoni axetat

Dung môi A = 5% axetonitril:95% nước: 10mM amoni axetat

Dung môi B = 95% axetonitril:5% nước: 10mM amoni axetat

Cột 2 = 2.) PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 50mm 3 μ m

Phương pháp SFC:

Phương pháp 1

Thiết bị = SFC Thar 350/A5

Tốc độ dòng = 220 ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220nm

Pha động = CO₂/[heptan/IPA = 4:1 (thể tích:thể tích)] = 80/20 đẳng dòng

Cột = Welko(rr) 50 x 5 cm, 10 μ m

Thể tích tiêm mẫu = 1,0ml [nồng độ chất tan = 100mg/ml heptan/IPA 4:1 (thể tích:thể tích)]

Chương trình tiêm mẫu: Tiêm mẫu chồng (1,0ml mỗi 2 phút)

Phương pháp HPLC điều chế:

Phương pháp HPLC điều chế 1

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc= 67 trên 16 phút, bước đến 100%B trong 10 phút

Tốc độ dòng = 100ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 50 x 250mm

Phương pháp HPLC điều chế 2

Gradient%B bắt đầu= 0,%B kết thúc= 100 trên 20 phút, giữ 100%B trong 4 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters XBridge Phenyl, 5 μ m, 30 x 100 mm

Phương pháp HPLC điều chế 3

Gradient%B bắt đầu= 15,%B kết thúc= 100 trên 20 phút, giữ 100%B trong 4 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters XBridge Phenyl, 5 μ m, 30 x 100 mm

Phương pháp HPLC điều chế 4

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc= 100 trên 20 phút, giữ 100%B trong 5 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 5

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc= 100 trên 15 phút, giữ 100%B trong 5 phút

Tốc độ dòng = 20ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters Xbridge Phenyl, 5 μ m, 19 x 250 mm

Phương pháp HPLC điều chế 6

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc= 65 trên 20 phút, bước đến 100%B trong 5 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 7

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc= 100 trên 30 phút, giữ 100%B trong 4 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 8

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc= 100 trên 18 phút, giữ 100%B trong 2 phút

Tốc độ dòng = 25ml/phút

Thu gom bằng ELSD

Dung môi A = 95% nước, 5% axetonitril, 10mM amoni axetat

Dung môi B = 5% nước, 95% axetonitril, 10mM amoni axetat

Cột = XBridge OBD Prep Shield RP18 19x100 mm 5 μ m

Phương pháp HPLC điều chế 9

Gradient%B bắt đầu= 10,%B kết thúc= 100 trên 10 phút, giữ 100%B trong 5 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 100 mm

Phương pháp HPLC điều chế 10

Gradient%B bắt đầu= 10,%B kết thúc= 100 trên 10 phút, giữ 100%B trong 5 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Dung môi A = 95% nước, 5% axetonitril, 10mM amoni axetat

Dung môi B = 5% nước, 95% axetonitril, 10mM amoni axetat

Cột = Xbridge OBD Prep Shield RP, 5 μ m, 19 x 100mm

Phương pháp HPLC điều chế 11

Gradient%B bắt đầu= 25,%B kết thúc= 100 trên 15 phút, giữ 100%B

Tốc độ dòng = 40ml/phút

Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 100 mm

Phương pháp HPLC điều chế 12

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc = 100 trên 15 phút, giữ ở 100% B trong 4 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = Nước - axetonitril- TFA

Dung môi A = 90% nước -10% axetonitril-0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước -90% axetonitril-0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 13

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc = 100 trên 15 phút, giữ ở 100% B trong 15 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = nước - axetonitril- TFA

Dung môi A = 90% nước -10% axetonitril-0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước -90% axetonitril-0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 14

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc = 100 trên 20 phút, giữ ở 100% B trong 6 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = nước - axetonitril- TFA

Dung môi A = 90% nước -10% axetonitril-0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước -90% axetonitril-0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 15

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc = 100 trên 15 phút, giữ ở 100% B trong 5 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = nước - axetonitril- TFA

Dung môi A = 90% nước -10% axetonitril-0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước -90% axetonitril-0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 16

Gradient%B bắt đầu= 20,%B kết thúc = 100 trên 10 phút, giữ ở 100% B trong 4 phút

Tốc độ dòng = 50ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

Cặp dung môi = nước - axetonitril- TFA

Dung môi A = 90% nước -10% axetonitril-0,1% TFA

Dung môi B = 10% nước -90% axetonitril-0,1% TFA

Cột = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm

Phương pháp HPLC điều chế 17

Gradient%B bắt đầu= 30,%B kết thúc = 50 trên 30 phút, giữ ở 50% B trong 5 phút

Tốc độ dòng = 25ml/phút

Chiều dài bước sóng = 220

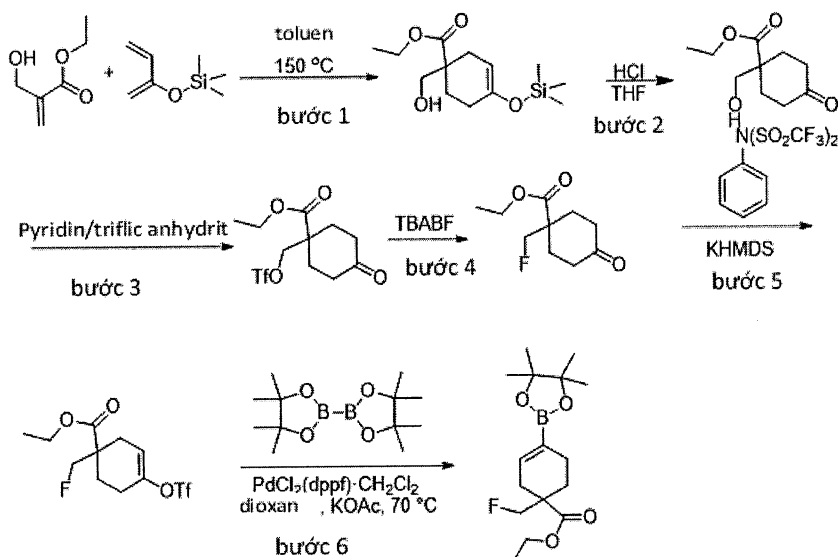
Cặp dung môi = nước - axetonitril- TFA

Dung môi A = 90% nước -10% axetonitril-0,1% TFA

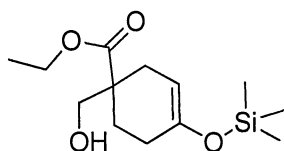
Dung môi B = 10% nước -90% axetonitril-0,1% TFA

Cột = YMC-ODS 20X100 mm S5

Điều chế etyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat

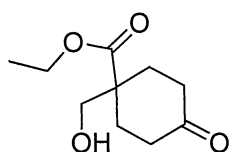


Bước 1. Điều chế ethyl 1-(hydroxymethyl)-4-((trimethylsilyl)oxy)cyclohex-3-enecarboxylat



Dung dịch chứa ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylat (5,21g, 40 mmol) và (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimethylsilan (8,54g, 60,0mmol) trong toluen (100ml) được rửa bằng nitơ, được bịt kín và được gia nhiệt trong bình áp lực ở nhiệt độ 150°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất dầu, chất dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/e 201,05 ($\text{M}+\text{H-silyl}^+$), 0,839 phút (phương pháp 4).

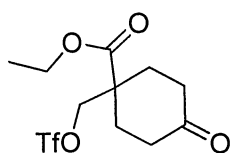
Bước 2. Điều chế ethyl 1-(hydroxymethyl)-4-oxocyclohexancarboxylat



Dung dịch chứa ethyl 1-(hydroxymethyl)-4-((trimethylsilyl)oxy)cyclohex-3-enecarboxylat (10,9g, 40,0mmol) trong THF (5ml) được bổ sung HCl (0,005N) (1ml, 5,00 μ mol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml), được rửa bằng NaHCO_3 nước bão hòa (5ml) sau đó được rửa bằng nước muối (10ml). Phần chiết hữu cơ được làm khô

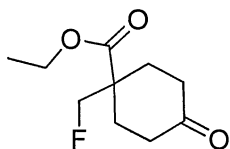
bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica sử dụng ethyl axetat/hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (3g, 37,4%). MS: m/e 200,95 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0,853 phút (phương pháp 4). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,28 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 4H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 3H).

Bước 3. Điều chế ethyl 4-oxo-1-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)methylxyclohexancarboxylat



Hỗn hợp đã được khuấy bao gồm ethyl 1-(hydroxymethyl)-4-oxocyclohexancarboxylat (1,170mg, 5,84mmol) và pyridin (0,614ml, 7,60mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ -10°C được bổ sung triflorometansulfonic anhydrit (7,60ml, 7,60mmol) nhỏ giọt. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 30 phút và được rửa bằng dung dịch HCl 1N đá lạnh và nước muối. Lớp hữu cơ được phân tách được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được sử dụng như nguyên trạng mà không cần tinh chế. MS: m/e 333,05 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,969 phút (phương pháp 4).

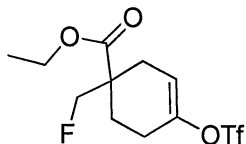
Bước 4. Điều chế ethyl 1-(fluoromethyl)-4-oxocyclohexancarboxylat



Hỗn hợp đã được khuấy bao gồm ethyl 4-oxo-1-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)methylxyclohexancarboxylat (1,941g, 5,84mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 25°C được bổ sung tetrabutylamoni biflorua (3,63ml, 7,01mmol) nhỏ giọt. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 25 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không. Hai lớp được tạo thành khi khuấy phần cặn thu được trong 50ml hexan. Lớp trên được chiết vào bình và được làm khô dưới chân không để tạo ra chất dầu không màu. Phần cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng cột silica gel 12g và EtOAc 0-35% trong gradien hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (0,20g, 9,0%). MS: m/e

203,15 (M+H)⁺, 1,470 phút (phương pháp 4). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 4,49 - 4,30 (m, 2H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 4H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,30 - 1,20 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -223,02 - -225,00 (m, 1F).

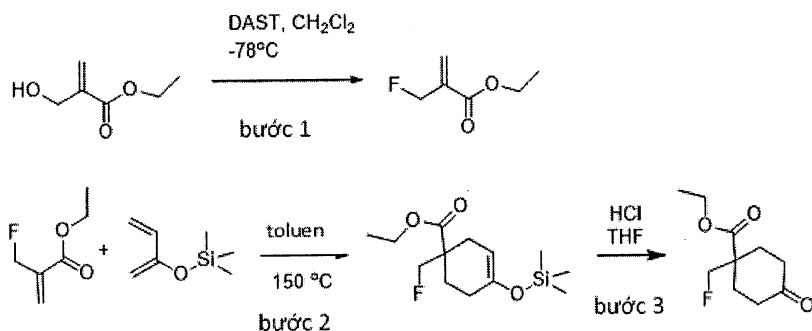
Bước 5. Điều chế ethyl 1-(florometyl)-4-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecarboxylat



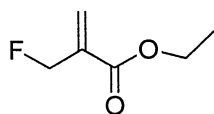
KHMDS (1,27ml, 1,27mmol) được bổ sung vào dung dịch màu vàng nhạt chứa ethyl 1-(florometyl)-4-oxoxyclohexancarboxylat (0,20g, 0,98mmol) và 1,1,1-trifloro-N-phenyl-N-((triflorometyl)sulfonyl)metansulfonamid (0,38g, 1,07mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ -78 °C. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng này bằng amoni clorua nước bão hòa và chiết một lần bằng 10ml EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng cột silica gel 12g và EtOAc 0-10% trong gradien hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (179mg, 54,7%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,60 - 4,37 (m, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 2,89 - 2,70 (m, 1H), 2,56 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 2,07 - 1,81 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,18 - -225,70 (m, 1F)

Bước 6. Bình chứa ethyl 1-(florometyl)-4-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecarboxylat (0,179g, 0,53mmol) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (0,143g, 0,56mmol), kali axetat (0,156g, 1,59mmol), và 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxenpaladi(II) diclorua (0,013g, 0,016mmol). Hỗn hợp này được pha loãng bằng dioxan (8ml), được rửa bằng nitơ, và được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (25ml) và được chiết bằng ethyl axetat (2 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng magiê sulfat. Chất làm khô được

loại bỏ bằng cách lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng cột Isco silica gel 12g và EtOAc 0-10% trong gradien hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu sạch, không màu (91mg, 54%). MS: m/e 313,20 ($M+H$)⁺, 2,299 phút (phương pháp 4). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 6,50 (td, $J=3,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,59 - 4,32 (m, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 2,74 - 2,52 (m, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 3H), 1,98 - 1,69 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 15H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,59 - -226,36 (m, 1F). Phương pháp điều chế khác để điều chế etyl 1-(florometyl)-4-oxocyclohexancarboxylat

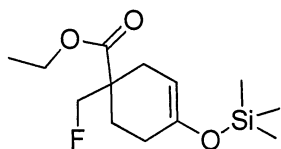


Bước 1. Điều chế etyl 2-(florometyl)acrylat



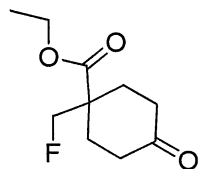
Dung dịch chứa etyl 2-(hydroxymetyl)acrylat (5g, 38,4mmol) trong DCM (50ml) được bổ sung DAST (6,60ml, 49,9mmol) ở nhiệt độ -78 °C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm ấm đến 25°C và được khuấy liên tục trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung CH₂Cl₂ (20ml) và dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được phân tách, và lớp chứa nước được chiết 2 lần bằng CH₂Cl₂ (20ml). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi để tạo ra chất dầu dư, chất dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 6,49 - 6,33 (m, 1H), 6,03 - 5,87 (m, 1H), 6,45 - 5,84 (m, 2H), 4,27 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR (470MHz, CLOROFORM-d) δ -220,33 - -221,86 (m, 1F).

Bước 2. Điều chế ethyl 1-(florometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)xyclohex-3-enecarboxylat



Dung dịch chứa ethyl 2-(florometyl)acrylat (4,7g, 35,6mmol) và (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (10,12g, 71,1mmol) trong toluen (100ml) được rửa bằng nitơ, được bịt kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong bình áp lực trong 48 giờ. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu, chất dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 4,83 (t, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,64 - 4,38 (m, 2H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 4H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 3H), 0,24 - 0,15 (m, 9H). ^{19}F NMR (470MHz, CLOROFORM-d) δ -224,80 - -225,37 (m, 1F).

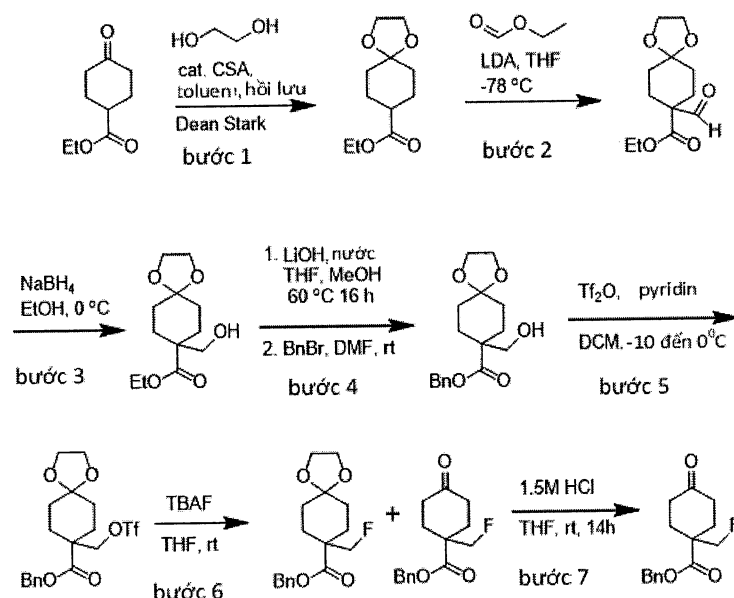
Bước 3. Điều chế ethyl 1-(florometyl)-4-oxoxyclohexancarboxylat



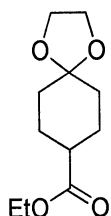
Dung dịch chứa ethyl 1-(florometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)xyclohex-3-enecarboxylat (9,76g, 35,6mmol) trong THF (5ml) được bổ sung HCl (0,005N) (1ml, 5,00 μ mol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml), được rửa bằng NaHCO₃ nước bão hòa (5ml) sau đó được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng cột silica gel 80g và EtOAc 0-25% trong gradien hexan. Phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn này được thu gom và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (6,5g, 90,2%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 4,59 - 4,42 (m, 2H), 4,30 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,58 - 2,34 (m, 6H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,33 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -223,54 - -223,99 (m, 1F).

Điều chế benzyl 1-(florometyl)-4-oxoxyclohexancarboxylat

Phương pháp A.



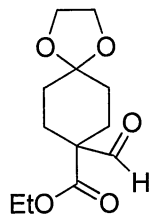
Bước 1. Điều chế etyl 1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat.



Cho etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat (100g, 570mmol), etan-1,2-diol (0,159l, 2849mmol), axit ((1*S*,4*R*)-7,7-dimetyl-2-oxobixyclo[2,2,1]heptan-1-yl)metansulfonic (1,324g, 5,70mmol) và toluen khô (1,2l) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 3l. Bình gom nước Dean-Stark nước và bình ngưng tụ được thiết lập và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khi khuấy. Phần chưng cất không trộn lẫn được thu gom trong bình Dean-Stark và được loại bỏ theo chu kỳ. Sau 28 giờ tổng thời gian hồi lưu, tổng cộng 82ml phần chưng cất không trộn lẫn được được loại bỏ từ bình Dean-Stark. Sau đó hỗn hợp này được làm nguội xuống xấp xỉ 40°C, NaHCO₃ bão hòa (400ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này đồng thời khuấy nhanh. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách, được lắc và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4 x 500ml), sau đó được rửa bằng NaHCO₃ 5% (200ml) và sau đó được rửa nước muối (100ml). Vật liệu hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất dầu nhớt màu vàng nhạt (118,50g, hiệu suất 97%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 4,15 (q, *J*=7,3 Hz,

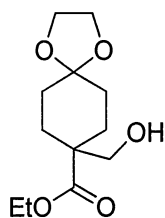
2H), 3,96 (s, 4H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 1,96 (dt, $J=8,7, 4,3$ Hz, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 175,2, 108,1, 64,3, 60,3, 41,6, 33,8, 26,3, 14,3.

Bước 2: Điều chế ethyl 8-formyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat.



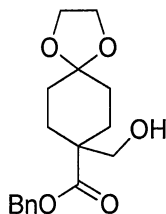
Dung dịch -78°C chứa ethyl 1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (32,31g, 151mmol) trong THF (250ml) được bổ sung dung dịch chứa lithi diisopropylamit 2M (98ml, 196mmol) trong THF thông qua ống thông trên 5 phút. Dung dịch màu nâu tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C . Sau 1 giờ, bể lạnh được thay bằng bồn đá và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại xuống nhiệt độ -78°C và được xử lý bằng dung dịch chứa ethyl format (18,65ml, 226mmol) trong THF (40ml) được bổ sung nhỏ giọt trên 45 phút. Hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Loại bỏ bể lạnh và hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt NH_4Cl nước bão hòa (250ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút. Hỗn hợp màu vàng nhạt tạo ra này được chiết bằng EtOAc (3 x 300ml). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl 0,5N (300ml), sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô thành chất dầu nhớt màu nâu. Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica gel (750 g silica, bước rửa giải 9:1 hexan/EtOAc và 5:1 hexan/EtOAc) để tạo ra chất ban đầu được thu hồi, ethyl 1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (8,6g, 40,1mmol, hiệu suất 26,6%) và sản phẩm mong muốn, ethyl 8-formyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (20,1g, 83mmol, hiệu suất 55,0%), cả hai đều ở dạng chất dầu nhớt màu vàng. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 9,50 (s, 1H), 4,17 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 4H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 2,01 (ddd, $J=13,5, 8,3, 5,1$ Hz, 2H), 1,75 - 1,48 (m, 4H), 1,23 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Bước 3: Điều chế ethyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat.



Dung dịch 0°C chứa ethyl 8-formyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (28,9g, 119mmol) trong etanol (300ml) được bổ sung natri borohydrua (5,30g, 137mmol) và hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ 0°C . Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng nước NH_4Cl bão hòa (200ml) được bổ sung nhỏ giọt thông qua phễu nhỏ giọt. Bồn đá được loại bỏ và chất sền sệt tạo ra được xử lý từ từ bằng H_2O (150ml). Hỗn hợp tạo ra được lọc để loại bỏ lượng nhỏ chất rắn màu trắng. Chất lọc dạng lỏng được cô để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ, và phần còn lại được chiết bằng EtOAc (4 x 250ml). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, được cô và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra ethyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (27,7g, 113mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất dầu nhớt trong. Chất thu được từ thí nghiệm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Trong thí nghiệm riêng biệt chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO_2 , rửa giải 3:1 hexan:EtOAc) để tạo ra ethyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat với hiệu suất 91%. ^1H NMR (400MHz, *CLOROFORM-d*) δ 4,18 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 4H), 3,61 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,23 (br. s., 1H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 1,72 - 1,51 (m, 6H), 1,32 - 1,20 (m, 3H).

Bước 4. Điều chế benzyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat.

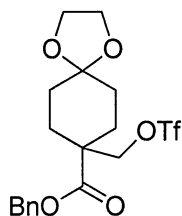


Dung dịch chứa ethyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (27,6g, 113mmol) trong THF (150ml) và MeOH (50ml) được bổ sung dung dịch chứa nước lithi hydroxit 3N (45,2ml, 136mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C đồng thời khuấy trong 17 giờ. Tiếp đó bổ sung thêm nước lithi hydroxit 3N (30,1ml, 90mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C thêm 14 giờ. Hỗn hợp phản

ứng này được cô và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra chất cặn chứa carboxylat tương ứng (24,5g, 107mmol), chất cặn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Phần cặn trong DMF (200ml) này được bổ sung benzyl bromua (12,98ml, 107mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khoảng một nửa khối lượng ban đầu, được pha loãng bằng EtOAc (250ml) và được rửa bằng HCl 1N (200ml). Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc 3 x 250ml. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng H₂O (100ml), nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô thành chất dầu nhớt màu vàng nhạt. Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO₂, gradien bước rửa giải hex:EtOAc theo tỷ lệ 70:30 sau đó hex:EtOAc theo tỷ lệ 1:1) và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra benzyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (23,1g, 71,6mmol, hiệu suất 63% qua 3 bước). ¹H NMR (400MHz, *CLOROFORM-d*) δ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,34 (br. s., 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 4H), 1,62 - 1,54 (m, 2H). ¹³C NMR (101MHz, *CLOROFORM-d*) δ 175,3, 135,8, 128,5 (s, 2C), 128,1, 127,8, 108,3, 68,5, 66,4, 64,2, 64,1, 48,1, 31,3, 27,9.

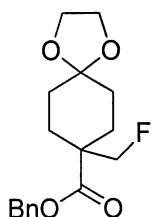
Bước 5. Điều chế benzyl 8-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat.



Kết hợp kết hợp benzyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (14,9g, 48,6mmol) với DCM khô (250ml) trong bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch này được làm lạnh trong bồn đá/axeton đến xấp xỉ nhiệt độ -10°C và được bổ sung pyridin (5,31ml, 65,7mmol) sau đó được bổ sung nhỏ giọt Tf₂O (11,09ml, 65,7mmol) trên 30 phút. Chất huyền phù màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ 0°C (bể nước đá) trong 1,5 giờ. Hỗn hợp màu vàng cam đậm thu được với các chất rắn huyền phù đáng kể được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, phần cặn này được đặt dưới áp suất giảm để loại bỏ anhydrit triflic dư, sau đó, chất cặn này được

hòa tan lại trong DCM (150ml). Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ lượng đáng kể chất rắn màu trắng mà được rửa bằng DCM. Chất lọc màu cam/đỏ đậm được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silica nhanh (330g silica, rửa giải 100% DCM). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp lại và được cô thành chất dầu màu cam đặc, chất dầu này được đặt dưới chân không cao đồng thời khuấy qua đêm. Màu sắc chuyển thành màu xanh lá cây/xanh da trời. Như vậy sản phẩm mong muốn thu được (20,94g, hiệu suất 98%) ở dạng chất dầu nhớt màu xanh lá cây/xanh da trời. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,48 - 7,30 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,04 - 3,87 (m, 4H), 2,30 - 2,14 (m, 2H), 1,76 - 1,56 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -74,39 (s, 1F).

Bước 6. Điều chế benzyl 8-(florometyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat.

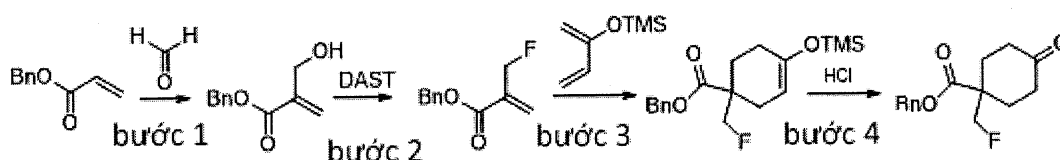


Trong bình đáy tròn dung tích 500ml dưới khí quyển nitơ kết hợp benzyl 8-((((triflorometyl)sulfonyl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (20,76g, 47,4mmol) với THF khan (150ml) mà được đưa vào qua ống thông. Dung dịch màu xanh da trời này được bổ sung nhỏ giọt qua ống thông tiếp TBAF, 1,0M trong THF (71,0ml, 71,0mmol) nhỏ giọt trên 15 phút. Hỗn hợp này ngay lập tức chuyển sang màu vàng hoàng yến khi TBAF được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp thô thu được được cô để tạo ra chất dầu đặc, chất dầu này được pha loãng bằng etyl axetat (700ml) và được rửa bằng nước (2 x 250ml) và bằng nước muối (100ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô thành chất cặn đặc màu vàng. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silica nhanh (330g silica, gradien rửa giải 100% hexan đến hexan:EtOAc theo tỷ lệ 2:1) tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất dầu màu vàng (13,73g, hiệu suất 94%). LCMS: m/e 309,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 1,27 phút (phương pháp 6). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,44 - 7,31 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,45 (d, $J=47,2$ Hz, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 4H), 2,28 -

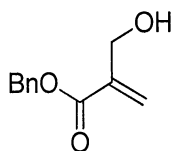
2,16 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -223,25 (t, $J=46,8$ Hz, 1F).

Bước 7. Trong bình đáy tròn dung tích 2l được làm lạnh trong bồn đá, kết hợp benzyl 8-(florometyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-carboxylat (13,72g, 44,5mmol) với THF (500ml) và sau đó axit hydrocloric, 1,5M nước (534ml, 801mmol) được bổ sung từ từ trên 2 phút. Bồn đá được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ chất hữu cơ và phần còn lại được chiết bằng etyl axetat (300ml). Pha etyl axetat được rửa bằng nước (2 x 200ml) và bằng nước muối nước muối (50ml). Cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm mong muốn (12,13g, phân lượng) dưới dạng chất dầu màu vàng. LCMS: m/e 265,3 ($M+H$) $^+$, 1,19 phút (phương pháp 6). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,47 - 7,32 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, $J=47,2$ Hz, 2H), 2,57 - 2,42 (m, 4H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -223,41 (t, $J=46,8$ Hz, 1F).

Phương pháp B



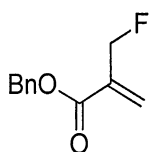
Bước 1. Điều chế benzyl 2-(hydroxymetyl)acrylat



Cho benzyl acrylat (44,6ml, 292mmol), dioxan (290ml), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (32,7g, 292mmol) và nước (270ml) vào bình dung tích 1 lít. Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng tạo thành nhũ tương. Bổ sung dung dịch nước chứa formaldehyt (37%, 23,9ml, 321mmol) vào hỗn hợp được khuấy và khuấy tiếp trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô này được chiết bằng metylen clorua (3 x 150ml). Các lớp hữu cơ được phân tách, được kết hợp lại và được rửa bằng hỗn

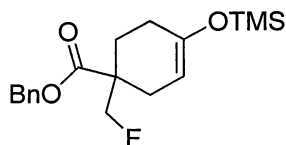
hợp bao gồm nước bão hòa amoni clorua và HCl (0,2 N) theo tỷ lệ 50:50. Làm bay hơi và cô dưới áp suất giảm (2cm Hg) ở nhiệt độ 45°C thu được 49,1g siro chảy tự do. Sản phẩm thô này được tinh chế trên cột gel silica được rửa giải với hỗn hợp gradien EtOAc/Hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất siro không màu sạch (27g, 141mmol, 48%). LCMS: m/e 193,05 ($M+H$)⁺, 1,78 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,50 - 7,30 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,20 (t, $J=6,6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (126MHz, CLOROFORM-d) δ 166,1, 139,3, 135,7, 128,7, 128,4, 128,2, 126,2, 66,6, 62,7.

Bước 2. Điều chế benzyl 2-(florometyl)acrylat



Benzyl 2-(hydroxymetyl)acrylat (13,7g, 71,3mmol) được hòa tan trong metylen clorua khô (100ml) dưới nitơ và hỗn hợp này được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (DAST, 13,0ml, 98mmol) làm 4 phần trong thời gian 5 phút vào dung dịch đang khuấy này, sử dụng pipette polyetylen. Dung dịch màu cam nhạt được tạo thành. Khi bổ sung hoàn tất, bồn đá khô được loại bỏ và nhiệt độ phản ứng được để nâng đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong tổng số 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển nhỏ giọt, vào hỗn hợp bao gồm natri bicarbonat nước bão hòa và nước đã được làm lạnh (~4 °C) theo tỷ lệ 50:50. Sau khi tất cả hỗn hợp phản ứng thô đã được chuyển, chiết bằng ete được làm ổn định bằng BHT (3x150ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được rửa một lần bằng nước (50ml). Dung môi từ pha hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm ở nhiệt độ dưới nhiệt độ môi trường xung quanh (~15 °C) đến khối lượng không đổi (14,2g, phân lượng). Chất thô này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,44 - 7,34 (m, 5H), 6,49 - 6,43 (m, 1H), 5,99 (dt, $J=2,8, 1,5$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,13 (d, $J=46,5$ Hz, 2H); ¹⁹F NMR (470MHz, CLOROFORM-d) δ -220,91 (t, $J=46,2$ Hz).

Bước 3 - Điều chế benzyl 1-(florometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)xyclohex-3-encarboxylat

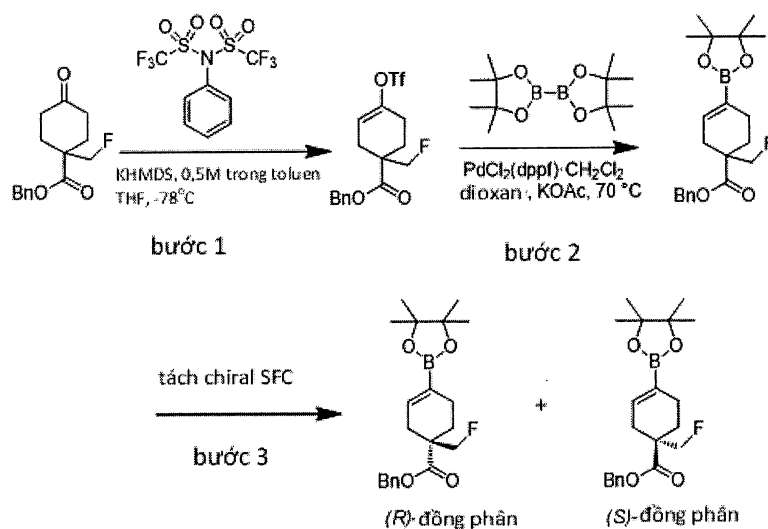


Bổ sung chất ban đầu thô benzyl 2-(florometyl)acrylat (14,2g, 73,1mmol) và (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (vật liệu Sigma Aldrich được sử dụng như được cung cấp, 18,73g, 132mmol) trong toluen (200ml) vào bình áp lực có thể bịt lại. Bình này được làm bay hơi đến 80 micron Hg ở nhiệt độ -78 °C, sau đó được làm sạch bằng nitơ. Quá trình này được lặp lại 2 lần. Bình này được bịt kín và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trước khi được nhúng chìm vào bồn đá ở nhiệt độ 125°C trong 22 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phần phân ước nhỏ (25μl) được loại bỏ khỏi phản ứng thô này, được làm khô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng để phân tích nmr trong ^1H và ^{19}F . Kết quả NMR được tương thích với sự tạo thành hợp chất nêu ở đề mục và lượng nhỏ regioisome Diels-Alder tương ứng. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,43 - 7,29 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,80 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 4,52 (dq, $J=46,9$, 8,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 1H), 2,21 - 2,00 (m, 4H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 0,24 - 0,12 (m, 9H); ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -224,76 (t, $J=47,7$ Hz, 1F) và ^{19}F NMR không đáng kể (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,20 (t, $J=46,8$ Hz, 0,06F). Chất thô này được làm bay hơi và được làm khô dưới chân không (20 micron Hg) ở nhiệt độ ~35 °C cho đến khi nhiệt độ không đổi (24,6g, phân lượng). Chất thô này được sử dụng trong bước tiếp theo như nguyên trạng mà không cần tinh chế thêm.

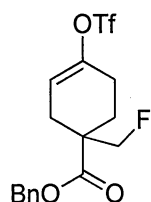
Bước 4. Chất thô từ bước trước (24,6 gm, 73mmol) được hòa tan trong THF (200ml) ở nhiệt độ trong phòng để tạo thành dung dịch sạch. Dung dịch nước HCl 1N (2ml, 2mmol) và 4ml nước được bổ sung vào. Dung dịch sáng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong tổng số 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được làm dừng bằng 150ml hỗn hợp bao gồm amoni natri bicarbonat nước bão hòa và nước theo tỷ lệ 50:50. Lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc (3 x 75ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 18,8g chất si rô đặc. Phần cặn thô được tinh chế sử dụng cột 330g silica gel rửa giải bằng hỗn hợp gradien chứa theo tỷ lệ 0 đến 25% v/v etyl axetat trong hexan, trong ~25 cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15,6g,

81,0%). LCMS: m/e 265,15 (M+H)⁺, 1,60 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,50 - 7,30 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (d, J=46,9 Hz, 2H), 2,54 - 2,29 (m, 6H), 1,90 - 1,71 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -223,47 (t, J=46,8 Hz, 1F).

Điều chế (*R*)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecarboxylat và (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecarboxylat.



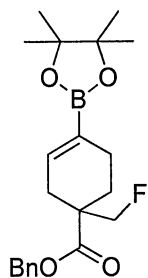
Bước 1. Điều chế benzy 1-(florometyl)-4-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-encarboxylat.



Trong bình đáy tròn dung tích 500ml kết hợp benzyl 1-(florometyl)-4-oxocyclohexancarboxylat (12,65g, 47,9mmol) và N,N-bis(triflorometylsulfonyl)anilin (18,81g, 52,7mmol) trong tetrahydrofuran khan (250ml). Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trong bồn đá/axeton khô. Dung dịch lạnh này được bổ sung nhỏ giọt kali hexametyldisilazit, 0,5M trong toluen (105ml, 52,7mmol) trên 30 phút. Hỗn

hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong tổng số 2,5 giờ và sau đó được nhấc lên khỏi bồn đá và được khuấy thêm 120 phút nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được đặt vào trong bể -78°C và được bổ sung 125ml amoni clorua nước bão hòa đồng thời khuấy. Chất huyền phù tạo ra được loại bỏ khỏi bể lạnh và được cho trở lại nhiệt độ trong phòng đồng thời khuấy. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi hữu cơ, sau đó hỗn hợp này được bổ sung etyl axetat (600ml) và nước (300ml) và hỗn hợp này được lắc và các pha được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 200ml) và bằng nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất dầu màu cam/vàng. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silica nhanh (800g silica, rửa giải đẳng dòng hexan:DCM theo tỷ lệ 3:2). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (17,43g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất dầu màu rất nhạt. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,43 - 7,31 (m, 5H), 5,78 (br. s., 1H), 5,26 - 5,15 (m, 2H), 4,52 (dm, $J=46,7$ Hz, 2H), 2,78 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 2,52 - 2,33 (m, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 1,94 (dt, $J=13,8, 6,9$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -73,88 (s, 1F), -225,02 (t, $J=46,8$ Hz, 1F).

Bước 2. Điều chế benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat.



Trong bình đáy tròn dung tích 500ml kết hợp benzyl 1-(florometyl)-4-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-encarboxylat (17,42g, 44,0mmol), kali axetat (0,030g, 0,307mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (11,72g, 46,1mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxenpaladi(II) diclorua (3,03mg, 3,69 μmol) và dioxan khan (200ml). Bình này được đặt dưới khí quyển nitơ và được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C . Sau 5 giờ, hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được để qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn màu đỏ đậm thô được pha loãng bằng etyl axetat (600ml) và nước (300ml). Hỗn

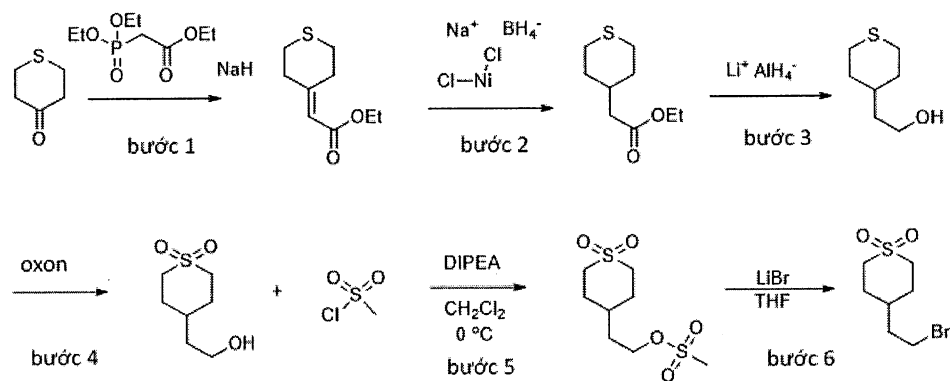
hợp này được lắc và các pha được phân tách. Phần hữu cơ được rửa bằng nước (250ml) và sau đó được rửa bằng nước muối (100ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm thành chất dầu nhớt màu đỏ đậm. Tinh chế hỗn hợp thô thu được bằng phương pháp sắc ký cột gel silica nhanh (800g silica; bước rửa giải hexan:DCM 1:3 trong 4l, sau đó DCM 100% trong 5l. 2g vật liệu từ các phân đoạn pha trộn từ bước tinh chế đầu tiên được tinh chế lại trên 80g gel silica, gradien rửa giải hexan 100% đến DC 100%) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất dầu đặc không màu (13,06g, hiệu suất 79,4%). LCMS: m/e 375,3 $(M+H)^+$, 1,52 phút (phương pháp 6). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 7,44 - 7,30 (m, 5H), 6,54 (br. s., 1H), 5,25 - 5,11 (m, 2H), 4,51 (dm, $J=47,4$ Hz, 2H), 2,67 (d, $J=19,3$ Hz, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,28 (s, 12H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM- d) δ -225,62 (t, $J=45,1$ Hz, 1F).

Bước 3. Chất triệt quang benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (11,15g, 0,0298mmol) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (phương pháp SFC 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đồng phân riêng lẻ phân tách:

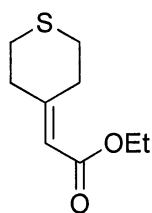
(*R*)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat. Hợp chất này là đồng phân đầu tiên để rửa giải từ phân tách nhân SFC. Sản phẩm này được phân lập dưới dạng chất dầu màu vàng (5,45g, độ thu hồi SFC 98%, độ tinh khiết nhân 99,2%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 7,42 - 7,30 (m, 5H), 6,54 (br. s., 1H), 5,24 - 5,12 (m, 2H), 4,51 (dm, $J=47,2$ Hz, 2H), 2,67 (d, $J=19,3$ Hz, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,28 (s, 12H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM- d) δ -225,62 (t, $J=46,8$ Hz, 1F).

(*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat. Hợp chất này là đồng phân thứ hai để rửa giải từ phân tách nhân SFC. Sản phẩm này được phân lập dưới dạng chất dầu màu vàng (4,94g, độ thu hồi SFC 89%, độ tinh khiết nhân 99,3%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 7,43 - 7,31 (m, 5H), 6,54 (br. s., 1H), 5,24 - 5,13 (m, 2H), 4,52 (dm, $J=47,2$ Hz, 2H), 2,68 (d, $J=19,3$ Hz, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,28 (s, 12H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM- d) δ -225,61 (t, $J=48,6$ Hz, 1F).

Điều chế 4-(2-bromoethyl)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit

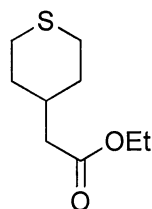


Bước 1 Điều chế ethyl 2-(dihydro-2H-thiopyran-4(3H)-ylidene)axetat



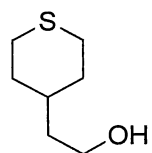
Chất trung gian nêu ở đề mục được điều chế phù hợp với chất trung gian được báo cáo bởi Lammek, Derdowska và Rekowski trong tạp chí Polish Journal of Chemistry 64, 351 (1990).

Bước 2: Điều chế ethyl 2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetat



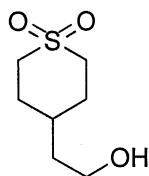
Chất trung gian nêu ở đề mục được điều chế phù hợp với chất trung gian được công bố trong tài liệu PCT WO 00/44713 với hiệu suất 64% trong 2 bước (1 và 2).

Bước 3: Điều chế 2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)ethanol



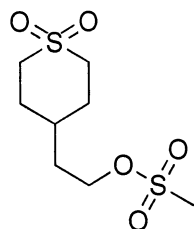
Dung dịch đã được làm lạnh (bồn đá, 0°C) chứa ethyl 2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetat (6,4g, 34,0mmol) trong diethyl ete (100ml) trong bình dung tích 500ml được bổ sung nhỏ giọt, dung dịch 1M chứa lithi nhôm hydrua (34,0ml, 34,0mmol) trong THF. Huyền phù đục được tạo thành lúc đầu và sự bay hơi khí hydro được quan sát. Hỗn hợp phản ứng này trở thành sạch khi khoảng 2/3 thuốc thử LiAlH_4 được bổ sung. Bồn đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh ($\sim 19\text{-}21^\circ\text{C}$) trong 4 giờ. Phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bán bão hòa trong HCl 0,5N nhỏ giọt cho đến khi huyền phù màu trắng được khuấy tự do được tạo thành. Chất rắn này được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng dung môi thêm. Chất lọc và phần rửa được kết hợp lại và được cô dưới chân không để tạo ra chất trung gian nêu ở đề mục (4,9 gm 99%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 3,71 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,78 - 2,53 (m, 4H), 2,03 (d, $J=13,3$ Hz, 2H), 1,52 (dd, $J=6,8, 3,3$ Hz, 3H), 1,46 - 1,33 (m, 2H).

Bước 4: Điều chế 4-(2-hydroxyetyl)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit



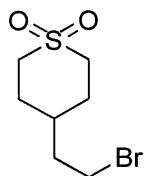
Dung dịch chứa 2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etanol (182mg, 1,244mmol) trong axeton (3ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung huyền phù chứa Oxone[®] (1,53 gm, 2,5mmol) trong nước (7ml). Sự tỏa nhiệt nhẹ được phát hiện và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Huyền phù phản ứng thô được chiết bằng ethyl axetat (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp lại và được cô dưới chân không để tạo ra siro đặc chứa hợp chất nêu ở đề mục (66 mg 29,8%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 3,74 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,12 - 2,92 (m, 4H), 2,15 (dd, $J=13,8, 2,5$ Hz, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,61 (q, $J=6,4$ Hz, 2H)

Bước 5: Điều chế 2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl metansulfonat



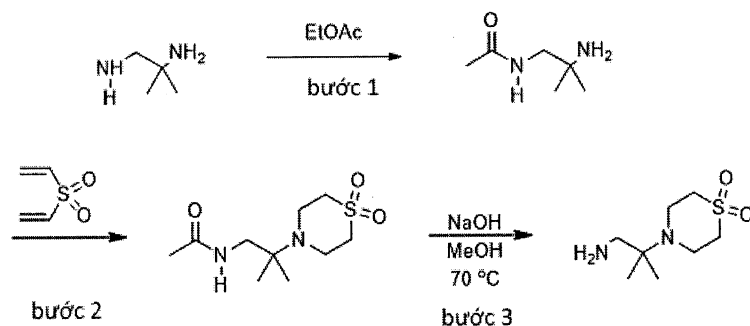
Dung dịch chứa 4-(2-hydroxyetyl)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (30mg, 0,168mmol) trong DCM (1ml) được làm lạnh trong bồn đá dưới nitơ. DIPEA (0,088ml, 0,505mmol) được bổ sung, sau đó metansulfonyl clorua (0,020ml, 0,252mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (2ml) và được chiết bằng DCM (3 x 5ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica được rửa giải bằng EtOAc/Hexan 50 - 100% sử dụng máy dò ELS để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất dầu (37mg, 86%). LCMS m/e 257,10 (M+H)⁺, 1,086 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 4,29 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,11 - 2,94 (m, 4H), 2,14 (dt, J=14,2, 1,2 Hz, 2H), 1,98 - 1,73 (m, 5H).

Bước 6: Điều chế 4-(2-bromoetyl)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit

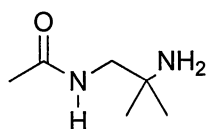


Dung dịch chứa 2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl metansulfonat (37mg, 0,144mmol) trong THF (2ml) được bổ sung lithi bromua (37,6mg, 0,433mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ và chất cặn này được hòa tan trong DCM (20ml) và được rửa bằng nước muối (20ml). Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (2 X 20ml). Các lớp DCM kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica được rửa giải bằng EtOAc/Hexan 40-75% sử dụng máy dò ELS để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (30mg, 86%). LCMS m/e 241,05 (M+H)⁺, 1,5 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 3,46 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 4H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 5H).

Điều chế 4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)thiomorpholin 1,1-dioxit

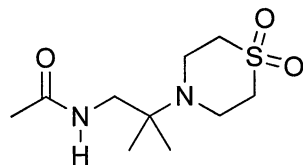


Bước 1: Điều chế N-(2-amino-2-metylpropyl)axetamit



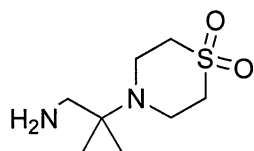
Chất trung gian nêu ở đề mục được điều chế phù hợp với quy trình được công bố trong tài liệu patent Mỹ: 4906661, 82%. ^1H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 6,01 (br. s., 1H), 3,15 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,14 (s, 6H).

Bước 2: Điều chế N-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-metylpropyl)axetamit



Dung dịch chứa N-(2-amino-2-metylpropyl)axetamit (2,3g, 17,67mmol) trong 2-propanol (28ml) được bổ sung (vinylsulfonyl)eten (2,3g, 19,47mmol) trong bình áp lực có thể bịt kín lại. Dung dịch này được rửa bằng nitơ và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn bắt đầu được phân tách. Chất này được lọc, được rửa bằng isopropanol và được làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,7gm, 61,5%). ^1H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 5,73 (br. s., 1H), 3,28 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 8H), 2,04 (s, 3H), 1,15 - 1,10 (m, 6H).

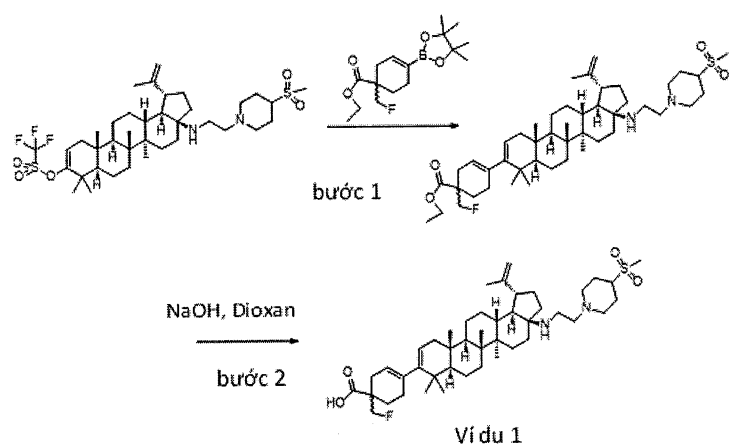
Bước 3: Điều chế 4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)thiomorpholin 1,1-dioxit



Dung dịch chứa N-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-methylpropyl)axetamit (100mg, 0,403mmol) trong MeOH (2ml) được bổ sung NaOH 1N (2,013ml, 2,013mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ. Thêm NaOH (2,013ml, 2,013mmol) được bổ sung và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH và chất cặn được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica được rửa giải bằng MeOH/CH₂Cl₂ 5-10% sử dụng máy dò ELS để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất dầu hiệu suất phân lượng. LCMS m/e 207,20 (M+H)⁺, 0,268 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 3,07 (s, 8H), 2,71 (s, 2H), 1,11 (s, 6H).

Ví dụ 1

Điều chế axit đồng phân phi đối hình (1*R*)- và (1*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế etyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

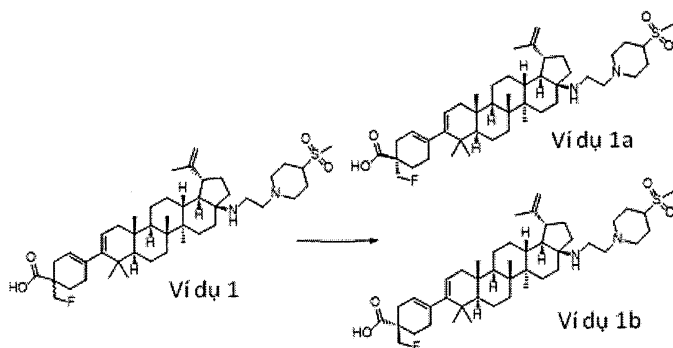
Hỗn hợp bao gồm (1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aR*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (240mg, 0,321mmol) (được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2013123019), chất triệt quang etyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (91mg, 0,291mmol), natri carbonat hydrat (108mg, 0,874mmol) và paladi tetrakis (20,21mg, 0,017mmol) được hòa tan trong dioxan (4ml) dưới nitơ. Dung dịch màu cam được tạo thành, dung dịch này khi bổ sung nước (1ml) chuyển thành huyền phù màu vàng rất nhạt. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và các chu kỳ làm bay hơi/rửa được thực hiện 3 lần. Bình này được nhúng chìm trong bể dầu được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong tổng số 2 giờ. Huyền phù màu đen thu được được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (30ml). Pha hữu cơ được thu gom và được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được chất rắn màu trắng (180mg, 79%). MS: *m/e* 783,47 (*M*+*H*)⁺, 2,36 phút (phương pháp 1) ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 5,32 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 5,18 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,75 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,58 - 4,37 (m, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 3,24 - 2,41 (m, 14H), 2,27 - 1,76 (m, 20H), 1,70 (s, 3H), 1,64 - 1,31 (m, 13H), 1,10 - 1,04 (m, 5H), 1,00 - 0,88 (m, 8H), 0,85 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-*d*) δ -225,42 (s, 1F)

Bước 2. NaOH (1*N*, 2ml, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (180mg, 0,230mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) và MeOH (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 66°C trong 2 giờ, tạo thành dung dịch sạch. Hỗn hợp phản ứng thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Xbridge OBD prep shield RP C18 19 x100 mm) (MeCN / H₂O / AcONH₄) để tạo ra axit 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-

1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (29mg, 16,7%). MS: m/e 755,50 ($M+H$)⁺, 2,548 phút (phương pháp 4) ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 5,34 (br. s., 1H), 5,19 (br. s., 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,61-4,49 (m, 3H), 3,18 (d, $J=10,5$ Hz, 2H), 2,97 - 2,40 (m, 12H), 2,35 - 1,78 (m, 14H), 1,73 - 1,60 (m, 6H), 1,58 - 1,17 (m, 11H), 1,13 (br. s., 3H), 1,08 (m, 4H), 1,01 - 0,90 (m, 8H), 0,86 (br. s., 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-*d*) δ -217,84 - -231,26 (m, 1F)

Ví dụ điều chế 1a và 1b

Phân tách HPLC của ví dụ 1 thành axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic (Ví dụ 1a) và axit (*R*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic (Ví dụ 1b)

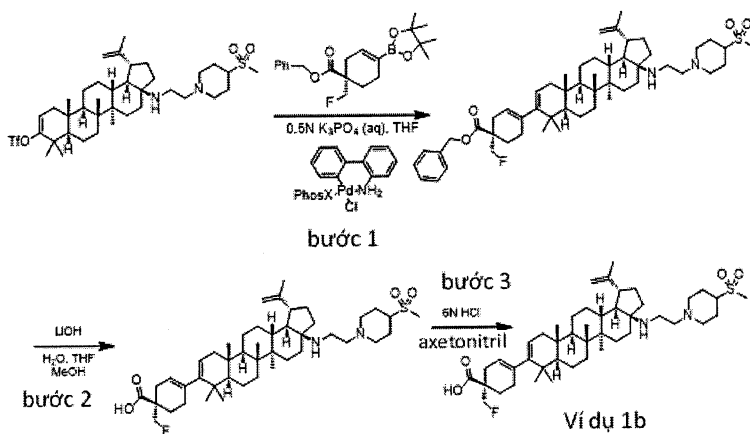


Hai chất đồng phân không đối quang được phân tách sử dụng HPLC điều chế (phương pháp 17). Sản phẩm đầu tiên để rửa giải được xác định là axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-

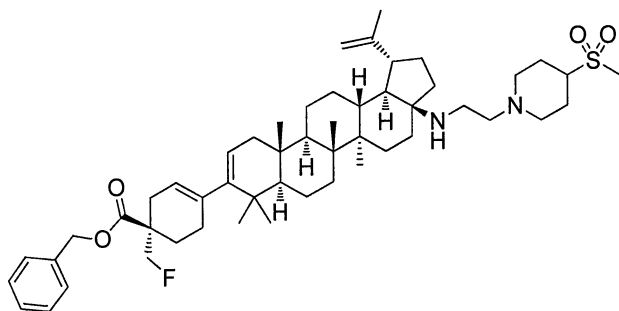
xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic (ví dụ 1a) (chất rắn màu trắng, 18mg, 29,6%). MS: m/e 755,55 ($M+H$)⁺, 2,620 phút (phương pháp 4). ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 5,35 (br. s., 1H), 5,21 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 - 4,39 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 3H), 3,28 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,10 (br. s., 1H), 3,02 - 2,96 (m, 3H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,35 - 1,78 (m, 16H), 1,77 (s, 3H), 1,74 - 1,28 (m, 15H), 1,21 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, METANOL-*d*₄) δ -227,00 (s, 1F).

Hợp chất thứ hai được phân lập được xác định là: axit (*R*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic (Ví dụ 1b), (chất rắn màu trắng, 20mg, 32,8%) MS: m/e 755,55 ($M+H$)⁺, 2,626 phút (phương pháp 4) ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 5,35 (br. s., 1H), 5,21 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,85 (br. s., 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 - 4,36 (m, 2H), 3,38 - 3,19 (m, 6H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 2,45 - 1,97 (m, 14H), 1,92 - 1,80 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,73 - 1,28 (m, 14H), 1,21 (br. s., 3H), 1,14 - 1,08 (m, 3H), 1,01 - 0,99 (m, 3H), 0,97 - 0,94 (m, 3H), 0,93 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, METANOL-*d*₄) δ -227,04 (s, 1F).

Phương pháp điều chế khác cho ví dụ 1a: muối bis hydroclorua axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



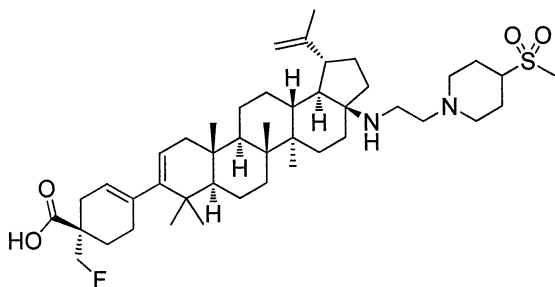
Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat.



Trong bình áp lực thủy tinh dung tích 350ml có nút ren kết hợp (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (9,00g, 12,05mmol), (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (4,96g, 13,25mmol) và cloro(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (X-Phos aminobiphenyl paladi clorua precatalyst, XPhos-Pd-G2, 0,569g, 0,723mmol). Bình này được làm sạch bằng nitơ, và bình phản ứng được bổ sung THF khan (180ml). Dung dịch nước K₃PO₄ 0,5M được

điều chế mới được làm sạch bằng khí nitơ và được bổ sung vào bình này (60,2ml, 30,1mmol). Bình này được bịt kín và dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C. Màu của hỗn hợp này được làm đậm thành màu xanh lá cây đậm trên 30 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm màu xanh được pha loãng bằng EtOAc (700ml) và được rửa bằng natri bicarbonat nước 5% (250ml x 2) và sau đó được rửa bằng nước muối (100ml). Pha chứa nước được chiết bằng 2 x 100ml cloroform và các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô thành chất rắn bột màu vàng. Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (800g silica, bước rửa giải hexan:axeton 3:1 trong 8l, sau đó hexan:axeton 1:1 trong 4l). Các phân đoạn được trộn lẫn từ phương pháp sắc ký đầu tiên (1,0g vật liệu) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica nhanh (80g silica, gradien rửa giải hexan 100% đến hexan:axeton 3:1 trên dung tích 8 cột, giữ hexan: 3:1 axeton trong dung tích 10 cột). Như vậy thu được vật liệu mong muốn (7,18g, hiệu suất 70,5%) dưới dạng chất rắn bột màu vàng. LCMS: m/e 845,6 (M+H)⁺, 1,57 phút (phương pháp 6). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 5,23 - 5,15 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,0, 1,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,44 (m, 3H), 3,13 (dd, J=15,4, 13,0 Hz, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 4H), 2,52 - 2,41 (m, 2H), 2,21-1,16 (m, 31H), 1,13 - 0,99 (m, 7H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,07 (t, J=46,8 Hz, 1F).

Bước 2. Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic.



Trong bình đáy tròn dung tích 500ml kết hợp (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (7,17g, 8,48mmol) với lithi hydroxit, 1,0M nước (42,4ml, 42,4mmol) và tetrahydrofuran (50ml) và MeOH (50ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp gần như màu đen này được cô dưới áp suất giảm để thu được chất cặn rắn. Chất cặn này được hòa tan lại trong hỗn hợp bao gồm axetonitril (50ml) và cloroform (50ml) và dung dịch màu đen này được xử lý nhỏ giọt bằng axit trifloroaxetic (6,54ml, 85mmol). Hỗn hợp này sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp 2 pha (dầu màu đen với chất lỏng trong suốt nổi bên trên). Hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril:cloroform (150ml) và được cô lại dưới áp suất giảm. Quá trình cô/hòa tan được lặp lại 1 lần nữa để tạo ra chất dầu màu đen, chất dầu này được đặt dưới chân không cao qua đêm. Chất dầu màu đen được hóa cứng qua đêm thành bột. Chất rắn màu đen thô này được hòa tan trong hỗn hợp bao gồm cloroform (20ml) và axeton (5ml) và được nạp vào cột ngăn gồm silica (xấp xỉ 60g) với xelit bên trên (xấp xỉ 25g). Rửa giải bằng axeton:cloroform 1:1 (500ml) sau đó bằng axeton:cloroform 3:1 (1000ml) loại bỏ màu đen, và sản phẩm được rửa giải dưới dạng dải màu vàng. Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo thành chất rắn bột màu vàng hút ẩm (16g). Một phần chất rắn này (xấp xỉ 1,4g) được hòa tan nhanh trong 5ml axetonitril:nước 80:20 và được nạp vào hộp 130g Isco Redisep Rf Gold C18. Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA. Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA. Gradient rửa giải 30-100% B trên dung tích 8 cột, sau đó giữ 100% B trong dung tích 8 cột. Cô dưới áp suất giảm các phân đoạn chứa sản phẩm tạo ra chất bột màu trắng sạch. Vật liệu tinh khiết này được đặt sang một bên làm mẻ 1. Phần còn lại của chất thô này (xấp xỉ 14,5g) được hòa tan nhanh trong 20ml hỗn hợp bao gồm axetonitril:nước theo tỷ lệ 80:20. Chất thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trong 9 lần tiêm sử dụng phương pháp HPLC điều chế 1. Vật liệu tinh khiết thu được theo cách này được kết hợp với vật liệu tinh khiết mẻ 1 thu được trước đó để tạo ra 6,32g chất bột màu trắng sạch (mẻ 2) cùng với vật liệu không tinh

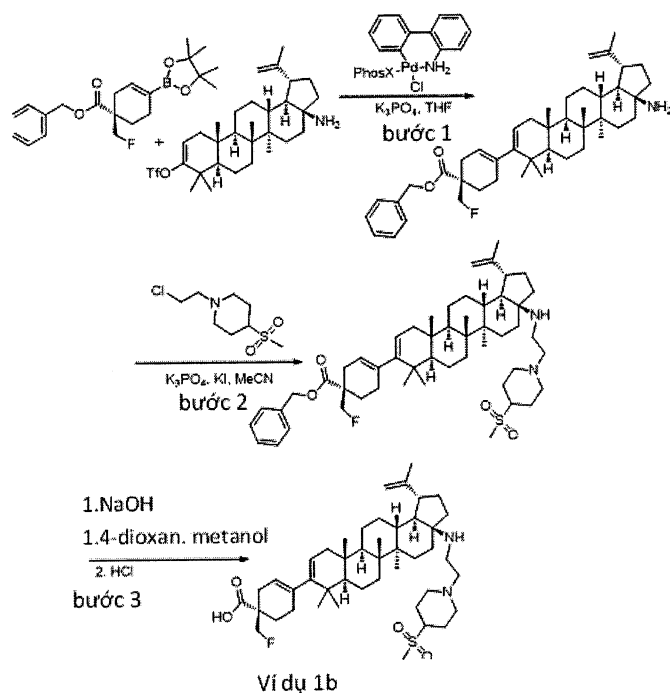
khiet nhẹ (1,40g) từ các phân đoạn được pha trộn. Vật liệu từ các phân đoạn được pha trộn (1,40g) được nạp tối thiểu 80:20 axetonitril:nước vào hộp 130g Isco Redisep Rf Gold C18. Dung môi A = 90% nước, 10% axetonitril, 0,1% TFA. Dung môi B = 10% nước, 90% axetonitril, 0,1% TFA. Gradient rửa giải 30-100% B trên dung tích 10 cột, sau đó giữ 100% B trong dung tích 4 cột. Cô dưới áp suất giảm các phân đoạn chứa sản phẩm tạo ra chất bột màu trắng sạch (1,17g). Các vật liệu này được kết hợp với vật liệu sạch mẻ 2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (7,41g, hiệu suất 89%, chất bột màu trắng). LCMS: m/e 755,6 ($M+H$)⁺, 1,29 phút (phương pháp 6). ¹H NMR (400MHz, Axetic) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,56 (dm, $J=47,2$ Hz, 2H), 3,93 - 3,65 (m, 6H), 3,43 (tt, $J=11,3$, 3,9 Hz, 1H), 3,26 (t, $J=12,3$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,43 (d, $J=13,0$ Hz, 2H), 2,35 - 2,13 (m, 7H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,78 (m, 4H), 1,78 - 1,70 (m, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 9H), 1,45 - 1,27 (m, 3H), 1,24 - 1,12 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, Axetic) δ -76,46 (s, 1F), -225,82 (t, $J=46,8$ Hz, 1F).

Bước 3. Trong bình đáy tròn dung tích 500ml có thanh khuấy từ tính, kết hợp axetonitril (150ml) với axit hydrocloric nước 6,0M (37,1ml, 223mmol). Hỗn hợp được khuấy nhanh này được bổ sung thông qua phễu nhỏ giọt dung dịch chứa axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, muối TFA (7,30g, 7,42mmol) được hòa tan trong axetonitril (60ml). Gần như ngay lập tức chất kết tủa rắn được tạo thành và trở nên nhẹ hơn khi việc bổ sung trên diễn ra. Việc bổ sung được hoàn thành trong tổng cộng 20 phút. Huyền phù màu trắng sữa được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 giờ. Huyền phù này được làm lạnh trong bồn đá và chất rắn màu trắng rất mịn thu được từ đó được phân tách bằng cách lọc, được xả bằng axetonitril đá lạnh, được để đến khô trong không khí và sau đó được làm khô dưới chân không cao ở nhiệt độ trong phòng. Từ đó phân tách được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất bột màu trắng (5,857g, hiệu suất 95%). LCMS: m/e 755,5 ($M+H$)⁺, 1,27 phút (phương pháp 6). ¹H NMR (400MHz, Axetic) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H),

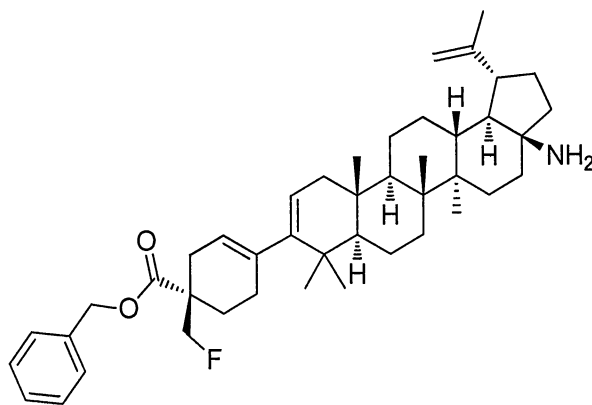
4,75 (s, 1H), 4,55 (dm, $J=47,2$ Hz, 2H), 4,13 - 3,87 (m, 4H), 3,82 (br. s., 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 3,39 (br. s., 1H), 3,03 (s, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,62 (d, $J=17,9$ Hz, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,43 - 2,14 (m, 8H), 1,95 - 1,79 (m, 3H), 1,79 - 1,71 (m, 4H), 1,69 - 1,47 (m, 9H), 1,47 - 1,28 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, Axetic) δ -225,81 (t, $J=45,1$ Hz, 1F).

Phương pháp điều chế khác cho ví dụ 1b:

Điều chế axit (*R*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



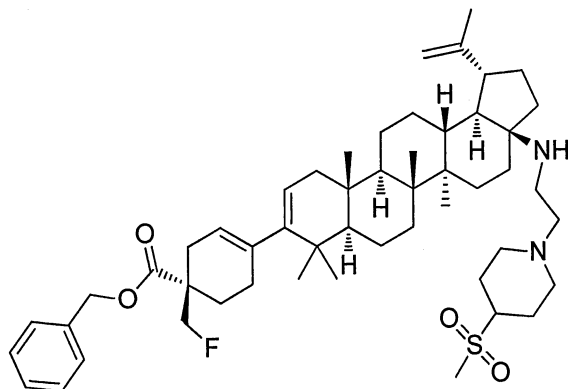
Bước 1. Điều chế (*R*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



Bình chứa (1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aR*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (3,0g, 5,38mmol), (*R*)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (2,013g, 5,38mmol) (được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2013169578, và kali phosphat tribasic (3,43g, 16,14mmol) được bổ sung chất tiền xúc tác Buchwald X-Phos thế hệ 2 (0,042g, 0,134mmol). Hỗn hợp này được pha loãng bằng THF (20ml) và nước (4ml), được rửa bằng nitơ và được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C. Sau khi gia nhiệt hỗn hợp này trong 15,5 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô từng phần dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (75ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 75ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradient 0-10% metanol trong diclorometan và cột gel silica 220g để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (3,34g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất bột màu trắng nhạt. LCMS: *m/e*: 656,6 (*M*+*H*)⁺, 2,30 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,32 (br. s., 1H), 5,21 - 5,15 (m, 2H), 5,11 (dd, *J*=6,1, 1,9 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J*=2,1, 1,3 Hz, 1H), 4,53 (dm, *J*=47,3 Hz, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,23 - 1,93 (m, 7H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,85 - 0,83 (m, 22H).

Bước 2. Điều chế (*R*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-(2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Bình có thể bịt kín chứa benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (3,34g, 5,09mmol) được bổ sung axit phosphoric, muối kali (5,40g, 25,5mmol), kali iodua (0,930g, 5,60mmol), và 1-(2-cloroetyl)-4-(metylsulfonyl)piperidin. HCl (4,01g, 15,28mmol). Hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril (50ml), được rửa bằng nitơ, sau đó bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C. Sau 4 giờ gia nhiệt, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 50ml axetonitril và thêm 1g 1-(2-cloroetyl)-4-(metylsulfonyl)piperidin. HCl được bổ sung. Bình này được bịt kín và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được pha loãng bằng nước (75ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 75ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradien MeOH 0-8% trong diclorometan và cột gel silica 220g. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký pha đảo (cột C18 150g, gradien axetonitril 30-90% trong nước với TFA 0,1% được thêm vào) để tạo ra muối TFA của sản phẩm nêu ở đề mục (3,17g, 3,30mmol, hiệu suất 64,9%) dưới dạng chất bột màu trắng. LCMS: m/e: 845,6 (M+H)⁺, 2,10 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,32 (br. s., 1H), 5,21 -

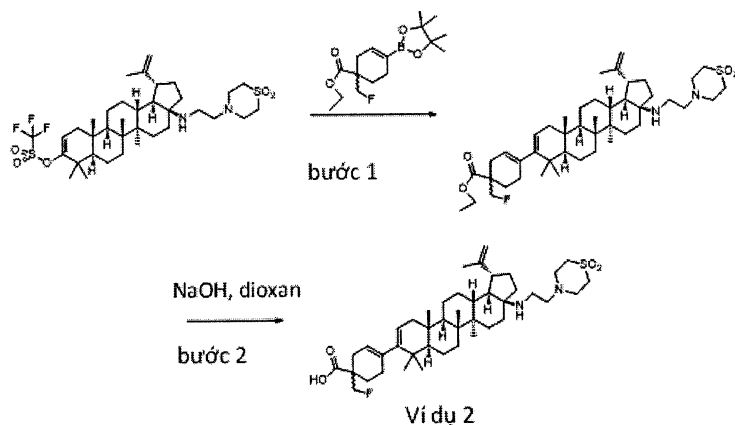
5,15 (m, 2H), 5,11 (dd, $J=6,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,53 (dm, $J=47,1$ Hz, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 6H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,79 - 2,57 (m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 2,37 - 0,83 (m, 31H).

Bước 3. Dung dịch chứa (*R*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-(2-(4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (3,17g, 3,75mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và metanol (10ml) được bổ sung NaOH (3N) (7,50ml, 22,50mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được cô từng phần dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được axit hóa bằng cách thêm vào HCl 1N, và các chất rắn được tạo ra được thu gom bằng cách lọc. Vật liệu rắn thu gom được được bổ sung 20ml nước và dung dịch NaOH 1N (9,38ml, 9,38mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được pha loãng bằng nước (20ml) và axetonitril (30ml) và được xử lý bằng TFA (1,445ml, 18,75mmol). Hỗn hợp này sau đó được cô dưới áp suất giảm và được hấp thụ vào gel silica và được tinh chế sử dụng gradien cloroform 20-30% trong axeton và cột gel silica 220g. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối TFA. Chất cặn này được pha loãng bằng 200ml axetonitril và dung dịch HCl 6N (6,66ml, 40,0mmol) được bổ sung để chuyển thành muối HCl. Các chất rắn được tạo thành và hỗn hợp này được pha loãng bằng 20ml cloroform. Các chất rắn không được hòa tan vì vậy hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được pha loãng lại bằng axetonitril và cloroform và HCl 6N (6,66ml, 40,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và quy trình này được lặp lại lần thứ 3. Sau đó các chất rắn này được pha loãng bằng axetonitril và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra muối HCl của sản phẩm mong muốn. Vì tạp chất khoảng 1,5% vẫn còn, hỗn hợp này được chuyển đổi lại thành muối TFA để tinh chế bằng cách bổ sung 20ml nước và NaOH 1N (8,26ml, 8,26mmol), khuấy trong vài phút, sau đó được cô dưới áp

suất giảm. Chất cặn này sau đó được pha loãng bằng nước (20ml) và axetonitril (30ml) và được xử lý bằng TFA (1,273ml, 16,52mmol). Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được hấp thụ vào silica gel và được tinh chế sử dụng gradien cloroform 20-30% trong axeton và cột gel silica 220g. Các phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối TFA. HPLC chất cặn này cho thấy vẫn còn các tạp chất nhỏ. Hỗn hợp này được tinh chế lại sử dụng cột C18 150g và gradien axetonitril 30-90% trong nước với TFA 0,1% được bổ sung. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, muối TFA của sản phẩm nêu ở đề mục. Để chuyển đổi thành muối HCl, chất cặn này được hòa tan trong axetonitril và được xử lý bằng dung dịch HCl 6N (6,66ml, 40,0mmol), sau đó được cô dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại thêm 2 lần, sau đó các chất rắn được pha loãng bằng axetonitril, được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, được làm lạnh, và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra axit (R)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, muối bis HCl (1,6g, 1,859mmol, 49,6% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e: 755,5 (M+H)⁺, 1,69 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, Axetic acid-d₄) δ = 5,37 (br. s., 1H), 5,22 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,53 (dm, J=47,0 Hz, 2H), 4,09 - 3,72 (m, 6H), 3,51 - 3,27 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,59 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,39 - 1,04 (m, 29H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). C₄₅H₇₁FN₂O₄S • 2,0 HCl • 1,530 H₂O.

Ví dụ 2

Điều chế axit đồng phân phi đối hình (1R)- và (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế etyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

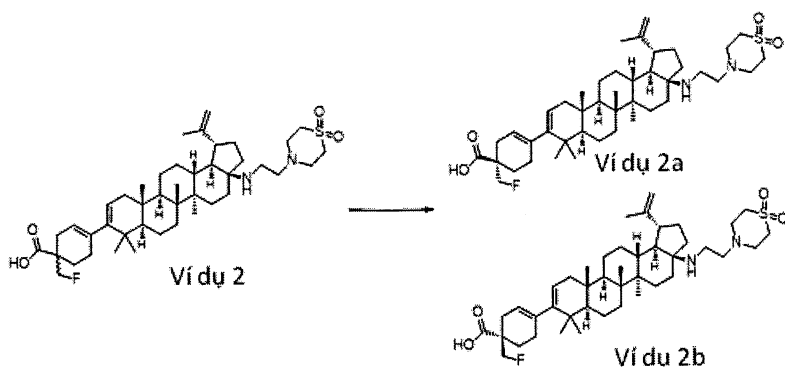
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở hiệu suất 82% sau quy trình được mô tả bên trên để điều chế etyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat, sử dụng

(1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aR*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2013123019) thay cho (1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aR*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl triflorometansulfonat làm chất phản ứng. MS: m/e 755,55 ($M+H$)⁺, 2,706 phút (phương pháp 4) · ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 5,32 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,17 - 2,92 (m, 8H), 2,83 - 2,45 (m, 6H), 2,22 - 2,05 (m, 3H), 2,03 - 1,72 (m, 5H), 1,69 (s, 3H), 1,65 - 1,26 (m, 16H), 1,23 (br. s., 3H), 1,18 - 1,02 (m, 7H), 1,01 - 0,89 (m, 8H), 0,86 (s, 3H), ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-*d*) δ -225,41 (s, 1F).

Bước 2. Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở hiệu suất 11,5% sau quy trình được mô tả trong bước 2 ở trên để điều chế ethyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat, sử dụng ethyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat thay cho ethyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat làm chất phản ứng. MS: m/e 727,55 ($M+H$)⁺, 2,527 phút (phương pháp 4) ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,76 (br. s., 1H), 4,64 - 4,56 (m, 2H), 4,48 (br. s., 1H), 3,26 - 2,94 (m, 8H), 2,90 - 2,38 (m, 6H), 2,32 - 1,77 (m, 10H), 1,70 (m, 6H), 1,61 - 1,17 (m, 12H), 1,15 - 1,03 (m, 6H), 1,01 - 0,91 (m, 8H), 0,87 (br. s., 3H), ¹⁹F NMR (470MHz, CLOROFORM-*d*) δ -225,02 (br. s., 1F).

Ví dụ điều chế 2a và 2b

Phân tách HPLC ví dụ 2 thành axit (*S*)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (ví dụ 2a) và axit (*R*)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (ví dụ 2b)

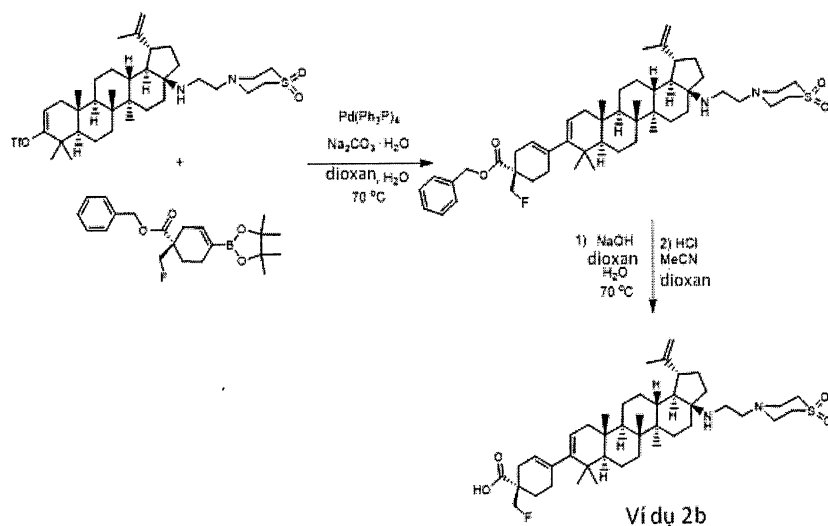


Hai chất đồng phân không đối quang được phân tách sử dụng HPLC điều chế (phương pháp 17). Sản phẩm đầu tiên để rửa giải được xác định là axit (*S*)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (ví dụ 2a) (chất rắn màu trắng, 7mg, 33%). MS: m/e 727,55 ($M+H$)⁺, 2,650 phút (phương pháp 4). ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 5,35 (br. s., 1H), 5,27 - 5,15 (m, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,73 (br. s., 1H), 4,62 - 4,37 (m, 2H), 3,29 - 3,17 (m, 8H), 3,16 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,86 (m, 1H), 2,80 (td, $J=11,0$, 5,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,46 (m, 1H), 2,36 - 1,80 (m, 12H), 1,76 (br. s., 3H), 1,75 - 1,29 (m, 15H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, METANOL-*d*₄) δ -227,04 (s, 1F).

Sản phẩm rửa giải thứ hai được phân tách được xác định là axit (*R*)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (ví dụ 2b) (chất rắn màu trắng, 7mg, 33%). MS: m/e 727,55 ($M+H$)⁺, 2,644 phút (phương pháp 4). ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 5,36 (br. s., 1H), 5,22 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,64 - 4,36 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 8H), 3,17 - 3,03 (m, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 1H), 2,37 - 1,97 (m, 8H), 1,92 - 1,80 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,74 - 1,28 (m, 15H), 1,22 - 1,19 (m, 3H), 1,15 - 1,11 (m, 3H), 0,99 (br. s., 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 - 0,92 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, METANOL-*d*₄) δ -227,05 (br. s., 1F).

Phương pháp điều chế khác cho ví dụ 2b

Phương pháp A: axit (*R*)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic *via* chiral (*R*)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Bước 1: Điều chế (*R*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

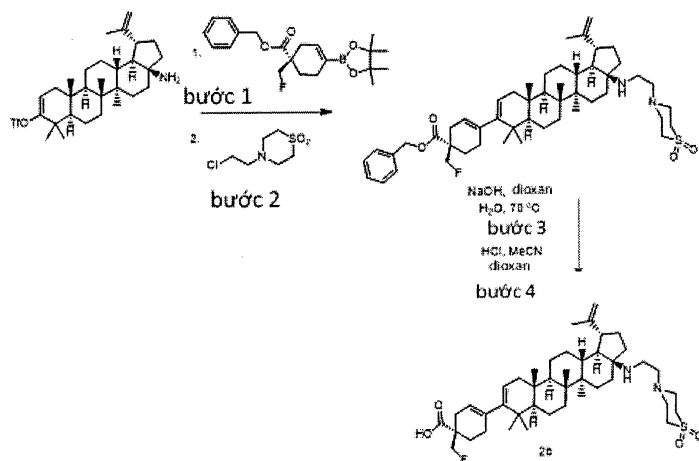
Hỗn hợp bao gồm (1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aR*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (1,75g, 2,434mmol), (*R*)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (1,00g, 2,68mmol), Na₂CO₃.H₂O (0,91g, 7,30mmol) và Pd(PPh₃)₄ (0,17g, 0,15mmol) trong dioxan (40ml) và nước (10,00ml) dưới N₂ được làm lạnh xuống nhiệt độ -78 °C. Dung dịch trở lại dạng rắn. Các chu kỳ hút chân không/làm sạch bằng N₂ được thực

hiện 3 lần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Màu sắc chuyển thành màu nâu sẫm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được pha loãng bằng H₂O (100ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế trong cột gel silica được rửa giải bằng EtOAc/Hexan 0 - 35% để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (1,12g, 56%). ¹H NMR (500MHz, *CLOROFORM*-d) δ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 2H), 5,11 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 8H), 2,72 - 2,54 (m, 5H), 2,51 - 2,43 (m, 1H), 2,23 - 1,00 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ¹³C NMR (126MHz, *CLOROFORM*-d) δ 174,30, 150,72, 147,90, 139,10, 135,94, 128,52, 128,13, 127,97, 121,41, 121,30, 109,41, 87,60, 86,21, 66,62, 62,72, 57,21, 52,91, 51,29, 51,00, 49,71, 49,39, 47,38, 45,84, 45,70, 41,98, 41,64, 40,64, 38,71, 37,46, 36,80, 36,09, 34,14, 33,61, 30,05, 29,74, 29,18, 29,14, 29,06, 28,66, 26,79, 26,43, 26,39, 25,24, 21,52, 21,36, 19,66, 19,56, 16,30, 16,04, 14,34. ¹⁹F NMR (470MHz, *CLOROFORM*-d) δ -225,09 (t, *J*=47,3 Hz, 1F). MS *m/e* 817,50 (M+H)⁺, 2,32 phút (phương pháp 5).

Bước 2: Dung dịch chứa (*R*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (2,3g, 2,81mmol) trong 1,4-dioxan (60ml) và H₂O (30ml) được làm lạnh trong bồn đá, và NaOH 1N (28ml, 28mmol) được bổ sung. Hỗn hợp màu tối tạo ra được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng sau đó được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cho vào bồn đá trước khi được trung hòa bằng HCl 0,5N. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng MeOH - H₂O và được làm khô dưới chân không. Chất rắn này được hòa tan trong MeCN (80ml) và dioxan (20ml), và HCl 6N (50ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng MeCN và được làm khô dưới chân không để tạo ra (*R*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-

dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat dưới dạng muối bis-HCl (1,95g, 90%). ^1H NMR (400MHz, *METANOL*-d₄) δ 5,34 (s, 1H), 5,20 (dd, $J=6,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 2H), 3,45 - 3,11 (m, 12H), 2,87 (td, $J=11,0, 5,5$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,34 - 1,08 (m, 27H), 1,77 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, *METANOL*-d₄) δ 178,20, 149,71, 149,37, 140,47, 123,31, 122,51, 112,28, 89,36, 87,98, 73,56, 54,52, 51,90, 50,64, 50,43, 49,82, 47,03, 46,91, 46,76, 43,44, 42,95, 42,13, 40,78, 38,87, 38,77, 37,41, 34,96, 33,19, 30,55, 30,46, 30,42, 30,38, 29,37, 27,91, 27,72, 27,67, 27,54, 26,53, 22,26, 20,82, 19,41, 17,33, 17,09, 14,85. ^{19}F NMR (470MHz, *METANOL*-d₄) δ -227,03 (s, 1F). MS m/e 727,45 (M+H)⁺, 2,55 phút (phương pháp 4).

Phương pháp B:



Bước 1. Điều chế (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.

Bình chứa (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (8,9g, 15,96mmol), (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)cyclohex-3-encarboxylat (6,57g, 17,55mmol), và kali phosphat tribasic (10,16g, 47,9mmol) được bổ sung chất tiền xúc tác Buchwald Xphos thế hệ thứ hai (0,313g, 0,399mmol). Hỗn hợp này được pha loãng bằng THF (50ml) và nước (10ml), được rửa bằng nitơ và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 22 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được cô từng phần và được pha loãng bằng nước (150ml), được chiết bằng etyl axetat (3 x 150ml) (một số chất rắn được nhận ra giữa các lớp trên phần chiết đầu tiên do đó lượng dư etyl axetat được bổ sung để đảm bảo sản phẩm được hòa tan), được làm khô bằng magiê sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradien metanol 0-10% trong diclorometan và cột gel silica 220g. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng với lượng nhỏ tạp chất vẫn còn mà sẽ được thực hiện trong bước tiếp theo.

Bước 2. Bình có thể bịt kín chứa (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)cyclohex-3-encarboxylat (10,5g, 16,0mmol) được bổ sung kali phosphat tribasic (13,59g, 64,0mmol), kali iodua (3,99g, 24,01mmol), và 4-(2-cloroetyl)thiomorpholin 1,1-dioxit, HCl (9,37g, 40,0mmol). Hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril (200ml), được rửa bằng nitơ, được bịt kín, và được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C. Sau khi gia nhiệt hỗn hợp này trong 16 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được chuyển vào bình đáy tròn sử dụng diclorometan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được pha loãng bằng nước (200ml) và được chiết bằng etyl axetat (200ml sau đó 2 x 150ml). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradien metanol 0-6% trong diclorometan và cột gel silica 330g. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm cùng với các tạp chất khác dưới dạng chất dầu đặc màu đỏ. Chất cặn này được hòa tan trong axetonitril và chia thành 3 phân đoạn và được tinh chế lại sử dụng gradien A đến B 25-100% (A = nước:axetonitril 9:1 với TFA 0,1% được bổ sung, B =

nước:axetonitril 1:9 với TFA 0,1% được bổ sung) và cột C18 275g. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra muối TFA của sản phẩm. Các phân đoạn ít tinh khiết được kết hợp lại và được cô sau đó được tinh chế lại sử dụng phương pháp pha đảo tương tự như trên. Muối TFA của các sản phẩm được pha loãng bằng NaHCO₃ nước bão hòa (150ml) và được chiết bằng diclorometan (150ml sau đó 3x75ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (7,52g , 9,2mmol, 57,5% hiệu suất trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

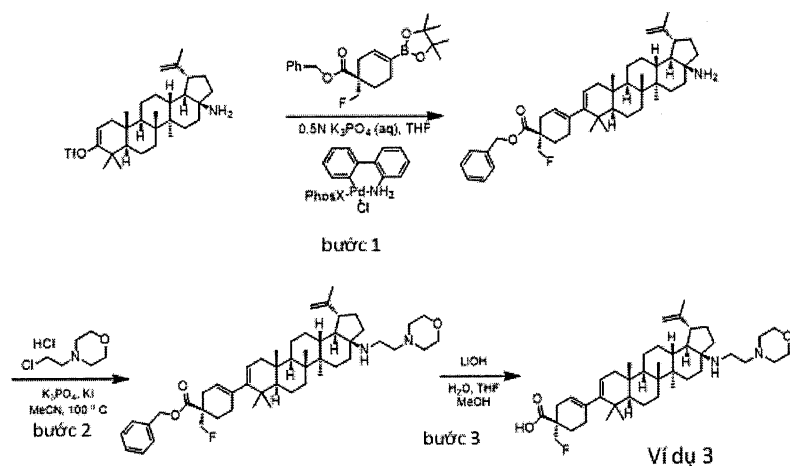
Bước 3. Dung dịch chứa (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,6g, 0,734mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và metanol (2ml) được bổ sung NaOH (1N) (2,94ml, 2,94mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng.

Bước 4. Dung dịch HCl 1N (5ml, 5,00mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được cô từng phần dưới áp suất giảm cho đến khi các chất rắn bắt đầu được tạo thành, sau đó hỗn hợp này được đặt vào tủ lạnh qua đêm.

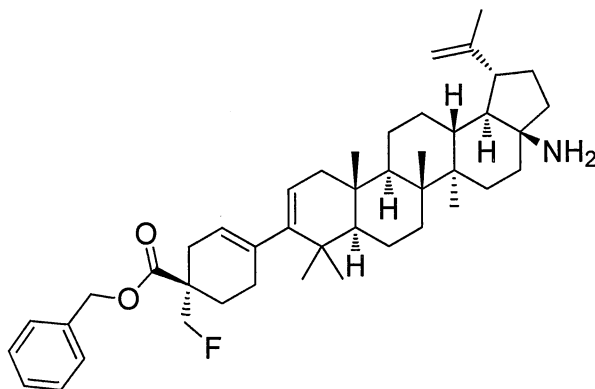
Các chất rắn mà được tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước để tạo ra muối HCl của (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,55g, 0,706mmol, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Dữ liệu phân tích mới của hợp chất nêu ở đề mục phù hợp với dữ liệu trước dữ liệu thu được đối với hợp chất này được điều chế sử dụng các phương pháp khác nhau.

Ví dụ 3

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-morpholinoethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic.



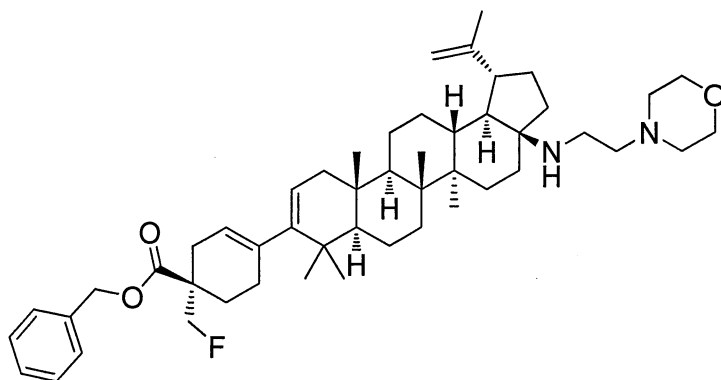
Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.



Trong bình áp lực bằng thủy tinh dung tích 75ml kết hợp (1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aR*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (0,850g, 1,524mmol), (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (0,599g, 1,600mmol) và XPhos-Pd-G2 (0,036g, 0,046mmol). Bình này được bịt kín bằng nút cao su. Mũi kim được chèn vào nắp và bình này được làm bay hơi lặp đi lặp lại và sau đó được rửa bằng nitơ trong lò chân không ở nhiệt độ trong phòng 4 lần trong thời gian 10 phút. Bình phản ứng đã được rửa bằng nitơ được bổ sung THF khan (20ml) và K₃PO₄ nước 0,5M (7,62ml, 3,81mmol) được phun nitơ, được điều chế mới. Bình này được bịt kín bằng nút PTFE và dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở

nhệt độ 80°C. Màu sắc chuyển sang màu đậm thành màu xanh lá cây rất đậm trong 30 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (70ml) và được rửa bằng natri bicarbonat nước 5% (25ml x 2) và sau đó được rửa bằng nước muối (10ml). Lớp chứa nước được chiết 2 lần bằng 10ml cloroform và các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô thành chất rắn bột màu vàng. Vật liệu màu vàng thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (40g silica, gradien rửa giải DCM 100% đến DCM:MeOH 20:1). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp lại và được cô thành chất dầu đặc màu vàng, chất dầu này trở thành bột khi đặt dưới chân không cao. Tổng lượng thu hồi chất bột màu vàng sáng = 0,493g (hiệu suất 49%). LCMS: m/e 656,5 (M+H)⁺, 1,59 phút (phương pháp 6). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 7,38 - 7,26 (m, 5H), 5,31 (br. s., 1H), 5,21 - 5,12 (m, 2H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,57 (dm, J=47,4 Hz, 2H), 2,59 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,50 (td, J=10,6, 5,3 Hz, 1H), 2,16 - 1,93 (m, 6H), 1,78 - 1,65 (m, 7H), 1,60 (dd, J=12,0, 9,0 Hz, 5H), 1,55 - 1,39 (m, 8H), 1,38 - 1,22 (m, 4H), 1,11 - 1,03 (m, 4H), 1,03 - 0,93 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-morpholinoethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat.



Trong bình áp lực thủy tinh dung tích 15ml kết hợp (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-

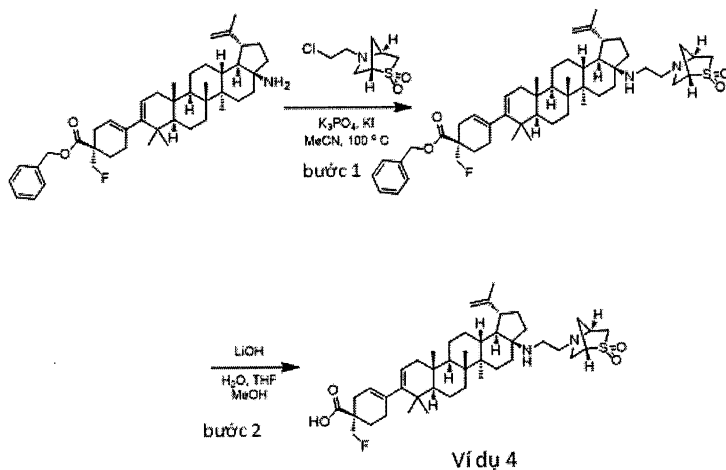
(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,091g, 0,139mmol) với 4-(2-cloroetyl)morpholin hydroclorua (0,077g, 0,416mmol), kali phosphat tribasic (0,147g, 0,694mmol) và kali iodua (0,046g, 0,277mmol) trong axetonitril khô (5ml). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong bể dầu đồng thời khuấy trong 19 giờ. Hỗn hợp thô thu được được cô dưới dòng nitơ, được đưa vào EtOAc (30ml) và được rửa bằng nước (3 x 10ml) và nước muối (5ml). Các pha nước kết hợp này được chiết bằng cloroform (10ml) và các pha hữu cơ được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô thu được từ đó được thực hiện trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: m/e 769,6 ($M+H$)⁺, 2,47 phút (phương pháp 1).

Bước 3. Trong lọ 1 dram có nắp vặn PTFE kết hợp hỗn hợp thô thu được từ bước 2 chứa (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3a-((2-morpholinoetyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat với lithi hydroxit, nước 1,0M (0,973ml, 0,973mmol), MeOH (1ml) và tetrahydrofuran (1ml). Lọ này được đóng nắp và được gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C trong 45 phút. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 2). Vật liệu thu được từ đó sau đó được tinh chế lại bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 3) để thu được (*S*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3a-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0191g, hiệu suất 17,3% qua 2 bước). LCMS: m/e 679,5 ($M+H$)⁺, 4,26 phút (phương pháp 2). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,49 dm, $J=47,4$ Hz, 2H), 3,84 - 3,68 (m, 4H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,71 (dd, $J=13,7, 3,4$ Hz, 3H), 2,63 - 2,50 (m, 3H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,91 (m, 7H), 1,83 - 1,75 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,67 - 1,30 (m,

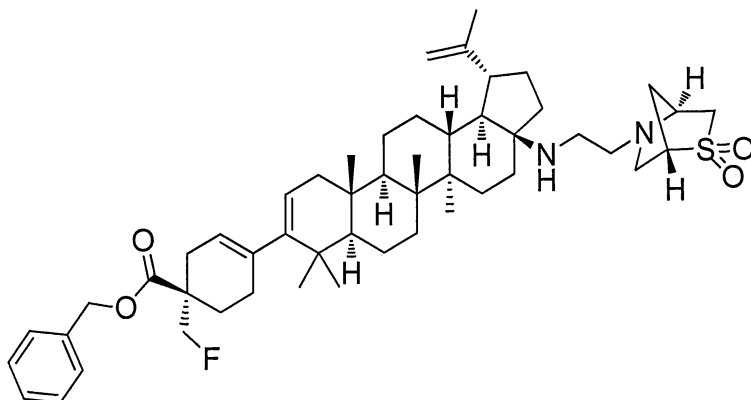
12H), 1,19 (s, 3H), 1,17 - 1,09 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 4

Điều chế axit (*S*)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-thia-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic.



Bước 1. Điều chế (*S*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-thia-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.



Trong bình áp lực bằng thủy tinh dung tích 15ml kết hợp (*S*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-

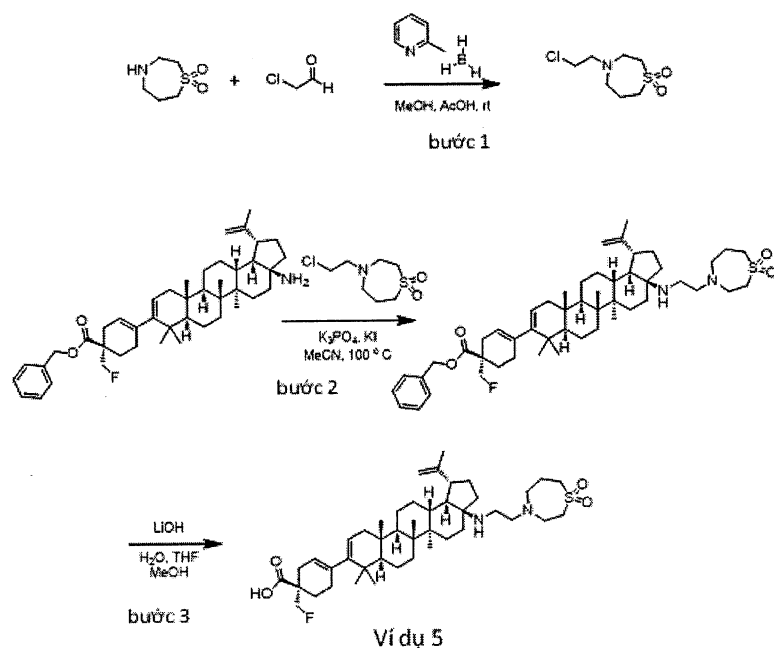
(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,091g, 0,139mmol) với (1*S*,4*S*)-5-(2-cloroetyl)-2-thia-5-azabixyclo[2,2,1]heptan 2,2-dioxit (0,075g, 0,358mmol) (được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2013169578), kali phosphat tribasic (0,147g, 0,694mmol) và kali iodua (0,046g, 0,277mmol) trong axetonitril khô (5ml). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong bể dầu đồng thời khuấy trong 19 giờ. Hỗn hợp thô thu được được cô dưới dòng nitơ, được đưa vào EtOAc (30ml) và được rửa bằng nước (3 x 10ml) và sau đó được rửa bằng nước muối (5ml). Các pha nước kết hợp này được chiết bằng cloroform (10ml) các pha hữu cơ được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô thu được từ đó được thực hiện trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: *m/e* 829,6 (*M*+*H*)⁺, 2,44 phút (phương pháp 1).

Bước 2. Trong lọ 1dram có nắp vụn PTFE kết hợp hỗn hợp thô thu được từ bước 1 chứa (*S*)-benzyl 4-(((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-thia-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,115g, 0,139mmol) với lithi hydroxit 1,0*M*, dạng nước (0,695ml, 0,695mmol), MeOH (0,7ml) và tetrahydrofuran (0,7ml). Lọ này được đóng nắp và được gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C trong 45 phút. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 4) và chất rắn màu vàng thu được từ đó sau đó được tinh chế lại bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 5), sau đó bằng cách tinh chế HPLC điều chế pha đảo lần thứ 3 và lần cuối (phương pháp HPLC điều chế 6) để tạo ra 47,4 mg (hiệu suất 39,2% qua 2 bước) (*S*)-benzyl 4-(((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-thia-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat dưới dạng muối TFA bột màu trắng. LCMS: *m/e* 739,5 (*M*+*H*)⁺, 4,22 phút (phương pháp 2). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỉ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,48 (dm, *J*=47,2 Hz, 2H),

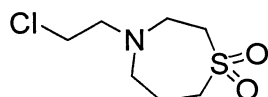
4,00 (br. s., 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 2,95 (m, 4H), 2,79 (td, $J=11,1, 5,0$ Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,53 (br. s., 1H), 2,42 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 4H), 2,06 - 1,91 (m, 6H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,54 - 1,38 (m, 7H), 1,38 - 1,23 (m, 3H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ví dụ 5

Điều chế axit (*S*)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3a-((2-(1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic.



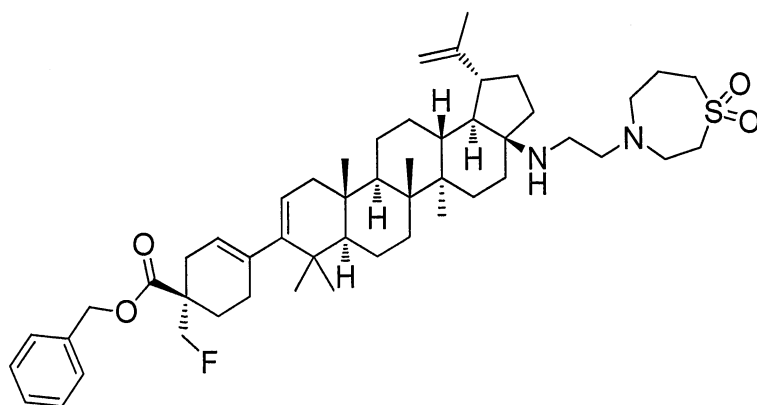
Bước 1. Điều chế 4-(2-cloroethyl)-1,4-thiazepan 1,1-dioxit.



Hỗn hợp bao gồm 1,4-thiazepan 1,1-dioxit (200mg, 1,340mmol) và 2-cloroaxetaldehyt, 50% trọng lượng dung dịch trong nước (0,234ml, 1,877mmol) trong metanol (5ml) và axit axetic (1ml) được bổ sung hỗn hợp 2-picolin boran (158mg, 1,474mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm thành chất cặn mà được rửa bằng Na_2CO_3

bão hòa (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10ml). Pha chứa nước được chiết bằng cloroform (10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 334mg (phân lượng) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất dầu màu nâu đỏ thô, chất dầu này được hóa cứng từng phần khi để yên. Chất thô này được sử dụng trực tiếp như nguyên trạng trong bước tiếp theo. LCMS: m/e 212,0 ($M+H$)⁺, 0,18 phút (phương pháp 1).

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 4-(((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3a-((2-(1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.

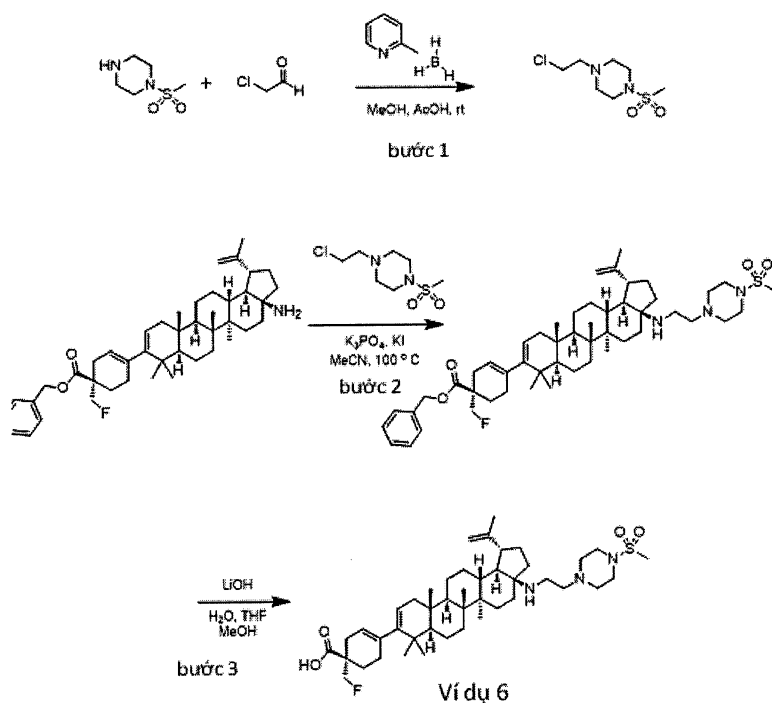


Trong bình áp lực bằng thủy tinh dung tích 15ml kết hợp chất thô từ bước 1 chứa 4-(2-chloroetyl)-1,4-thiazepan 1,1-dioxit (0,065g, 0,305mmol) với (S)-benzyl 4-(((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3a-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,100g, 0,152mmol), kali phosphat tribasic (0,162g, 0,762mmol) và kali iodua (0,051g, 0,305mmol) trong axetonitril khô (5ml). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong bể dầu đồng thời khuấy trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, được đưa vào EtOAc (30ml) và được rửa bằng nước (3 x 10ml) và bằng nước muối (5ml). Các pha nước kết hợp được chiết bằng cloroform (10ml), các pha hữu cơ được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô thu được từ đó được đưa vào bước xà phòng hóa như nguyên trạng mà không cần tinh chế thêm. LCMS: m/e 831,6 ($M+H$)⁺, 2,39 phút (phương pháp 1).

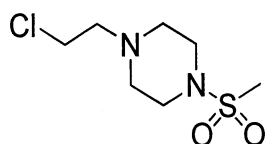
Bước 3. Trong lọ 1 dram có nắp vắn PTFE kết hợp hỗn hợp thô thu được từ bước 2 chứa (S)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,126g, 0,152mmol) với lithi hydroxit, 1,0M dạng nước (1,064ml, 1,064mmol), MeOH (1ml) và tetrahydrofuran (1ml). Lọ này được đóng nắp và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C trong 45 phút. Hỗn hợp này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 7) để tạo ra axit (S)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (36,7mg, hiệu suất 28,2% trong 2 bước). LCMS: *m/e* 741,5 (*M*+*H*)⁺, 2,26 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,49 (dm, *J*=47,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,35 (br. s., 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 5H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,79 (td, *J*=11,0, 4,6 Hz, 1H), 2,55 (d, *J*=17,1 Hz, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 9H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,42 (m, 6H), 1,41 - 1,24 (m, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 5H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 6

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic.



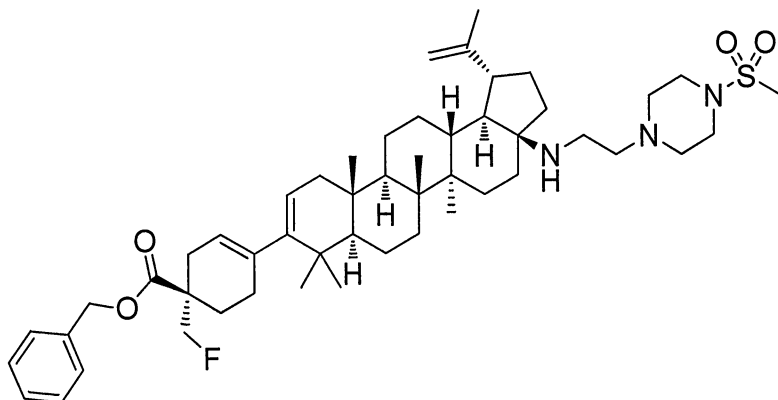
Bước 1. Điều chế 1-(2-cloroethyl)-4-(metylsulfonyl)piperazin.



Hỗn hợp bao gồm 1-(metylsulfonyl)piperazin (0,200g, 1,218mmol) và 2-cloroacetaldehyt, 50% trọng lượng dung dịch trong nước (0,212ml, 1,705mmol) trong metanol (5ml) và axit axetic (1ml) được bổ sung phức hợp 2-picolin-boran (0,143g, 1,340mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm thành phần cạn mà được rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa (10ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Pha chứa nước được chiết bằng cloroform (10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 394 mg (hiệu suất >100%) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất dầu không màu mà được hóa cứng khi đứng yên thành chất rắn sập màu vàng nhạt. Chất thô này được sử dụng trực tiếp như nguyên trọng trong bước tiếp theo. LCMS: m/e 227,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0,19 phút (phương pháp 1).

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-

(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1*H*-
xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat.



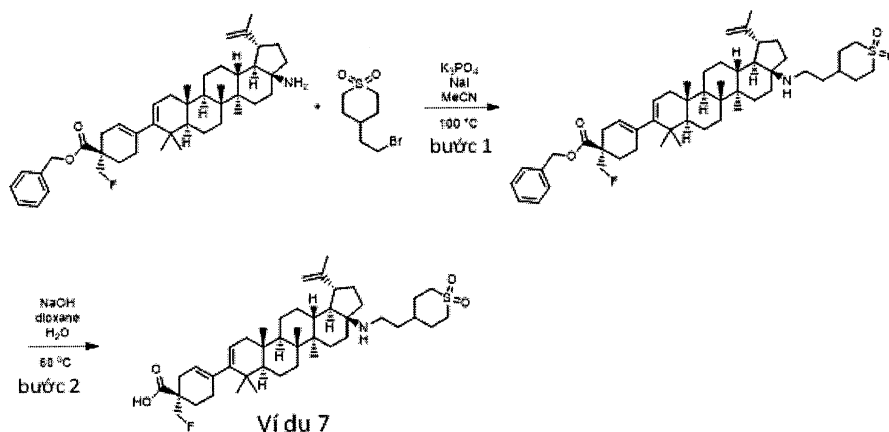
Trong bình áp lực thủy tinh dung tích 15ml kết hợp chất thô từ bước 1 chứa 1-(2-cloroetyl)-4-(metylsulfonyl)piperazin (0,069g, 0,305mmol) với (*S*)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,100g, 0,152mmol), kali phosphat tribasic (0,162g, 0,762mmol) và kali iodua (0,051g, 0,305mmol) trong axetonitril khô (5ml). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong bể dầu đồng thời khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, chất cặn này được đưa vào EtOAc (30ml) và được rửa bằng nước (3 x 10ml) và bằng nước muối (5ml). Các pha nước kết hợp này được chiết bằng cloroform (10ml) các pha hữu cơ được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô thu được từ đó được đưa vào bước xà phòng hóa như nguyên trọng mà không cần tinh chế thêm. LCMS: m/e 846,7 ($M+H$)⁺, 2,43 phút (phương pháp 1).

Bước 3. Trong lọ 1 dram có nắp vặn PTFE kết hợp hỗn hợp thô thu được từ bước 2 chứa (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (0,129g, 0,152mmol) với nước lithi hydroxit 1,0M (1,064ml, 1,064mmol), MeOH (1ml) và tetrahydrofuran (1ml). Lọ này được đóng nắp và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C trong 45 phút. Hỗn hợp này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 7) để tạo ra axit (*S*)-1-(florometyl)-4-

((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-3*a*-((2-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (47,4mg, hiệu suất 35,8% qua 2 bước). LCMS: m/e 756,5 ($M+H$)⁺, 4,21 phút (phương pháp 2). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,48 (dm, $J=47,2$ Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,84 - 2,64 (m, 6H), 2,55 (d, $J=17,6$ Hz, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,14 - 1,91 (m, 7H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,65 - 1,47 (m, 7H), 1,45 - 1,34 (m, 4H), 1,29 (dd, $J=17,7, 5,0$ Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,16 - 1,08 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ví dụ 7

Điều chế axit (S)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1: Điều chế (S)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)ethyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

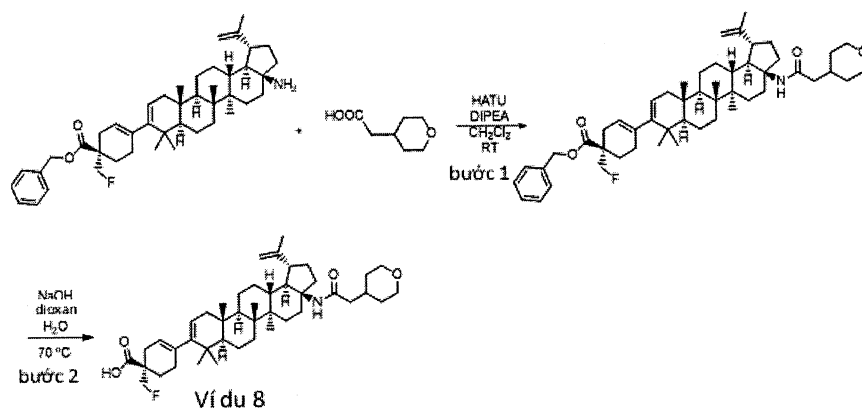
Huyền phù chứa (S)-benzyl 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (45mg, 0,069mmol), 4-(2-bromoetyl)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (17mg, 0,069mmol), K₃PO₄ (44mg, 0,206mmol) và NaI (17mg, 0,103mmol) trong MeCN (1ml) được rửa bằng nitơ, được bịt kín, và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica (0-40% EtOAc/Hexan) sử dụng máy dò ELS để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (28mg, 50%). LCMS m/e 816,45 (M+H)⁺, 3,864 phút (phương pháp 7). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,32 (s., 1H), 5,17 (d, J=1,3 Hz, 2H), 5,15 - 5,09 (m, 1H), 4,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,13 - 2,90 (m, 4H), 2,64 - 2,41 (m, 4H), 2,21 - 0,80 (m, 34H), 1,69 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (28mg, 0,034mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và MeOH (1ml) được bổ sung NaOH 1N (1ml, 1,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 8) để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn (16mg, 64%). LCMS m/e 726,50 (M+H)⁺, 3,528 phút (phương pháp 7). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,34 (s, 1H), 5,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,10 - 2,89 (m, 4H), 2,66 - 2,48 (m, 4H), 2,27 - 0,91 (m, 34H), 1,68 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -224,87 (s, 1F).

Ví dụ 8

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1: Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

Hỗn hợp bao gồm axit (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg,

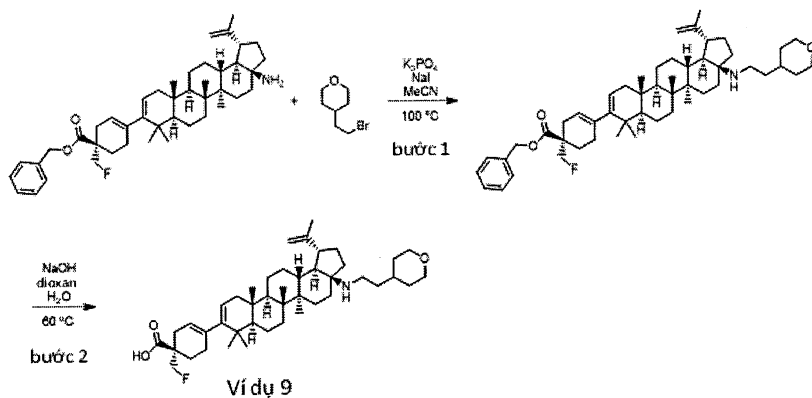
0,076mmol) và 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetic (13mg, 0,091mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) được bổ sung DIPEA (0,05ml, 0,305mmol) sau đó được bổ sung HATU (44mg, 0,114mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica (20-45% EtOAc/Hexan) sử dụng máy dò ELS để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (hiệu suất phân lượng). LCMS m/e 782,55 (M+H)⁺, 4,346 phút (phương pháp 8). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,39 - 7,29 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 2H), 5,12 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,73 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,61- 4,56 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,96 (dd, J=11,3, 3,5 Hz, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,60 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,51 (dd, J=12,4, 8,2 Hz, 1H), 2,42 (td, J=10,5, 5,3 Hz,

1H), 2,19 - 0,92 (m, 32H), 1,70 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (60mg, 0,077mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và MeOH (1,5ml) được bổ sung NaOH 1N (1,5ml, 1,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 8) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn (45mg, 85%). LCMS m/e 692,55 (M+H)⁺, 3,141 phút (phương pháp 8). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,33 (s, 1H), 5,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,97 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,43 (t, J=11,8 Hz, 2H), 2,70 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,36 (m, 3H), 2,28 - 0,95 (m, 32H), 1,70 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,31 (s, 1F).

Ví dụ 9

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-((2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1: Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-((2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

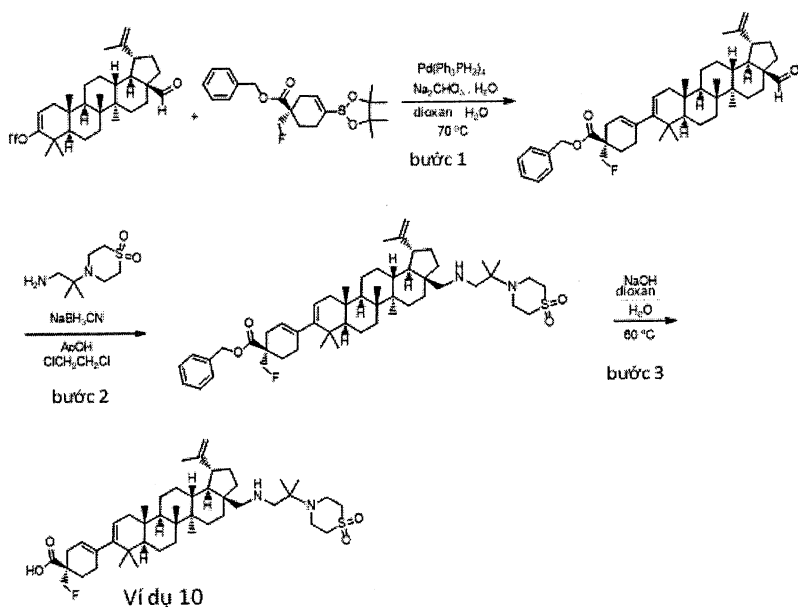
Huyền phù chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg, 0,076mmol), 4-(2-bromoethyl)tetrahydro-2H-pyran (15mg, 0,076mmol), K₃PO₄ (49mg, 0,229mmol) và NaI (19mg, 0,114mmol) trong MeCN (1ml) được rửa bằng nitơ, được bịt kín, và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica (0-40% EtOAc/Hexan) sử dụng máy dò ELS để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (30mg, 51%). LCMS m/e 768,55 (M+H)⁺, 3,033 phút (phương pháp 8). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,39 - 7,29 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 2H), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 4,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 2,18 - 0,87 (m, 34H), 1,69 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,06 (s, 1F).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-

en-2-yl)-3a-((2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)amino)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-
 xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (30mg, 0,039mmol) trong 1,4-
 dioxan (2ml) và MeOH (1ml) được bổ sung NaOH 1N (1ml, 1,0mmol). Hỗn hợp này
 được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng
 HPLC điều chế (phương pháp 8) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-
 en-2-yl)-3a-((2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl)amino)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-
 xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn (12mg, 45%).
 LCMS m/e 678,50 (M+H)⁺, 2,968 phút (phương pháp 8). ¹H NMR (400MHz,
 CLOROFORM-d) δ 5,34 (s, 1H), 5,18 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,60
 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,97 (d, J=11,3 Hz, 2H), 3,39 (tdd, J=11,8, 4,5, 2,1 Hz, 2H), 2,67
 - 2,48 (m, 4H), 2,19 - 0,89 (m, 34H), 1,69 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s,
 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,04 (s,
 1F).

Ví dụ 10

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-
 dioxidothiomorpholino)-2-metylpropyl)amino)metyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-
 (prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-
 1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1: Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formyl-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

Hỗn hợp bao gồm (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-formyl-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (2,0g, 3,50mmol), (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat

(1,44g, 3,85mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,3g, 10,5mmol) và $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,24g, 0,21mmol)

trong dioxan (40ml) được rửa bằng nitơ, được bịt kín, và được khuấy ở nhiệt độ 70°C

trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô dưới

áp suất giảm. Chất cặn này được pha loãng bằng H_2O (100ml) và được chiết bằng

EtOAc (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml),

được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica được rửa giải

($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$ 0-15%) sử dụng máy dò ELS để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới

dạng chất rắn (1,85g, 79%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,69 (d, $J=1,5$

Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,31 (br. s., 1H), 5,21 - 5,14 (m, 2H), 5,12 (dd, $J=6,3$,

1,8 Hz, 1H), 4,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,65 - 4,62 (m, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,50 -

4,44 (m, 1H), 2,89 (td, $J=11,1$, 5,9 Hz, 1H), 2,60 (d, $J=16,3$ Hz, 1H), 2,17 - 1,72 (m,

11H), 1,71 (s, 3H), 1,53 - 1,19 (m, 14H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s,

3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,07 (s, 1F)

Bước 2: Điều chế (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-methylpropyl)amino)methyl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

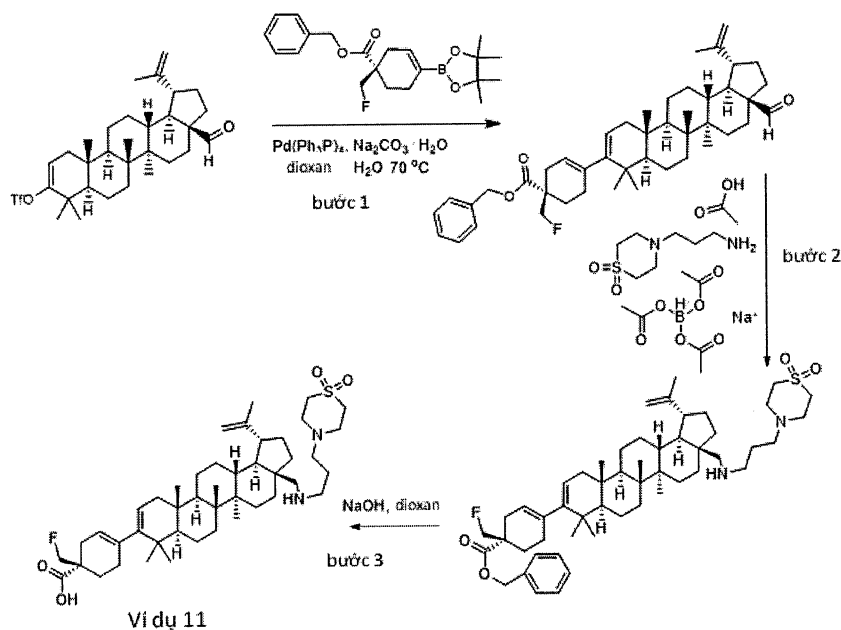
Huyền phù chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (70mg, 0,105mmol) và 4-(1-amino-2-methylpropan-2-yl)thiomorpholin 1,1-dioxit (32mg, 0,157mmol) trong DCE (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch thu được được bổ sung natri xyanoborohydrua (20mg, 0,314mmol) và AcOH (0,012ml, 0,209mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng NaHCO_3 bão hòa (5ml) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong cột gel silica (EtOAc/Hexan20-80%) sử dụng máy dò ELS để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (18mg, 20%). LCMS m/e 859,55 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 3,113 phút (phương pháp 8). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 2H), 5,12 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 3,07 (m, 8H), 2,73 - 2,55 (m, 3H), 2,42 (td, $J=11,0, 5,6$ Hz, 1H), 2,18 - 0,92 (m, 29H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -225,06 (s, 1F).

Bước 3: Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-methylpropyl)amino)methyl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (18mg, 0,021mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) và MeOH (0,5ml) được bổ sung NaOH 1N

(0,5ml, 0,5mmol)). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 8) để tạo ra axit (S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-metylpropyl)amino)metyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn (6mg, 37%). LCMS m/e 769,55 (M+H)⁺, 2,816 phút (phương pháp 8). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,33 (s, 1H), 5,17 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 8H), 3,01 - 0,89 (m, 33H), 1,68 (s, 3H), 1,15 (s, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -224,76 (s, 1F).

Ví dụ 11

Điều chế axit (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)propyl)amino)metyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formyl-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

Trong bình áp lực dung tích 25ml, hỗn hợp bao gồm (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-formyl-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (164mg, 0,287mmol), (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (118mg, 0,316mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (107mg, 0,862mmol) và $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (19,92mg, 0,017mmol) trong dioxan (2ml) và nước (0,500ml) dưới N_2 được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp này được hóa cứng và các chu kỳ hút chân không/rửa bằng N_2 được thực hiện 3 lần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ và màu sắc chuyển sang màu nâu đậm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O (100ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế (cột gel silica 24g; 0 - 25%, 25% EtOAc/Hexan; Máy dò ELS) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (122mg, 63,5%). LCMS: m/e 691,45 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 4,428 phút (phương pháp 9). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,73 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 5H), 5,35 (br. s., 1H), 5,20 (d, $J=1,8$ Hz, 2H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,79 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,71 - 4,64 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 2,89 (td, $J=11,1, 5,9$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J=18,3$ Hz, 1H), 2,31 - 1,85 (m, 8H), 1,85 - 1,76 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,61 - 1,20 (m, 14H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 1,04 - 1,00 (m, 3H), 0,99 (br. s., 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Bước 2. Điều chế (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)propyl)amino)metyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

Dung dịch chứa axit (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formyl-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (122mg, 0,182mmol) trong DCE (2ml) được bổ sung axetic (0,021ml, 0,365mmol) và 4-(3-aminopropyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (70,1mg, 0,365mmol). Dung dịch ban đầu

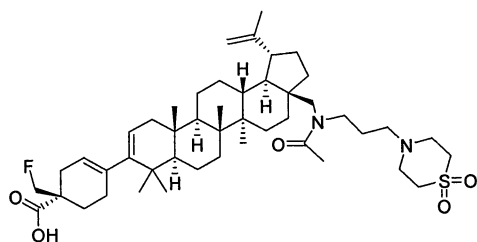
chuyển thành màu tối và sạch sau 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Natri triacetoxyborohydrua (193mg, 0,912mmol) được bổ sung và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 18 giờ. Axit axidic (0,2ml) và natri triacetoxyborohydrua (193mg, 0,912mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp này sau đó được pha loãng bằng NaHCO_3 bão hòa (7ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 7ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô bằng Na_2SO_4 . Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế (silica gel). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (130mg, 84%). LCMS: m/e 845,60 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 3,116 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,34 - 5,29 (m, 1H), 5,18 (d, $J=2,3$ Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 4,47 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 12H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,68 - 2,51 (m, 4H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,73 (m, 6H), 1,71 (br. s., 3H), 1,63 - 1,30 (m, 11H), 1,08 (br. s., 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Bước 3. Dung dịch chứa (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)propyl)amino)methyl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (130mg, 0,154mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) và MeOH (3ml) được bổ sung NaOH 1N (3ml, 3,00mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 66°C trong 2 giờ và thu được dung dịch sạch. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 9) để tạo ra axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)propyl)amino)methyl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (55mg, 45%). LCMS: m/e 755,50 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,837 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,29 (br. s., 1H), 5,15 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,50 (q, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J=6,0$ Hz, 4H), 3,33 - 3,28 (m, 4H), 3,23 - 3,10 (m, 3H), 2,95 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,82 (d, $J=13,1$

Hz, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,14 - 1,89 (m, 7H), 1,85 - 1,61 (m, 10H), 1,60 - 1,13 (m, 13H), 1,12 - 1,04 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -222,66 - -223,63 (m, 1F).

Ví dụ 12

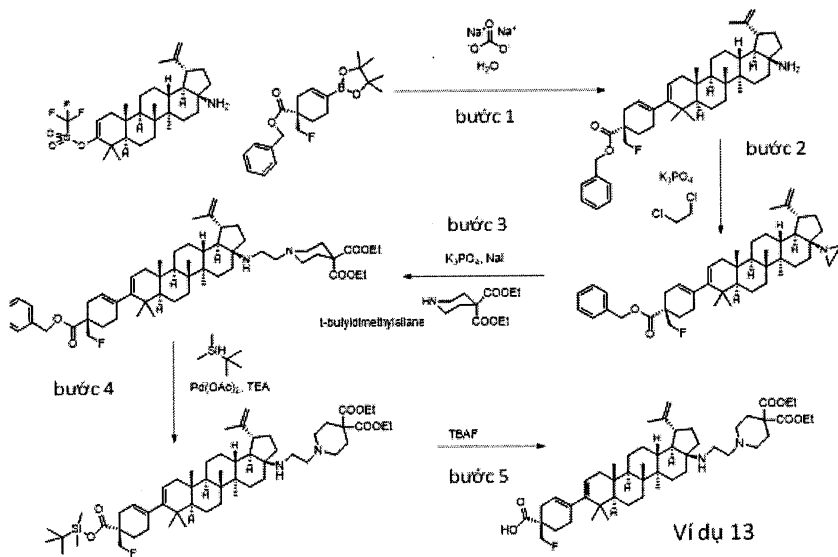
Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((N-(3-(1,1-dioxidothiomorpholino)propyl)acetamido)metyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Dung dịch chứa axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)propyl)amino)metyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (20mg, 0,026mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) được bổ sung axetic anhydrit (0,012ml, 0,132mmol) và DMAP (0,324mg, 2,65 μmol). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan lại MeOH (4ml) và được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 10) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (3mg, 13,5%). LCMS: m/e 797,55 ($\text{M}+\text{H}^+$), 3,103 phút (phương pháp 9). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 5,35 (br. s., 1H), 5,21 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 3,64 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 3,49 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 3,03 (d, $J=5,5$ Hz, 4H), 2,68 - 2,47 (m, 4H), 2,27 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 2,22 - 1,93 (m, 9H), 1,89 - 1,23 (m, 21H), 1,17 (s, 3H), 1,16 - 1,07 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, METANOL- d_4) δ -226,56 - -227,82 (m, 1F).

Ví dụ 13

Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-bis(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế ((R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

Hỗn hợp bao gồm (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (669mg, 1,788mmol), (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (950mg, 1,703mmol), natri carbonat hydrat (634mg, 5,11mmol) và paladi tetrakis (118mg, 0,102mmol) được đặt dưới khí quyển nitơ. Dioxan (16ml) được bổ sung và dung dịch màu cam được tạo thành. Nước (4ml) được bổ sung và huyền phù màu vàng rất nhạt được tạo thành. Toàn bộ hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và các chu kỳ bay hơi/rửa được thực hiện 3 lần và cuối cùng rửa bằng nitơ được thực hiện. Bình này được nhúng chìm trong bể dầu ở nhiệt độ 65 - 85°C. Màu của hỗn hợp này thay đổi từ huyền phù màu vàng nhạt sang màu nâu đậm trong thời gian 10 phút. Gia nhiệt được tiến hành ở nhiệt độ 85°C trong tổng cộng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H₂O

(100ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,78g, 69,8%). LCMS: m/e 656,50 ($M+H$)⁺, 3,003 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,46 - 7,29 (m, 5H), 5,43 - 5,28 (m, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, $J=6,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,61 - 4,56 (m, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 2H), 2,26 - 1,94 (m, 6H), 1,84 - 1,72 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,65 - 1,28 (m, 12H), 1,27 (s, 3H), 1,14 (d, $J=13,9$ Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Bước 2. Điều chế (R)-benzyl 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

Bình có thể bịt kín cạnh dày dung tích 75ml được làm khô trên lửa được cho vào (R)-benzyl 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,78g, 1,189mmol) và kali phosphat được làm khô bằng lửa (1,262g, 5,95mmol), sau đó được bổ sung 1,2-dicloroetan (20ml) và axetonitril (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nitơ, được bịt kín, và được làm ấm đến 130°C trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được lọc qua tấm gel silica ngấn và được rửa bằng etyl axetat để thu được dung dịch màu cam rất nhạt. Dung dịch này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng màu trắng nhạt. Hợp chất này được sử dụng như nguyên trạng mà không cần tinh chế thêm. LCMS: m/e 682,50 ($M+H$)⁺, 700,55 ($M+H_2O$)⁺, 714,55 ($M+MeOH$)⁺, 3,053 phút (phương pháp 9).

Bước 3. Điều chế diethyl 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)piperidin-4,4-dicarboxylat

(R)-benzyl 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (100mg, 0,147mmol) được cho vào ống bít kín dung tích 15ml. CH₃CN (2ml) được bổ sung sau đó được bổ sung diethyl piperidin-4,4-dicarboxylat (67,2mg, 0,293mmol). Huyền phù này được bổ sung natri iodua (24,18mg, 0,161mmol) và kali phosphat (93mg, 0,440mmol). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến 125°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat(50ml) và được rửa bằng natri bicarbonat và nước muối. Lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất thô này được tinh chế trên gel silica (0-25% ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (60mg, 48%). LCMS: m/e 911,65 (M+H)⁺, 3,213 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,31 (br. s., 1H), 5,22 - 5,14 (m, 2H), 5,10 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 4H), 3,01 - 2,79 (m, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 6H), 2,00 - 1,73 (m, 15H), 1,70 - 1,67 (s, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 10H), 1,26 (t, J=7,2 Hz, 11H), 1,07 (s, 3H), 0,97 - 0,93 (m, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Bước 4. Điều chế diethyl 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)carbonyl)-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)piperidin-4,4-dicarboxylat
Dung dịch chứa diethyl 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)piperidin-4,4-dicarboxylat (60mg, 0,066mmol) trong DCE (3ml) được bổ sung TEA (0,015ml, 0,105mmol), t-butyldimethylsilan (0,022ml, 0,132mmol), và paladi(II) axetat (3,70mg, 0,016mmol). Hỗn hợp này được phun N₂ và được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Sau 3h gia nhiệt, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua tấm xelit và gel

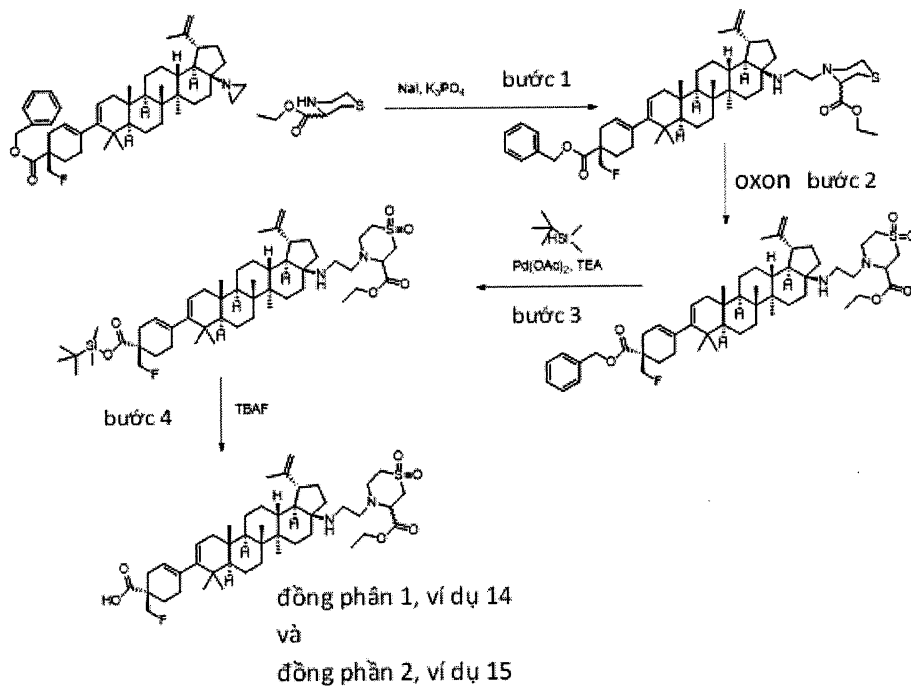
silica (được rửa bằng EtOAc 50% trong hexan, sau đó là diclorometan). Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (61 mg, 100%). Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: m/e 935,70 ($M+H$)⁺, 3,247 phút (phương pháp 9).

Bước 5. Dung dịch chứa diethyl 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)carbonyl)-4-(florometyl)xylohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xylopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)ethyl)piperidin-4,4-dicarboxylat (15mg, 0,016mmol) trong THF (4ml) được bổ sung TBAF (1M trong THF) (0,024ml, 0,024mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 9) để tạo ra axit (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-bis(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xylopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xylohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (7mg, 53,2%). LCMS: m/e 821,60 ($M+H$)⁺, 2,901 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,38 - 5,32 (m, 1H), 5,17 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 - 4,40 (m, 3H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 3,54 - 3,24 (m, 4H), 3,10 (br. s., 3H), 2,90 - 2,60 (m, 2H), 2,36 (br. s., 4H), 2,28 - 1,73 (m, 12H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,50 (m, 6H), 1,44 (br. s., 3H), 1,38-1,33 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 14 và ví dụ 15

Điều chế (1R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-(ethoxycarbonyl)-1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xylopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xylohex-3-encarboxylic axit (chất đồng phân 1) và điều chế axit (1R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-(ethoxycarbonyl)-1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xcyclohex-3-encarboxylic
(chất đồng phân 2)



Bước 1. Điều chế etyl 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xcyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)thiomorpholin-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 26,3% sau quy trình được mô tả ở trên để điều chế diethyl 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xcyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)piperidin-4,4-dicarboxylat, sử dụng axit thiomorpholin-3-carboxylic etyl este hydroclorua thay cho diethyl piperidin-4,4-dicarboxylat làm chất ban đầu. MS: m/e 857,65. (M+H)⁺, 3,876 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,38 - 7,31 (m, 5H), 5,31 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,23 - 5,13 (m, 2H), 5,10 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 3,63 (ddd, J=12,5, 5,8, 3,5 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J=12,4, 9,9, 2,9 Hz, 1H), 3,21 (ddd, J=12,4, 8,5, 5,8 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J=9,9, 6,0, 3,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,66 (m, 5H), 2,64 - 2,32 (m, 5H), 2,17 - 2,08 (m, 3H), 2,00 - 1,77 (m, 8H), 1,69 (s, 3H), 1,64 - 1,48 (m, 8H), 1,18 - 1,01 (m, 8H), 0,99 - 0,80 (m, 16H).

Bước 2. Điều chế ethyl 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)cyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)thiomorpholin-3-carboxylat 1,1-dioxit

Dung dịch chứa hỗn hợp bao gồm ethyl 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)cyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)thiomorpholin-3-carboxylat (32mg, 0,037mmol) trong MeOH (2ml) được bổ sung huyền phù chứa OXONE® (34,4mg, 0,056mmol) trong nước (2,00ml) ở nhiệt độ 0°C, sau đó được bổ sung axeton (5ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C sau 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10ml) và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri hydrosulfit và sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn. 30mg sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/e 889,55. (M+H)⁺, 3,26 phút (phương pháp 9).

Bước 3 . Điều chế ethyl 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)carbonyl)-4-(florometyl)cyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)thiomorpholin-3-carboxylat 1,1-dioxit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 97% sau quy trình được mô tả ở trên để điều chế diethyl 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)carbonyl)-4-(florometyl)cyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)piperidin-4,4-dicarboxylat, sử dụng ethyl 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)cyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)ethyl)thiomorpholin-3-carboxylat 1,1-dioxit thay cho diethyl 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)ethyl)piperidin-4,4-dicarboxylat làm chất ban đầu. MS: m/e 913,65. (M+H)⁺, 3,204 phút (phương pháp 9)

Bước 4 . Dung dịch chứa ethyl 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)carbonyl)-4-(florometyl)xclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)ethyl)thiomorpholin-3-carboxylat 1,1-dioxit (20mg, 0,022mmol) trong THF (4ml) được bổ sung TBAF (1M trong THF) (0,032ml, 0,032mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 9) để tạo ra hai sản phẩm:

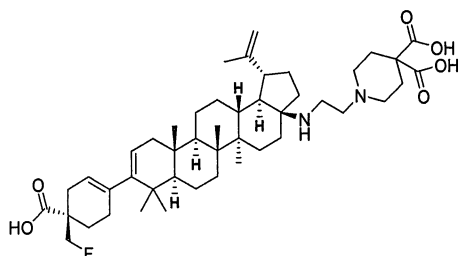
Ví dụ 14: Axit (1R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-(ethoxycarbonyl)-1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xclohex-3-encarboxylic (chất đồng phân 1) dưới dạng chất rắn màu trắng (2mg, 11,43%). LCMS: m/e 799,50 (M+H)⁺, 2,866 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,40 - 5,29 (m, 1H), 5,19 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,49 (q, J=8,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,46 - 2,85 (m, 10H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,26 - 2,06 (m, 5H), 2,02 - 1,75 (m, 7H), 1,72 (s, 3H), 1,67 - 1,50 (m, 7H), 1,37 - 1,27 (m, 8H), 1,13 (s, 3H), 1,09-1,01 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 - 0,91 (m, 3H), 0,88 (s, 3H) và

Ví dụ 15: Axit (1R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-(ethoxycarbonyl)-1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xclohex-3-encarboxylic chất đồng phân 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (2mg, 11,43%) làm chất đồng phân 2. LCMS: m/e

799,55 (M+H)⁺, 2,778 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,44 - 5,31 (m, 1H), 5,20 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,67 (br. s., 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,34 - 3,09 (m, 5H), 3,05 - 2,86 (m, 3H), 2,61 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 2,05 - 1,76 (m, 14H), 1,73 (s, 3H), 1,64 - 1,01 (m, 12H), 1,12 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CLOROFORM-d) δ -224,87 - -225,57 (m, 1F).

Ví dụ 16

Điều chế axit 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxy-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xycllopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)piperidin-4,4-dicarboxylic

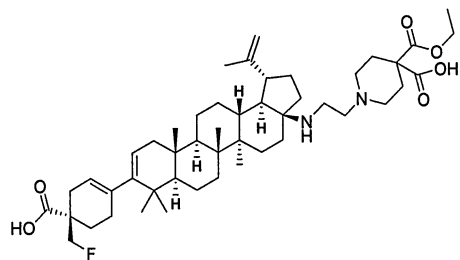


Dung dịch chứa axit (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-bis(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xycllopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (5mg, 6,09μmol)) trong 1,4-dioxan (2ml) và MeOH (1ml) được bổ sung natri hydroxit (1ml, 1,000mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 66°C trong 2 giờ, và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 9) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng phim (0,8mg, 15,46%). LCMS: m/e 765,60 (M+H)⁺, 2,928 phút (phương pháp 9).

Ví dụ 17

Điều chế axit 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxy-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

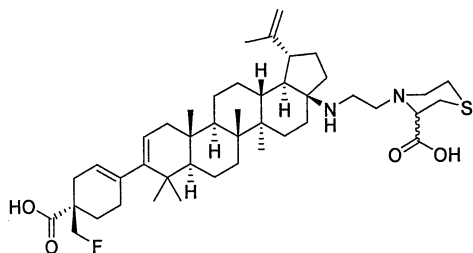
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)ethyl)piperidin-4,4-dicarboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trong quá trình tinh chế axit 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxy-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)ethyl)piperidin-4,4-dicarboxylic. (chất rắn màu trắng, 1,2mg, 22,36%). LCMS: m/e 793,60 (M+H)⁺, 2,992 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,37 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,63 - 4,37 (m, 2H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 1,17 (m, 40H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ 18

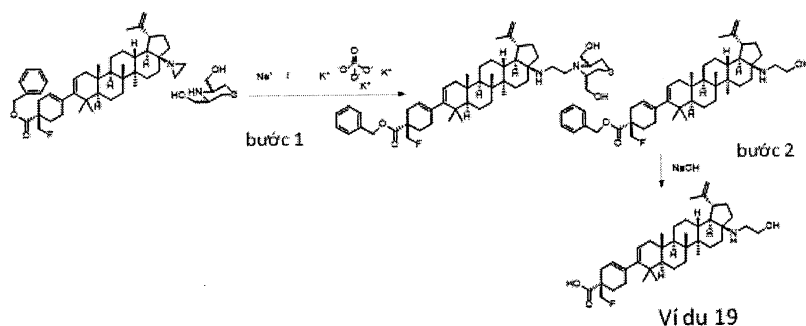
Điều chế axit 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxy-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)ethyl)thiomorpholin-3-carboxylic



Dung dịch chứa etyl 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)etyl)thiomorpholin-3-carboxylat (0,030g, 0,035mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và MeOH (1ml) được bổ sung natri hydroxit (1ml, 1,000mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 66°C trong 2 giờ và dung dịch sạch được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 10) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (4,5mg, 16,53%). LCMS: m/e 739,55 (M+H)⁺, 2,838 phút (phương pháp 9). ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ 5,35 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,22 - 2,90 (m, 4H), 2,89 - 2,68 (m, 4H), 2,66 - 2,48 (m, 3H), 2,44 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 8H), 1,85 (d, J=12,5 Hz, 2H), 1,77 (d, J=4,0 Hz, 3H), 1,74 - 1,28 (m, 14H), 1,25 - 1,17 (m, 3H), 1,14 (d, J=11,3 Hz, 2H), 1,11 - 1,08 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 - 0,89 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, METANOL-d₄) δ -226,92 (m, 1F).

Ví dụ 19

Điều chế axit (R)-1-(florometyl)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hydroxyetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Ví dụ 19

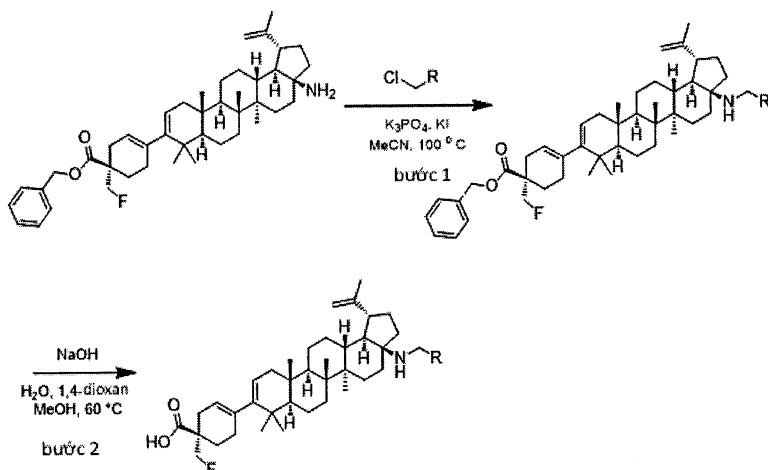
Bước 1 . Điều chế (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hydroxyetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

(R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (230mg, 0,337mmol) trong CH₃CN (6ml) được bổ sung thiomorpholin -3,5-diylldimetanol (77mg, 0,472mmol), natri iodua (55,6mg, 0,371mmol) và kali phosphat (215mg, 1,012mmol). Huyền phù tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 125°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicarbonat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được cô đến khô. Chất thô này được tinh chế sử dụng silica gel để thu được chất rắn màu trắng nhạt (6mg, 2,5%). LCMS: m/e 700,55 (M+H)⁺, 2,925 phút (phương pháp 9).

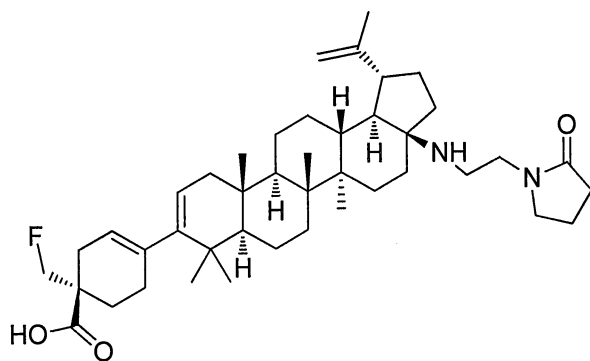
Bước 2 . (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hydroxyetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (6mg, 8,57μmol) được hòa tan trong hỗn hợp bao gồm MeOH (2ml) và dioxan (2ml). Natri hydroxit (1ml, 1,000mmol) được bổ sung. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ và được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 9) để tạo ra axit (R)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hydroxyetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0mg, 36,3%). LCMS: m/e 610,55 (M+H)⁺, 2,928 phút (phương pháp 9).

Sơ đồ chung cho ví dụ điều chế 20 và 21



Ví dụ 20

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

Bình có thể bít kín chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,1g, 0,152mmol) và 1-(2-cloroetyl)pyrrolidin-2-on (0,056g, 0,381mmol) được bổ sung axit phosphoric,

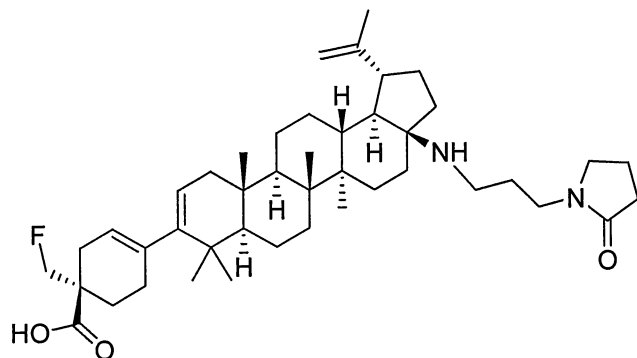
muối kali (0,129g, 0,610mmol) và kali iodua (0,038g, 0,229mmol). Hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril (2ml), được rửa bằng nitơ, sau đó bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 21 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (10ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradien metanol 0-5% trong diclorometan và cột silica gel 12g để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (0,104g, 0,136mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng phim sáng. LCMS: m/e 767,6 (M+H)⁺, 2,20 phút (phương pháp 3).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (0,104g, 0,136mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và MeOH (0,5ml) được bổ sung NaOH (1N) (0,542ml, 0,542mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Sau 4,5 giờ gia nhiệt, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo sử dụng gradien A đến B 25-100% (A = nước:axetonitril 9:1 với TFA 0,1% được bổ sung, B = nước:axetonitril 1:9 với TFA 0,1% được bổ sung) và cột C18 50g. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục (0,076g, 0,096mmol, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 677,4 (M+H)⁺, 1,73 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, axit axetic d₄) δ 5,37 (br. s., 1H), 5,22 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 3H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,63 - 2,48 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,34 - 1,04 (m, 29H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ví dụ 21

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl)amino)-1-(prop-1-en-2-

yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

Bình có thể bít kín chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (0,1g, 0,152mmol) và 1-(3-cloropropyl)pyrrolidin-2-on (0,074g, 0,457mmol) được bổ sung axit phosphoric, muối kali (0,129g, 0,610mmol) và kali iodua (0,038g, 0,229mmol). Hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril (2ml), được rửa bằng nitơ, sau đó bình này được bít kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 10°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (10ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradien MeOH 0-5% trong DCM và cột silica gel 12g. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (0,074g, 0,095mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng phim sáng. LCMS: m/e 781 (M+H)⁺, 2,20 phút (phương pháp 3).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((3-(2-

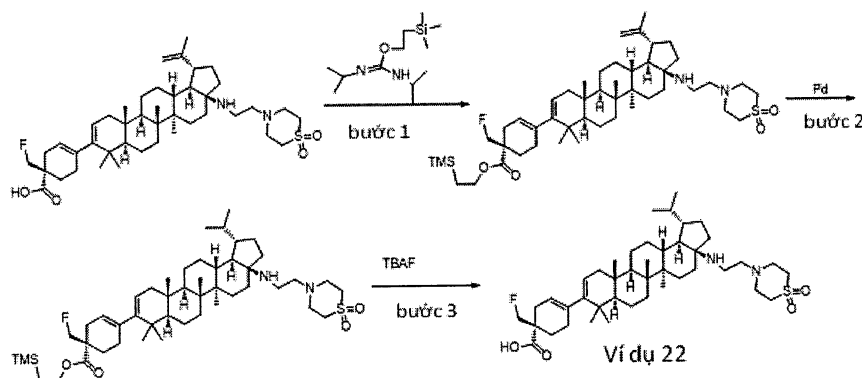
oxopyrrolidin-1-yl)propyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (0,074g, 0,095mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và metanol (0,4ml) được bổ sung 1N NaOH (0,379ml, 0,379mmol) và hỗn hợp này được làm ấm đến 60°C. Sau 4 giờ gia nhiệt, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp 11). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra muối TFA của sản phẩm nêu ở đề mục (0,042g, 0,052mmol, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 691,5 ($M+H$)⁺, 1,73 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, Axetic axit d₄) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,65 - 4,47 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,52 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 2,36 - 1,06 (m, 31H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ví dụ 22

Điều chế axit (R)-4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (R)-2-(trimethylsilyl)ethyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

Hỗn hợp bao gồm axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (180mg, 0,248mmol) và 2-(trimetylsilyl)ethyl N,N'-diisopropylcarbamidat (91mg, 0,371mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) được hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và chất cặn được pha loãng bằng metanol (3ml) và tetrahydrofuran (4ml). Hỗn hợp tạo ra được để ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Chất rắn màu trắng được tạo thành và được loại bỏ bằng cách lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng metanol (2ml) và nước (5ml) để tạo ra chất kết tủa màu trắng. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng ete dietyl (4ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (130mg, 60%). LCMS: m/e 827,8 (M+H)⁺, 2,39 phút (phương pháp 3).

Bước 2. Điều chế (R)-2-(trimetylsilyl)ethyl 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

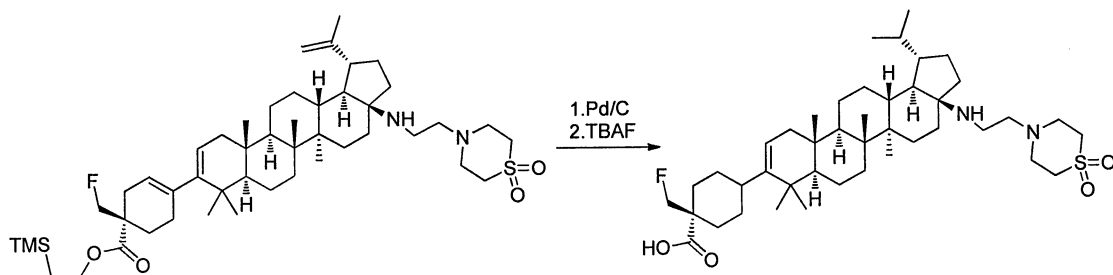
Hỗn hợp bao gồm (R)-2-(trimetylsilyl)ethyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg, 0,060mmol) và Pd-C (6,43mg, 6,04μmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và metanol (1ml) được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ 20°C trong 31 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit để loại bỏ chất xúc tác paladi và được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml). Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (40mg, 64%, độ tinh khiết 80%). LCMS: m/e 829,8 (M+H)⁺, 2,43 phút (phương pháp 3).

Bước 3. Hỗn hợp bao gồm (R)-2-(trimetylsilyl)ethyl 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (15mg, 0,014mmol) và tetra-N-butylamoni florua (101mg, 0,289mmol) trong dioxan (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế với axetonitril/nước/TFA 0-70 để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất dầu không màu (6mg, 54%). LCMS: m/e 729,7 (M+H)⁺, 1,90 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, Axetic) δ 5,40 (br. s., 1H), 5,31 - 5,17 (m, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 3,58 - 3,02 (m, 12H), 2,62 (d, J=16,9 Hz, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,25 - 1,13 (m, 28H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 23

Điều chế axit 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohexancarboxylic

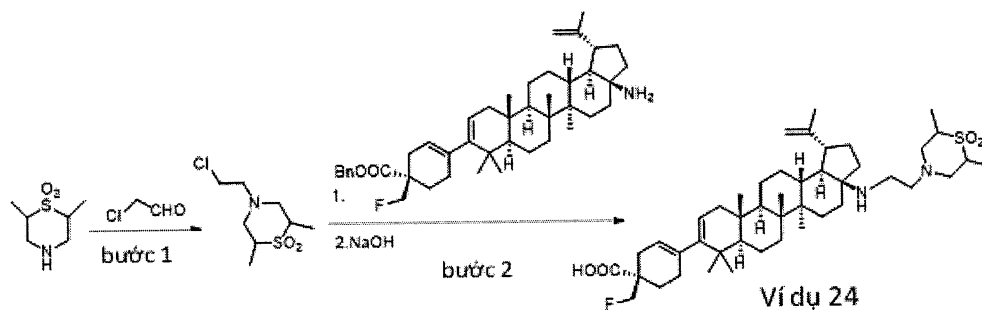


Hỗn hợp bao gồm (R)-2-(trimethylsilyl)ethyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (18mg, 0,022mmol) và Pd-C (4,63mg, 4,35μmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và metanol (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit và sau đó được rửa bằng tetrahydrofuran (2ml), chất lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml) và tetra-N-butylamoni florua (152mg, 0,435mmol) được bổ sung và phản ứng. Hỗn hợp

này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế với axetonitril/nước/TFA 0-70 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (4mg, 24%). LCMS: m/e 731,8 ($M+H$)⁺, 1,87 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, AXETONITRIL- d_3) δ 5,28 (dd, $J=6,5$, 1,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,27 - 2,97 (m, 11H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,20 - 1,24 (m, 32H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 1,11 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,84 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 24

Điều chế axit (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2,6-dimethyl-1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế 4-(2-cloroethyl)-2,6-dimethylthiomorpholin 1,1-dioxit

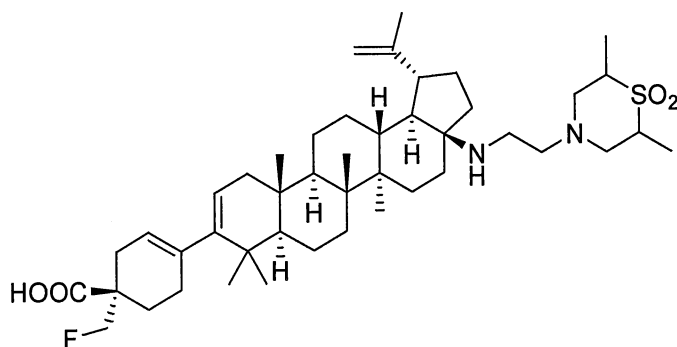
Hỗn hợp bao gồm 2,6-dimethylthiomorpholin 1,1-dioxit (100mg, 0,613mmol), 2-cloroaxetaldehyt (135mg, 0,858mmol) và bphức chất oran-2-picolin (72,1mg, 0,674mmol) trong metanol (2ml) và axit axetic (1ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng natri carbonat bão hòa (10ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (90mg, 65%). LCMS: m/e 226,2 ($M+H$)⁺, 0,54 phút (phương pháp 3).

Bước 2. Hỗn hợp bao gồm 4-(2-cloroethyl)-2,6-dimethylthiomorpholin 1,1-dioxit (20,65mg, 0,091mmol), (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (30mg, 0,046mmol), kali iodua (8,35mg, 0,050mmol) và kali phosphat (48,5mg, 0,229mmol) trong axetonitril (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được làm dừng bằng nước cất (3ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 3ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong axetonitril (1ml) và natri hydroxit (0,457ml, 0,457mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ và sau đó được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế với axetonitril/nước/TFA để tạo ra axit (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2,6-dimethyl-1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, 33%). LCMS: m/e 755,8 (M+H)⁺, 1,96 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, METANOL-d₄) δ 5,36 (br. s., 1H), 5,22 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 3,39-3,11 (m, 7H), 3,01 - 2,73 (m, 4H), 2,57 (d, J=17,7 Hz, 1H), 2,38 - 1,15 (m, 27H), 1,79 (s, 3H), 1,30 (dd, J=6,8, 3,3 Hz, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ví dụ 25

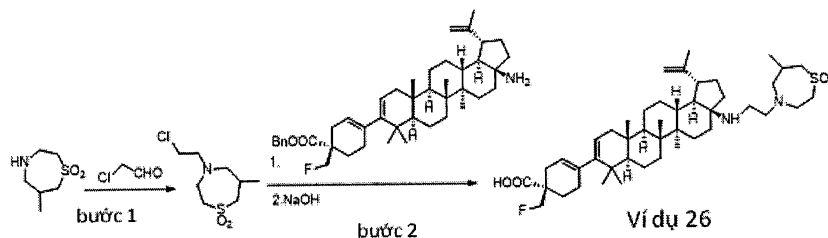
Điều chế axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2,6-dimethyl-1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (30mg, 0,046mmol), 4-(2-cloroetyl)-2,6-dimetylthiomorpholin 1,1-dioxit (20,65mg, 0,091mmol), kali iodua (8,35mg, 0,050mmol) và kali phosphat (48,5mg, 0,229mmol) trong axetonitril (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm dừng bằng nước cất (3ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 3ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng này được hòa tan trong axetonitril (1ml) và natri hydroxit (0,457ml, 0,457mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ, được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế với axetonitril/nước/TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, 33%). LCMS: m/e 755,8 (M+H)⁺, 1,92 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, METANOL-d₄) δ 5,35 (br. s., 1H), 5,22 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,76 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 3,39- 3,07 (m, 7H), 3,01 - 2,73 (m, 4H), 2,57 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,37 - 1,20 (m, 27H), 1,78 (s, 3H), 1,30 (dd, J=6,7, 3,1 Hz, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ví dụ 26

Điều chế axit (1R)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(6-metyl-1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế 4-(2-cloroetyl)-6-metyl-1,4-thiazepan 1,1-dioxit

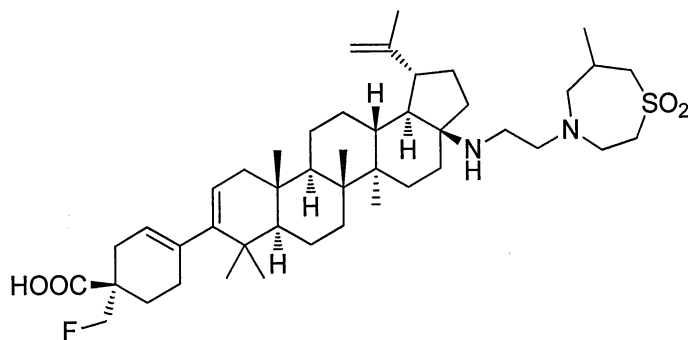
Hỗn hợp bao gồm 6-metyl-1,4-thiazepan 1,1-dioxit (100mg, 0,613mmol), 2-cloroaxetaldehyt (0,107ml, 0,858mmol) và phức chất boran-2-picolin (72,1mg, 0,674mmol) trong metanol (1ml) và axit axetic (0,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng natri carbonat bão hòa (3ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 2ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (105mg, 76%). LCMS: m/e 226,2 ($M+H$)⁺, 0,33 phút (phương pháp 3).

Bước 2. Hỗn hợp bao gồm (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (20mg, 0,030mmol), 4-(2-cloroetyl)-6-metyl-1,4-thiazepae 1,1-dioxit (27,5mg, 0,122mmol), kali iodua (5,57mg, 0,034mmol) và kali phosphat (32,4mg, 0,152mmol) trong axetonitril (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm dừng bằng nước cất (3ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 2ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn trung gian mong muốn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong

dioxan (1ml) và natri hydroxit (0,305ml, 0,305mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế với axetonitril/nước/TFA 0-70 để tạo ra axit (1R)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(6-metyl-1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic dưới dạng chất dầu không màu (9,8mg, 40%). LCMS: m/e 755,9 (M+H)⁺, 1,93 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, METANOL-d₄) δ 5,36 (br. s., 1H), 5,22 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 4,76 (s, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,69 - 3,14 (m, 9H), 3,11 - 2,75 (m, 4H), 2,57 (d, J=17,2 Hz, 1H), 2,49 - 2,24 (m, 2H), 2,22 - 1,15 (m, 26H), 1,78 (s, 3H), 1,19 (d, J=3,0 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (dd, J=7,0, 4,8 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (d, J=2,0 Hz, 3H).

Ví dụ 27

Điều chế axit (1S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(6-metyl-1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

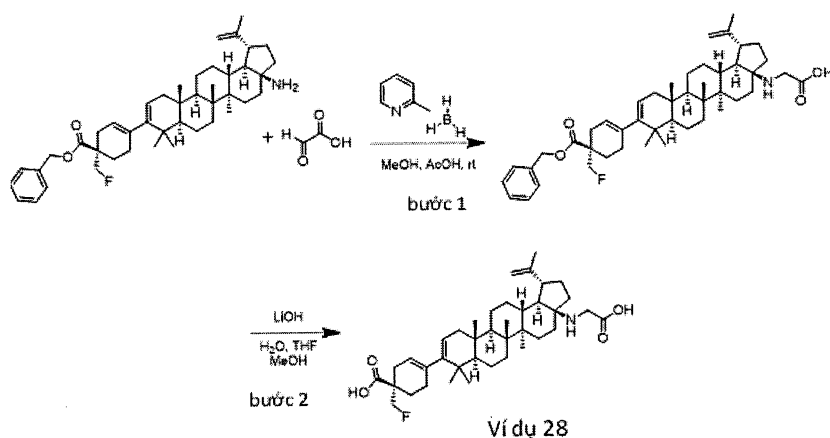


Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (20mg, 0,030mmol), 4-(2-cloroetyl)-6-metyl-1,4-thiazepan 1,1-dioxit (34,4mg, 0,152mmol), kali iodua (5,57mg, 0,034mmol) và kali phosphat (32,4mg, 0,152mmol) trong

axetonitril (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm dừng bằng nước cất (3ml) và được chiết bằng diclorometan (3 x 2ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3ml), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong dioxan (1ml) và natri hydroxit (0,305ml, 0,305mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế với axetonitril/nước/TFA 0-70 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất dầu không màu (6mg, 25%). LCMS: m/e 755,9 ($M+H$)⁺, 1,90 phút (phương pháp 3). ¹H NMR (500MHz, METANOL- d_4) δ 5,35 (br. s., 1H), 5,22 (dd, $J=6,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,67 - 3,15 (m, 9H), 3,10 - 2,75 (m, 4H), 2,57 (d, $J=18,1$ Hz, 1H), 2,49 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 1,14 (m, 26H), 1,78 (s, 3H), 1,22 - 1,17 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ví dụ 28

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((carboxymethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế axit 2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-

(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)axetic.

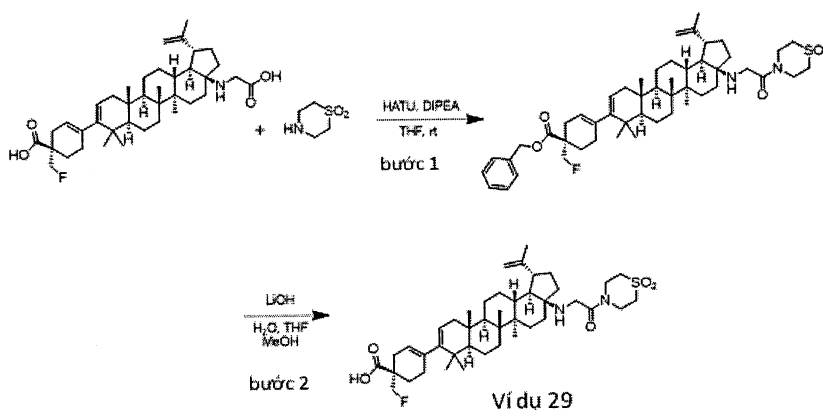
Hỗn hợp bao gồm axit (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xylohex-3-encarboxylat (0,250g, 0,381mmol) và 2-oxo axetic monohydrat (0,053g, 0,572mmol) trong metanol (1ml), THF (1ml) và axit axetic (0,5ml) được xử lý bằng phức chất boran 2-picolin (0,061g, 0,572mmol). Hỗn hợp này ngay lập tức tách khí mạnh khi bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy 2,5 giờ, hỗn hợp này được xử lý bằng thêm phức chất boran 2-picolin (0,061g, 0,572mmol) và axit 2-oxo axetic monohydrat (0,053g, 0,572mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 96 giờ. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 14) để tạo ra vật liệu mong muốn (0,213g, hiệu suất 78%) dưới dạng muối TFA thủy tinh không màu. LCMS: m/z 714,4 ($M+H$)⁺, 2,63 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỉ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 7,59 (s, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 3H), 5,31 (br. s., 1H), 5,21 - 5,12 (m, 2H), 5,10 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 - 4,38 (dm, $J=47,2$ Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,12 (d, $J=7,8$ Hz, 3H), 2,08 - 1,87 (m, 6H), 1,84 - 1,67 (m, 8H), 1,67 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,40 (m, 6H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 4H), 0,93 - 0,82 (m, 9H).

Bước 2. Muối TFA của axit 2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xylohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino) axetic (0,050g, 0,060mmol) được kết hợp với LiOH, 1M dung dịch nước (0,483ml, 0,483mmol) và hỗn hợp bao gồm THF (0,5ml) và MeOH (0,5ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 15) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0318g, hiệu suất 71%) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 624,4 ($M+H$)⁺, 2,43 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỉ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br.

s., 1H), 5,18 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 - 4,39 (dm, $J=47,2$ Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,65 (td, $J=11,0, 5,1$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J=17,9$ Hz, 1H), 2,29 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 7H), 1,85 - 1,66 (m, 8H), 1,66 - 1,43 (m, 8H), 1,43 - 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 4H), 1,14 - 1,01 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ví dụ 29

Điều chế axit (S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.

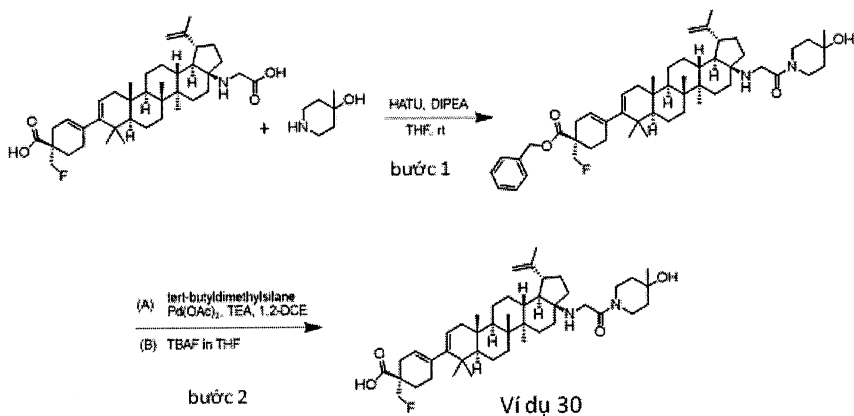
Trong lọ 1 dram có nắp vặn lót PTFE, kết hợp axit 2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)acetic, TFA (0,025g, 0,030mmol) với thiomorpholin 1,1-dioxit (10,20mg, 0,075mmol) và HATU (0,029g, 0,075mmol) trong THF (1ml). Hỗn hợp này được bổ sung DIPEA (0,026ml, 0,151mmol), và dung dịch thu được được khuấy mạnh qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 16) để tạo

ra sản phẩm (0,0269g, hiệu suất 94%) dưới dạng muối TFA bột màu trắng. LCMS: m/z 831,5 ($M+H$)⁺, 2,50 phút (phương pháp 1).

Bước 2. Trong lọ 1 dram có nút vặn lót kết hợp (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat, TFA (0,0269g, 0,028mmol) với LiOH, 1M dạng nước (0,063ml, 0,063mmol) và hỗn hợp bao gồm THF (0,5ml) và MeOH (0,5ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút và sau đó đến 80°C trong 1 giờ. Thêm LiOH, 1M dạng nước (0,080ml, 0,080mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 20 phút và sau đó đến 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 4) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (0,0178g, hiệu suất 66%) dưới dạng muối TFA rắn thủy tinh màu trắng. LCMS: m/z 741,5 ($M+H$)⁺, 2,34 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,59 - 4,40 (dm, $J=47,2$ Hz, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 3,86 (m, 4H), 3,25 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,55 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 5H), 1,91 - 1,71 (m, 7H), 1,71 - 1,20 (m, 14H), 1,18 (s, 3H), 1,15 - 1,02 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 30

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat.

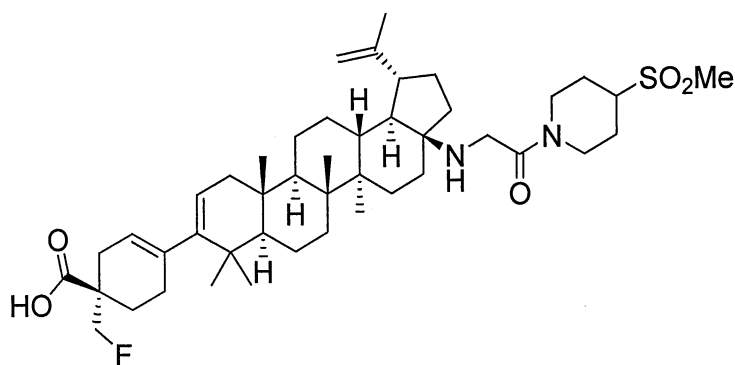
Trong lọ dram có nút vặn lót PTFE kết hợp axit 2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((benzyloxy)carbonyl)-4-(florometyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)axetic, TFA (0,025g, 0,030mmol) với 4-methylpiperidin-4-ol (8,69mg, 0,075mmol) và HATU (0,029g, 0,075mmol) trong THF (1ml). Hỗn hợp này được bổ sung DIPEA (0,026ml, 0,151mmol), và dung dịch thu được được khuấy mạnh qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 16) để tạo ra sản phẩm (0,0280g, hiệu suất 100%) dưới dạng muối TFA rắn thủy tinh. LCMS: m/z 811,6 ($M+H$)⁺, 2,54 phút (phương pháp 1).

Bước 2. (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat, TFA (0,028g, 0,030mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloroetan (1ml) và dung dịch thu được được bổ sung triethylamin (10,97μl, 0,079mmol), tert-butyldimetylsilan (0,015ml, 0,091mmol) và paladi(II) axetat (1,699mg, 7,57μmol). Hỗn hợp này được rửa bằng nitơ và được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này sau đó được cô qua dòng nitơ thành

cặn và sau đó được hòa tan lại trong THF (0,8ml). Hỗn hợp này được bổ sung TBAF, 1,0M trong THF (0,106ml, 0,106mmol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 16) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (0,0204g, hiệu suất 79%) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 721,5 ($M+H$)⁺, 2,16 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,44 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 7H), 1,90 - 1,71 (m, 7H), 1,71 - 1,45 (m, 13H), 1,45 - 1,30 (m, 4H), 1,28 (d, $J=4,2$ Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 31

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

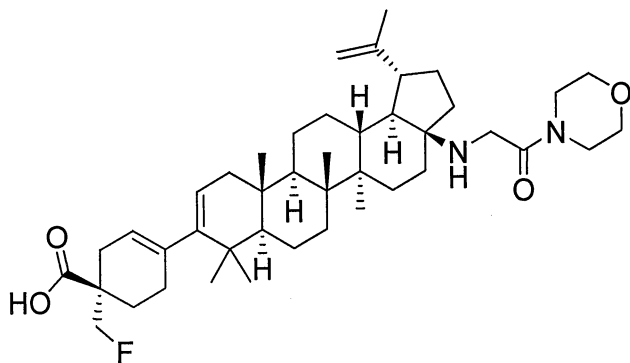


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng quy trình tương tự sử dụng để điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, ngoại trừ 4-(metylsulfonyl)piperidin (0,012g, 0,075mmol) được sử dụng thay cho 4-metylpiperidin-4-ol trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp thô bước 2 bằng HPLC điều chế

pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0205g, hiệu suất 70% qua 2 bước) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 769,4 ($M+H$)⁺, 2,33 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,55 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 7H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,74 (s, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,58 (br. s., 1H), 1,55 - 1,41 (m, 5H), 1,40 - 1,25 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 32

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-morpholino-2-oxoethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

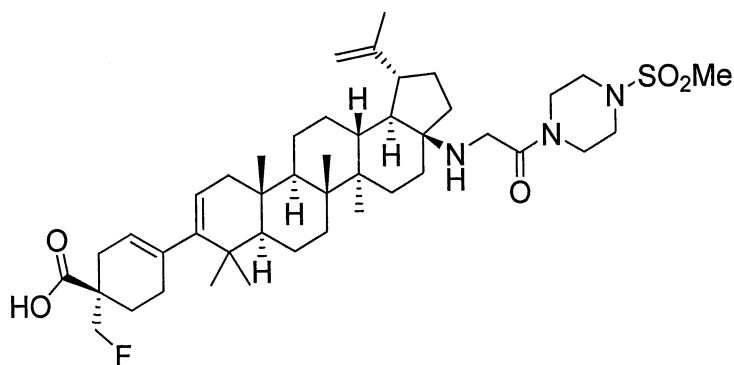


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng quy trình tương tự được sử dụng để điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, ngoại trừ morpholin (6,58μl, 0,075mmol) được sử dụng thay cho 4-methylpiperidin-4-ol trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp thô bước 2 bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0185g, hiệu suất 74% qua 2 bước) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 693,4 ($M+H$)⁺, 2,35 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33

(br. s., 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,55 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 2,19 (d, $J=19,3$ Hz, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 6H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,72 - 1,56 (m, 5H), 1,56 - 1,42 (m, 5H), 1,42 - 1,25 (m, 4H), 1,19 (s, 4H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 33

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

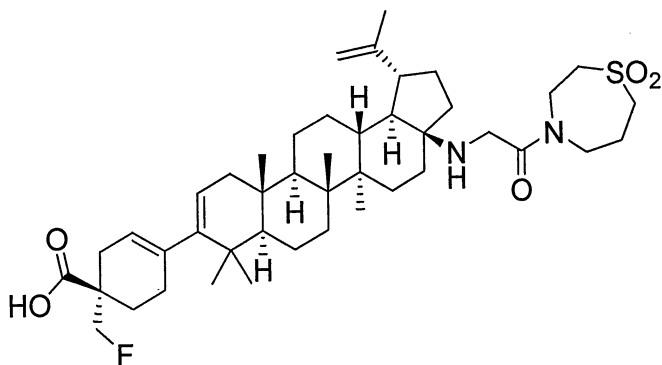


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng quy trình tương tự được sử dụng để điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, ngoại trừ 1-(metylsulfonyl)piperazin (0,012g, 0,075mmol) được sử dụng thay cho 4-methylpiperidin-4-ol trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp thô bước 2 bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0210g, hiệu suất 77% qua 2 bước) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 770,5 ($M+H$)⁺, 2,33 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,21 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,73 (ddd, $J=13,6, 7,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,71 (td, $J=11,1, 4,9$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 2,29 - 2,13

(m, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 7H), 1,89 - 1,71 (m, 7H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,41 (m, 6H), 1,41 - 1,21 (m, 4H), 1,19 (s, 4H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 34

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic

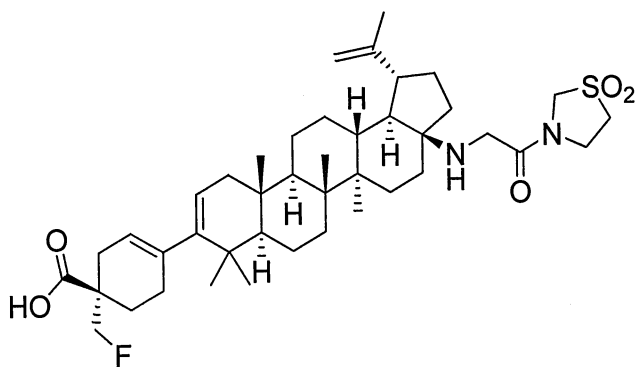


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng quy trình tương tự được sử dụng để điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, ngoại trừ 1,4-thiazepan 1,1-dioxit (0,011g, 0,075mmol) được sử dụng thay cho 4-methylpiperidin-4-ol trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp thô bước 2 bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0188g, hiệu suất 70% qua 2 bước) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 755,4 (M+H)⁺, 2,32 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỷ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 3H), 3,66 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (t, J=5,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,55 (d, J=17,9 Hz, 1H), 2,32 - 2,13 (m, 3H), 2,13 - 1,91 (m, 8H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,59 - 1,44 (m, 5H), 1,44 - 1,29 (m, 4H), 1,19 (d,

$J=2,2$ Hz, 4H), 1,10 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 35

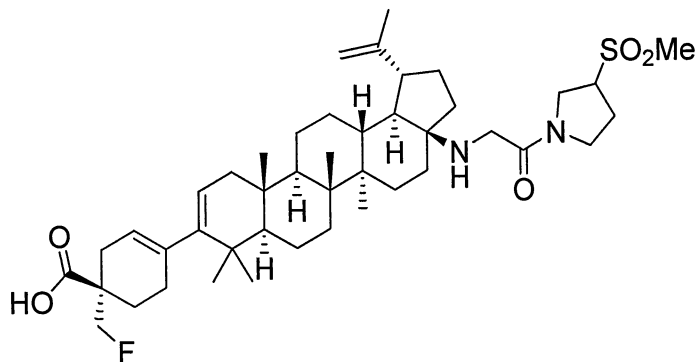
Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng quy trình tương tự được sử dụng để điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, ngoại trừ thiazolidin 1,1-dioxit (9,15mg, 0,075mmol) được sử dụng thay cho 4-methylpiperidin-4-ol trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp thô bước 2 bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0117g, hiệu suất 45% qua 2 bước) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 727,4 ($M+H$)⁺, 2,31 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 4,64 (br. s., 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 1H), 3,49 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,41 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,55 (d, $J=17,1$ Hz, 1H), 2,30 - 2,12 (m, 2H), 2,09 (br. s., 1H), 2,07 - 1,92 (m, 5H), 1,92 - 1,75 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 9H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,17 (d, $J=4,6$ Hz, 3H), 1,14 - 1,01 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 36

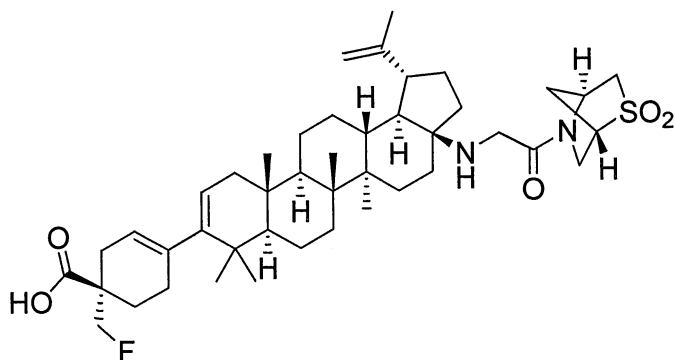
Điều chế axit (1S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(3-(metylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng quy trình tương tự được sử dụng để điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, ngoại trừ 3-(metylsulfonyl)pyrrolidin (0,011g, 0,075mmol) được sử dụng thay cho 4-methylpiperidin-4-ol trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp thô bước 2 bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0117g, hiệu suất 57% qua 2 bước) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 755,4 ($M+H$)⁺, 2,31 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD với tỉ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 2H), 3,97 - 3,81 (m, 3H), 3,81 - 3,61 (m, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 3H), 2,75 - 2,46 (m, 4H), 2,30 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 7H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,71 - 1,61 (m, 4H), 1,59 - 1,42 (m, 6H), 1,41 - 1,29 (m, 3H), 1,26 (br. s., 1H), 1,19 (s, 4H), 1,10 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 37

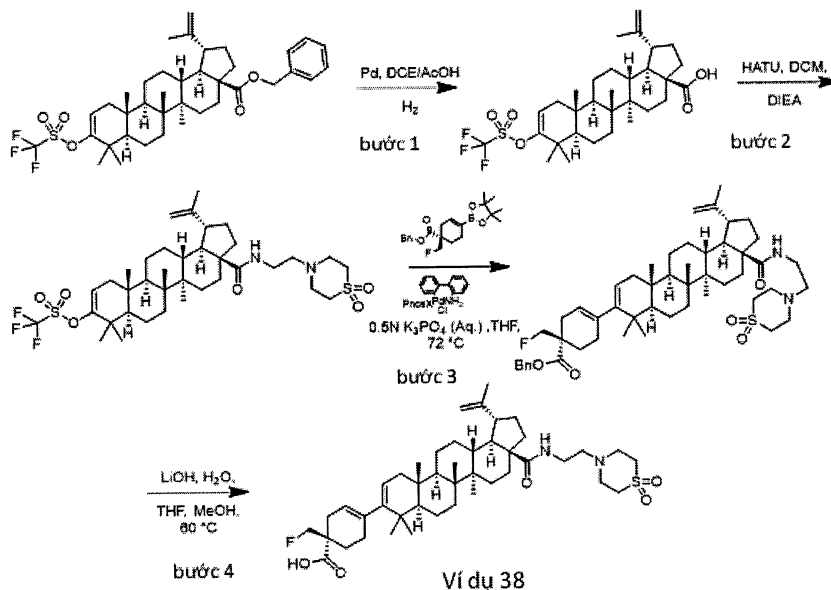
Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dioxido-2-thia-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng quy trình tương tự được sử dụng để điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic, ngoại trừ (1S,4S)-2-thia-5-azabicyclo[2,2,1]heptan 2,2-dioxit, hydrobromua (0,017g, 0,075mmol) được sử dụng thay cho 4-methylpiperidin-4-ol trong bước 1. Tinh chế hỗn hợp thô bước 2 bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,0154g, hiệu suất 57% qua 2 bước) dưới dạng muối TFA rắn màu trắng. LCMS: m/z 753,4 ($M+H$)⁺, 2,31 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, hỗn hợp bao gồm CDCl₃ và CD₃OD theo tỉ lệ 1:1, chặn CD₃OD) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 5,11 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 3,30 - 3,13 (m, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,29 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 7H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 4H), 1,59 - 1,41 (m, 6H), 1,41 - 1,21 (m, 4H), 1,21 - 1,15 (m, 4H), 1,10 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ví dụ 38

Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA.



Bước 1. Điều chế axit (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-9-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysene-3a-carboxylic.

Dung dịch chứa (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-benzyl 5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-9-(((triflorometyl)sulfonyl)oxy)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysene-3a-carboxylat (1,500g, 2,216mmol) trong DCE (20ml) và axit axetic (5ml) dưới khí quyển N₂(g) được bổ sung paladi đen (0,047g, 0,443mmol). Lọ phản ứng được rửa bằng H₂(g) và được khuấy dưới khí quyển H₂(g) trong 5 giờ, được lọc, được rửa bằng DCM (50ml) và được cô thành chất rắn màu trắng. Chất thô này được nghiền nhỏ với lượng hexan và DCM tối thiểu, được cô thành chất sền sệt màu trắng, được lọc và được rửa bằng hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn đợt đầu tiên. Chất lọc dạng lỏng được cô thêm thành chất sền sệt màu trắng, được lọc và được rửa bằng hexan để tạo ra sản phẩm đợt thứ hai. Sản phẩm ở hai đợt được kết hợp lại và được làm khô dưới chân không để tạo ra axit

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-9-(((trifloromethyl)sulfonyl)oxy)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-carboxylic (1,1g, 1,875mmol, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 587,2 (M+H)⁺, 3,23 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, *CLOROFORM-d*) δ 5,57 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 4,76 (br. s., 1H), 4,63 (br. s., 1H), 3,03 (br. s., 1H), 2,46 - 2,10 (m, 3H), 2,00 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 6H), 1,59 - 1,32 (m, 12H), 1,25 (br. s., 3H), 1,13 (br. s., 3H), 1,02 (br. s., 3H), 1,00 (br. s., 6H), 0,93 (br. s., 3H). ¹³C NMR (101MHz, *CLOROFORM-d*) δ 182,0, 155,4, 150,3, 113,7, 109,8, 56,4, 53,3, 49,2, 48,9, 46,9, 42,5, 40,6, 40,3, 38,5, 37,9, 37,1, 36,4, 33,3, 32,1, 30,6, 29,7, 27,5, 25,5, 21,4, 19,4, 19,39 - 19,33, 18,9, 16,2, 15,7, 14,6. ¹⁹F NMR (376MHz, *CLOROFORM-d*) δ -74,82 (br. s., 3F).

Bước 2. Điều chế axit (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat.

Dung dịch chứa (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-9-(((trifloromethyl)sulfonyl)oxy)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-carboxylic (0,500g, 0,852mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,520ml, 2,98mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung HATU (0,389g, 1,023mmol) và 4-(2-aminoethyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (0,182g, 1,023mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (10:25 am). Sau 2 giờ, phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng 20ml axit xitric nước 5%. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM (25ml). Phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng Na₂CO₃ 10%, nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô thành chất dầu nhớt sáng. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO₂, hộp Isco 24g, được rửa giải bằng DCM:MeOH 97:3) và được làm khô dưới chân không để tạo ra (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (394mg, 0,527mmol, hiệu suất 61,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 747,5 ($M+H$)⁺, 2,75 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, *CLOROFORM-d*) δ 5,87 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J=6,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,37 (q, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 3,05 (s, 7H), 2,66 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 1H), 2,16 (dd, $J=17,1, 6,8$ Hz, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,54 (m, 3H), 1,52 - 1,30 (m, 10H), 1,25 - 1,16 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, *CLOROFORM-d*) δ 176,3, 155,3, 150,6, 113,7, 109,6, 55,7, 55,6, 53,3, 51,3, 50,7, 50,0, 49,0, 46,8, 42,5, 40,6, 40,2, 38,6, 38,4, 37,9, 37,8, 36,3, 36,3, 33,8, 33,5, 30,8, 29,4, 27,4, 25,5, 21,5, 19,5, 19,4, 19,0, 16,2, 15,9, 14,6. ¹⁹F NMR (376MHz, *CLOROFORM-d*) δ -74,83 (s, 3F).

Bước 3. Điều chế (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat, TFA.

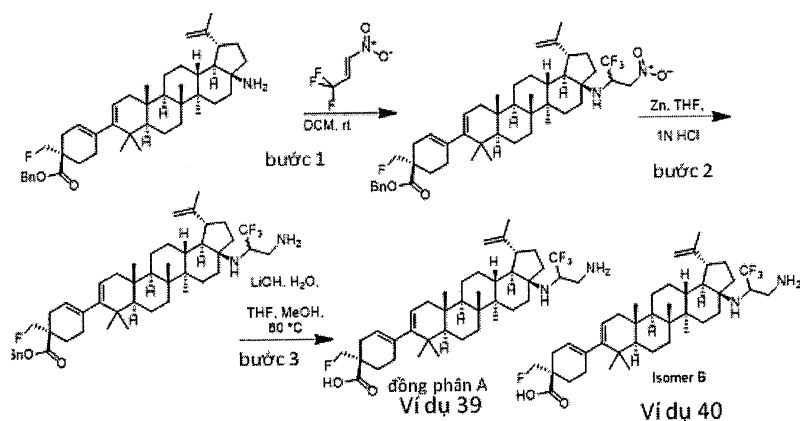
(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflorometansulfonat (250mg, 0,335mmol), (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-encarboxylat (150mg, 0,402mmol) và chất tiền xúc tác Buchwald 13 (92371-003-01) (10,53mg, 0,013mmol) được kết hợp. Lọ phản ứng này được hút chân không trong 15 phút trong lò chân không sau đó được làm đầy lại N₂(g). Bình phản ứng này được nạp THF (4ml) trước khi phun bằng N₂(g) và K₃PO₄ nước 0,5M (1,673ml, 0,837mmol). Hỗn hợp phản ứng này được phun bằng N₂(g) và được khuấy ở nhiệt độ 72°C trong 15 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và được rửa bằng K₃PO₄ 1,5N. Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô thành chất dầu nhớt màu nâu. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica gel, 12g, được rửa giải bằng DCM:MeOH 97:3)

và được làm khô để tạo ra sản phẩm nhưng vẫn nhiễm một vài tạp chất. Vật liệu này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế pha đảo (các phương pháp HPLC điều chế 8) và được làm khô dưới chân không để tạo ra (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat, TFA (161mg, 0,166mmol, hiệu suất 49,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 845,7 (M+H)⁺, 3,25 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, *CLOROFORM-d*) δ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 6,78 (br. s., 1H), 5,32 (br. s., 1H), 5,24 - 5,14 (m, 2H), 5,11 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 6H), 3,46 (br. s., 4H), 3,25 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,05 (td, *J*=11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,60 (d, *J*=17,1 Hz, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 4H), 2,02 - 1,90 (m, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,18 (m, 10H), 1,05 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,87 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Bước 4. Dung dịch chứa (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat, TFA (96mg, 0,100mmol) trong THF (1,0ml) và MeOH (0,5ml) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit 1N (0,500ml, 0,500mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 60°C (11:25 AM). Sau 2 giờ, LC/MS cho thấy phản ứng hoàn thành và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC điều chế 12) và được làm khô dưới chân không để tạo ra axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (66,1mg, 0,075mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 755,5 (M+H)⁺, 2,69 phút (phương pháp 1). ¹H NMR (400MHz, 1:1 *CDCl₃:METANOL-d₄*) δ 5,30 (br. s., 1H), 5,16 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,69 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,09 (s,

6H), 3,06 - 3,01 (m, 1H), 2,67 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,12 (br. s., 1H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 2,02 (br. s., 1H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,63 - 1,52 (m, 3H), 1,50 - 1,30 (m, 10H), 1,29 - 1,14 (m, 5H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (br. s., 3H), 0,89 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).). ^{13}C NMR (101MHz, 1:1 $\text{CD}_3\text{Cl}_3:\text{METANOL}-d_4$) δ 178,7, 178,0, 151,6, 148,9, 140,0, 122,3, 122,2, 110,0, 78,6, 56,6, 56,2, 53,9, 51,7, 51,5, 50,9, 50,4, 47,6, 46,2, 46,1, 43,2, 42,6, 41,4, 39,0, 38,7, 38,3, 37,1, 36,9, 34,57 - 34,44, 33,9, 31,6, 30,3, 30,2, 29,9, 29,8, 27,1, 26,6, 22,2, 22,1, 20,45 - 20,36 (m, 1C), 19,8, 16,9, 16,5, 15,1. ^{19}F NMR (376MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{METANOL}-d_4$) δ -76,79 (s, 3F), -226,23 (t, $J=47,7$ Hz, 1F).

Ví dụ 39 và ví dụ 40: Điều chế axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (chất đồng phân A) và axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA chất đồng phân B).



Bước 1. (1S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-((1,1,1-trifloro-3-nitropropan-2-yl)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat.

Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (190mg, 0,290mmol) trong DCM (2ml) được bổ sung (1E)-3,3,3-trifloro-1-nitropro-1-en (64,5mg, 0,434mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, phản ứng này được cô thành chất dầu nhớt màu nâu và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO₂, hộp Isco 24g Isco, được rửa giải bằng Hex:EtOAc 9:1) và được làm khô dưới chân không để tạo ra (1S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-((1,1,1-trifloro-3-nitropropan-2-yl)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (171,2mg, 0,215mmol, hiệu suất 74,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 797,5 (M+H)⁺, 4,55 phút (phương pháp 10).

Bước 2. (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.

Dung dịch chứa (1S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-3a-((1,1,1-trifloro-3-nitropropan-2-yl)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (26mg, 0,033mmol) trong THF (1ml) được bổ sung HCl 1N (0,489ml, 0,489mmol). Chất sền sệt tạo ra được bổ sung dung dịch kẽm Rieke 1,5N trong THF (0,217ml, 0,326mmol). Chất sền sệt màu xám tạo ra được bổ sung MeOH (1ml). Phản ứng này trở thành dung dịch đồng nhất và

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau 15 giờ, phản ứng này được cô. Phần cặn thu được được hòa tan bằng THF (5ml), được trung hòa bằng 1,5 K₃PO₄ (5ml) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc 2 lần x 25ml. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô thành chất bột màu trắng. Vật liệu này được sử dụng thô trong bước tiếp theo. LCMS: m/e 767,6 (M+H)⁺, 4,96 phút (phương pháp 10).

Bước 3. Axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (chất đồng phân A) và axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA chất đồng phân B).

Dung dịch chứa chất thô, (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (25mg, 0,033mmol), từ các thí nghiệm 99699-178 trong THF (1ml) và MeOH (0,5ml) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit 1N (0,114ml, 0,114mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 65°C. Sau 4 giờ, phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp điều chế 13) và được làm khô dưới chân không để tạo ra chất đồng phân A, axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA và chất đồng phân B, axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA; cả hai dưới dạng chất rắn màu trắng.

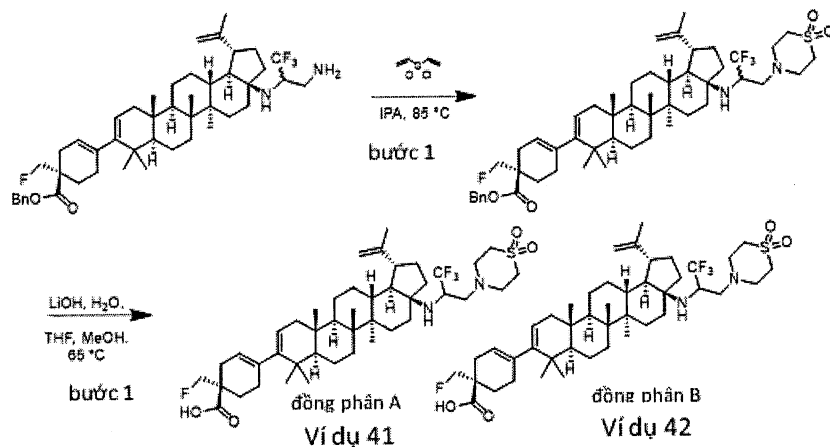
Ví dụ 39: Chất đồng phân A: LCMS: m/e 675,8 (M+H)⁺, 4,29 phút (phương pháp 11). ¹H NMR (400MHz, 1:1 *CLOROFORM-d* : *METANOL-d*₄) δ 5,31 (br. s., 1H), 5,16 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 4,67 (br. s., 1H), 4,54 - 4,49 (m, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 4,25 (br. s., 2H), 3,73 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,59 (br. s., 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,69 (td, J=11,0, 5,6 Hz, 1H), 2,53 (d, J=18,3 Hz, 1H), 2,17 (d, J=18,6 Hz, 2H), 2,05 (d, J=18,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,56 (d, J=16,4 Hz, 1H), 1,44 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,38 - 1,22 (m, 5H), 1,20 (s, 1H), 1,07 (br. s., 2H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 2H), 0,85 (s, 3H). ¹⁹F NMR-1H được khử ghép (376MHz, 1:1 *CLOROFORM-d* : *METANOL-d*₄) δ -73,36 (s, 3F), -76,38 (s, 3F), -226,33 (s, 1F). ¹⁹F NMR (376MHz, 1:1 *CLOROFORM-d* : *METANOL-d*₄) δ -73,37 (d, J=6,9 Hz, 3F), -76,39 (s, 3F), -226,14 - -226,54 (m, 1F).

Ví dụ 40: Chất đồng phân B: LCMS: m/e 675,7 (M+H)⁺, 4,63 phút (phương pháp 11). ¹H NMR (400MHz, 1:1 *CLOROFORM-d* : *METANOL-d*₄) δ 5,30 (br. s., 1H), 5,16 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 3,72 (t, J=6,6 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=7,2, 3,5 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,86 (dt, J=6,7, 3,2 Hz, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,66 (br. s., 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 3H), 1,47 - 1,38 (m, 5H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,28 - 1,18 (m, 2H), 1,12 (br. s., 2H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (br. s., 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 1:1 *CLOROFORM-d* : *METANOL-d*₄) δ -73,84 (s, 3F), -76,35 (s, 5F), -226,26 (s, 1F).

Ví dụ 41 và ví dụ 42

Điều chế axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (chất đồng phân A) và axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-

(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (chất đồng phân B).



Bước 1. Điều chế (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.

Dung dịch chứa (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (107mg, 0,139mmol) trong 2-propanol (3ml) được bổ sung divinyl sulfon (0,020ml, 0,167mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 85°C. Sau 22 giờ, phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được cô để tạo ra (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat dưới dạng chất dầu nhớt màu nâu và sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2. Điều chế axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (chất đồng phân A) và axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (chất đồng phân B).

(1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat được hòa tan trong THF (1ml) và MeOH (1ml) và được xử lý bằng dung dịch chứa lithi hydroxit 1N (0,697ml, 0,697mmol), được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C trong 4 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Các chất phản ứng này được đưa vào tinh chế HPLC pha đảo sử dụng phương pháp điều chế dưới đây và được làm khô dưới chân không để tạo ra chất đồng phân A dưới dạng axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (32mg, 0,035mmol, hiệu suất 24,98%) và chất đồng phân B dưới dạng axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-1,1,1-trifloropropan-2-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, TFA (24,3mg, 0,026mmol, hiệu suất 18,97%), cả hai dưới dạng chất rắn màu trắng.

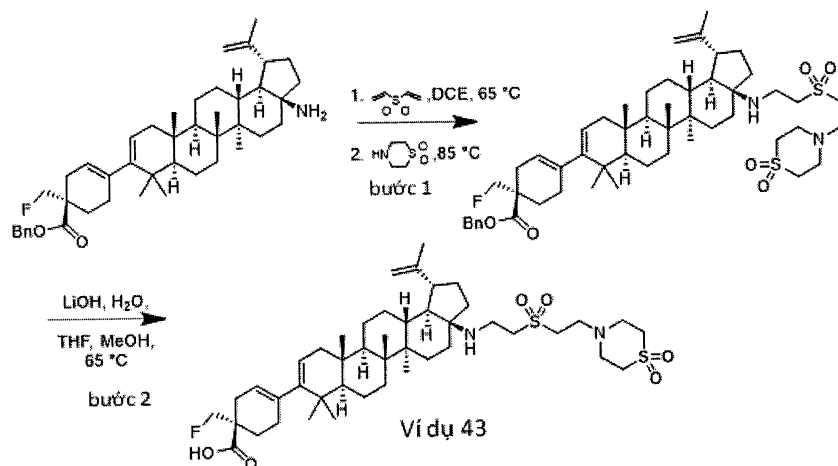
Ví dụ 41: Chất đồng phân A: LCMS: m/e 795,6 (M+H)⁺, 4,11 phút (phương pháp 11). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 5,30 (br. s., 1H), 5,16 (t, J=4,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 1H),

3,23 - 2,94 (m, 10H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,70 - 2,46 (m, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,61 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 7H), 1,34 - 1,18 (m, 4H), 1,11 - 1,05 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,98 (s, 1,5H), 0,96 (s, 1,5H), 0,94 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 1,5H), 0,85 (br. s., 1,5H).

Ví dụ 42: Chất đồng phân B: LCMS: m/e 795,6 ($M+H$)⁺, 4,19 phút (phương pháp 11). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-*d*₄) δ 5,30 (br. s., 1H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,77 - 4,67 (m, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 3H), 3,86 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,21 - 2,99 (m, 9H), 2,96 - 2,71 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,52 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 2,34 - 2,12 (m, 3H), 2,05 (d, $J=19,1$ Hz, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 3H), 1,81 - 1,67 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 7H), 1,35 - 1,12 (m, 5H), 1,07 (br. s., 1H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Ví dụ 43

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)sulfonyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic, 2 TFA.



Bước 1. (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)sulfonyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat.

Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xclohex-3-encarboxylat (0,100g, 0,152mmol) trong DCE (1ml) được bổ sung divinyl sulfon (0,037ml, 0,305mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 15 giờ và được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. LCMS: m/e 774,5 (M+H)⁺, 4,53 phút (phương pháp 10).

Hỗn hợp phản ứng ở trên được bổ sung thiomorpholin 1,1-dioxit (0,041g, 0,305mmol) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 8 giờ và được làm nguội trở lại đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được cô và được làm khô dưới chân không để tạo ra (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)sulfonyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xclohex-3-encarboxylat thô dưới dạng chất dầu nhớt màu nâu đậm, chất dầu này được sử dụng ở dạng thô trong bước tiếp theo. LCMS: m/e 909,8 (M+H)⁺, 4,79 phút (phương pháp 10).

Bước 2. Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)sulfonyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xclohex-3-encarboxylic, 2 TFA.

Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)sulfonyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xclohex-3-encarboxylat thô (139mg, 0,153mmol) trong THF (1ml) và MeOH (0,5ml) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit 1N (0,535ml, 0,535mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 3 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Các chất phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp điều chế 12) và được làm khô dưới chân không để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)sulfonyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xclohex-3-encarboxylic, 2 TFA (66,7mg, 0,061mmol, hiệu suất 39,6% trong 3 bước phản ứng) dưới dạng chất rắn màu

trắng. LCMS: m/e 819,7 ($M+H$)⁺, 3,90 phút (phương pháp 12). ¹H NMR (400MHz, *CLOROFORM-d*) δ 5,34 (br. s., 1H), 5,19 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,07 (br. s., 3H), 3,78 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 3,67 - 3,47 (m, 4H), 3,32 (dt, $J=14,7, 5,6$ Hz, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 10H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,56 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,69 (br. s., 1H), 1,63 - 1,49 (m, 4H), 1,44 (br. s., 4H), 1,37 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,30 (br. s., 2H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, *CLOROFORM-d*) δ -75,76 (s, 6F), -224,87 (s, 1F).

Phần 2

Phương pháp LC/MS

Phương pháp LC/MS 2-1

Các điều kiện: Gradient B 0% → B 100% trên 2 phút; giữ ở 100% B trong 1 phút

Dung môi A: 90% nước, 10% metanol, 0,1% TFA

Dung môi B: 10% nước, 90% metanol, 0,1% TFA

Cột: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50mm, 3 μ m

Tốc độ dòng: 1ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp LC/MS 2-2

Các điều kiện: Gradient 0% B → 100% B trên 4 phút; giữ ở 100% B trong 1 phút

Dung môi A: 90% nước, 10% metanol, 0,1% TFA

Dung môi B: 10% nước, 90% metanol, 0,1% TFA

Cột: Phenomenex Luna C18, 3mm, 2,0 x 50mm

Tốc độ dòng: 1ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp LC/MS 2-3

Các điều kiện: Gradient 0% B → 100% B trên 4 phút; giữ ở 100% B trong 2 phút

Dung môi A: 90% nước, 10% metanol, 0,1% TFA

Dung môi B: 10% nước, 90% metanol, 0,1% TFA

Cột: Phenomenex Luna C18, 3mm, 2,0 x 50mm

Tốc độ dòng: 0,8ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

HPLC điều chế Các phương pháp

Phương pháp HPLC điều chế 2-1

Các điều kiện: Gradient 30% B → 100% B trên 20 phút; giữ ở 100% B trong 4 phút

Dung môi A: 5% axetonitril, 95% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 95% axetonitril, 5% nước 0,1% TFA

Cột: Waters Xbridge 30 x 100mm, 5µm

Tốc độ dòng: 40ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC điều chế 2-2

Các điều kiện: xem phần thí nghiệm

Dung môi A: 5:95 axetonitril: nước với 10-mM amoni axetat

Dung môi B: 95:5 axetonitril: nước với 10-mM amoni axetat

Cột: Waters Xbridge C18, 19 x 200 mm, 5-µm

Tốc độ dòng: 20ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC điều chế 2-3

Các điều kiện: Gradient 50% B → 100% B trên 20 phút; giữ ở 100% B trong 5 phút

Dung môi A: 5:95 axetonitril: nước với 0,1% axit trifloroaxetic

Dung môi B: 95:5 axetonitril: nước với 0,1% axit trifloroaxetic

Cột: Xbridge C18, 19 x 200mm, các hạt 5-µm

Tốc độ dòng: 20ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC điều chế 2-4

Các điều kiện: Gradient 10% B → 100% B trên 20 phút; giữ ở 100% B trong 5 phút

Dung môi A: 5% axetonitril, 95% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 95% axetonitril, 5% nước 0,1% TFA

Cột: Waters Sunfire 30 x 150mm, 5 μ m

Tốc độ dòng: 40ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC điều chế 2-5

Các điều kiện: Gradient 30% B $\rightarrow$ 100% B trên 20 phút; giữ ở 100% B trong 5 phút

Dung môi A: 5% axetonitril, 95% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 95% axetonitril, 5% nước 0,1% TFA

Cột: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 μ m

Tốc độ dòng: 40ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC điều chế 2-6

Các điều kiện: Gradient 10% B $\rightarrow$ 100% B trên 20 phút; giữ ở 100% B trong 2 phút

Dung môi A: 10% metanol, 90% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 90% metanol, 10% nước 0,1% TFA

Cột: Waters Sunfire 30 x 100mm, 5 μ m

Tốc độ dòng: 40ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Các phương pháp HPLC phân tích

Phương pháp HPLC phân tích 2-1

Các điều kiện: Gradient 10% B $\rightarrow$ 100% B trên 15 phút; giữ ở 100% B trong 10 phút

Dung môi A: 10% metanol, 90% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 90% metanol, 10% nước, 0,1% TFA

Cột: Waters Sunfire C18, 4,6 x 150mm, 3,5mm

Tốc độ dòng: 1ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC phân tích 2-2

Các điều kiện: Gradient 10% B $\rightarrow$ 100% B trên 15 phút; giữ ở 100% B trong 10 phút

Dung môi A: 10% metanol, 90% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 90% metanol, 10% nước, 0,1% TFA

Cột: Waters Xbridge phenyl, 4,6 x 150mm, 3,5mm

Tốc độ dòng: 1ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC phân tích 2-3

Gradient: 0 → 100% B trên 3 phút, sau đó giữ ở 100% B trong 0,5 phút

Dung môi A: 5:95 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat

Dung môi B: 95:5 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat

Cột: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, các hạt 1,7-μm

Tốc độ dòng: 1ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Nhiệt độ: 50°C

Phương pháp HPLC phân tích 2-4

Gradient: 0 → 100% B trên 3 phút, sau đó giữ ở 100% B trong 0,5 phút

Dung môi A: 5:95 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat

Dung môi B: 95:5 axetonitril:nước với 10 mM amoni axetat

Cột: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, các hạt 1,7-μm

Tốc độ dòng: 1ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Nhiệt độ: 50 °C

Phương pháp HPLC phân tích 2-5

Các điều kiện: Gradient 10% B → 100% B trên 15 phút; giữ ở 100% B trong 10 phút

Dung môi A: 5% axetonitril, 95% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 95% axetonitril, 5% nước, 0,1% TFA

Cột: Waters Sunfire C18, 3,0 x 150 mm, 3,5 um

Tốc độ dòng: 0,5ml/phút

Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Phương pháp HPLC phân tích 2-6

Các điều kiện: Gradient 10% B → 100% B trên 15 phút; giữ ở 100% B trong 10 phút

Dung môi A: 5% axetonitril, 95% nước, 0,1% TFA

Dung môi B: 95% axetonitril, 5% nước, 0,1% TFA

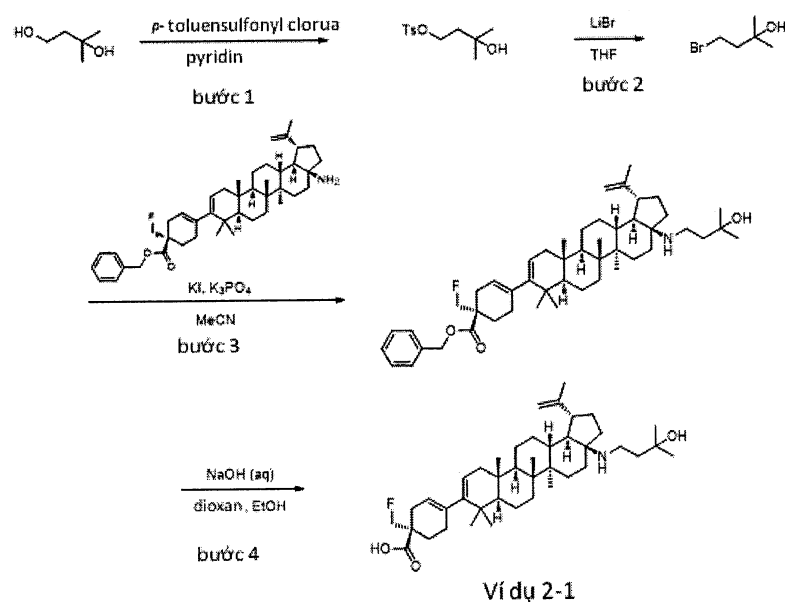
Cột: Waters Xbridge phenyl, 3,0 x 150 mm, 3,5 μm

Tốc độ dòng: 0,5ml/phút

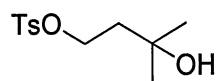
Chiều dài bước sóng đầu dò: 220nm

Ví dụ 2-1

Điều chế axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



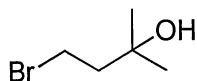
Bước 1. Điều chế 3-hydroxy-3-metylbutyl 4-metylbenzenesulfonat



Dung dịch chứa 3-metylbutan-1,3-diol (1,00g, 9,60mmol) trong pyridin (10ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,014g, 10,56mmol). Hỗn hợp phản ứng

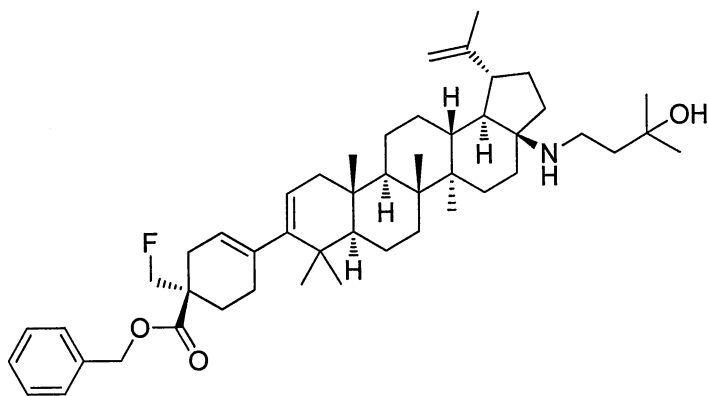
này được khuấy trong 16 giờ trong khi để hỗn hợp phản ứng này ấm dần đến nhiệt độ trong phòng bằng cách phân tán bề nước đá. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa etyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N (3 x 50ml). Lớp hữu cơ này sau đó được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (50ml), nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (30% → 50% etyl axetat trong hexan; cột 220g) để tạo ra 3-hydroxy-3-methylbutyl 4-methylbenzensulfonat (2,03g, 7,86mmol, 82% hiệu suất) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,37 (dd, *J*=8,5, 0,8 Hz, 2H), 4,23 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,88 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H); LC/MS: Sản phẩm không ion hóa, *t_R* = 1,78 phút (phương pháp 2-1).

Bước 2. Điều chế 4-bromo-2-metylbutan-2-ol



Dung dịch chứa 3-hydroxy-3-methylbutyl 4-methylbenzensulfonat (400mg, 1,548mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung lithi bromua (403mg, 4,65mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (10ml) và nước (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng ete (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (20% → 40% etyl axetat trong hexan; cột 80g) để tạo ra 4-bromo-2-metylbutan-2-ol (231mg, 1,383mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 3,55 - 3,49 (m, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



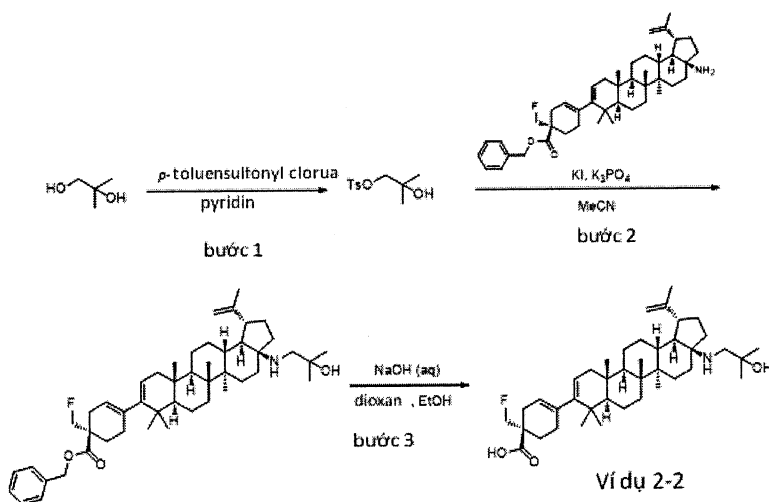
Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(floromethyl)xyclohex-3-encarboxylat (70mg, 0,107mmol), 4-bromo-2-metylbutan-2-ol (24,96mg, 0,149mmol), kali phosphat tribasic (68,0mg, 0,320mmol), và kali iodua (24,80mg, 0,149mmol) trong lọ được làm khô trong lò được bổ sung axetonitril (0,8ml). Nắp được bịt kín và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Dung môi bay hơi trong suốt thời gian này. Thêm axetonitril (0,8ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong 1 giờ ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 30% 9:1 axeton:metanol/70% hexan; cột 24g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(floromethyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (56,6mg, 0,076mmol, hiệu suất 72%) dưới dạng chất bột không màu: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,18 - 0,86 (m, 29H), 1,69 (s, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,07 (s, 3H),

0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 742,6 [(M+H)⁺], được tính cho C₄₉H₇₃FNO₃ 742,6], t_R = 4,86 phút (phương pháp 2-3).

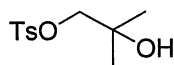
Bước 4. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (72mg, 0,097mmol) trong 1,4-dioxan (1,4ml) và EtOH (0,7ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,243ml, 0,485mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua bộ lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (55,4mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ¹H NMR (500MHz, axit axetic-d₄) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,27 - 5,21 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (dt, J =10,8, 9,0 Hz, 1H), 4,51 (dt, J =10,8, 9,2 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, J =17,1 Hz, 1H), 2,32 - 1,09 (m, 29H), 1,75 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); LC/MS m/e 652,5 [(M+H)⁺], tính toán cho C₄₂H₆₇FNO₃ 652,5], t_R = 4,40 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,97 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 20,16 phút.

Ví dụ 2-2

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

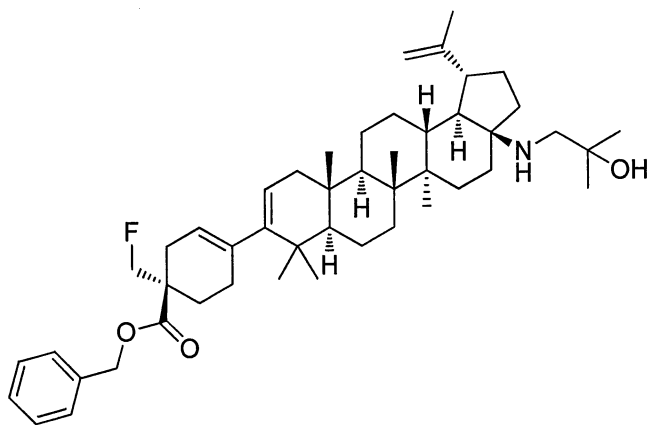


Bước 1. Điều chế 2-hydroxy-2-metylpropyl 4-metylbenzensulfonat



Dung dịch chứa 2-metylpropan-1,2-diol (415mg, 4,60mmol) trong pyridin (5ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (966mg, 5,07mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ trong khi để hỗn hợp phản ứng này ấm dần đến nhiệt độ trong phòng bằng cách phân tán bể nước đá. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa etyl axetat (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N (3 x 25ml). Lớp hữu cơ sau đó được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (25ml), nước muối (25ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (30% → 50% etyl axetat trong hexan; cột 120g) để tạo ra 2-hydroxy-2-metylpropyl 4-metylbenzensulfonat (1,01g, 4,13mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,38 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); LC/MS: Sản phẩm không ion hóa, *t_R* = 1,70 phút (phương pháp 2-1).

Bước 2. Điều chế (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



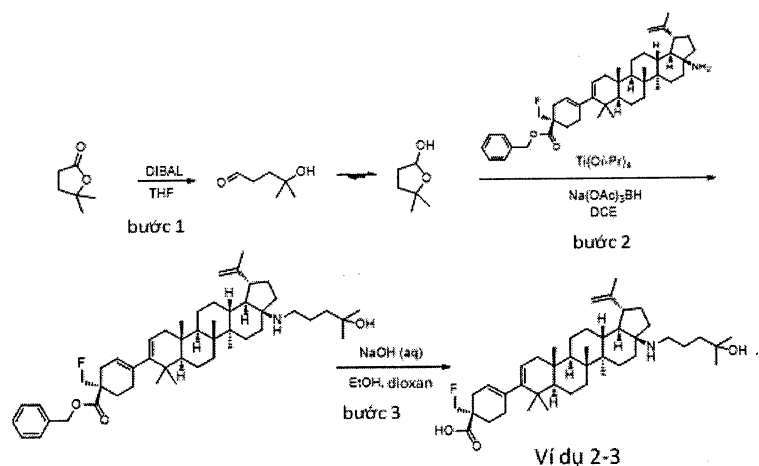
Dung dịch chứa 2-hydroxy-2-metylpropyl 4-metylbenzensulfonat (22,35mg, 0,091mmol) trong axetonitril (0,7ml) được bổ sung (*S*)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg, 0,076mmol), kali phosphat tribasic (32,4mg, 0,152mmol, 2 đương lượng), và kali iodua (63,27mg, 0,381mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Thêm 2-hydroxy-2-metylpropyl 4-metylbenzensulfonat (56mg, 0,229mmol, 3 đương lượng) và kali phosphat tribasic (16mg, 0,076mmol, 1 đương lượng) được bổ sung sau đó và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 22 giờ. Thêm 2-hydroxy-2-metylpropyl 4-metylbenzensulfonat (37mg, 0,153mmol, 2 đương lượng), kali phosphat tribasic (32mg, 0,152mmol, 2 đương lượng), và kali iodua (28mg, 0,168mmol, 2,2 đương lượng) được bổ sung sau đó và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C thêm 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: LC/MS *m/e* 728,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₈H₇₁FNO₃ 728,5], *t_R* = 4,72 phút (phương pháp 2-2).

Bước 3. Dung dịch chứa (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-

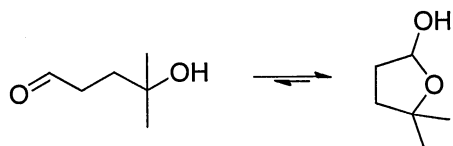
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (55mg, 0,076mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml) và EtOH (0,25ml) được xử lý bằng natri hydroxit (0,189ml, 0,378mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (2,7mg, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,51 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 2,32 - 1,07 (m, 27H), 1,75 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 738,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{41}\text{H}_{65}\text{FNO}_3$ 738,5], t_R = 4,29 phút (phương pháp 2-2). HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,88 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 20,24 phút.

Ví dụ 2-3

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-hydroxy-4-metylpentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

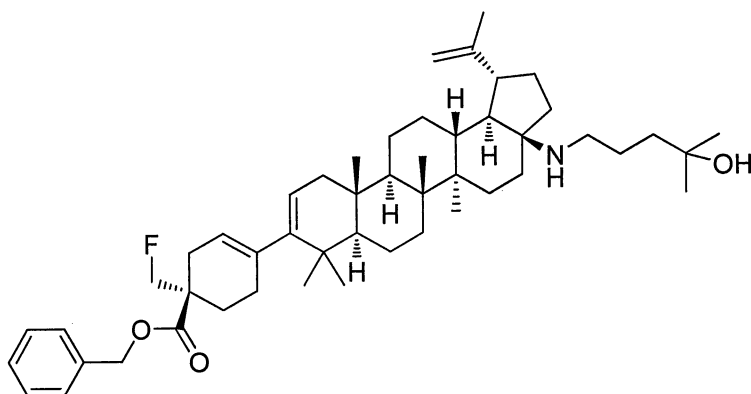


Bước 1. Điều chế 5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-ol



DIBAL (1,314ml, 1,314mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5,5-dimetyldihydrofuran-2(3H)-on (100mg, 0,876mmol) trong THF (10ml) dưới nitơ ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 3 giờ. Dung dịch chứa muối Rochelle được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phân tách thành EtOAc và nước. Lỏng hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magiê sulfat và được cô dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô (35mg, 0,301mmol, hiệu suất 34%). $^1\text{H-NMR}$ sản phẩm thô này cho thấy đã cân bằng 4-hydroxy-4-metylpentanal và 5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-ol với 5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-ol (35mg, 0,301mmol, hiệu suất 34%) là dạng thức chiếm ưu thế. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,51 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 2,90 (br. s., 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-hydroxy-4-metylpentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



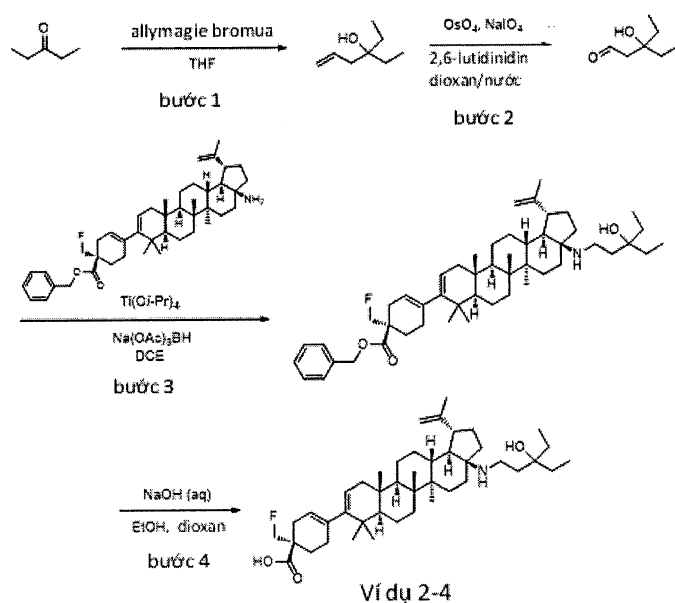
Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (25mg, 0,038mmol) và 5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-ol (13,28mg, 0,114mmol) trong DCE (0,6ml) được bổ sung titan(IV) isopropoxit (0,018ml, 0,061mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxyborohydrua (16,15mg, 0,076mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tách thành DCM và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magiê sulfat và được cô dưới chân không để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-hydroxy-4-metylpentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (28,8mg, 0,038mmol, hiệu suất 100%). Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS *m/e* 756,7 [(M+H)⁺, tính toán cho C₅₀H₇₄FNO₃ 756,6] t_R = 2,66 phút (phương pháp 2-1).

Bước 3. Natri hydroxit (0,048ml, 0,190mmol, 4 N dạng nước) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-hydroxy-4-metylpentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat thô (28,7mg, 0,038mmol) trong dioxan (1ml) và etanol (0,500ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chất thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-2, gradien: 60-100% B trong 10 phút, sau đó 100% trong 15 phút) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-hydroxy-4-metylpentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-

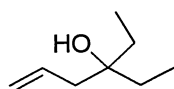
xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic (2,8mg, 4,08 μmol , hiệu suất 11%); LC/MS *m/e* 666,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{FNO}_3$ 666,5] $t_{\text{R}} = 2,40$ phút (phương pháp 2-1); HPLC (phương pháp 2-3): $t_{\text{R}} = 2,76$ phút; HPLC (phương pháp 2-4): $t_{\text{R}} = 2,11$ phút.

Ví dụ 2-4

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-ethyl-3-hydroxypentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



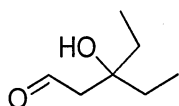
Bước 1. Điều chế 3-ethylhex-5-en-3-ol



Dung dịch chứa allylmagiê bromua (13,93ml, 13,93mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung pentan-3-on (400mg, 4,64mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl nước bão hòa (20ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này

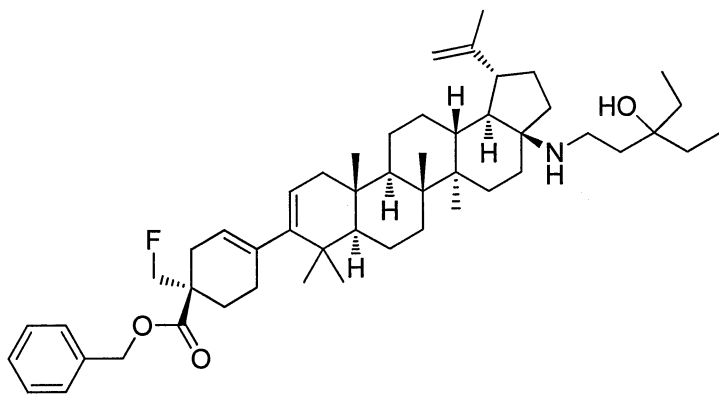
được rửa bằng nước muối (25ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô để tạo ra 3-ethylhex-5-en-3-ol (595mg, 4,64mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất dầu không màu. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,86 (ddt, $J=16,7, 10,6, 7,5$ Hz, 1H), 5,21 - 5,07 (m, 2H), 2,23 (dt, $J=7,4, 1,2$ Hz, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 0,90 (t, $J=7,5$ Hz, 6H)

Bước 2. Điều chế 3-ethyl-3-hydroxypentanal



Dung dịch chứa 3-ethylhex-5-en-3-ol (595mg, 4,64mmol) trong dioxan (30ml) và nước (7,50ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (1,081ml, 9,28mmol), osimi tetroxit (2,5% trong t-BuOH) (1,165ml, 0,093mmol), và natri periodat (3970mg, 18,56mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đá tan chảy trong khi khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (20ml) và dung dịch NaHCO_3 nước bão hòa (30ml). Lớp chứa nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% $\rightarrow$ 8% metanol trong CH_2Cl_2 ; cột 40g) để tạo ra 3-ethyl-3-hydroxypentanal (217mg, 1,667mmol, hiệu suất 36%) dưới dạng chất dầu không màu: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,85 (t, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,65 - 1,41 (m, 4H), 0,86 (t, $J=7,5$ Hz, 6H).

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-ethyl-3-hydroxypentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



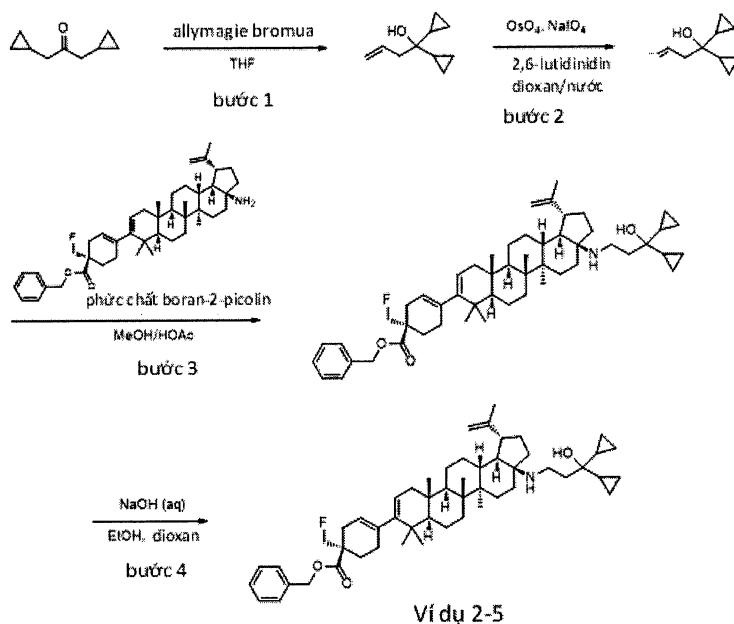
Titan(IV) isopropoxit (0,036ml, 0,122mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg, 0,076mmol) và 3-etyl-3-hydroxypentanal (15,88mg, 0,122mmol) trong DCE (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxymorhydrua (32,3mg, 0,152mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được phân tách thành natri bicarbonat nước bão hòa và CH₂Cl₂. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magiê sulfat và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% 9:1 axeton/metanol/100% hexan → 40% 9:1 axeton/metanol/60% hexan; cột 24g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-etyl-3-hydroxypentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (14mg, 0,018mmol, 24% hiệu suất) dưới dạng chất dầu không màu: LC/MS (ESI) *m/e* 770,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₅₁H₇₆FNO₃ 770,6] t_R = 2,61 phút (phương pháp 2-1).

Bước 4. Natri hydroxit (0,023ml, 0,091mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-etyl-3-hydroxypentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (14mg,

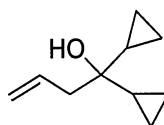
0,018mmol) trong dioxan (1ml) và etanol (0,500ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-2, gradien 60-100% B trên 15 phút, sau đó giữ ở 100% B trong 6 phút) để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-ethyl-3-hydroxypentyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (5,9mg, 8,5 μ mol, hiệu suất 47%); ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 5,25 (br. s., 1H), 5,12 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,67 (br. s., 1H), 4,55 (br. s., 1H), 4,48 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 0,93 (m, 32H), 1,65 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 680,5 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{44}H_{70}FNO_3$ 680,5] t_R = 2,38 phút (phương pháp 2-1); HPLC (phương pháp 2-3): t_R = 2,29 phút; HPLC (phương pháp 2-4): t_R = 2,40 phút.

Ví dụ 2-5

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dixyclopropyl-3-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic

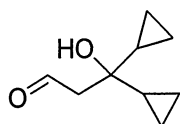


Bước 1. Điều chế 1,1-dicyclopropylbut-3-en-1-ol



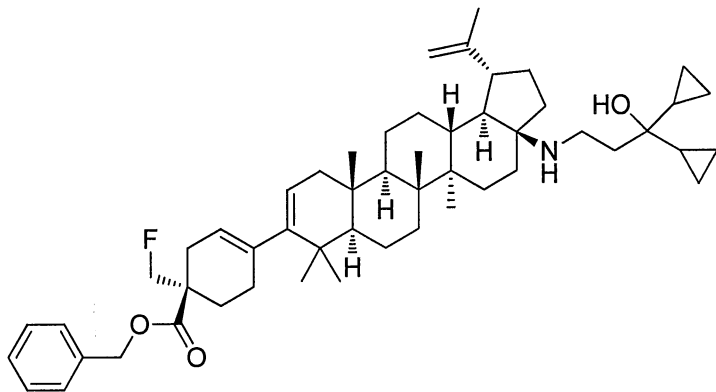
Dung dịch chứa allylmagiê bromua (10,89ml, 10,89mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dicyclopropylmetanon (400mg, 3,63mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl nước bão hòa (20ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (25ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô để tạo ra 1,1-dicyclopropylbut-3-en-1-ol (553mg, 3,63mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 6,16 - 5,98 (m, 1H), 5,21 - 5,08 (m, 2H), 2,37 (dt, *J*=7,5, 1,1 Hz, 2H), 0,94 - 0,79 (m, 2H), 0,49 - 0,25 (m, 8H).

Bước 2. Điều chế 3,3-dicyclopropyl-3-hydroxypropanal



Dung dịch chứa 1,1-dicyclopropylbut-3-en-1-ol (553mg, 3,63mmol) trong dioxan (12ml) và nước (3ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,846ml, 7,26mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (0,444ml, 0,073mmol), và natri periodat (3,106mg, 14,52mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đá tan chảy trong khi khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (20ml) và nước bão hòa NaHCO₃ dung dịch (30ml). Lớp chứa nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% → 8% metanol trong CH₂Cl₂; cột 40g) để tạo ra 3,3-dicyclopropyl-3-hydroxypropanal (152mg, 0,986mmol, hiệu suất 27%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,96 (t, *J*=2,8 Hz, 1H), 2,63 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 0,94 (tt, *J*=8,2, 5,8 Hz, 2H), 0,51 - 0,38 (m, 8H).

Bước 3. (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dicyclopropyl-3-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (40mg, 0,061mmol) và 3,3-dicyclopropyl-3-hydroxypropanal (14,10mg, 0,091mmol) trong MeOH (0,5ml) và axit axetic (0,1ml) được bổ sung phức chất boran-2-picolin (9,78mg, 0,091mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ

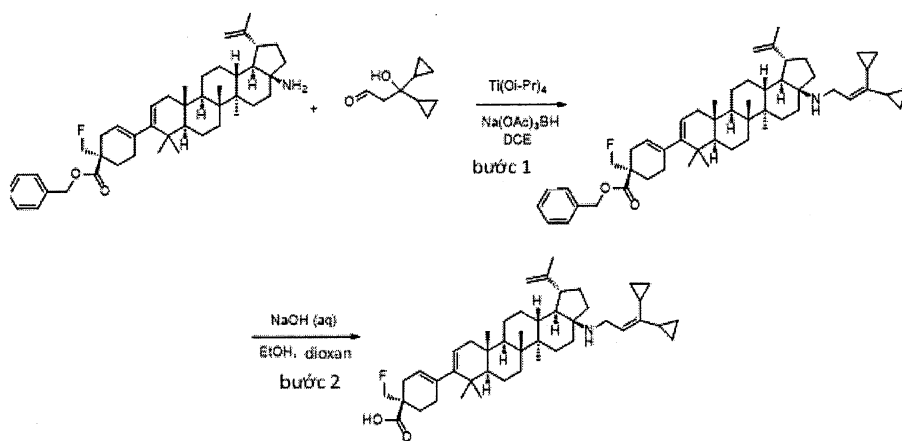
trong phòng. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 40% 9:1 axeton:metanol/60% hexan; cột 24g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dixyclopropyl-3-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (11mg, 0,014mmol, hiệu suất 23%) dưới dạng chất dầu không màu: LC/MS (ESI) m/e 794,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{53}\text{H}_{76}\text{FNO}_3$ 794,6] $t_R = 2,66$ phút (phương pháp 2-1).

Bước 4. Natri hydroxit (0,017ml, 0,069mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dixyclopropyl-3-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (11mg, 0,014mmol) trong dioxan (1ml) và etanol (0,500ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-2, 70-100% B trong 10 phút, sau đó giữ ở 100% B trong 15 phút) để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dixyclopropyl-3-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic (1,0mg, 1,37 μmol , 10% hiệu suất); ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (dd, $J=6,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,62 (d, $J=16,7$ Hz, 1H), 2,31 - 2,32 (m, 28H), 1,14 - 1,10 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,87 - 0,76 (m, 2H), 0,65 - 0,35 (m, 8H); LC/MS (ESI) m/e 704,6

$[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{46}H_{70}FNO_3$ 704,5] $t_R = 2,44$ phút (phương pháp 2-1); HPLC (phương pháp 2-3): $t_R = 2,43$ phút; HPLC (phương pháp 2-4): $t_R = 2,46$ phút.

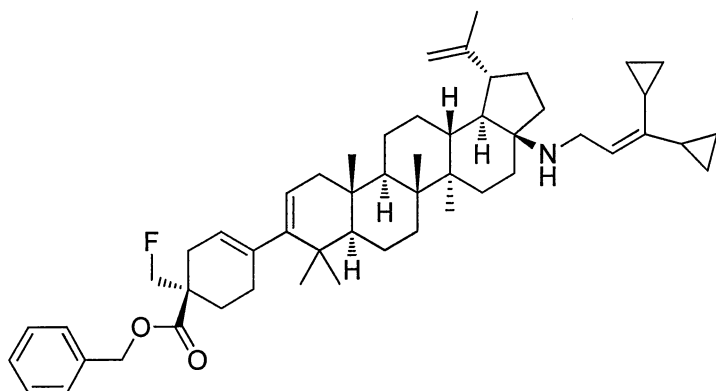
Ví dụ 2-6

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dicyclopentylallyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Ví dụ 2-6

Bước 1. (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dicyclopentylallyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



Titan(IV) isopropoxit (0,036ml, 0,122mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat

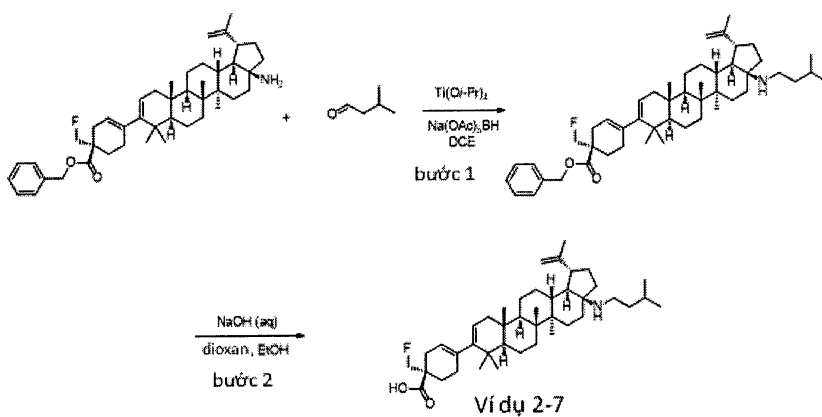
(50mg, 0,076mmol) và 3,3-dixyclopropyl-3-hydroxypropanal (18,81mg, 0,122mmol) trong DCE (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxymethylborohydrua (32,3mg, 0,152mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được phân tách thành natri bicarbonat nước bão hòa (10ml) và CH₂Cl₂ (10ml). Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magiê sulfat và được cô. Sản phẩm thô này, (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dixyclopropylallyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (32mg, 0,041mmol, 54% hiệu suất), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (ESI) *m/e* 776,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₅₃H₇₄FNO₂ 776,6], *t_R* = 2,67 phút (phương pháp 2-1).

Bước 2. Natri hydroxit (0,052ml, 0,206mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dixyclopropylallyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (32mg, 0,041mmol) trong dioxan (1ml) và etanol (0,500ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-2, 90-100% B trên 20 phút, sau đó giữ ở 100% B trong 25 phút) để tạo ra (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-dixyclopropylallyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic axit (1,0mg, 1,34μmol, hiệu suất 3,3%); ¹H NMR (500MHz, Axit axetic-d₄) δ 5,39 (br. s., 2H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,01 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,89 (br. s., 1H), 2,62 (d, J=16,7 Hz, 1H), 2,30 - 0,85 (m, 31H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,80 (d,

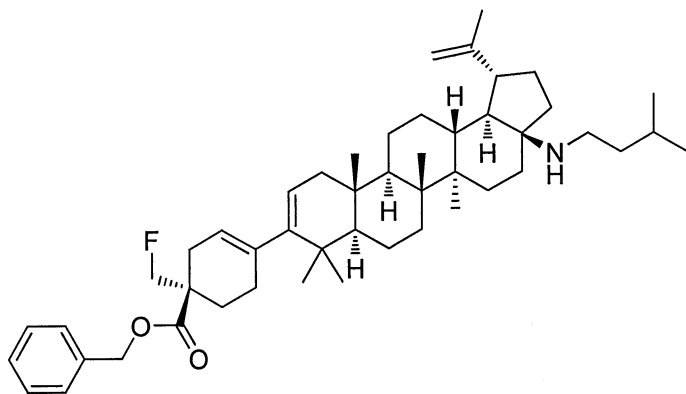
$J=8,4$ Hz, 2H), 0,66 - 0,60 (m, 2H), 0,47 - 0,36 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/e 686,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{46}H_{68}FNO_2$ 686,5] $t_R = 2,44$ phút (phương pháp 2-1); HPLC (phương pháp 2-3): $t_R = 2,62$ phút; HPLC (phương pháp 2-4): $t_R = 1,96$ phút.

Ví dụ 2-7

Điều chế axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Dung dịch chứa (*S*)-benzyl 4-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-

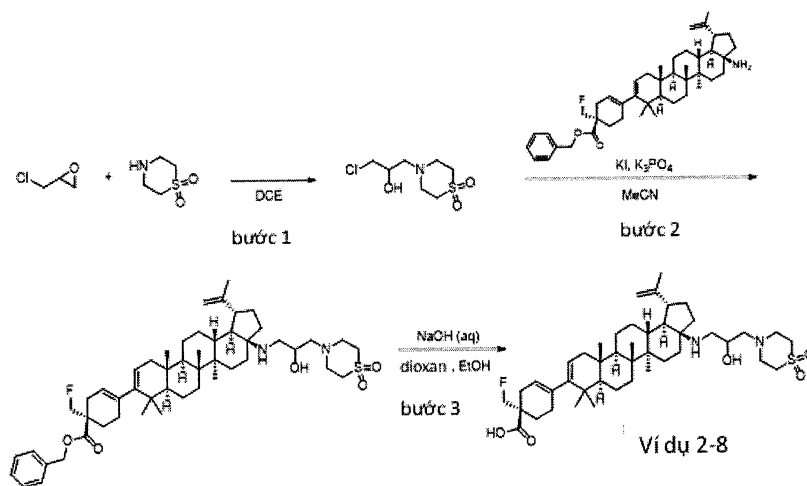
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (35mg, 0,053mmol) và 3-metylbutanal (7,35mg, 0,085mmol) trong DCE (0,6ml) được bổ sung titan(IV) isopropoxit (0,025ml, 0,085mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxiborohydrua (22,62mg, 0,107mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 30% 9:1 axeton:metanol/70% hexan; cột 24g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (20mg, 0,028mmol, hiệu suất 52%) dưới dạng chất bột không màu: LC/MS *m/e* 726,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₉H₇₃FNO₂ 726,6], *t_R* = 5,10 phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (20mg, 0,028mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml) và EtOH (0,25ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,069ml, 0,138mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-3) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (9,9mg, hiệu suất 48%): ¹H NMR (500MHz, Axit axetic-d₄) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 (dt, *J*=10,9, 8,8 Hz, 1H), 4,52 (dt, *J*=11,0, 8,8 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,62 (d, *J*=16,6 Hz, 1H), 2,30-1,10 (m,

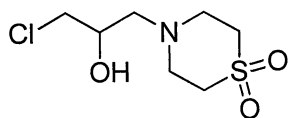
30H), 1,75 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 6H); LC/MS *m/e* 636,3 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₂H₆₇FNO₂ 636,5], *t_R* = 4,49 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-3): *t_R* = 2,54 phút; HPLC (phương pháp 2-4): *t_R* = 2,59 phút.

Ví dụ 2-8

Điều chế axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế 4-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)thiomorpholin 1,1-dioxit



Dung dịch chứa thiomorpholin 1,1-dioxit (2,40g, 17,75mmol) trong DCE (4,4ml) được bổ sung từ từ qua ống tiêm 2-(clorometyl)oxiran (1,392ml, 17,75mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 48 giờ. Chất rắn màu trắng (4,4'-(2-hydroxypropan-1,3-diyl)bis(thiomorpholin 1,1-dioxit) mà được tạo thành được loại bỏ bằng cách lọc. Chất lọc được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (3% → 5% metanol trong CH₂Cl₂; cột 120g) để tạo ra 4-(3-cloro-2-hydroxypropyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (2,57g, 11,29mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng

chất dầu không màu mà hóa cứng khi để yên: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 3,95 (dq, $J=8,9, 4,6$ Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 6H), 2,75 (dd, $J=13,1, 4,3$ Hz, 1H), 2,65 (dd, $J=13,1, 8,5$ Hz, 1H); LC/MS m/e 228,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ClNO}_3\text{S}$ 228,0], $t_R = 0,26$ min, (đỉnh ion hóa, không UV) (phương pháp 2-1).

Bước 2. Điều chế (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat
(S)-Benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (120mg, 0,183mmol), 4-(3-cloro-2-hydroxypropyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (146mg, 0,640mmol), kali phosphat tribasic (175mg, 0,823mmol), và kali iodua (137mg, 0,823mmol) được kết hợp trong ống được làm khô bằng lò. Axetonitril (2ml) được bổ sung, ống này được bịt kín, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 20 giờ. Thêm 4-(3-cloro-2-hydroxypropyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (83mg, 0,366mmol, 2 đương lượng), kali phosphat tribasic (78mg, 0,366mmol, 2 đương lượng), và kali iodua (60,7mg, 0,366mmol, 2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt thêm 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 30% 9:1 axeton:metanol/70% hexan; cột 40g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (71,4mg, 0,084mmol, hiệu suất 46%) dưới dạng chất bột màu xanh nhạt: ^1H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,15 (m, 2H), 5,15 -

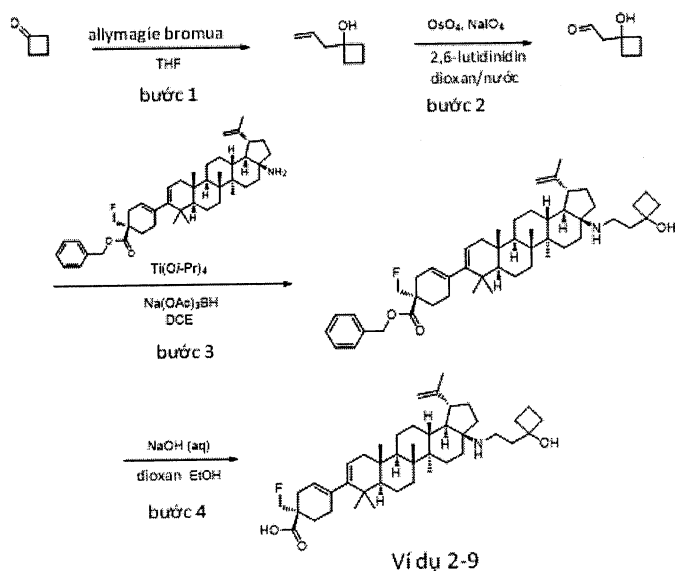
5,10 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 8H), 2,73 - 2,53 (m, 5H), 2,37 (dd, $J=11,7$, 7,2 Hz, 1H, đồng phân không đối quang A), 2,29 (dd, $J=11,7$, 8,1 Hz, 1H, đồng phân không đối quang B), 2,19 - 0,83 (m, 47H) (Hỗn hợp bao gồm các đồng phân không đối quang); LC/MS m/e 847,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{51}H_{76}FN_2O_5S$ 847,5], $t_R = 4,58$ phút (phương pháp 2-2).

Bước 3. Dung dịch chứa (1S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (30mg, 0,035mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml) và EtOH (0,2ml) được xử lý bằng natri hydroxit (0,089ml, 0,177mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidothiomorpholino)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (13,6mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: 1H NMR (500MHz, axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 3H), 3,65 - 3,51 (m, 6H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,23 (dd, $J=12,4$, 8,5 Hz, 1H, đồng phân không đối quang A), 3,07 (t, $J=11,4$ Hz, 1H, đồng phân không đối quang B), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,61 (d, $J=17,1$ Hz, 1H), 2,32 - 1,09 (m, 27H), 1,76 (s, 3H, đồng phân không đối quang A), 1,76 (s, 3H, đồng phân không đối quang B), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H, đồng phân không đối quang A), 1,10 (s, 3H, đồng phân không đối quang B), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H) (Hỗn hợp bao gồm đồng phân không đối quang; LC/MS m/e 757,6 $[(M+H)^+]$, tính

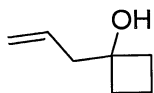
toán cho $C_{44}H_{70}FN_2O_5S$ 757,5], $t_R = 4,24$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): $t_R = 18,72$ phút; HPLC (phương pháp 2-2): $t_R = 20,02$ phút.

Ví dụ 2-9

Điều chế axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3a-((2-(1-hydroxycyclobutyl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



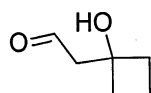
Bước 1. Điều chế 1-allylcyclobutanol



Dung dịch chứa allylmagiê bromua (12,8ml, 12,8mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch chứa xyclobutanon (300mg, 4,28mmol) trong THF (5ml). Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (20ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (25ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và

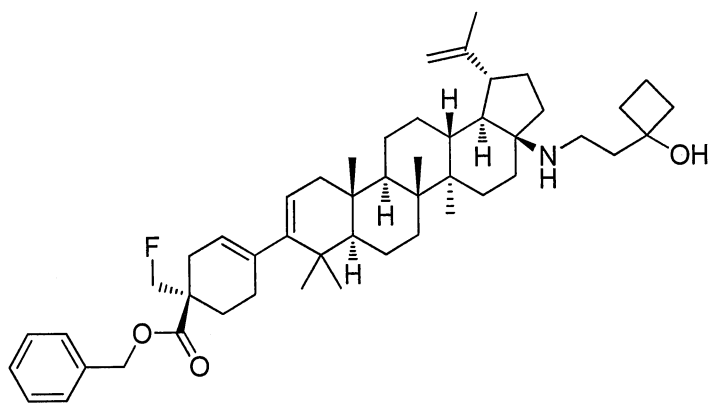
được cô để tạo ra 1-allylcyclobutanol (377mg, 3,36mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất dầu không màu. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,90 (ddt, $J=16,4, 10,7, 7,3$ Hz, 1H), 5,27 - 5,16 (m, 2H), 2,41 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 4H), 1,93 (s, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H).

Bước 2. Điều chế 2-(1-hydroxycyclobutyl)axetaldehyt



Dung dịch chứa 1-allylcyclobutanol (350mg, 3,12mmol) trong dioxan (30ml) và nước (7,50ml) được bổ sung 2,6-lutidin (0,727ml, 6,24mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (0,490ml, 0,062mmol), và natri periodat (2670mg, 12,48mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tách thành EtOAc (25ml) và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (25ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magiê sulfat và được cô dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% $\rightarrow$ 8% metanol trong CH_2Cl_2 ; cột 40g) để tạo ra 2-(1-hydroxycyclobutyl)axetaldehyt (187mg, 1,638mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất dầu: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,86 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 2,32 - 1,95 (m, 4H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,69 - 1,43 (m, 2H).

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxycyclobutyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



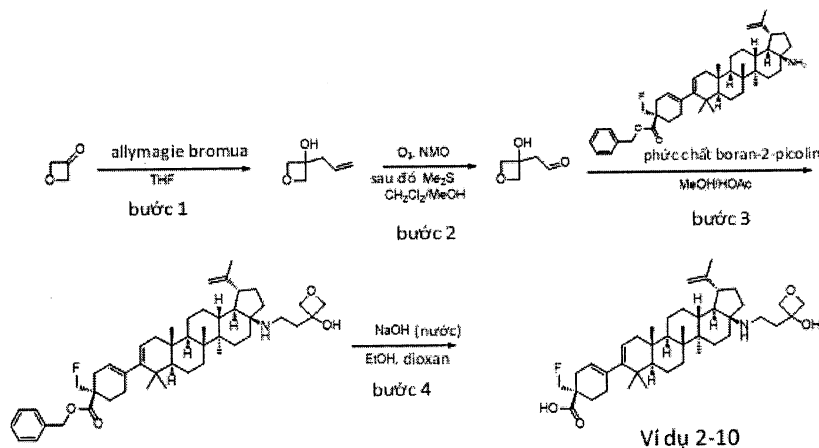
Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg, 0,076mmol) và 2-(1-hydroxyxyclobutyl)axetaldehyt (13,92mg, 0,122mmol) trong dicloroetan (0,6ml) trong lọ được bổ sung titan(IV) isopropoxit (0,036ml, 0,122mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxylborohydrua (32,3mg, 0,152mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được phân tách thành nước bão hòa natri bicarbonat (10ml) và CH₂Cl₂ (10ml). Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magiê sulfat và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (100% hexan → 40% axeton chứa 10% metanol/60% hexan; cột 24g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxyxyclobutyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (51mg, 0,068mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất dầu: LC/MS (ESI) *m/e* 754,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₅₀H₇₂FNO₃ 754,6], *t_R* = 2,74 phút (phương pháp 2-1).

Bước 4. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxyxyclobutyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

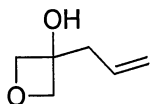
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (51mg, 0,068mmol) trong dioxan (1ml) và etanol (0,500ml) được xử lý bằng natri hydroxit (0,085ml, 0,338mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra, axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1-hydroxyxyclobutyl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (12,9mg, 0,016mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,29 - 5,21 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,28 (t, $J=9,9$ Hz, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 2,31 - 0,83 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 664,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{FNO}_3$ 664,5], t_R = 2,43 phút (phương pháp 2-1). HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 19,00 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 20,57 phút.

Ví dụ 2-10

Điều chế axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

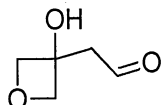


Bước 1. Điều chế 3-allyloxetan-3-ol



Dung dịch chứa allylmagiê bromua (7,29ml, 7,29mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung dung dịch chứa oxetan-3-on (500mg, 6,94mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (40ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và các lớp được phân tách. Lớp chứa nước được chiết bằng ete (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô để tạo ra 3-allyloxetan-3-ol (735mg, 6,44mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất dầu không màu. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,97 - 5,78 (m, 1H), 5,28 (t, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,64 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 4,55 - 4,50 (m, 2H), 2,65 (d, *J*=7,0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101MHz, CLOROFORM-d) δ 131,8, 120,1, 83,2, 73,3, 42,4.

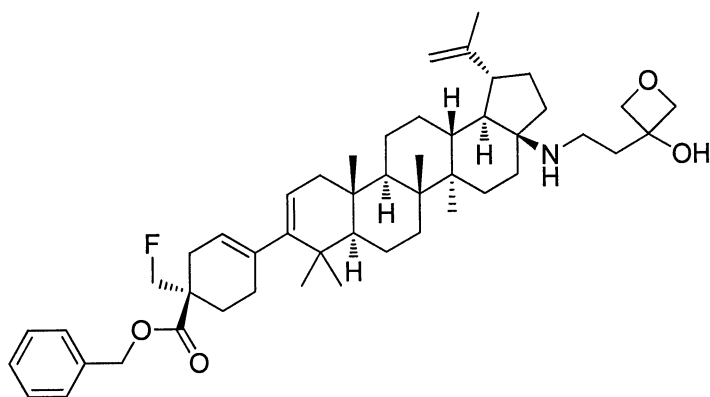
Bước 2. Điều chế 2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)axetaldehyt



3-allyloxetan-3-ol (508mg, 4,45mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (35ml) và MeOH (3,5ml) trong bình đáy tròn dung tích 100ml. *N*-metylmorpholin-*N*-oxit (NMO) (626mg, 5,34mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. *Org. Lett.* 2006, 8, 3199 – 3201]. Ozon được sục qua hỗn hợp phản ứng này cho đến khi dung dịch bão hòa bằng ozon (chuyển thành màu xanh da trời) và vài phút sau đó (tổng thời gian 10 phút). Nitơ sau đó được sục qua hỗn hợp phản ứng này cho đến khi màu xanh da trời biến mất. Dimetyl sulfit (3,29ml, 44,5mmol) được bổ sung sau đó và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (50% etyl axetat với 1% metanol/50% hexan → 100% etyl axetat với 1% metanol; cột 80g) để tạo ra 2-(3-

hydroxyoxetan-3-yl)axetaldehyt (287mg, 2,472mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng chất dầu không màu: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,85 (s, 1H), 4,71 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 2H), 3,14 (d, $J=0,5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CLOROFORM-d) δ 201,1, 83,0, 71,4, 50,7.

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



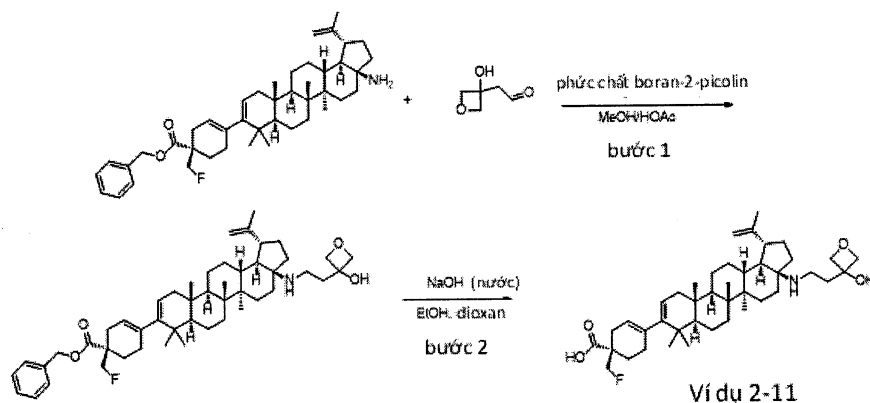
Trong lọ, hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (500mg, 0,762mmol), phức chất boran-2-picolin (163mg, 1,524mmol) và 2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)axetaldehyt (177mg, 1,524mmol) trong MeOH (8ml) và axit axetic (1,6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (50ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 40% 9:1 axeton:metanol/60% hexan; cột 80g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-

hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (320mg, 0,423mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng chất dầu không màu: LC/MS (ESI) m/e 756,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{49}H_{70}FNO_4$ 756,5], t_R = 2,59 phút (phương pháp 2-1).

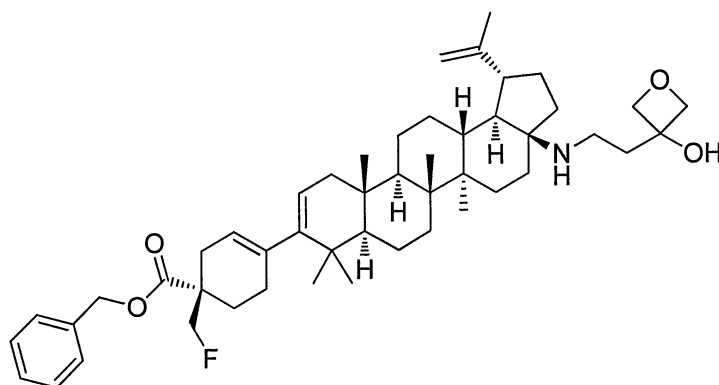
Bước 4. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (320mg, 0,423mmol) trong dioxan (4ml) và etanol (2ml) được xử lý bằng natri hydroxit (0,529ml, 2,116mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2,5 giờ. LC/MS cho thấy sự hình thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-5). Dung môi hữu cơ được loại bỏ trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm đông lạnh và được đặt vào thiết bị đông lạnh để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (220mg, 0,282mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: 1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,81 - 4,77 (m, 2H), 4,75 - 4,68 (m, 2H), 4,67 - 4,57 (m, 2H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 2H), 2,31 - 1,32 (m, 25H), 1,14 - 1,12 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 666,5 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{42}H_{67}FNO_4$ 666,5], t_R = 2,44 phút (phương pháp 2-1); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,63 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 19,94 phút.

Ví dụ 2-11

Điều chế axit (R)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



(R)-Benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (100mg, 0,152mmol) và 2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)axetaldehyt (31,9mg, 0,274mmol) được huyền phù trong MeOH (1,2ml). Phức chất boran-2-picolin (29,4mg, 0,274mmol) được bổ sung sau đó axit axetic (0,24ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu

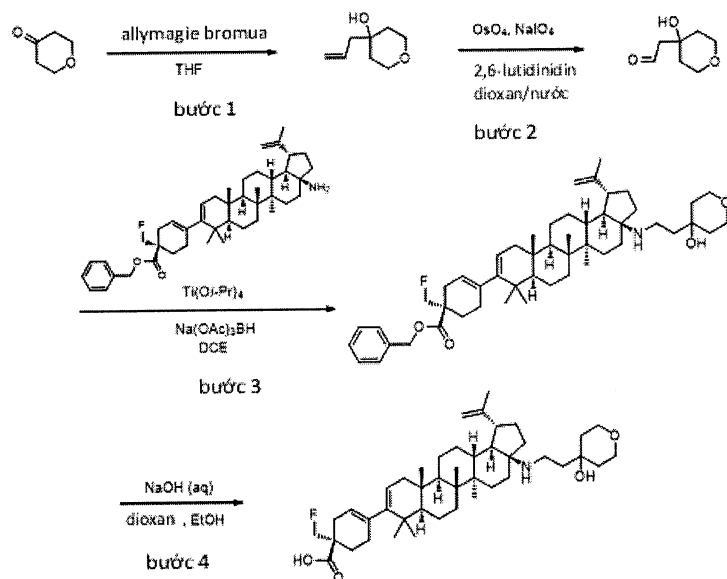
phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml) và dung dịch nước natri carbonat bão hòa (1ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 5ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (20% ethyl axetat với 5% metanol/80% hexan $\rightarrow$ 90% ethyl axetat với 5% metanol/10% hexan; cột 24g) để tạo ra (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (110mg, 0,145mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất dầu không màu: ^1H NMR (500MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,34 (br. s., 1H), 5,24 - 5,16 (m, 2H), 5,12 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,73 (br. s., 1H), 4,69 (t, $J=5,3$ Hz, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 4,43 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,72 - 2,48 (m, 3H), 2,26 - 1,87 (m, 8H), 1,82 - 0,91 (m, 21H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 756,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{49}\text{H}_{71}\text{FNO}_4$ 756,6], t_R = 4,59 phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (105mg, 0,139mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) và MeOH (0,5ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,347ml, 0,694mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được trung hòa từng phần bằng cách bổ sung HCl 6N (70ml). Hỗn hợp này sau đó được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-5). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (R)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (38,0mg, 0,048mmol, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,74 - 4,69 (m, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,47 (ddd, $J=12,7, 6,1, 3,2$ Hz, 1H), 3,28 (ddd, $J=12,5, 9,2, 2,9$ Hz, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,22 - 1,32 (m, 24H), 1,75 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,14 - 1,12 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 666,5 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{FNO}_4$ 666,5], $t_R = 4,31$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-5): $t_R = 10,94$ phút; HPLC (phương pháp 2-6): $t_R = 10,82$ phút.

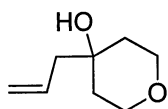
Ví dụ 2-12

Điều chế axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1*H*-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



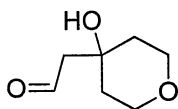
Ví dụ 2-12

Bước 1. Điều chế 4-allyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol



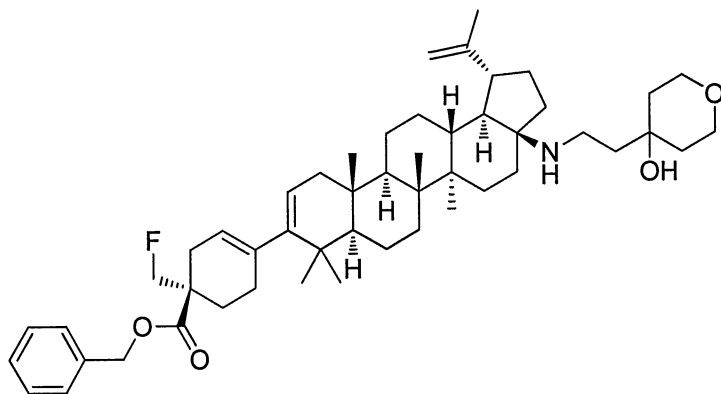
Dung dịch chứa allylmagiê bromua (20,98ml, 20,98mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung qua ống thông dò dung dịch chứa dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (700mg, 6,99mmol) trong THF (10ml). Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (40ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và các lớp được phân tách. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (20% → 60% etyl axetat trong hexan; cột 80g) để tạo ra 4-allyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (818mg, 5,75mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 5,90 (ddt, *J*=17,2, 9,9, 7,5 Hz, 1H), 5,28 - 5,14 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 4H), 2,28 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,51 (dq, *J*=14,0, 2,5 Hz, 3H).

Bước 2. Điều chế 2-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetaldehyt



Dung dịch chứa 4-allyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (150mg, 1,055mmol) trong dioxan (12ml) và nước (3ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,246ml, 2,110mmol), osimi tetroxit (0,265ml, 0,021mmol), và natri periodat (903mg, 4,22mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bể nước đá tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (10ml) và dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (3% → 6% metanol trong CH₂Cl₂; cột 40g) để tạo ra 2-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetaldehyt (67mg, 0,465mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 9,89 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,70 (d, *J*=1,3 Hz, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 4H).

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (40mg, 0,061mmol) và 2-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetaldehyt (13,19mg, 0,091mmol) trong DCE (0,5ml) được bổ sung titan(IV) isopropoxit (0,027ml, 0,091mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxymetasilic (25,8mg, 0,122mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 40% 9:1 axeton:metanol/60% hexan; cột 24g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (33,2mg, 0,042mmol, hiệu suất

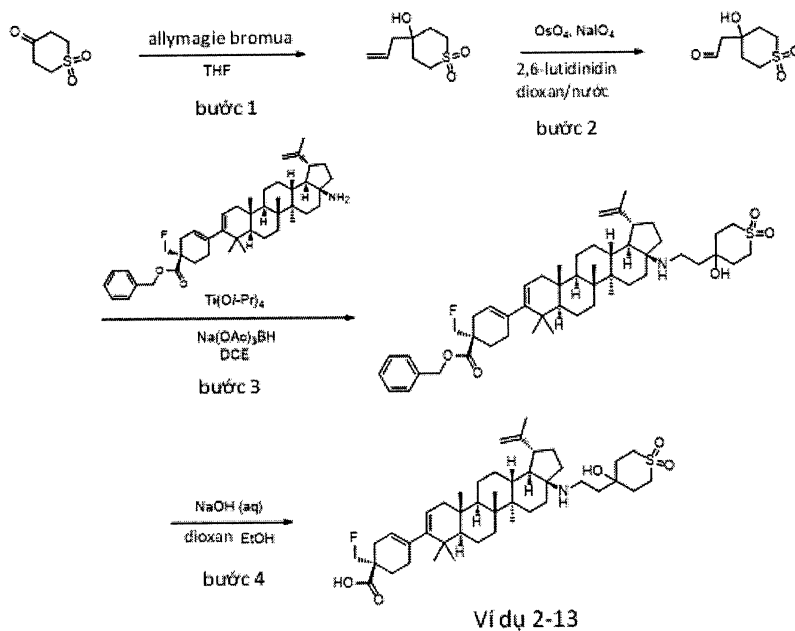
69%) dưới dạng chất bột không màu: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 7,43 - 7,32 (m, 5H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, $J=6,0$, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 2,86 - 2,69 (m, 2H), 2,67 - 2,51 (m, 2H), 2,19 - 0,86 (m, 33H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 784,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{51}\text{H}_{75}\text{FNO}_4$ 784,6], $t_R = 4,69$ phút (phương pháp 2-2).

Bước 4. Dung dịch chứa (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (56mg, 0,071mmol) trong 1,4-dioxan (0,7ml) và EtOH (0,35ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,179ml, 0,357mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (37,1mg, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình:

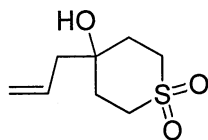
^1H NMR (500MHz, axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,28 - 5,21 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 4H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 2,34 - 1,09 (m, 33H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); LC/MS m/e 694,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{FNO}_4$ 694,5], $t_R = 4,27$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): $t_R = 18,95$ phút; HPLC (phương pháp 2-2): $t_R = 20,14$ phút.

Ví dụ 2-13

Điều chế axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



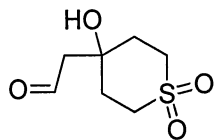
Bước 1. Điều chế 4-allyl-4-hydroxytetrahydro-2*H*-thiopyran 1,1-dioxit



Dung dịch chứa allylmagiê bromua (10,83ml, 10,83mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung qua ống thông dò dung dịch chứa dihydro-2*H*-thiopyran-4(3*H*)-on 1,1-dioxit (1,07g, 7,22mmol) trong THF (50ml) (được hòa tan bằng cách làm ấm trong bể dầu đến 70°C). Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (50ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô để tạo ra 4-allyl-4-hydroxytetrahydro-2*H*-thiopyran 1,1-dioxit (1,42g, 7,46mmol, hiệu suất 103%) dưới dạng chất rắn không màu. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 5,85 (ddt, *J*=17,2, 9,9, 7,6 Hz, 1H),

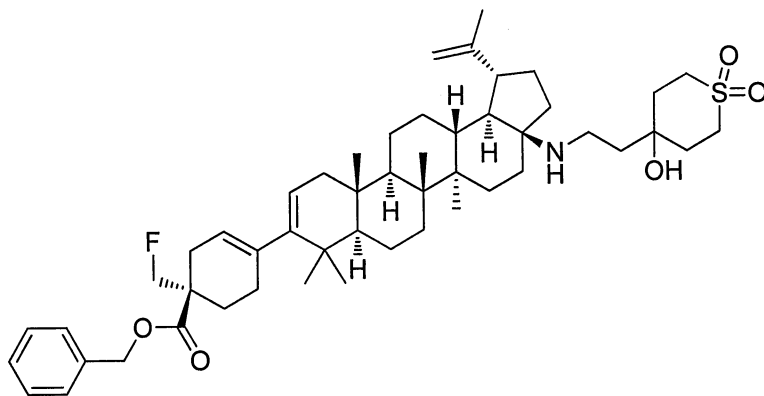
5,34 - 5,28 (m, 1H), 5,23 (dq, $J=17,1, 1,4$ Hz, 1H), 3,43 (td, $J=13,6, 3,8$ Hz, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,32 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,23 (td, $J=13,8, 3,3$ Hz, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H).

Bước 2. Điều chế 2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)axetaldehyt



Dung dịch chứa 4-allyl-4-hydroxytetrahydro-2*H*-thiopyran 1,1-dioxit (1,52g, 7,99mmol) trong dioxan (80ml) và nước (20ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (1,861ml, 15,98mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (1,254ml, 0,160mmol), và natri periodat (6,84g, 32,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đá tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch HCl 1N (50ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (12 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng dung dịch HCl 1N (10ml), dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (10ml), nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (3% → 10% metanol trong CH₂Cl₂; cột 80g) để tạo ra 2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)axetaldehyt (821mg, 4,27mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 9,86 (s, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 4H).

Bước 3. Điều chế (*S*)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat

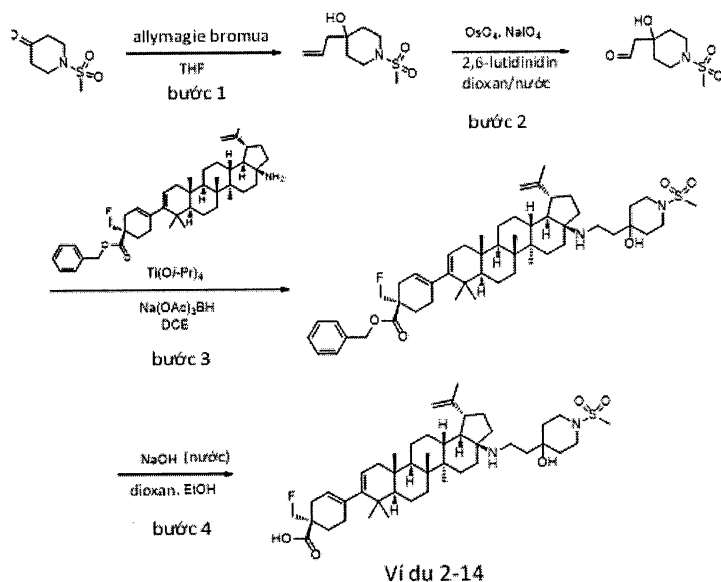


Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (632mg, 0,963mmol) và 2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetaldehyt (296mg, 1,542mmol) trong DCE (7,5ml) được bổ sung titan(IV) isopropoxit (0,452ml, 1,542mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxymorhydrat (408mg, 1,927mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (25ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (25ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 40% 9:1 axeton:metanol/60% hexan; cột 80g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra (S)-benzyl 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (591mg, 0,710mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất bột không màu: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,34 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, $J=6,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,62 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,53 (td, $J=10,8, 5,6$ Hz, 1H), 2,17 - 1,06 (m, 33H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS m/e 832,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{51}\text{H}_{75}\text{FNO}_5\text{S}$ 832,5], $t_R = 4,64$ phút (phương pháp 2-2).

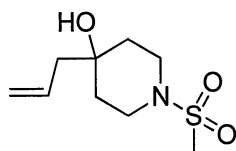
Bước 4. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (500mg, 0,601mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) và EtOH (3ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (1,502ml, 3,00mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và HCl 6N (0,20ml, 2 đương lượng) được bổ sung để trung hòa từng phần hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (435mg, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,59 - 3,33 (m, 4H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,42 - 1,12 (m, 33H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 742,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{FNO}_5\text{S}$ 742,5], t_R = 4,19 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,71 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 19,66 phút.

Ví dụ 2-14

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

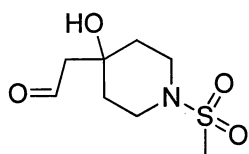


Bước 1. Điều chế 4-allyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-ol



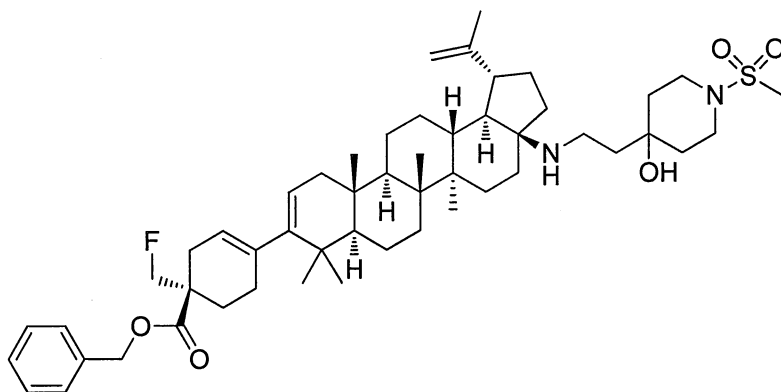
Dung dịch chứa allylmagiê bromua (5,08ml, 5,08mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung qua ống thông dò dung dịch chứa 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-on (300mg, 1,693mmol) trong THF (5ml). Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (20ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (25ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô để tạo ra 4-allyl-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-ol (423mg, 1,929mmol, hiệu suất 114% (không tinh khiết)) dưới dạng chất rắn không màu, chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 5,87 (ddt, *J*=17,2, 10,0, 7,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,24 (m, 1H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 3,61 (dt, *J*=11,4, 2,4 Hz, 2H), 3,05 (td, *J*=11,9, 3,0 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H).

Bước 2. Điều chế 2-(4-hydroxy-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)axetaldehyt



Dung dịch chứa 4-allyl-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-ol (210mg, 0,958mmol) trong dioxan (12ml) và nước (3ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,223ml, 1,915mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (0,150ml, 0,019mmol), và natri periodat (819mg, 3,83mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đã tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (10ml) và dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (5 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (3% → 8% metanol trong CH₂Cl₂; cột 40g) để tạo ra 2-(4-hydroxy-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)axetaldehyt (101mg, 0,456mmol, hiệu suất 48%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,87 (s, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,73 (dd, *J*=12,8, 4,5 Hz, 2H).

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-

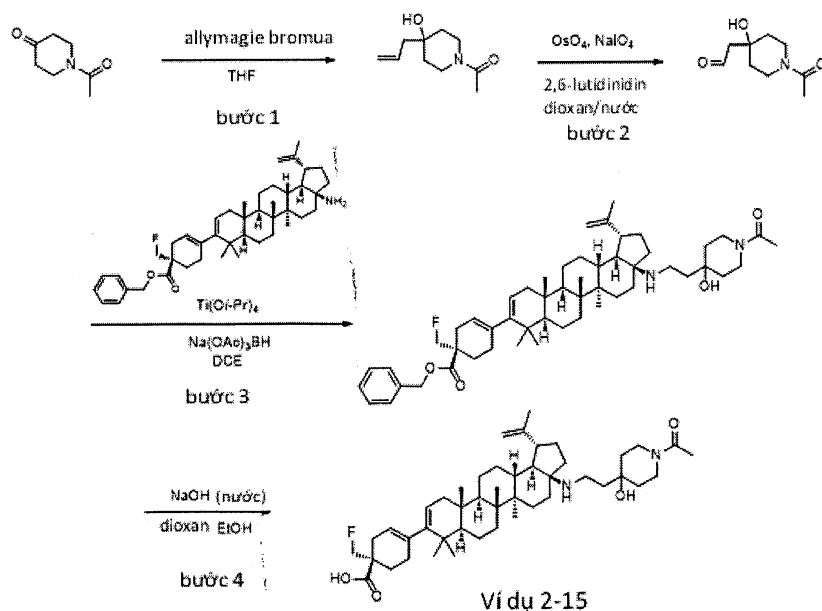
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg, 0,076mmol) và 2-(4-hydroxy-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)axetaldehyt (25,3mg, 0,114mmol) trong DCE (0,6ml) được bổ sung titan(IV) isopropoxit (0,034ml, 0,114mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxymetaphosphat (32,3mg, 0,152mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 30% 9:1 axeton:metanol/70% hexan; cột 24g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (49mg, 0,057mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất bột không màu: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,22 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, $J=6,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,49 (td, $J=8,9, 5,5$ Hz, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,62 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 2,55 (td, $J=10,9, 5,6$ Hz, 1H), 2,18 - 0,86 (m, 33H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 861,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 861,6], $t_R = 4,63$ phút (phương pháp 2-2).

Bước 4. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (48mg, 0,056mmol) trong 1,4-dioxan (0,7ml) và EtOH (0,35ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,139ml, 0,279mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung

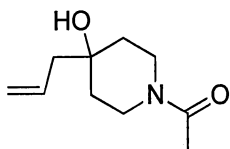
môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (38,6mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,61 (d, $J=17,5$ Hz, 1H), 2,33 - 1,09 (m, 33H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 771,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{45}\text{H}_{72}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 771,5], $t_R = 4,43$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): $t_R = 18,97$ phút; HPLC (phương pháp 2-2): $t_R = 20,11$ phút.

Ví dụ 2-15

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic

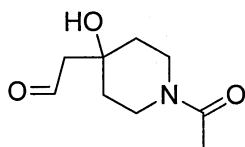


Bước 1. Điều chế 1-(4-allyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-axetyl-piperidin-4-on (1,00g, 7,08mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ -10°C (axeton/bồn đá) được bổ sung allylmagiê bromua (1M trong ete dietyl) (7,44ml, 7,44mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 30 phút. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (50ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô để tạo ra 1-(4-allyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)etanon (836mg, 4,56mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng chất dầu màu nâu. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,88 (ddt, $J=17,2, 10,1, 7,6$ Hz, 1H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 5,19 (ddt, $J=17,1, 2,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,04 (ddd, $J=13,4, 9,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,26 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,63 - 1,55 (m, 4H).

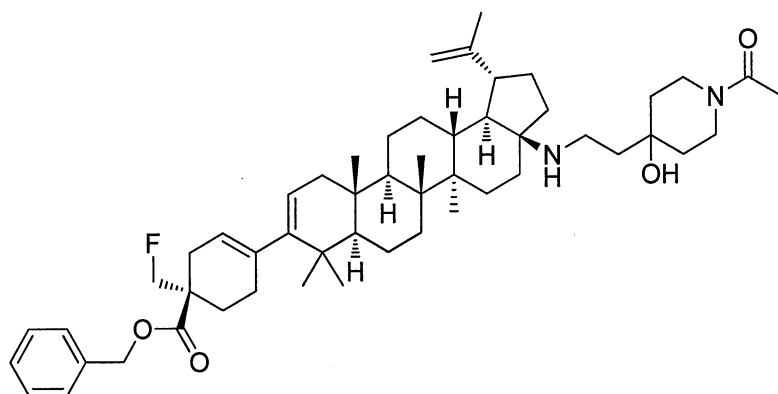
Bước 2. Điều chế 2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)axetaldehyt



Dung dịch chứa 1-(4-allyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)etanon (280mg, 1,528mmol) trong dioxan (12ml) và nước (3ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,356ml, 3,06mmol), osimi tetroxit (2,5% trong t-BuOH) (0,384ml, 0,031mmol), và natri periodat (1307mg, 6,11mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (10ml) và dung dịch NaHCO_3 nước bão hòa (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng metanol 5% trong cloroform (8 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (4% $\rightarrow$ 10%

metanol trong CH_2Cl_2 ; cột 24g) để tạo ra 2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)axetaldehyt (48,6mg, 0,262mmol, hiệu suất 17%) dưới dạng chất dầu không màu. ^1H NMR cho thấy sản phẩm không tinh khiết hoàn toàn. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 9,88 (t, $J=1,0$ Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 3H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,54 (tdd, $J=12,8, 8,0, 4,9$ Hz, 2H).

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



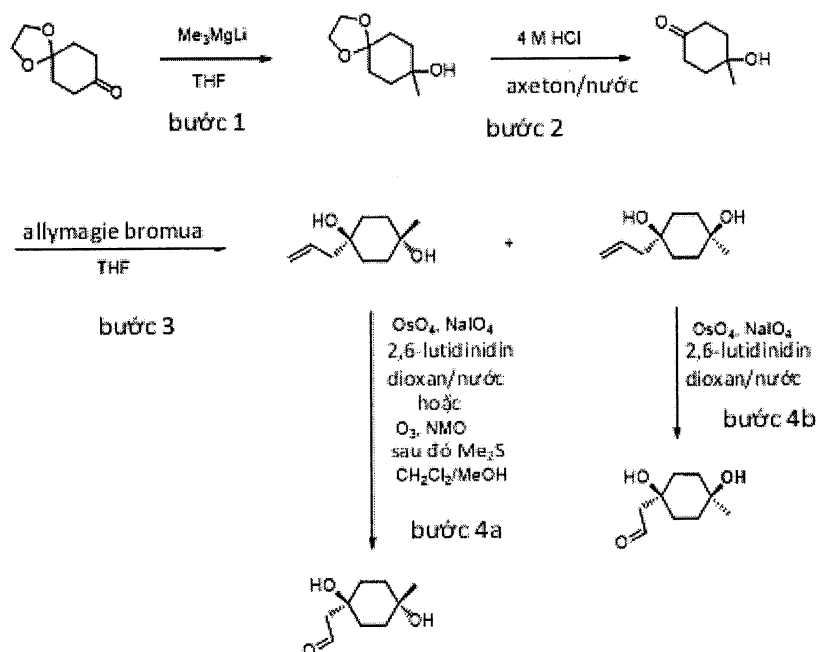
Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (50mg, 0,076mmol) và 2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)axetaldehyt (42,4mg, 0,229mmol) trong DCE (0,6ml) được bổ sung titan(IV) isopropoxit (0,067ml, 0,229mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxymetasilic (48,5mg, 0,229mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 40% 9:1 axeton:metanol/60% hexan; cột 24g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra (S)-benzyl 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (46mg, 0,056mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất bột không màu: ^1H NMR (500MHz, CLOROFORM- d) δ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,22 - 5,16 (m, 2H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,38 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,19 - 0,87 (m, 33H), 2,11 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 825,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{53}\text{H}_{78}\text{FN}_2\text{O}_4$ 825,6], t_R = 4,74 phút (phương pháp 2-3).

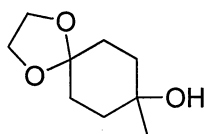
Bước 4. Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (45mg, 0,055mmol) trong 1,4-dioxan (0,7ml) và EtOH (0,35ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,136ml, 0,273mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ sau đó ở nhiệt độ 65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (34mg, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,83 (br. s., 1H), 4,73 (s, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 2,39 - 1,10 (m, 33H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 735,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho

$C_{46}H_{76}FN_2O_4$ 739,6], $t_R = 4,27$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): $t_R = 18,86$ phút; HPLC (phương pháp 2-2): $t_R = 19,90$ phút.

Điều chế 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)axetaldehyt và 2-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)axetaldehyt



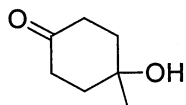
Bước 1. Điều chế 8-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-ol



THF (100ml) trong bình đáy tròn ở nhiệt độ $-78^\circ C$ dưới N_2 được bổ sung metyllithi (48,0ml, 77mmol) và metylmagiê bromua (12,81ml, 38,4mmol) qua ống tiêm. Sau khi khuấy ở nhiệt độ $-78^\circ C$ trong 1 giờ, 1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-on (5,00g, 32,0mmol) trong THF (50ml) được bổ sung qua ống thông. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ $-78^\circ C$ trong 1,5 giờ. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl nước bão hòa (100ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (50ml) và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô để tạo ra 8-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-ol (5,47g, hiệu suất 99%). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 4,03 - 3,91 (m, 4H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,79 -

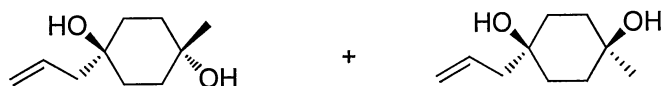
1,56 (m, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,17 (s, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CLOROFORM-d) δ 108,27, 68,52, 63,87, 63,81, 36,33, 30,47, 29,39.

Bước 2. Điều chế 4-hydroxy-4-metylcyclohexanon



Dung dịch chứa 8-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-ol (5,26g, 30,5mmol) trong axeton (40ml) và nước (60ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HCl 4M (22,91ml, 92mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được trung hòa bằng cách thêm vào natri carbonat rắn. Axeton được loại bỏ trên thiết bị bay hơi và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (7 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (70% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 4-hydroxy-4-metylcyclohexanon (3,27g, 25,5mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CLOROFORM-d) δ 211,55, 68,14, 38,40, 36,80, 29,51.

Bước 3. Điều chế (*trans*)-1-allyl-4-metylcyclohexan-1,4-diol và (*cis*)-1-allyl-4-metylcyclohexan-1,4-diol



Dung dịch chứa 4-hydroxy-4-metylcyclohexanon (3,20g, 24,97mmol) trong THF (200ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung allylmagiê bromua (1M trong ete dietyl) (62,4ml, 62,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (70ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương

pháp sắc ký cột trên gel silica (30% → 90% etyl axetat trong hexan; cột 330g, 35 phút gradien) để tạo ra (*trans*)-1-allyl-4-metylxcyclohexan-1,4-diol (1,90g, 11,16mmol, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng và (*cis*)-1-allyl-4-metylxcyclohexan-1,4-diol (2,35g, 13,80mmol, hiệu suất 55%) dưới dạng chất dầu không màu, chất dầu này được hóa cứng khi để yên.

(*trans*)-1-allyl-4-metylxcyclohexan-1,4-diol:

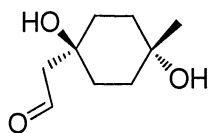
^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 5,92 (ddt, $J=17,3, 10,1, 7,5$ Hz, 1H), 5,23 - 5,12 (m, 2H), 2,26 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,55 - 1,43 (m, 4H), 1,28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CLOROFORM- d) δ 133,08, 118,72, 69,66, 68,77, 47,59, 33,87, 32,29, 30,80.

Cấu trúc của (*trans*)-1-allyl-4-metylxcyclohexan-1,4-diol được xác nhận bằng phương pháp tinh thể học tia X.

(*cis*)-1-allyl-4-metylxcyclohexan-1,4-diol:

^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 5,90 (ddt, $J=17,2, 10,0, 7,5$ Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 2H), 2,25 (dt, $J=7,5, 1,0$ Hz, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 4H), 1,24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CLOROFORM- d) δ 133,12, 118,59, 70,01, 69,34, 44,54, 35,55, 33,99, 26,76.

Bước 4a. Điều chế 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-metylxcyclohexyl)axetaldehyt (phương pháp A)



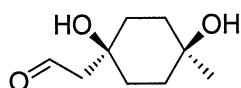
Dung dịch chứa (*trans*)-1-allyl-4-metylxcyclohexan-1,4-diol (0,98g, 5,76mmol) trong dioxan (40ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (1,341ml, 11,51mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (0,704ml, 0,115mmol), và natri periodat (4,92g, 23,03mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đá tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa HCl 1N (nước) (25ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (20 x 50ml). (Khó chiết sản phẩm từ lớp chứa nước). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (8ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và

được cô. TLC rửa bicarbonat cho thấy một số sản phẩm có trong lớp chứa nước. Lớp này được cô. Chất cặn này được huyền phù trong diclorometan, và cùng với chất cặn này từ phần chiết hữu cơ, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (70% etyl axetat với 3% metanol/30% hexan $\rightarrow$ 100% etyl axetat với 3% metanol; cột 120g) để tạo ra 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)axetaldehyt (0,78g, 4,53mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 9,91 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J=1,8$ Hz, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,69 - 1,62 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Bước 4a. Phương pháp khác để điều chế 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)axetaldehyt (phương pháp B)

(*trans*)-1-allyl-4-metylcyclohexan-1,4-diol (1,00g, 5,87mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (50ml) và MeOH (10ml) trong bình đáy tròn dung tích 250ml. *N*-metylmorpholin-*N*-oxit (NMO) (0,826g, 7,05mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. *Org. Lett.* 2006, 8, 3199 – 3201]. Ozon được sục qua hỗn hợp phản ứng này cho đến khi dung dịch bão hòa với ozon (chuyển thành màu xanh da trời) và sau đó vài phút (tổng thời gian 10 phút). Nitơ sau đó được sục qua hỗn hợp phản ứng này cho đến khi màu xanh da trời biến mất. Dimetyl sulfit (4,34ml, 58,7mmol) được bổ sung sau đó và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (50% etyl axetat với 1% metanol/50% hexan $\rightarrow$ 95% etyl axetat với 1% metanol/5% hexan; cột 80g) để tạo ra 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)axetaldehyt (937mg, 5,44mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 9,90 (s, 1H), 2,65 (s, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,69 - 1,62 (m, 2H), 1,52 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CLOROFORM-*d*) δ 203,02, 69,65, 68,45, 55,15, 33,34, 32,46, 30,90.

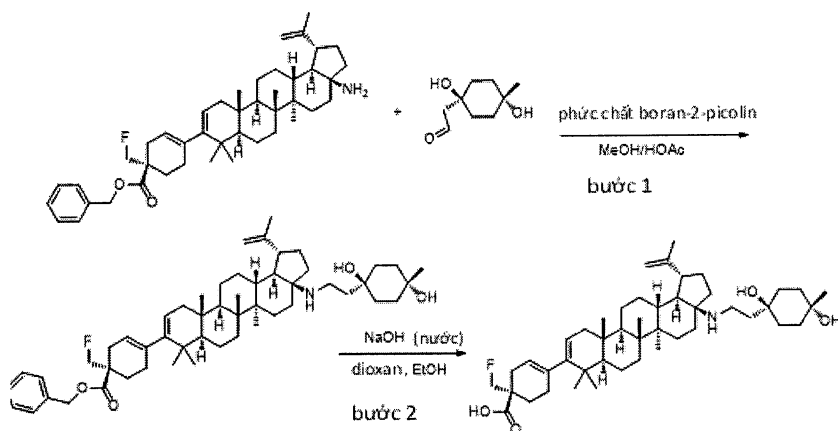
Bước 4b. Điều chế 2-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)axetaldehyt



Dung dịch chứa (*cis*)-1-allyl-4-methylxyclohexan-1,4-diol (185mg, 1,087mmol) trong dioxan (8ml) và nước (2ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,253ml, 2,173mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (0,133ml, 0,022mmol), và natri periodat (930mg, 4,35mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đá tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa HCl 1N (nước) (15ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (10ml). Sau khi chiết lần đầu, lớp chứa nước bão hòa với natri clorua và lớp chứa nước này được chiết bằng etyl axetat (17 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước bão hòa NaHCO₃ (2ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (8% → 12% metanol trong CH₂Cl₂; cột 40g) để tạo ra 2-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)axetaldehyt (146mg, 0,848mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 9,91 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 2,65 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 1,91 - 1,76 (m, 4H), 1,63 - 1,46 (m, 4H), 1,26 (s, 3H).

Ví dụ 2-16

Điều chế axit (*S*)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic

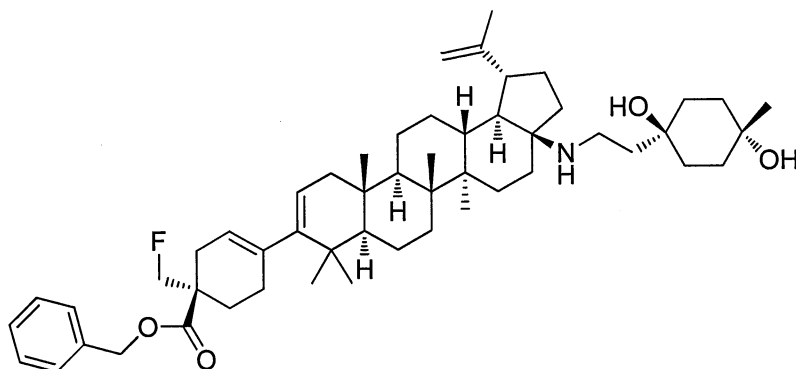


Ví dụ 2-16

Bướ

c 1. Điều chế (*S*)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-

(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



(S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (1,00g, 1,524mmol) và 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)axetaldehyt (0,420g, 2,439mmol) được hòa tan trong MeOH (12,5ml) và axit axetic (2,5ml). Phức chất boran-2-picolin (0,261g, 2,439mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Thêm 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)axetaldehyt (0,131g, 0,762mmol, 0,5 đương lượng) và phức chất boran-2-picolin (0,082g, 0,762mmol, 0,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy tiếp trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung thêm nước (5ml) và natri carbonat rắn. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (50ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (7 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (20% etyl axetat với 5% metanol/80% hexan → 90% etyl axetat với 5% metanol/10% hexan; cột 120g, 25 phút gradien) để tạo ra (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (856mg, 1,054mmol, hiệu suất 69%) dưới dạng chất bột không màu: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13

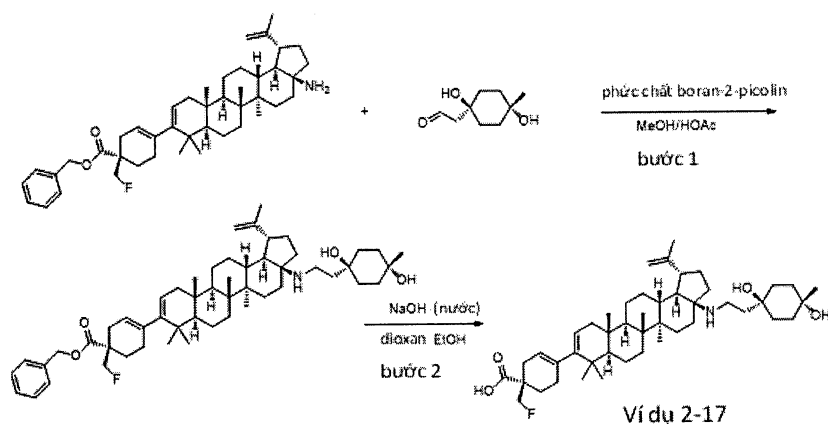
(dd, $J=6,2$, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,18 - 1,02 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 812,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{53}H_{79}FNO_4$ 812,6], $t_R = 4,89$ phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (401mg, 0,494mmol) trong 1,4-dioxan (7,5ml) và EtOH (2,5ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (1,234ml, 2,469mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng metanol (4ml) (để hòa tan chất kết tủa), được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-4). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic acid · TFA (267mg, 0,316mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: 1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 2,31 - 1,34 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 722,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{46}H_{73}FNO_4$ 722,6], $t_R = 4,36$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): $t_R = 19,03$ phút; HPLC (phương pháp 2-2): $t_R = 20,26$ phút.

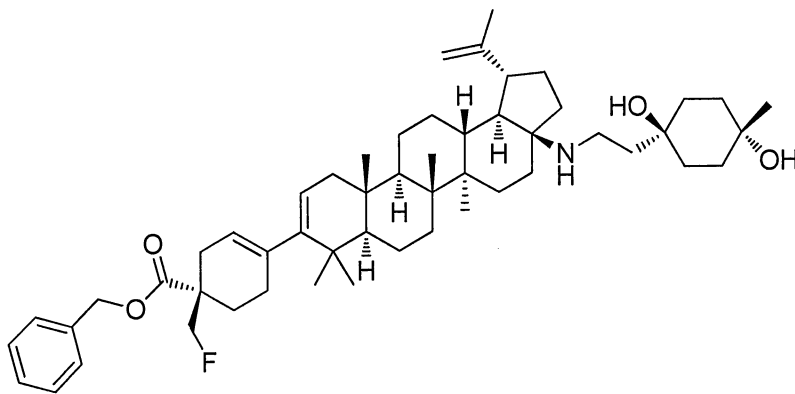
Ví dụ 2-17

Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-

2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylcyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



(R)-Benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (120mg, 0,183mmol) và 2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylcyclohexyl)axetaldehyt (56,7mg, 0,329mmol) được hòa tan trong MeOH (1,5ml) và axit axetic (0,3ml). Phức chất boran-2-picolin (35,2mg, 0,329mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (20ml) và dung dịch nước natri carbonat bão hòa (2ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 25ml). Các lớp hữu

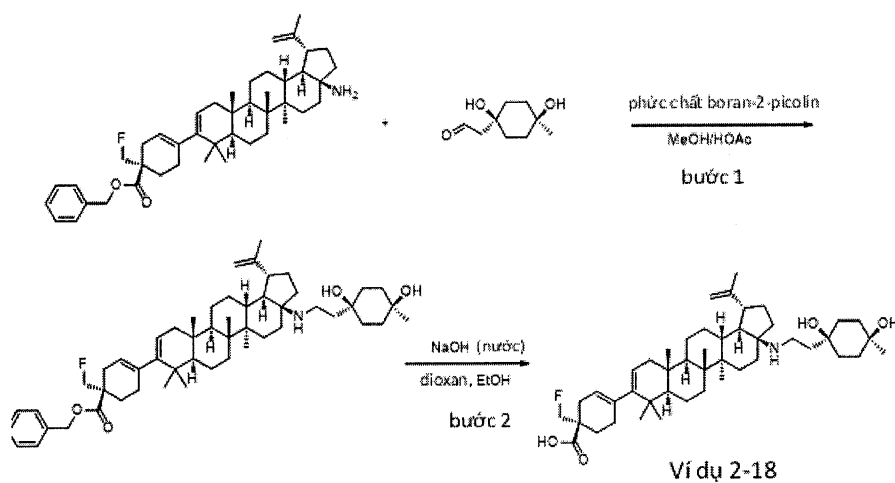
cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (15ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (20% ethyl axetat với 5% metanol/80% hexan $\rightarrow$ 90% ethyl axetat với 5% metanol/10% hexan; cột 80g, 20 phút gradien) để tạo ra (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (96,7mg, 0,119mmol, hiệu suất 65%) dưới dạng chất bột không màu: ^1H NMR (500MHz, $\text{ClO}_2\text{FORM-d}$) δ 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,22 - 5,15 (m, 2H), 5,11 (dd, $J=6,1, 1,5$ Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 2H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,21 - 0,87 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 812,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{FNO}_4$ 812,6], t_R = 4,58 phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (95mg, 0,117mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) và MeOH (0,5ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,292ml, 0,585mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Phản ứng này hoàn thành. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-4). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (40,8mg, 0,049mmol, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m,

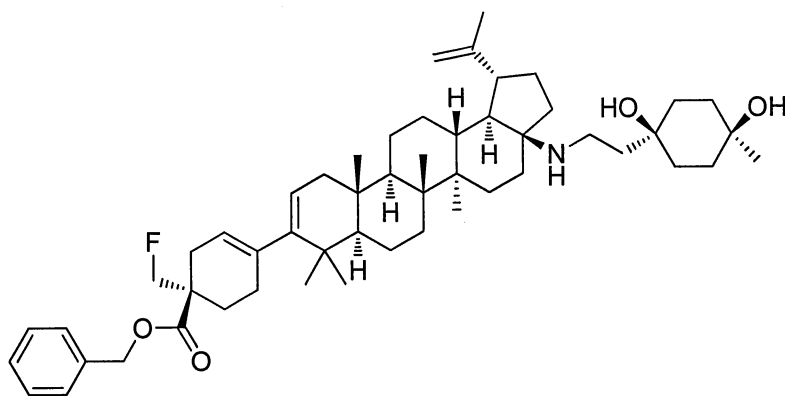
1H), 2,62 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 1,35 (m, 34H), 1,75 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 722,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{46}H_{73}FNO_4$ 722,6], t_R = 4,34 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-5): t_R = 11,74 phút; HPLC (phương pháp 2-6): t_R = 11,29 phút.

Ví dụ 2-18

Điều chế axit (*S*)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic



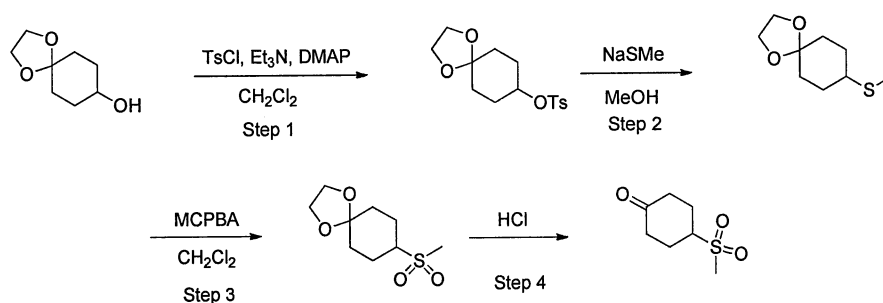
Bước 1. Điều chế (*S*)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



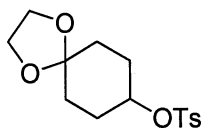
Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (100mg, 0,152mmol), 2-((*cis*) 1,4-dihydroxy-4-metylxcyclohexyl)axetaldehyt (52,5mg, 0,305mmol), và phức chất boran-2-picolin (32,6mg, 0,305mmol) trong MeOH (1,4ml) và axit axetic (0,35ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 30% 9:1 axeton:metanol/70% hexan; cột 40g, λ= 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-metylxcyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (72,5mg, 0,089mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất bột màu trắng: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,38 - 7,34 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, *J*=6,1, 1,5 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,18 - 1,00 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS *m/e* 812,7 [(M+H)⁺, tính toán cho C₅₃H₇₉FNO₄ 812,6], *t_R* = 4,78 phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (65mg, 0,080mmol) trong 1,4-dioxan (1,0ml) và EtOH (0,5ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,200ml, 0,400mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Sản phẩm (37mg) chứa lượng đáng kể tạp chất (khoảng 10%). Sản phẩm này sau đó được tinh chế lại bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-5) để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1,4-dihydroxy-4-methylxyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (22,1mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 722,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{46}\text{H}_{73}\text{FNO}_4$ 722,6], t_R = 4,34 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,87 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 20,20 phút.

Điều chế 4-(methylsulfonyl)xyclohexanone (Phương pháp 1)

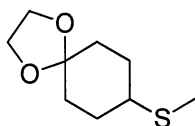


Bước 1. Điều chế 1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-yl 4-methylbenzensulfonat



dung dịch 0°C chứa 1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-ol (10g, 63,2mmol), triethylamin (13,22ml, 95,0mmol), và *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (0,772g, 6,32mmol) trong CH₂Cl₂ (400ml) được bổ sung từng phần 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (13,26g, 69,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (400ml) và được rửa bằng nước (2 x 400ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% → 30% etyl axetat trong hexan; sản phẩm thô này được chia thành 2 nửa và được tinh chế trong 2 cột 330g) để tạo ra 1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-yl 4-metylbenzensulfonat (19,6g, 62,7mmol, 99% hiệu suất): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 4,66 (tt, *J*=6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,95 - 1,74 (m, 5H), 1,63 - 1,51 (m, 3H); LC/MS (ESI) *m/e* 335,2 [(M+Na)⁺, tính toán cho C₁₅H₂₀O₅SNa 335,1], *t_R* = 2,06 phút (phương pháp 2-1).

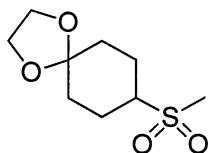
Bước 2. Điều chế 8-(metylthio)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan



1,4-dioxaspiro[4,5]dexan-8-yl 4-metylbenzensulfonat (19,6g, 62,7mmol) trong etanol (26,7ml) được bổ sung vào dung dịch chứa natri thiometoxit (13,19g, 188mmol) trong MeOH (80ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ trong lọ áp lực được bịt kín. LC-MS cho thấy sự hình thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được phân tách thành etyl axetat và nước. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 250ml) và các lớp hữu cơ kết hợp này được cô dưới chân không. Chất cặn này được phân tách thành CH₂Cl₂ và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ thêm. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô dưới chân không và được tinh chế bằng phương pháp

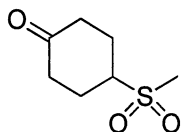
sắc ký cột trên gel silica (100% hexan $\rightarrow$ 25% etyl axetat với 5% metanol/75% hexan; cột 330g) để tạo ra 8-(methylthio)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan (9,6g, 51,0mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất dầu không màu: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3,93 (s, 4H), 2,62 (tt, $J=9,9, 3,8$ Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,72 - 1,52 (m, 4H); LC/MS (ESI) m/e 189,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ 189,1], t_R = 1,91 phút (phương pháp 2-1).

Bước 3. Điều chế 8-(metylsulfonyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan



Dung dịch chứa 8-(methylthio)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan (9,6g, 51,0mmol) trong CH_2Cl_2 (400ml) được bổ sung mCPBA (22,85g, 102mmol) ở nhiệt độ 0°C . Dung dịch này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu phân tách chứa natri hydroxit nước 1N (200ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô để tạo ra 8-(metylsulfonyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan (9,42g, 42,8mmol, hiệu suất 84%). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3,99 - 3,95 (m, 4H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 4H), 1,67 - 1,56 (m, 2H).

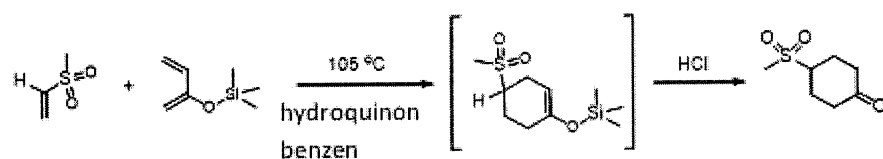
Bước 4. Điều chế 4-(metylsulfonyl)xyclohexanon



Trong bình đáy tròn, HCl (71,1ml, 427mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-(metylsulfonyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan (9,4g, 42,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được

cô từng phần trong chân không và được phân tách thành EtOAc (200ml) và nước (200ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô dưới chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (70% etyl axetat với 1% metanol/30% hexan $\rightarrow$ 100% etyl axetat với 1% metanol; 330g Cột) để tạo ra 4-(metylsulfonyl)xyclohexanon (4,7g, 26,7mmol, hiệu suất 63%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3,35 - 3,21 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,54 - 2,35 (m, 4H), 2,16 - 2,01 (m, 2H).

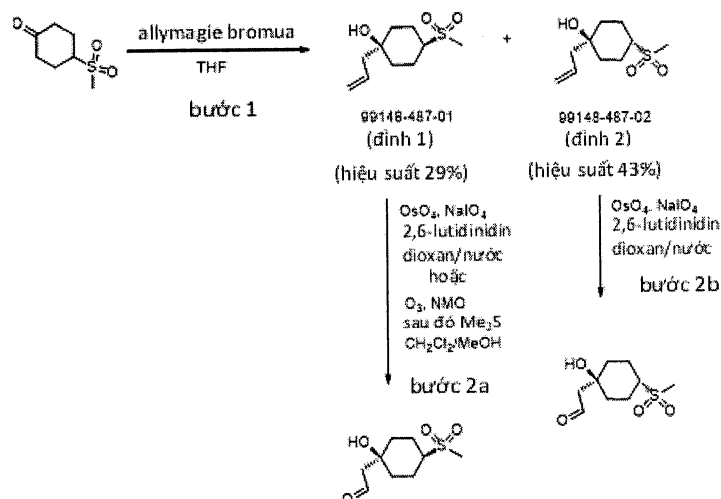
Phương pháp khác để điều chế 4-(metylsulfonyl)xyclohexanon (Phương pháp 2)



Dung dịch chứa (metylsulfonyl)eten (10,0g, 94mmol) trong benzen (50ml) được bổ sung (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (14,07g, 99mmol) và hydroquinon (20mg, 0,182mmol). Hỗn hợp này được khử khí trong vài phút ở nhiệt độ -78°C trước khi gia nhiệt. Hỗn hợp này được bịt kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 105°C trong 48 giờ. Phản ứng này được phân tích bằng NMR trong CDCl_3 mà cho thấy khoảng 10% cặn vinyl sulfon. Thêm (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (4ml) được bổ sung và được gia nhiệt thêm 48 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi thành chất gồm đặc dưới chân không ở nhiệt độ trong phòng ($\sim 19^\circ\text{C}$). Hỗn hợp này được pha loãng lại bằng axeton (250ml) dẫn đến sự tạo thành dung dịch sạch. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bồn đá đến khi lạnh. 4ml HCl 0,25N (làm lạnh trước trong bồn đá này) được bổ sung dẫn đến sự hình thành hỗn hợp dạng vẩn đục, hỗn hợp này trở thành trong sau 15 phút khuấy ở nhiệt độ 0°C , và sau đó trở lại trạng thái vẩn đục trong 10 phút, hỗn hợp này vẫn vẩn đục trong phần còn lại của giai đoạn khuấy. Dung dịch axeton được lọc qua lớp ngăn gel silica loại H sau tổng thời gian phản ứng khoảng 1 giờ, và sau đó được rửa bằng thêm axeton. Chất lọc được cô trên thiết bị bay hơi ở nhiệt độ bề 19°C . Sản phẩm thô này được chia nhỏ thành 2 phần, mỗi phần 7,75gm, để tinh chế. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (30% etyl axetat $\rightarrow$ 100% etyl axetat trong hexan; 2 cột 330g) để tạo ra 4-(metylsulfonyl)xyclohexanone

(16,7g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 3,29 (tt, $J=11,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 4H), 2,15 (qd, $J=11,9, 4,5$ Hz, 2H).

Điều chế 2-(*cis*-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt và 2-(*trans*-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt



Bước 1. Điều chế (*cis*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol và (*trans*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol



Dung dịch chứa 4-(metylsulfonyl)xyclohexanon (1,03g, 5,84mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung allylmagiê bromua (7,60ml, 7,60mmol) qua ống thông dò. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (25ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (5 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (70% etyl axetat với 1% metanol/30% hexan → 100% etyl axetat với

1% metanol; cột 40g) để tạo ra (*cis*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (374mg, 1,713mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng và (*trans*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (551mg, 2,52mmol, hiệu suất 43%) dưới dạng chất dầu không màu.

(*cis*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol:

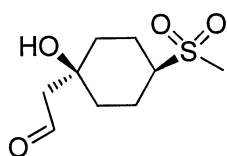
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5,96 - 5,79 (m, 1H), 5,26 - 5,21 (m, 1H), 5,18 (ddt, $J=17,1, 2,1, 1,2$ Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (tt, $J=12,5, 3,6$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,97 (qd, $J=13,0, 3,8$ Hz, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 132,50, 120,02, 69,06, 62,26, 47,86, 36,85, 35,67, 21,13.

Cấu trúc của (*cis*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol được xác nhận bằng phương pháp tinh thể học tia X.

(*trans*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5,88 (ddt, $J=17,2, 10,1, 7,4$ Hz, 1H), 5,28 - 5,16 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,35 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 132,62, 120,19, 69,20, 62,41, 48,00, 36,98, 35,83, 21,29.

Bước 2a. Điều chế 2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (phương pháp A)



Dung dịch chứa (*cis*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (125mg, 0,573mmol) trong dioxan (4,4ml) và nước (1,1ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,133ml, 1,145mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (0,070ml, 0,011mmol), và natri periodat (490mg, 2,290mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đã tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được

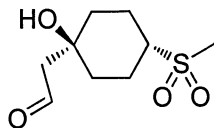
chuyển vào phễu phân tách chứa HCl 1N (nước) (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (20 x 15ml). (Khó chiết sản phẩm từ lớp chứa nước.) Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (8ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. TLC rửa bicarbonat cho thấy một số sản phẩm có trong lớp chứa nước. Lớp này được cô. Chất cặn này được huyền phù trong diclorometan và, cùng với chất cặn từ phần chiết hữu cơ, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (80% etyl axetat với 3% metanol/20% hexan → 100% etyl axetat với 3% metanol; cột 40g) để tạo ra 2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (94,4mg, 0,429mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất dầu không màu mà được hóa cứng khi để yên: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,87 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,68 (d, *J*=1,0 Hz, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 6H), 1,50 - 1,39 (m, 2H).

Bước 2a. Điều chế 2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (phương pháp B)

(*trans*)-1-Allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (3,4g, 15,57mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (160ml) và MeOH (32,0ml) trong bình đáy tròn dung tích 500ml. *N*-metylmorpholin-*N*-oxit (NMO) (2,189g, 18,69mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. *Org. Lett.* 2006, 8, 3199 – 3201]. Ozon được sục qua hỗn hợp phản ứng này cho đến khi dung dịch bão hòa với ozon (chuyển thành màu xanh da trời) và sau đó vài phút (tổng thời gian 25 phút). Nitơ sau đó được sục qua hỗn hợp phản ứng này cho đến khi màu xanh da trời biến mất. Dimetyl sulfit (11,52ml, 156mmol) được bổ sung sau đó và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (50% etyl axetat với 1% metanol/50% hexan → 95% etyl axetat với 1% metanol/5% hexan; cột 330g) để tạo ra 2-((1*s*,4*s*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (3,31g, 15,03mmol, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 9,87 (t, *J*=1,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,67 (d, *J*=1,3 Hz, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 6H), 1,50 -

1,38 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CLOROFORM-d) δ 202,5, 68,9, 61,9, 54,9, 36,8, 35,9, 20,8.

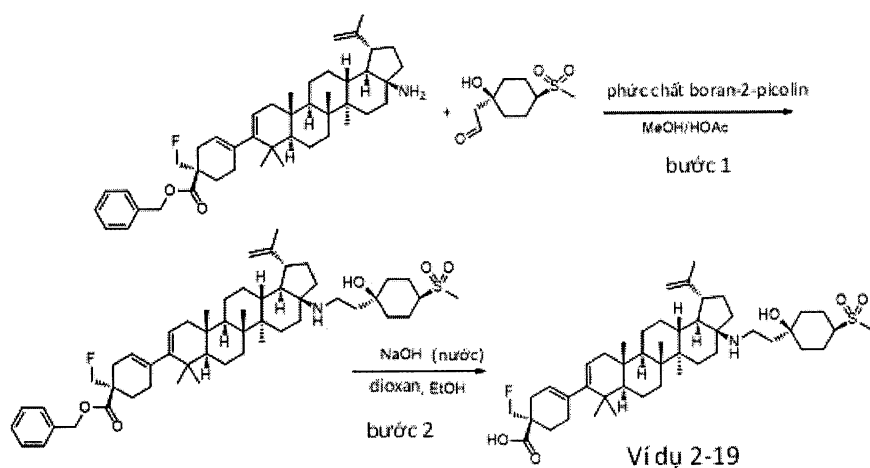
Bước 2b. Điều chế 2-((*trans*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt



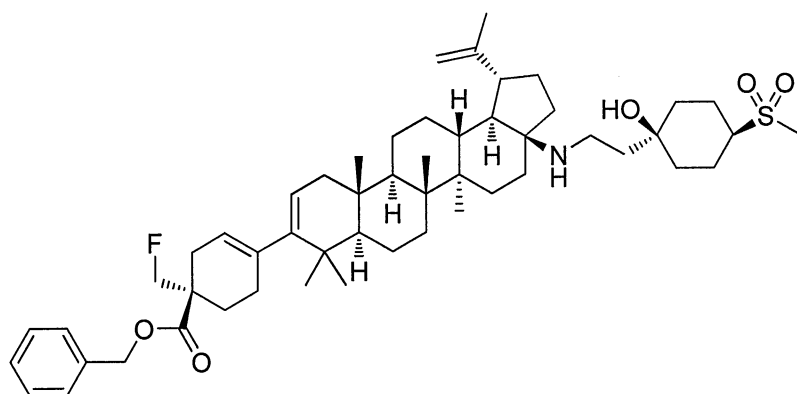
Dung dịch chứa (*trans*)-1-allyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (242mg, 1,108mmol) trong dioxan (10ml) và nước (2,5ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,258ml, 2,217mmol), osimi tetroxit (4% trong nước) (0,135ml, 0,022mmol), và natri periodat (948mg, 4,43mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đã tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa HCl 1N (nước) (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (20 x 20ml). (Khó chiết sản phẩm từ lớp chứa nước.) Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (8ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. TLC rửa bicarbonat cho thấy một số sản phẩm có trong lớp chứa nước. Lớp này được cô. Chất cặn này được huyền phù trong diclorometan và, cùng với chất cặn từ phần chiết hữu cơ, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (80% etyl axetat với 3% metanol/20% hexan → 100% etyl axetat với 3% metanol; cột 40g) để tạo ra 2-((*trans*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (191mg, 0,867mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất dầu không màu: ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,89 (t, $J=1,3$ Hz, 1H), 3,13 (br. s., 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 2H).

Ví dụ 2-19

Điều chế axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(methylsulfonyl)cyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (550mg, 0,838mmol), 2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(methylsulfonyl)cyclohexyl)axetaldehyt (406mg, 1,845mmol), và phức chất boran-2-picolin (197mg, 1,845mmol) trong MeOH (8ml) và

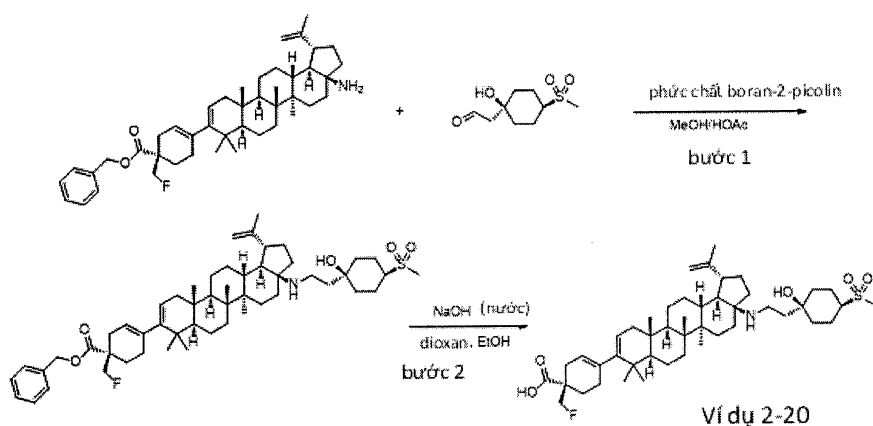
axit axetic (1,6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. LC/MS cho thấy đỉnh với khối lượng mong muốn cùng với một số chất ban đầu còn lại. Thêm 2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (56mg, 0,254mmol, 0,3 đương lượng) và phức chất boran-2-picolin (27mg, 0,252mmol, 0,3 đương lượng) được bổ sung và được khuấy tiếp trong 3 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (20ml) và dung dịch nước natri carbonat bão hòa (2ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (25ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 70% 9:1 axeton:metanol/30% hexan, 20 phút gradien; cột 80g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (566mg, 0,658mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d₈ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,69 (m, 3H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,19 - 1,02 (m, 36H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 860,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₅₃H₇₉FNO₅S 860,6], t_R = 4,63 phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (537mg, 0,624mmol) trong 1,4-dioxan (9ml) và EtOH (3ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (1,561ml, 3,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng metanol (4ml) (để hòa tan chất kết tủa), được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên

thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (*S*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (438mg, 0,495mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,27 - 5,21 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 770,5 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{46}H_{73}FNO_5S$ 770,5], t_R = 4,22 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,75 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 19,89 phút.

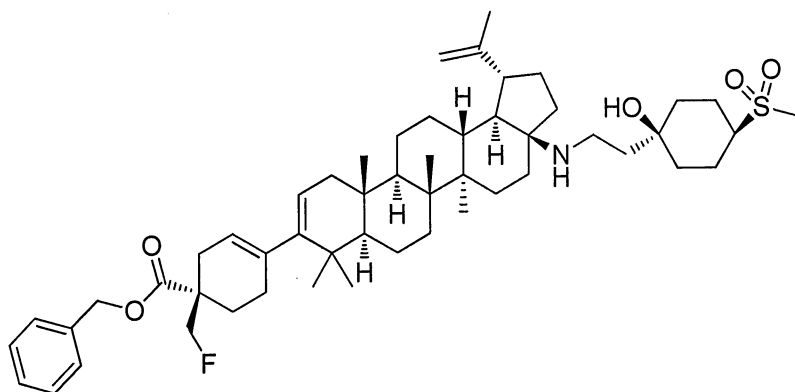
Ví dụ 2-20

Điều chế axit (*R*)-1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadexahydro-1*H*-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Huyền phù chứa (R)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (100mg, 0,152mmol) và 2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (60,4mg, 0,274mmol) trong MeOH (1,2ml) được bổ sung phức chất boran-2-picolin (29,4mg, 0,274mmol) sau đó được bổ sung axit axetic (0,24ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml) và dung dịch nước natri carbonat bão hòa (1ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 5ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (20% etyl axetat với 5% metanol/80% hexan → 90% etyl axetat với 5% metanol/10% hexan; cột 24g) để tạo ra (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (120mg, 0,139mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất bột không màu: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,41 - 7,30 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,15 (m, 2H), 5,11 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,69 (m, 4H), 2,64 - 2,49 (m, 2H), 2,21 - 0,90 (m, 36H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s,

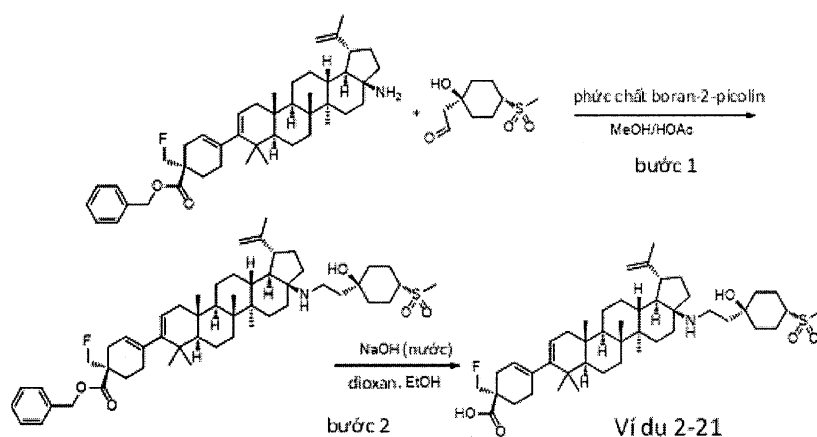
3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); LC/MS m/e 860,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₅₃H₇₉FNO₄ 812,6], t_R = 4,62 phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (R)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(methylsulfonyl)cyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (115mg, 0,134mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) và MeOH (0,5ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,334ml, 0,668mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Phản ứng này hoàn thành. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được trung hòa từng phần bằng cách bổ sung HCl 6N (70□l). Hỗn hợp này sau đó được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-5). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (R)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*cis*)-1-hydroxy-4-(methylsulfonyl)cyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (72,6mg, 0,082mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ¹H NMR (500MHz, axit axetic-d₄) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,35 - 1,71 (m, 21H), 1,75 (s, 3H), 1,65 - 1,32 (m, 14H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,0 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 770,5 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₆H₇₃FNO₅S 770,5], t_R = 4,33 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-5): t_R = 11,55 phút; HPLC (phương pháp 2-6): t_R = 11,20 phút.

Ví dụ 2-21

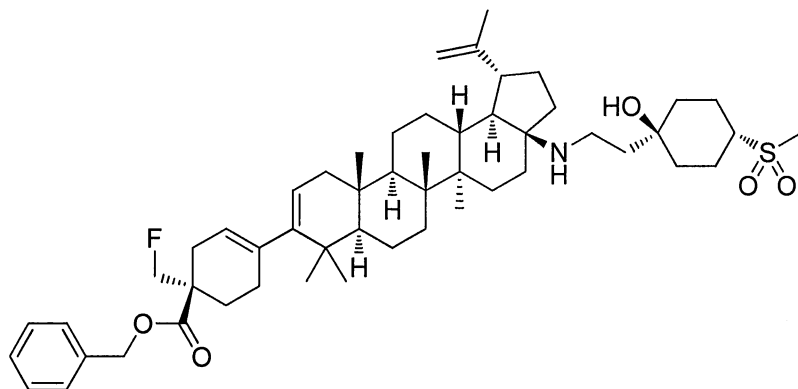
Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1-hydroxy-4-(methylsulfonyl)cyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-

pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước

1. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1-hydroxy-4-
 (methylsulfonyl)cyclohexyl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-
 xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
 amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-
 xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)cyclohex-3-encarboxylat (150mg,
 0,229mmol), 2-((trans)-1-hydroxy-4-(methylsulfonyl)cyclohexyl)axetaldehyt (126mg,
 0,572mmol), và phức chất boran-2-picolin (61,1mg, 0,572mmol) trong metanol
 (2,5ml) và axit axetic (0,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn
 hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão

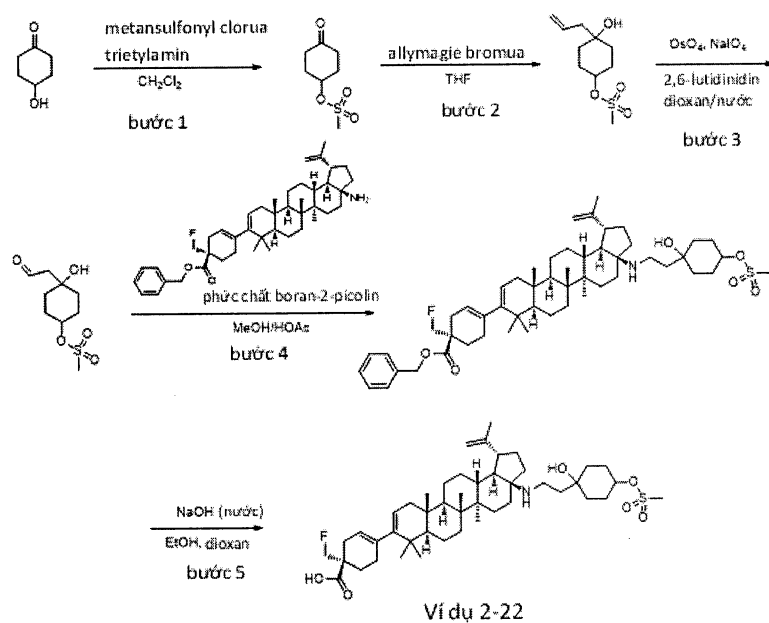
hòa (10ml) và dung dịch nước natri carbonat bão hòa (2ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 50% 9:1 axeton:metanol/50% hexan; cột 24g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (143mg, 0,166mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng phim không màu: ^1H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, $J=6,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,71 - 2,50 (m, 3H), 2,19 - 1,04 (m, 36H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 860,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{FNO}_5\text{S}$ 860,6], $t_R = 4,61$ phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (80mg, 0,093mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) và EtOH (0,5ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,232ml, 0,465mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1). Sản phẩm (59 mg) chứa lượng đáng kể tạp chất (ca. 5-10%). Sản phẩm sau đó được tinh chế lại bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-6). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trên thiết bị bay hơi và hỗn hợp dạng nước này được làm khô lạnh để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((*trans*)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (27,2mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR

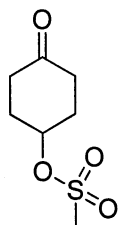
(500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 3,42 (dd, $J=8,2, 4,7$ Hz, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); LC/MS m/e 770,5 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{46}H_{73}FNO_5S$ 770,5], t_R = 4,20 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,74 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 20,05 phút.

Ví dụ 2-22

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxy-4-((metylsulfonyl)oxy)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

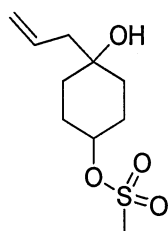


Bước 1. Điều chế 4-oxocyclohexyl metansulfonat



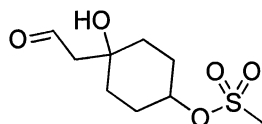
Metansulfonyl clorua (0,746ml, 9,64mmol) và trietylamin (1,343ml, 9,64mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-hydroxyxyclohexanone (1g, 8,76mmol) trong diclorometan (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% hexan $\rightarrow$ 60% 9:1 axeton:metanol/40% hexan, cột 80g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra 4-oxoxyclohexyl metansulfonat (1,65g, 8,58mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất dầu không màu: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,14 (tt, $J=5,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 2,49 - 2,28 (m, 4H), 2,24 - 2,06 (m, 2H).

Bước 2. Điều chế 4-allyl-4-hydroxyxyclohexyl metansulfonat



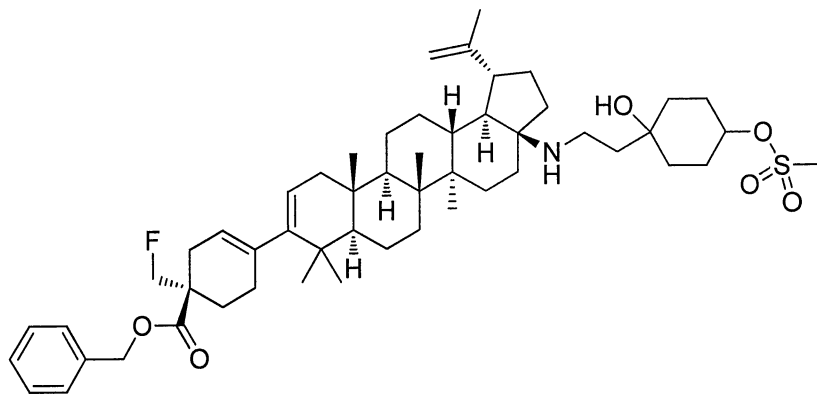
Dung dịch chứa allylmagiê bromua (9,83ml, 9,83mmol) trong THF (75ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung 4-oxoxyclohexyl metansulfonat (1,8g, 9,36mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (60ml). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách và các lớp được phân tách. Lớp chứa nước được chiết bằng ete (5 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô để tạo ra 4-allyl-4-hydroxyxyclohexyl metansulfonat (1,15g, 4,91mmol, hiệu suất 52%) dưới dạng chất dầu không màu. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% hexan:etyl axetat:MeOH (4:4:1)/90% hexan $\rightarrow$ 50% hexan:etyl axetat:MeOH (4:4:1)/50% hexan; cột 120g) để tạo ra 4-allyl-4-hydroxyxyclohexyl metansulfonat (1,15g, 4,91mmol, hiệu suất 52%): ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 5,83 (ddt, $J=17,2, 9,9, 7,5$ Hz, 1H), 5,20 - 5,04 (m, 2H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,18 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 4H), 1,71 (s, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 2H).

Bước 3. Điều chế 4-hydroxy-4-(2-oxoetyl)xyclohexyl metansulfonat



Dung dịch chứa 4-allyl-4-hydroxyxyclohexyl metansulfonat (182mg, 0,777mmol) trong dioxan (12ml) và nước (3,00ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 2,6-lutidin (0,181ml, 1,553mmol), osimi tetroxit (2,5% trong t-BuOH) (0,195ml, 0,016mmol), và natri periodat (665mg, 3,11mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng khi bề nước đá tan chảy trong khi khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (50ml) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (50ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0% → 8% metanol trong CH₂Cl₂; cột 40g) để tạo ra 4-hydroxy-4-(2-oxoetyl)xyclohexyl metansulfonat (91mg, 0,385mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng chất dầu không màu: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 9,86 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 4,66 (tt, *J*=10,5, 4,2 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,65 (d, *J*=1,3 Hz, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 4H), 1,54 - 1,43 (m, 2H).

Bước 4. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxy-4-((metylsulfonyl)oxy)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-

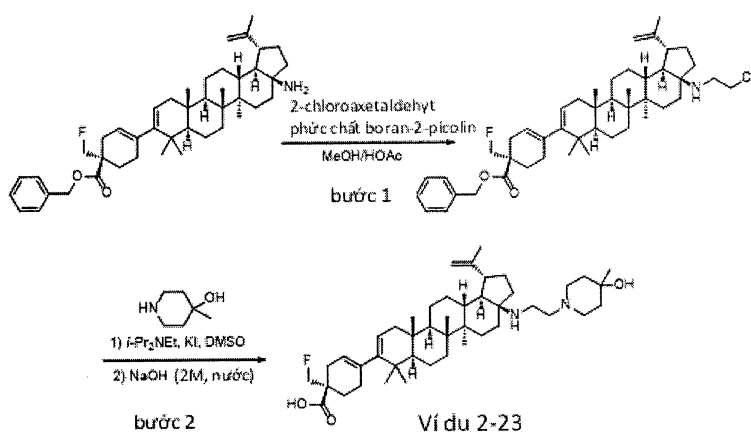
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (60mg, 0,091mmol), 4-hydroxy-4-(2-oxoetyl)xyclohexyl metansulfonat (32,4mg, 0,137mmol), và phức chất boran-2-picolin (14,68mg, 0,137mmol) trong MeOH (1ml) và axit axetic (0,200ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxy-4-((metylsulfonyl)oxy)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (15mg, hiệu suất 17%). Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS m/e 876,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{53}\text{H}_{78}\text{FNO}_6\text{S}$ 876,6], $t_R = 2,66$ phút (phương pháp 2-1).

Bước 5. Natri hydroxit (0,038ml, 0,150mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxy-4-((metylsulfonyl)oxy)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (13,14mg, 0,015mmol) trong dioxan (0,5ml) và etanol (0,125ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Chất thô này được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-2, gradien 50-100% B trong 10 phút, sau đó giữ 15 phút ở 100% B) để tạo ra sản phẩm tinh chế, axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hydroxy-4-((metylsulfonyl)oxy)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic (3,2mg, 3,87 μmol , hiệu suất 26%): ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,40 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,15 (q, $J=7,1$ Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,90 (br. s., 1H), 2,62 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 2,35 - 0,91 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,20

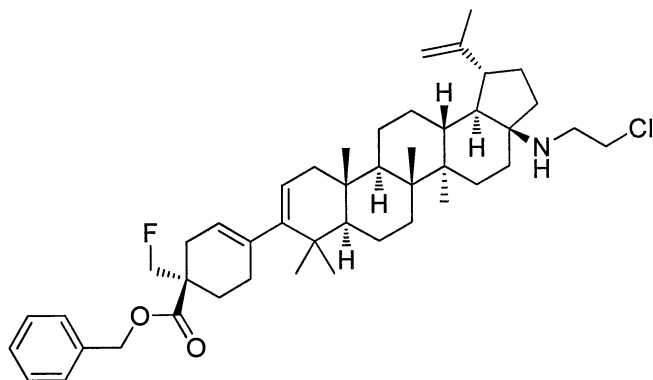
(s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); LC/MS m/e 786,8 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₆H₇₂FNO₆S 786,5], t_R = 2,46 phút (phương pháp 2,1); HPLC (phương pháp 2-3): t_R = 2,54 phút; HPLC (phương pháp 2-4): t_R = 2,29 phút.

Ví dụ 2-23

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



Bước 1. Điều chế (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-chloroethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

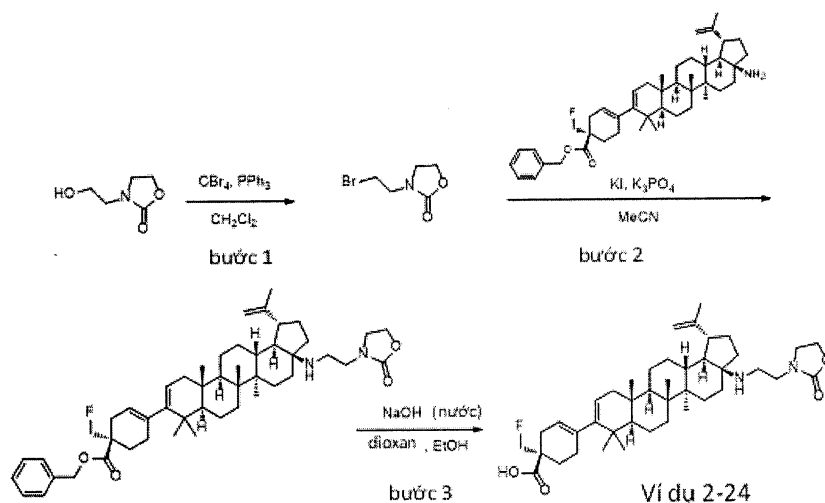
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (100mg, 0,152mmol), 2-cloroaxetaldehyt (0,028ml, 0,229mmol), và phức chất boran-2-picolin (24,46mg, 0,229mmol) trong MeOH (1ml) và axit axetic (0,2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 50% 9:1 axeton:metanol/50% hexan; cột 40g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (57mg, 0,079mmol, hiệu suất 52%) dưới dạng chất bột màu trắng: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, $J=6,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,17 - 1,02 (m, 27H), 1,71 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 718,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₆H₆₆ClFNO₂ 718,5], t_R = 4,82 phút (phương pháp 2-3).

Bước 2. Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (15mg, 0,021mmol), 4-metylpiiperidin-4-ol (7,21mg, 0,063mmol), bazơ Hunig (0,018ml, 0,104mmol), và kali iodua (4,16mg, 0,025mmol) trong DMSO (0,4ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và NaOH (0,052ml, 0,104mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-

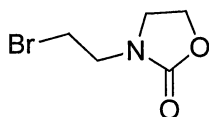
hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · 2 TFA (9,5mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 4H), 3,56 (br. s., 2H), 3,43 (br. s., 2H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 32H), 1,75 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 707,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{45}\text{H}_{72}\text{FN}_2\text{O}_3$ 707,6], t_R = 4,31 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,63 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 19,58 phút.

Ví dụ 2-24

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-3a-((2-(2-oxooxazolidin-3-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

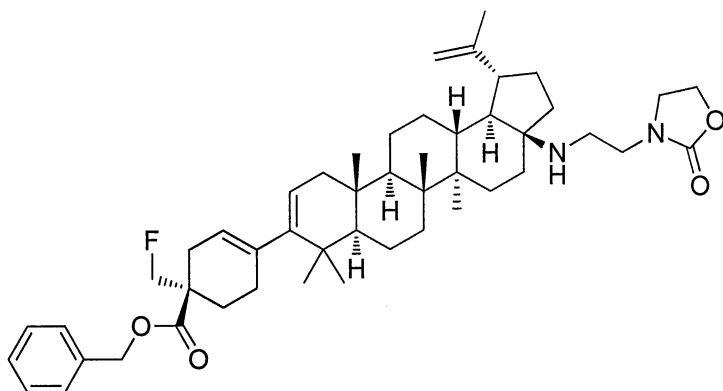


Bước 1. Điều chế 3-(2-bromoethyl)oxazolidin-2-on



Dung dịch chứa 3-(2-hydroxyetyl)oxazolidin-2-on (1,0g, 7,63mmol) trong CH_2Cl_2 (30ml) được bổ sung carbon tetrabromua (3,03g, 9,15mmol). Sau khi làm lạnh dung dịch này xuống 0°C , triphenylphosphin (2,80g, 10,68mmol) được bổ sung từng phần. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn này được huyền phù trong ete (75ml), và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn này được loại bỏ bằng cách lọc và chất lọc được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (1% $\rightarrow$ 4% metanol trong diclorometan; cột 220g). Hợp chất đầu tiên được phân tách từ phương pháp sắc ký là sản phẩm chủ yếu (1,01g) dưới dạng chất dầu không màu, mà được hóa cứng khi để yên (do sự hiện diện của triphenylphosphin oxit). Sản phẩm được tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (0,5% $\rightarrow$ 3% metanol trong CH_2Cl_2 ; cột 120g) để tạo ra 3-(2-bromoetyl)oxazolidin-2-on (785mg, 4,05mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất dầu không màu. ^1H NMR cho thấy sản phẩm này nhiễm triphenylphosphin oxit. Triphenylphosphin oxit hiện diện với tỷ lệ phân tử của sản phẩm là 7:1 so với triphenylphosphin oxit. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 4,46 - 4,35 (m, 2H), 3,82 - 3,67 (m, 4H), 3,58 - 3,52 (m, 2H).

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxooxazolidin-3-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



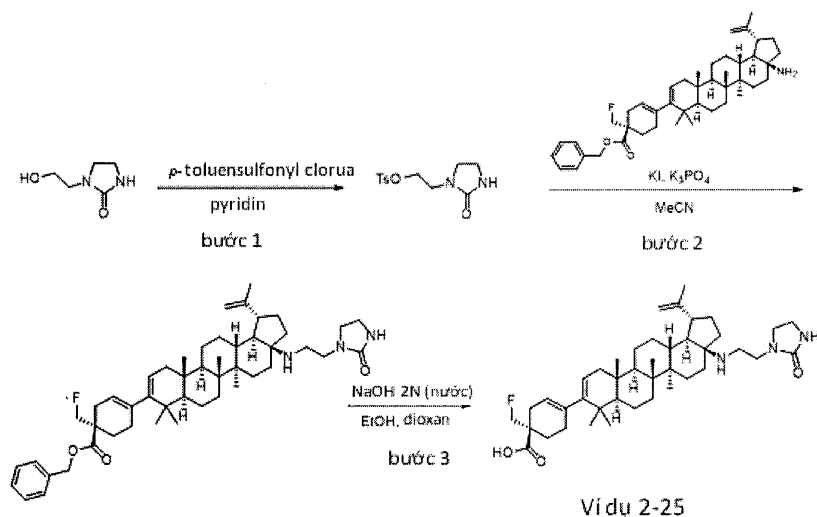
Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (70mg, 0,107mmol), 3-(2-bromoetyl)oxazolidin-2-on (72,5mg, 0,373mmol), kali phosphat tribasic (91mg, 0,427mmol), và kali iodua (62,0mg, 0,373mmol) trong bình áp lực được làm khô trong lò được bổ sung axetonitril (1,0ml). Nắp được bịt kín và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 30% 9:1 axeton:metanol/70% hexan; cột 24g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxooxazolidin-3-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (54,5mg, 0,071mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất bột không màu: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,41 - 7,32 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,33 (dt, J=14,1, 5,5 Hz, 1H), 2,70 (ddd, J=12,0, 7,3, 5,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,19 - 1,10 (m, 27H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS *m/e* 769,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₉H₇₀FN₂O₄ 769,5], *t_R* = 4,65 phút (phương pháp 2-2).

Bước 3. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxooxazolidin-3-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (53mg, 0,069mmol) trong 1,4-dioxan (0,7ml) và EtOH (0,35ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước)

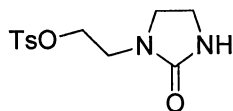
(0,172ml, 0,345mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxooxazolidin-3-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (31,4mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: ^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 3H), 3,84 (q, $J=8,2$ Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,32 - 1,11 (m, 27H), 1,76 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 679,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{FN}_2\text{O}_4$ 679,5], t_R = 4,18 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 18,68 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 19,92 phút.

Ví dụ 2-25

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic

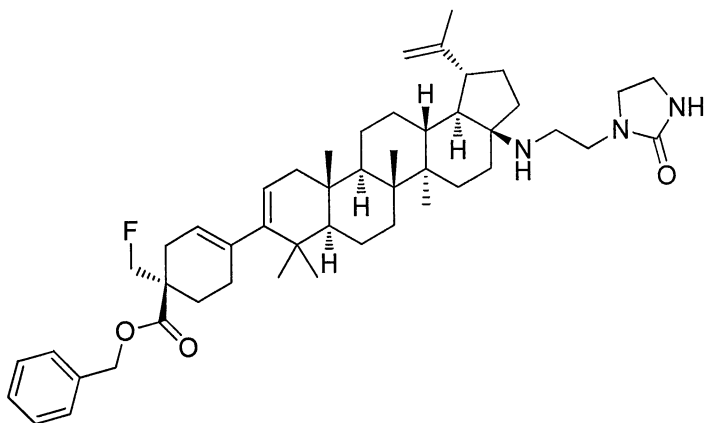


Bước 1. Điều chế 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat



Dung dịch chứa 1-(2-hydroxyetyl)imidazolidin-2-on (500mg, 3,84mmol) trong pyridin (5ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (806mg, 4,23mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ trong khi để hỗn hợp phản ứng này ấm dần đến nhiệt độ trong phòng nhờ phân tán bề nước đá. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa etyl axetat (50ml). Lớp chứa nước được rửa bằng HCl 1N (2 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (25ml), nước muối (25ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (3% → 7% metanol trong diclorometan; cột 120g) để tạo ra 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl 4-methylbenzensulfonat (356mg, 1,252mmol, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,38 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 4,51 (br. s., 1H), 4,17 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 3,47 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,48 (s, 3H); LC/MS *m/e* 285,1 [(M+H)⁺, tính toán cho C₁₂H₁₇N₂O₄S 285,1], *t_R* = 1,58 phút (phương pháp 2-1).

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



(S)-Benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (40mg, 0,061mmol), 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat (69,4mg, 0,244mmol), kali phosphat tribasic (64,7mg, 0,305mmol), và kali iodua (50,6mg, 0,305mmol) được kết hợp trong ống. Axetonitril (1ml) được bổ sung, ống này được bịt kín, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 40% 9:1 axeton:metanol/60% hexan; cột 40g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (31mg, 0,040mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất bột không màu: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,38 - 7,33 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=2,4 Hz, 2H), 5,13 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 4H), 3,24 (dt, J=13,8, 5,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 4H), 2,20 - 0,85 (m, 26H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); LC/MS *m/e* 768,6 [(M+H)⁺, tính toán cho C₄₉H₇₁FN₃O₃ 768,5], *t_R* = 4,61 phút (phương pháp 2-2).

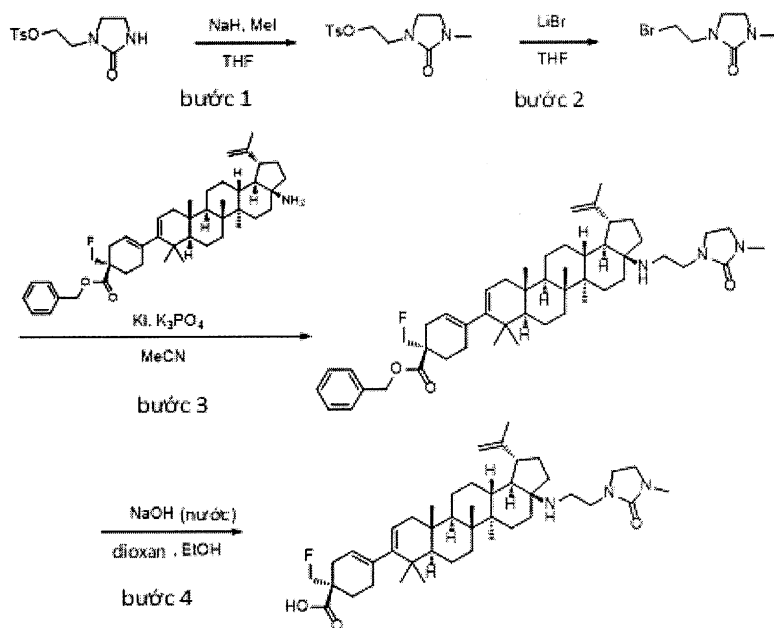
Bước 3. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (31mg, 0,040mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml) và EtOH (0,25ml) được xử lý bằng natri hydroxit (0,101ml, 0,202mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-

pentametyl-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (19,0mg, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình.

^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,24 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 6H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,61 (d, $J=17,5$ Hz, 1H), 2,32 - 1,08 (m, 26H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); LC/MS m/e 678,5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{FN}_3\text{O}_3$ 678,5], $t_R = 4,30$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): $t_R = 18,88$ phút; HPLC (phương pháp 2-2): $t_R = 20,30$ phút.

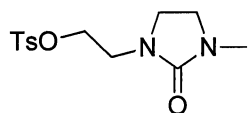
Ví dụ 2-26

Điều chế axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic



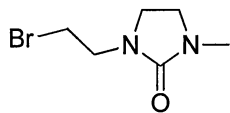
Ví dụ 2-26

Bước 1. Điều chế 2-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat



Dung dịch chứa 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat (135mg, 0,475mmol) trong THF (4ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit (0,522ml, 0,522mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút, iodometan (0,119ml, 1,899mmol) được bổ sung qua ống tiêm. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch NaHCO₃ nước bão hòa (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (1% → 5% metanol trong CH₂Cl₂; cột 40g) để tạo ra 2-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat (91,3mg, 0,306mmol, hiệu suất 65%) as a pale-green oil: ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,37 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 4,15 (t, *J*=5,1 Hz, 2H), 3,45 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LC/MS (ESI) *m/e* 299,2 [(M+H)⁺, tính toán cho C₁₃H₁₉N₂O₄S 299,1], *t_R* = 1,61 phút (phương pháp 2-1).

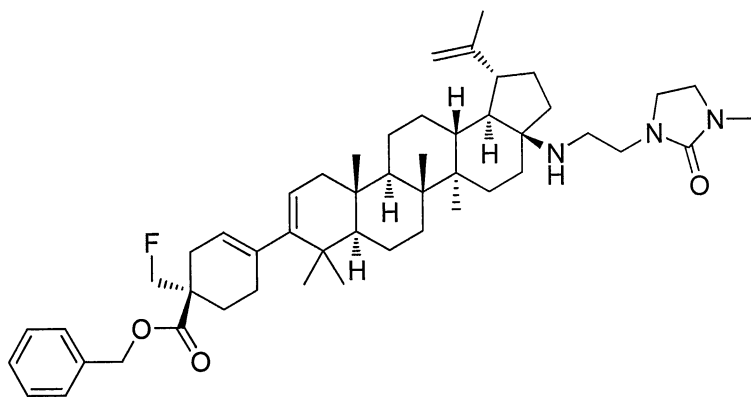
Bước 2. Điều chế 1-(2-bromoetyl)-3-metylimidazolidin-2-on



Dung dịch chứa 2-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat (158mg, 0,530mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung lithi bromua (138mg, 1,589mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước bão hòa NaHCO₃ dung dịch (5ml) và nước (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (2% → 5% metanol trong CH₂Cl₂; cột 40g) để tạo ra 1-(2-bromoetyl)-3-

metylimidazolidin-2-on (92,3mg, 0,446mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất dầu màu vàng: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 207,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ 207,0], t_R = 1,70 phút (phương pháp 2-1).

Bước 3. Điều chế (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat



Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (60mg, 0,091mmol), 1-(2-bromoetyl)-3-metylimidazolidin-2-on (56,8mg, 0,274mmol), kali phosphat tribasic (78mg, 0,366mmol), và kali iodua (45,6mg, 0,274mmol) trong bình áp lực được làm khô trong lò được bổ sung axetonitril (1,0ml). Nắp được bịt kín và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa nước (5ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (5ml), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan $\rightarrow$ 50% 9:1 axeton:metanol/50% hexan; cột 24g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-

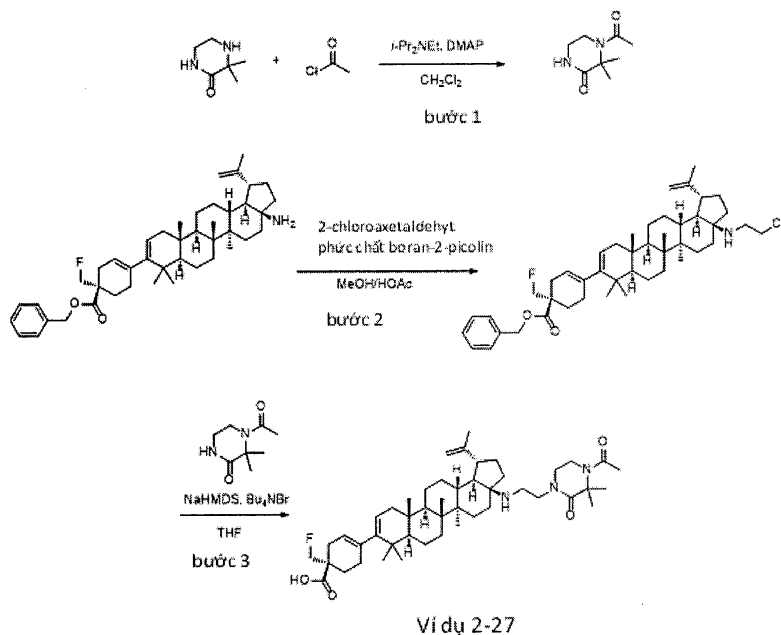
pentametyl-3a-((2-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (47,7mg, 0,061mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất bột màu trắng: ^1H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,40 - 7,33 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, $J=6,2$, 1,6 Hz, 1H), 4,72 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 3,45 - 3,20 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,68 - 2,51 (m, 4H), 2,19 - 0,87 (m 27H), 1,70 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); LC/MS m/e 782,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{50}\text{H}_{73}\text{FN}_3\text{O}_3$ 782,6], $t_R = 4,56$ phút (phương pháp 2-3).

Bước 4. Dung dịch chứa (S)-benzyl 1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylat (46mg, 0,059mmol) trong 1,4-dioxan (0,7ml) và EtOH (0,35ml) được xử lý bằng natri hydroxit (2M dạng nước) (0,147ml, 0,294mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua thiết bị lọc ống tiêm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1) để tạo ra axit (S)-1-(florometyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (35,6mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình:

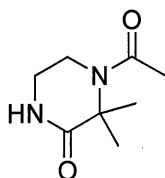
^1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, $J=16,5$ Hz, 1H), 2,31 - 1,12 (m, 27H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 692,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $\text{C}_{43}\text{H}_{67}\text{FN}_3\text{O}_3$ 692,5], $t_R = 4,19$ phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): $t_R = 18,80$ phút; HPLC (phương pháp 2-2): $t_R = 20,44$ phút.

Ví dụ 2-27

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-axetyl-3,3-dimetyl-2-oxopiperazin-1-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic

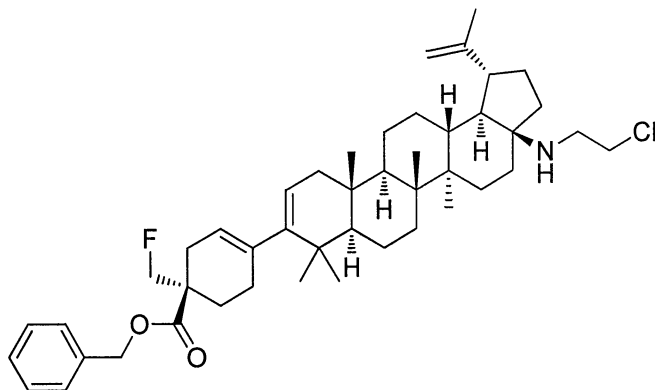


Bước 1. Điều chế 4-axetyl-3,3-dimethylpiperazin-2-on



Dung dịch chứa 3,3-dimethylpiperazin-2-on (50mg, 0,390mmol) trong CH_2Cl_2 (1,2ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,204ml, 1,170mmol) sau đó được bổ sung từ từ thêm axetyl clorua (0,031ml, 0,429mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này sau đó được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (25% 4:1 CH_2Cl_2 :MeOH với 0,2% NH_4OH /75% CH_2Cl_2 → 100% 4:1 CH_2Cl_2 :MeOH với 0,2% NH_4OH ; cột 40g, $\lambda = 220\text{nm}$) để tạo ra 4-axetyl-3,3-dimethylpiperazin-2-on (59,6mg, 0,350mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn không màu: ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,77 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/e 171,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, tính toán cho $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ 171,2], $t_R = 0,43$ phút (phương pháp 2-1).

Bước 2. Điều chế (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-chloroethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat



Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (100mg, 0,152mmol), 2-cloroaxetaldehyt (0,028ml, 0,229mmol), và phức chất boran-2-picolin (24,46mg, 0,229mmol) trong MeOH (1ml) và axit axetic (0,2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu phân tách chứa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (10ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclorometan (4 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp này được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên gel silica (10% 9:1 axeton:metanol/90% hexan → 50% 9:1 axeton:metanol/50% hexan; cột 40g, λ = 220nm) để tạo ra (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-chloroethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (57mg, 0,079mmol, hiệu suất 52%) dưới dạng chất bột không màu: ¹H NMR (500MHz, CLOROFORM-d) δ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,17 - 1,02 (m, 27H), 1,71 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s,

3H); LC/MS m/e 718,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{46}H_{66}ClFNO_2$ 718,5], t_R = 4,82 phút (phương pháp 2-3).

Bước 3. Hỗn hợp bao gồm (S)-benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylat (22mg, 0,031mmol), 4-axetyl-3,3-dimethylpiperazin-2-on (15,64mg, 0,092mmol), và tetrabutylamoni bromua (9,87mg, 0,031mmol) trong THF (0,6ml) ở nhiệt độ 0°C dưới nitơ được bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit (0,092ml, 0,092mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất cặn này được hòa tan trong dioxan/metanol/nước và được trung hòa bằng cách bổ sung thêm HCl 2N (0,10ml). Dung dịch được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp 2-1) để tạo ra axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-axetyl-3,3-dimetyl-2-oxopiperazin-1-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-oxtadexahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(florometyl)xyclohex-3-encarboxylic · TFA (9,6mg, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình: 1H NMR (500MHz, Axit axetic- d_4) δ 5,39 (br. s., 1H), 5,25 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 3H), 3,73 - 3,64 (m, 3H), 3,53 (t, $J=4,1$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,31 - 1,12 (s, 27H), 2,22 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 762,6 $[(M+H)^+]$, tính toán cho $C_{47}H_{73}FN_3O_4$ 762,6], t_R = 4,29 phút (phương pháp 2-2); HPLC (phương pháp 2-1): t_R = 19,04 phút; HPLC (phương pháp 2-2): t_R = 20,23 phút.

Thử nghiệm nuôi cấy tế bào HIV –tế bào MT-2 và tế bào 293T thu được từ chương trình thuốc thử tham chiếu và nghiên cứu AIDS các viện y tế quốc gia (NIH AIDS Research and Reference Reagent Program). Tế bào MT-2 được nhân giống trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung huyết thanh bào thai bò bất hoạt nhiệt 10%, 100 μ g/ml penixilin G và lên đến 100 đơn vị/ml streptomycin. Tế bào 293T được nhân

giống trong môi trường DMEM được bổ sung huyết thanh bào thai bò bất hoạt nhiệt 10% (FBS), 100 đơn vị/ml penixilin G và 100µg/ml streptomycin. Bản sao DNA tiền virus của NL₄₋₃ có được từ chương trình thuốc thử tham chiếu và nghiên cứu AIDS các viện y tế quốc gia (NIH AIDS Research and Reference Reagent Program). Virus NL₄₋₃ tái tổ hợp, trong đó một phần của gen nef từ NL4-3 được thay thế bằng gen Renilla luxiferaza, được sử dụng làm virus tham khảo. Ngoài ra, đuôi Gag P373 được chuyển thành P373S. Tóm lại, các virus tái tổ hợp được điều chế bằng việc chuyển nạp bản sao tiền virus biến đổi của NL₄₋₃. Việc chuyển nạp được thực hiện trong các tế bào 2933T sử dụng LipofectAMIN PLUS từ Invitrogen (Carlsbad, CA), theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Virus này được hiệu giá trong các tế bào MT-2 sử dụng hoạt tính enzym luxiferaza làm chất đánh dấu. Luxiferaza được định lượng sử dụng bộ Dual luxiferaza từ Promega (Madison, WI), với các điều chỉnh theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dung dịch phân giải thụ động đã pha loãng được pha trộn trước với thuốc thử thử nghiệm Luxiferaza đã được tạo huyền phù lại và chất nền Stop & Glo đã được tạo huyền phù lại (tỷ lệ 2:1:1). Năm mươi (50) µl hỗn hợp này được bổ sung vào từng lỗ đã hút khí trong các đĩa thử nghiệm và hoạt tính luxiferaza được đo lường ngay lập tức trên Wallac TriLux (Perkin-Elmer). Các hoạt tính kháng virus của các chất ức chế đối với các virus tái tổ hợp được định lượng bằng cách đo hoạt tính luxiferaza trong các tế bào bị nhiễm trong 4-5 ngày các tái tổ hợp NLRluc trong sự có mặt của chất ức chế được pha loãng tuần tự. Dữ liệu EC₅₀ đối với các hợp chất được trình bày trong bảng 1 dưới đây.

Việc xác định EC₅₀ đối với WT, EC₅₀ đối với A364V, và EC₅₀ đối với các virus 92UG029:

WT là virus HIV loại hoang dã.

HIV-1 NL₄₋₃ biểu hiện gen Renilla luxiferaza được chuyển đổi thành virus gag A364C bằng phương pháp đột biến điểm định hướng. A364V là đột biến điểm định hướng.

HIV-1 92UG029 thu được từ NIH (Số Catalog: 1650). Đây là tiểu loại A Gag và tiểu loại A Env, virus X4 (SI) từ Uganda. Tham khảo: WHO Network for HIV Isolation and Characterization. *AIDS Res Hum Retroviruses* 10:1359, 1994. Vùng Gag/Pr từ 92UG029 được sử dụng để thay thế trong virus HIV-1 NL₄₋₃ biểu hiện gen Renilla luxiferaza.

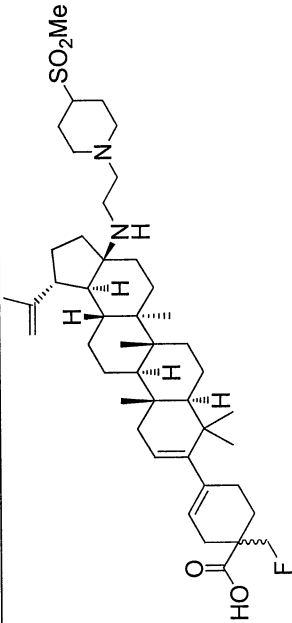
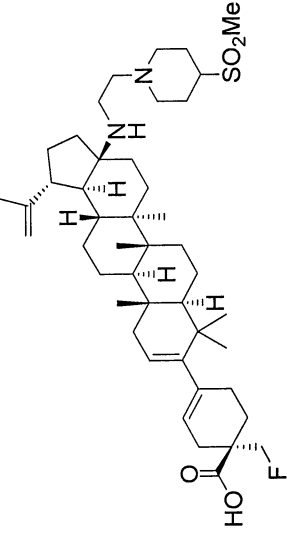
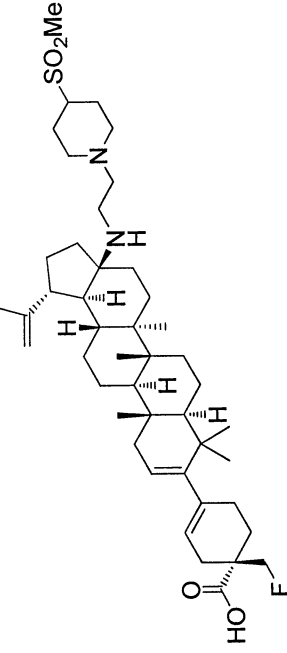
Cả hai virus tái tổ hợp được sử dụng như mô tả ở trên trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào HIV đối với virus NL₄₋₃. Dữ liệu EC₅₀ WT, EC₅₀ A364V và EC₅₀ 92UG029 đối với các hợp chất được trình bày trong bảng 1 và bảng 2.

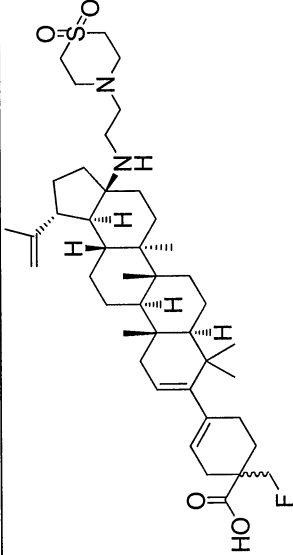
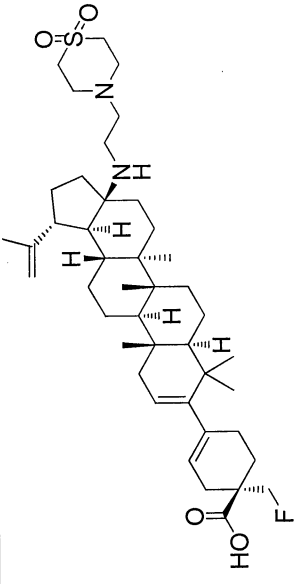
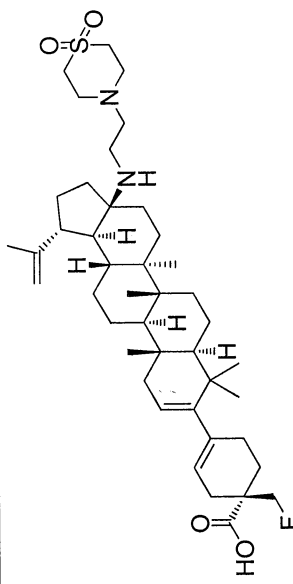
Dữ liệu bảng 2 được tạo ra với lượng đầu vào virus cao hơn gấp 3 lần dữ liệu được tạo ra đối với dữ liệu quét thông thường được tóm tắt trong bảng 1.

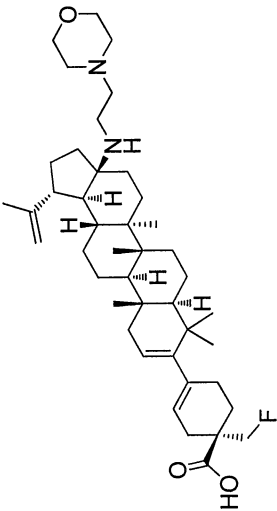
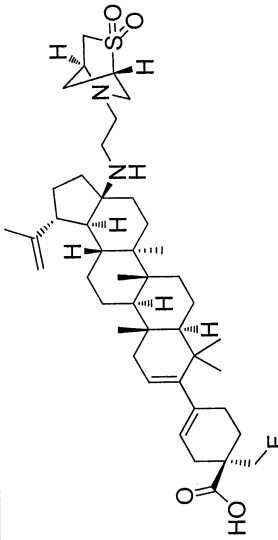
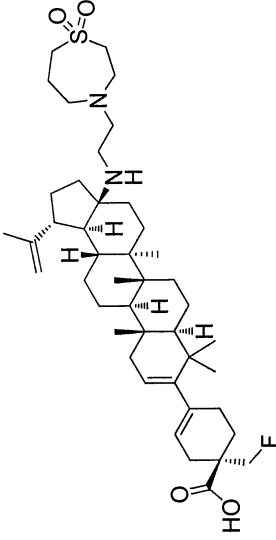
Dữ liệu sinh học chính đối với EC₅₀.

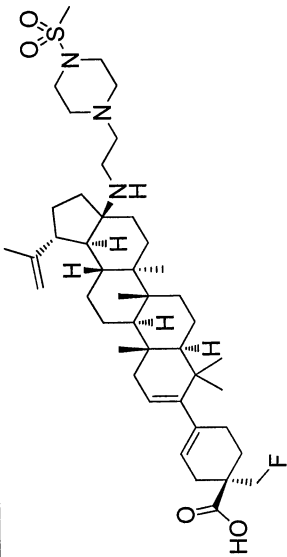
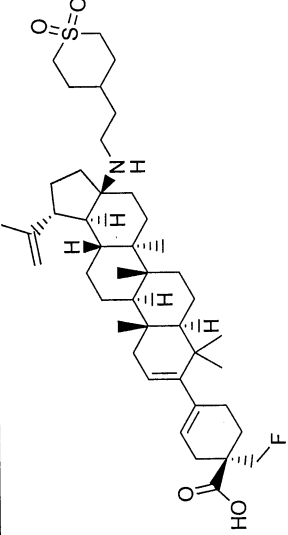
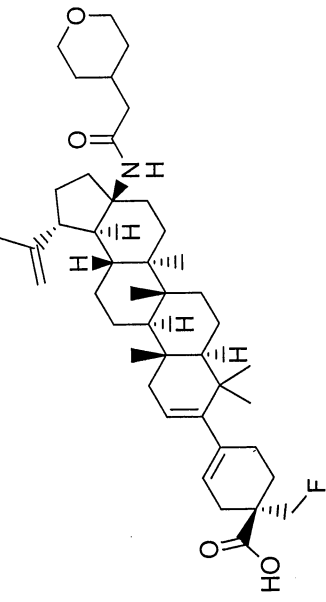
Các hợp chất có EC ₅₀ >0,05µm	Các hợp chất có EC ₅₀ <0,0,5µm
Nhóm “B”	Nhóm “A”

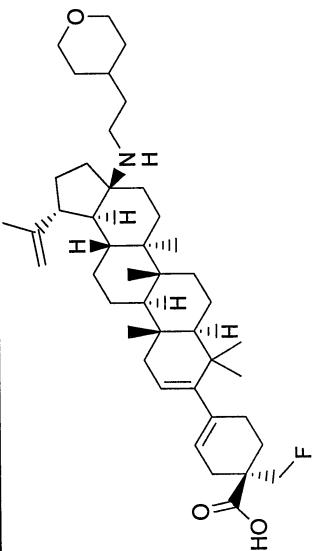
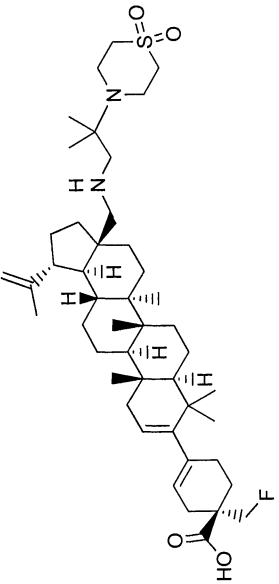
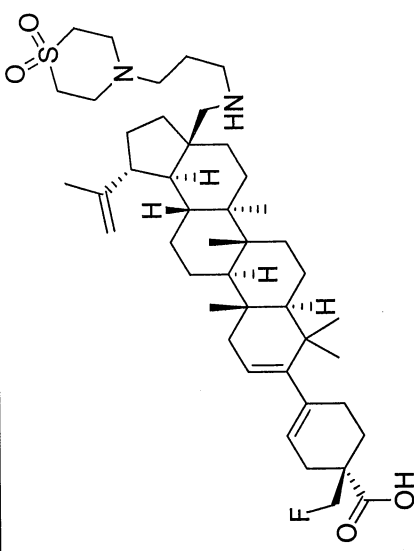
Bảng 1

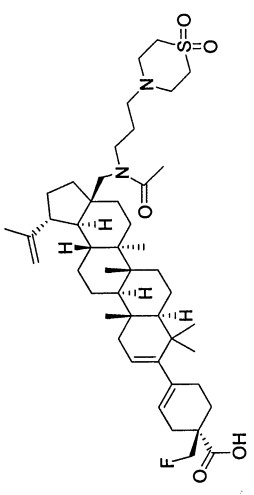
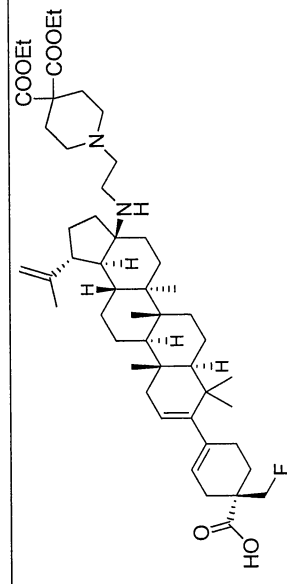
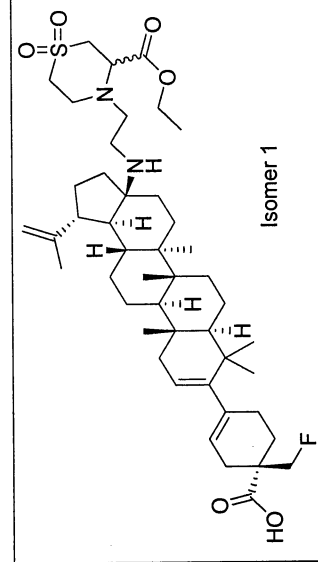
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, μ M)	A364V (EC50, μ M)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, μ M)
1		0,00175	0,123	0,00293
1a		0,00225	0,109	0,00532
1b		0,00193	0,176	0,00348

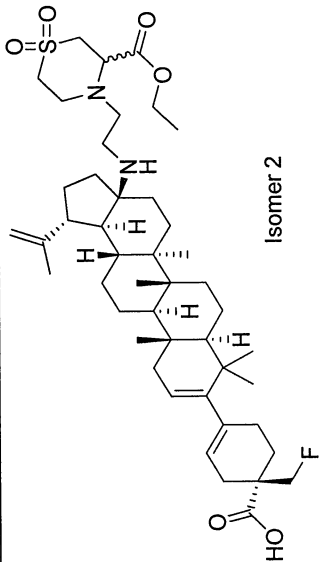
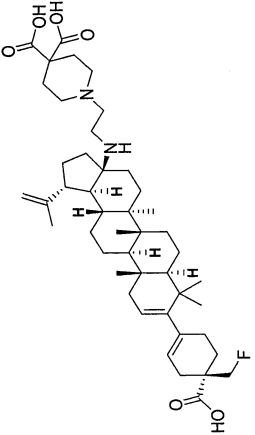
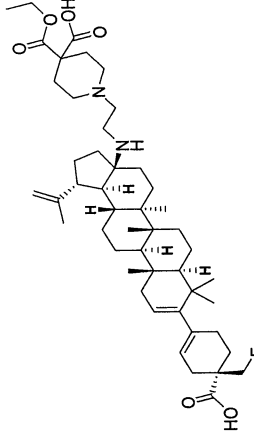
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, μ M)	A364V (EC50, μ M)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, μ M)
2		0,00129	0,0847	0,00461
2a		0,00198	0,160	0,00706
2b		0,00148	0,201	0,00618

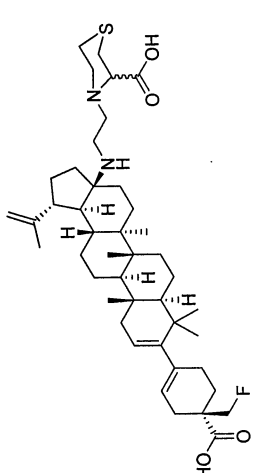
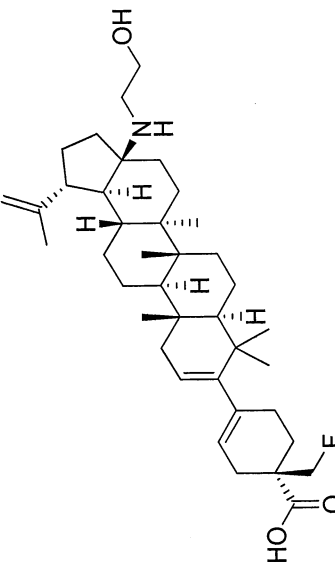
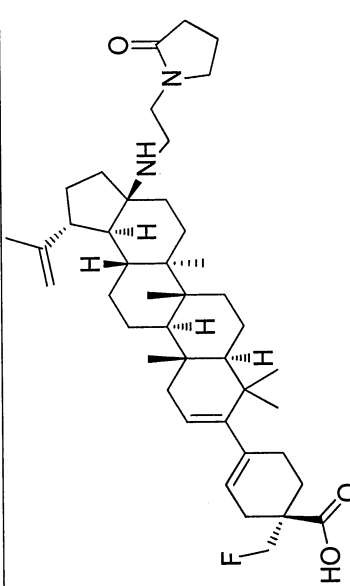
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
3		0,00453	0,679	
4		0,00141	0,0392	
5		0,00160	0,0299	

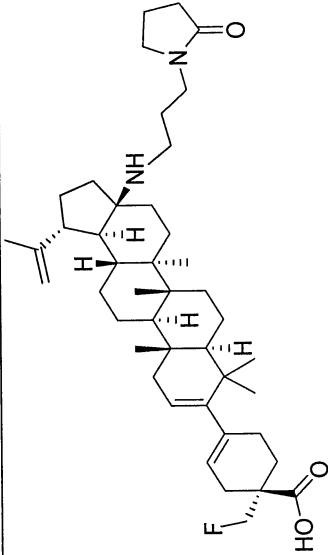
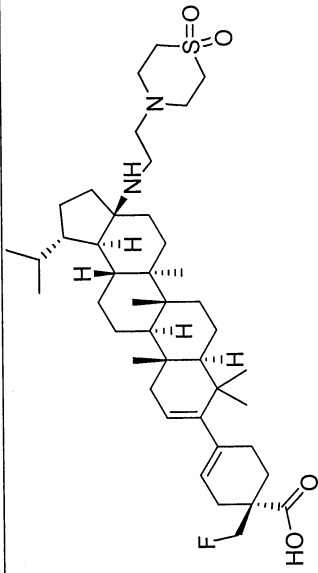
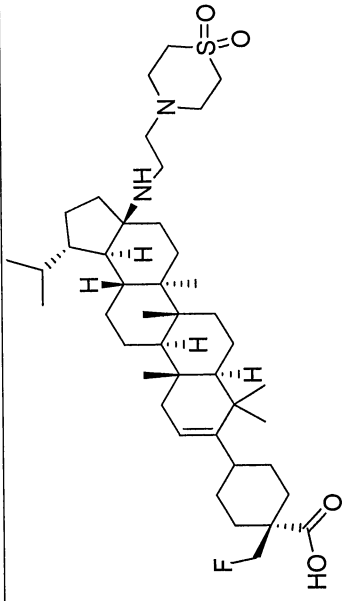
Vị dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
6		0,00195	0,0764	
7		A	B	
8		B	B	

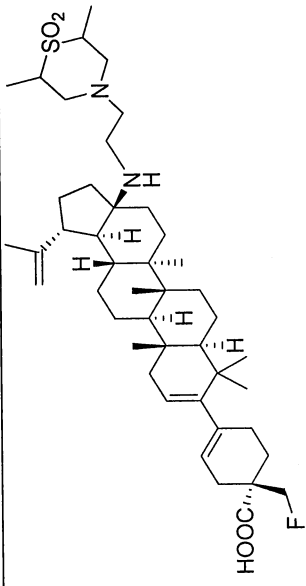
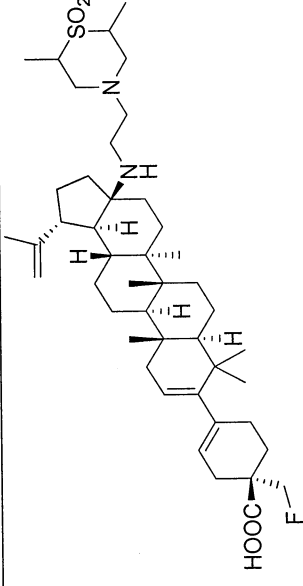
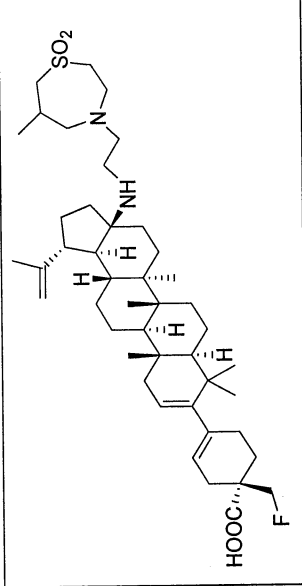
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, μ M)	A364V (EC50, μ M)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, μ M)
9		A	B	
10		A	A	
11		A	A	

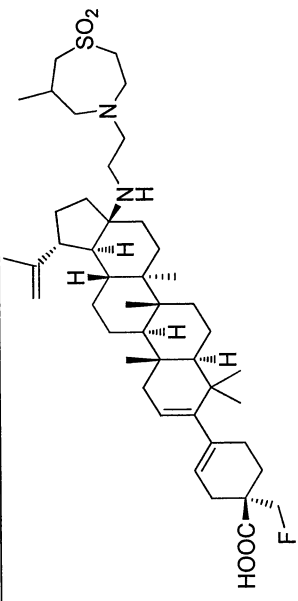
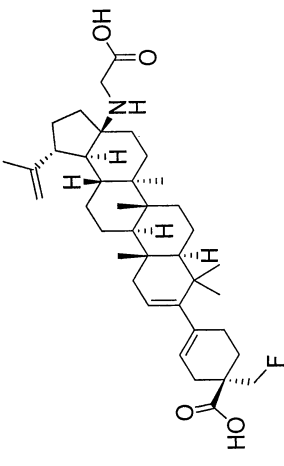
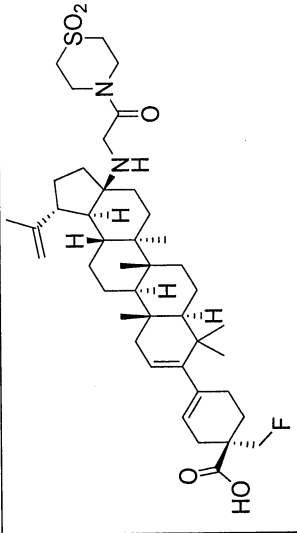
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, μ M)	A364V (EC50, μ M)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, μ M)
12		A	B	
13		0,0188	0,196	
14		A	A	

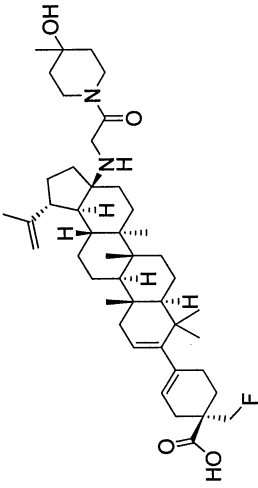
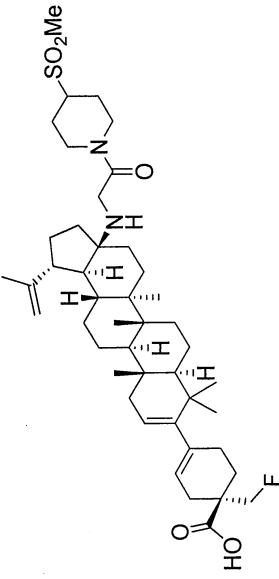
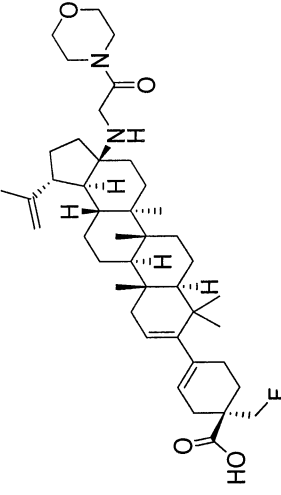
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
15	 Isomer 2	A	A	
16		0,430	3,00	
17		0,0194	3,00	

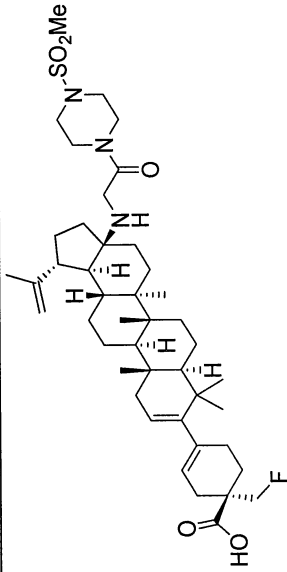
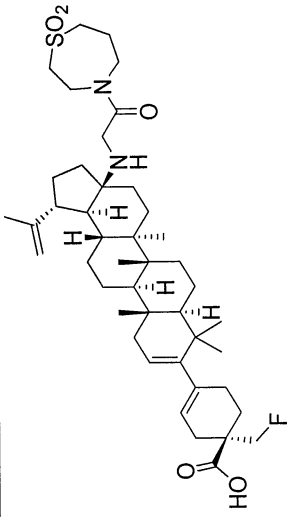
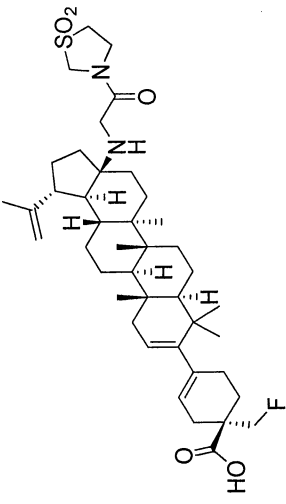
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
18		0,0243	3,00	
19		A	B	
20		0,00253	0,129	

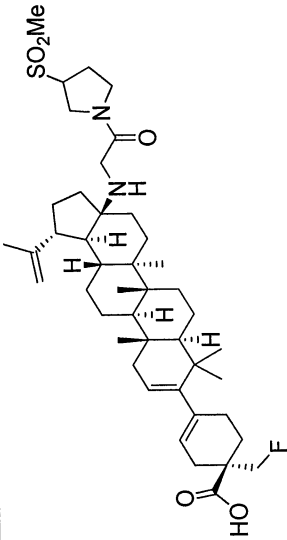
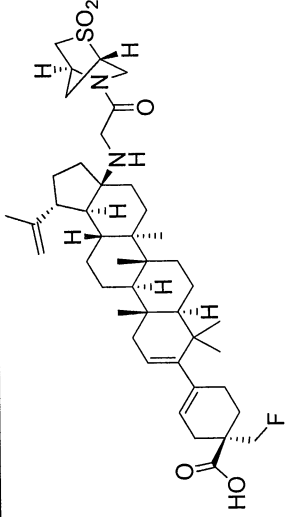
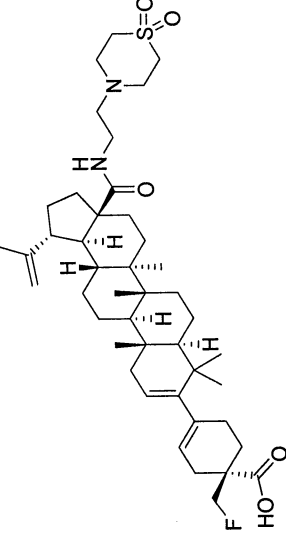
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
21		A	B	
22		0,00134	0,0513	
23		A	B	

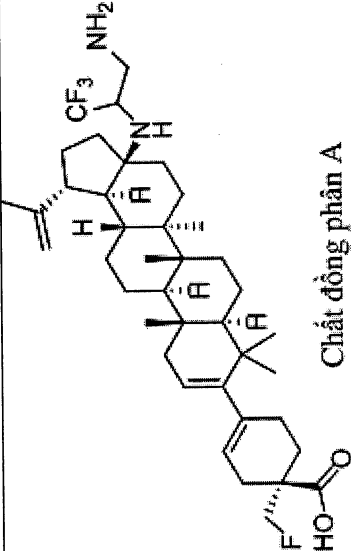
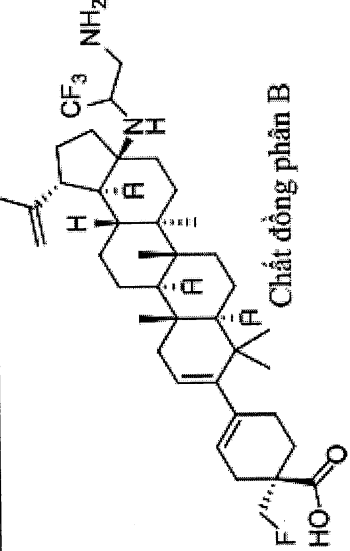
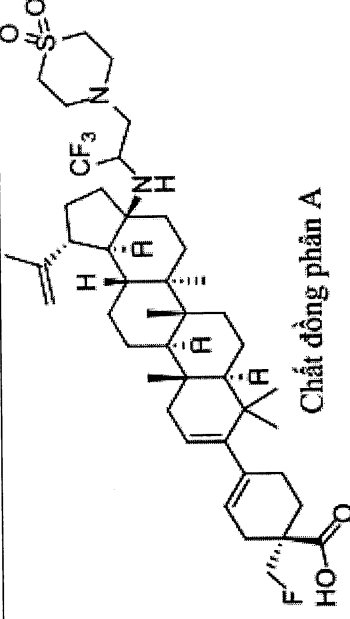
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
24		A	B	
25		A	B	
26		A	B	

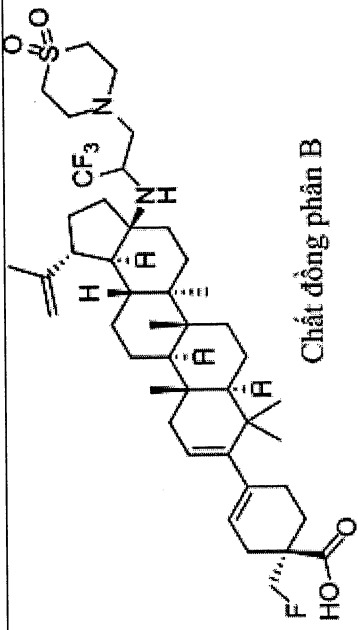
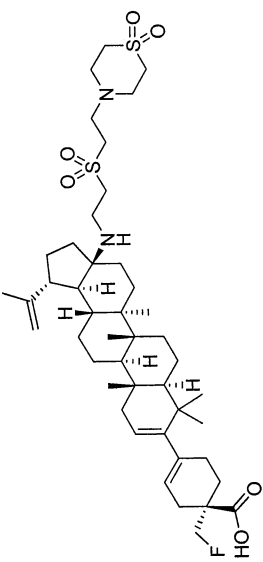
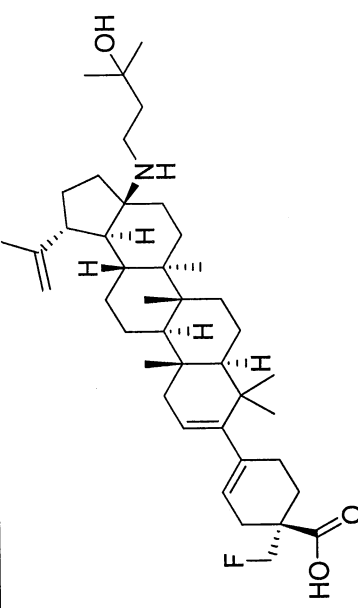
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
27		A	B	
28		B	B	
29		A	B	

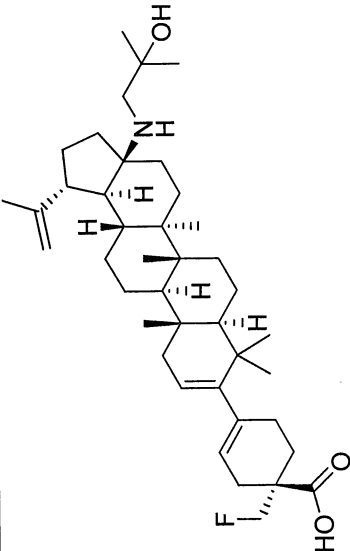
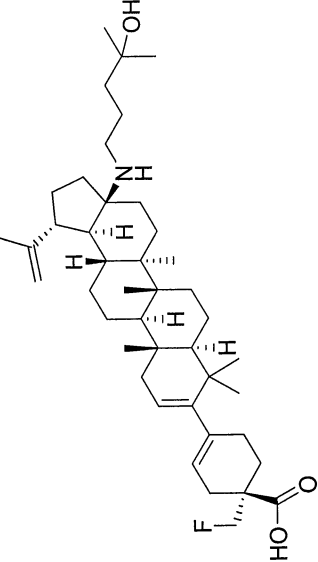
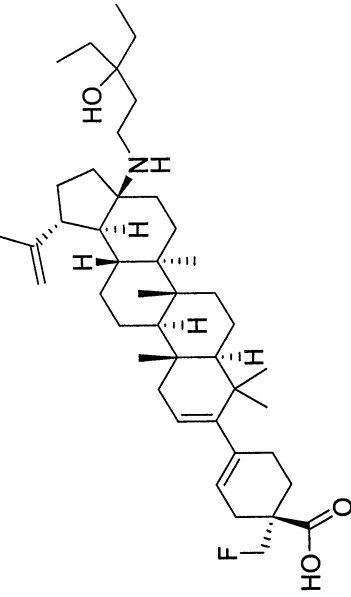
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
30		0,00298	0,551	
31		A	B	
32		A	B	

Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
33		A	B	
34		A	A	
35		0,00157	0,157	

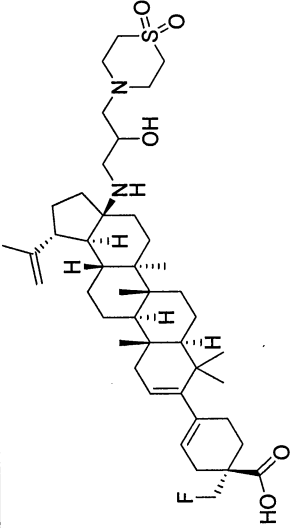
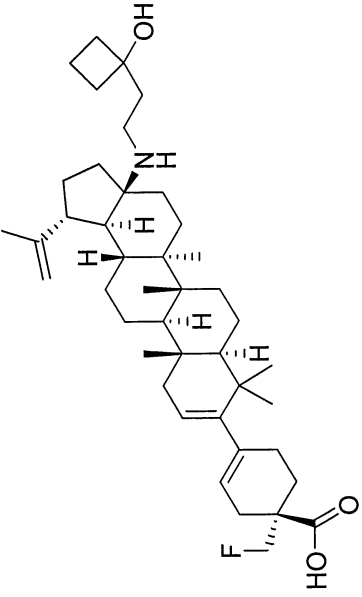
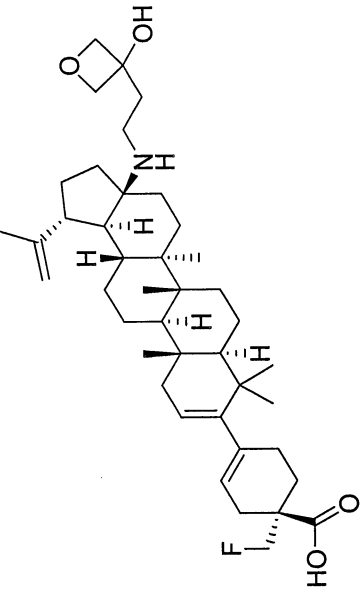
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
36		A	B	
37		A	B	
38		A	A	

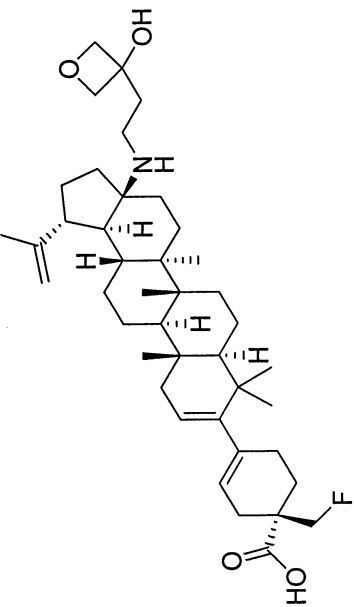
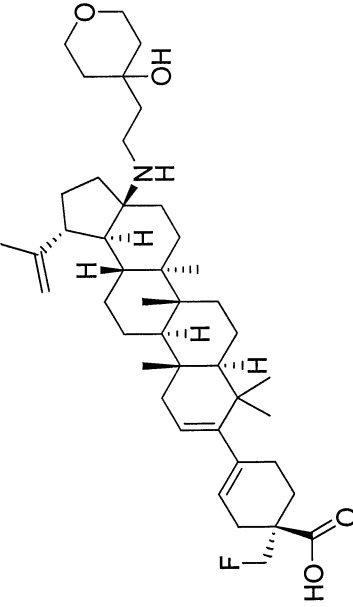
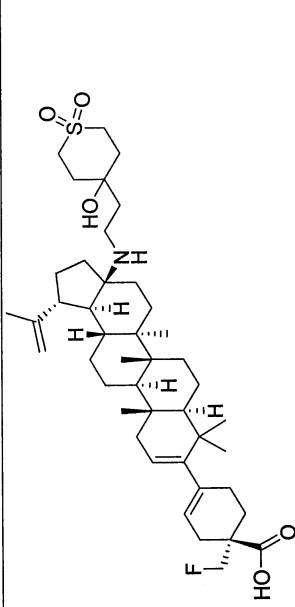
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, μ M)	A364V (EC50, μ M)	92UG029 Nhánh A (EC50, μ M)
39	 Chất đồng phân A	0,0473	2,03	
40	 Chất đồng phân B	0,0687	3,00	
41	 Chất đồng phân A	B	B	

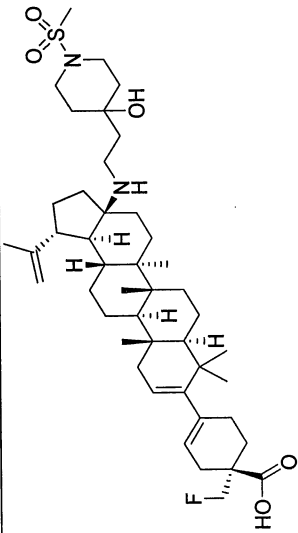
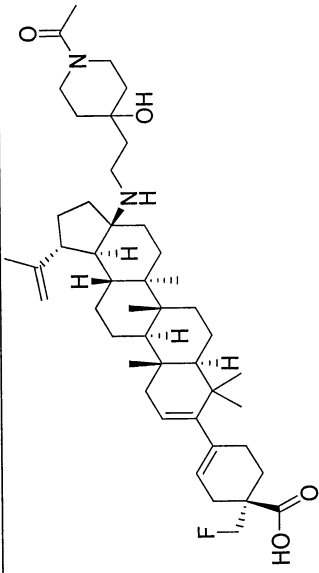
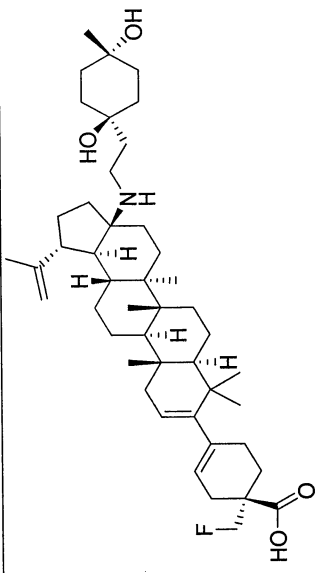
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
42	 Chất đồng phân B	B	B	
43		0,00335	0,585	
2-1		A	B	

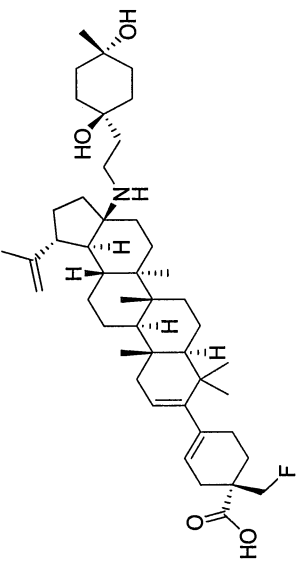
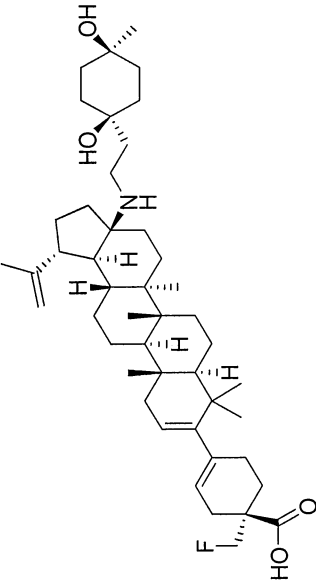
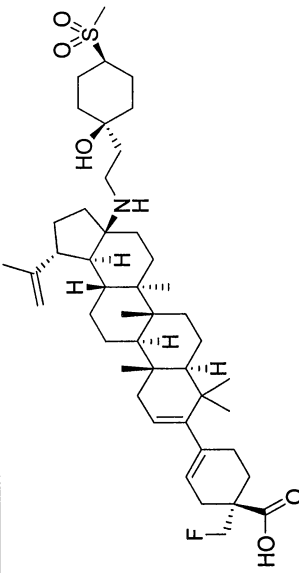
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, μ M)	A364V (EC50, μ M)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, μ M)
2-2		A	B	
2-3		A	B	
2-4		A	B	

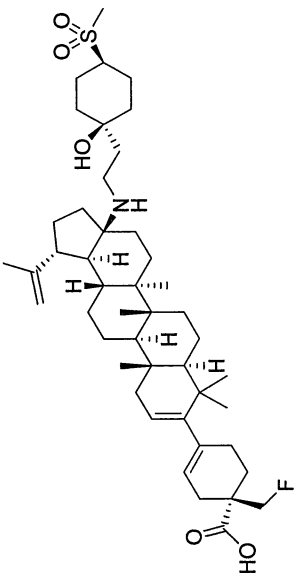
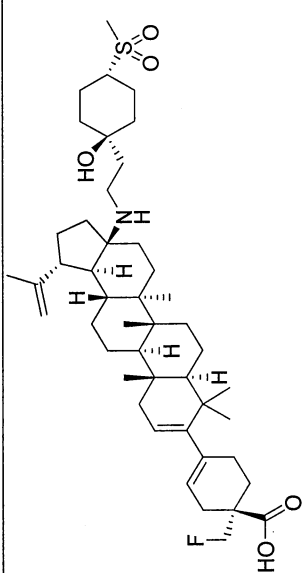
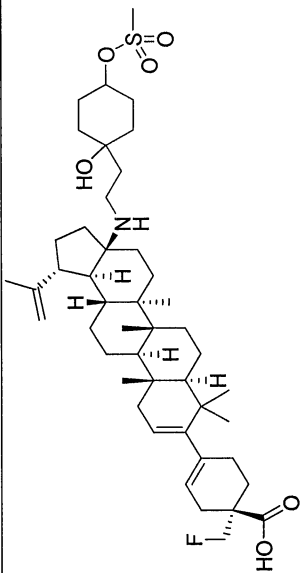
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
2-5		A	B	
2-6		0,0110	3,00	
2-7		0,116	3,00	

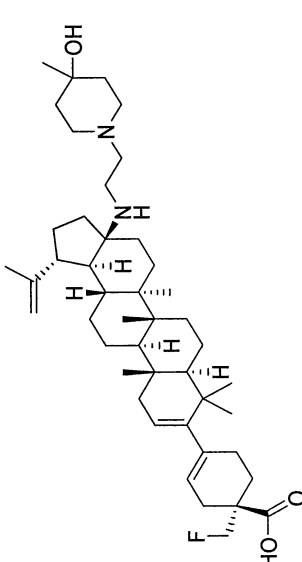
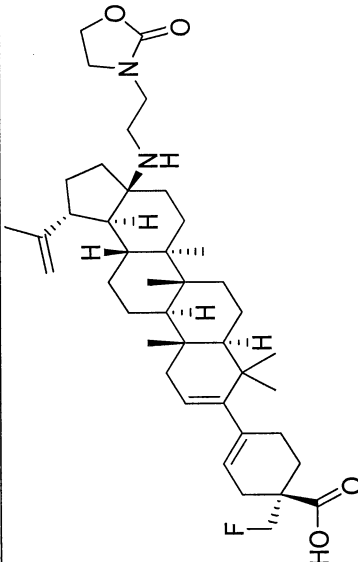
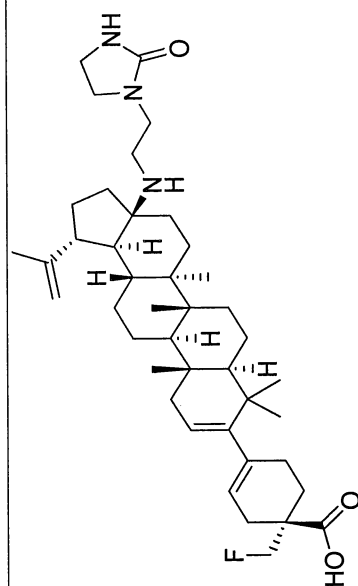
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
2-8		0,00233	1,91	
2-9		A	B	
2-10		A	B	

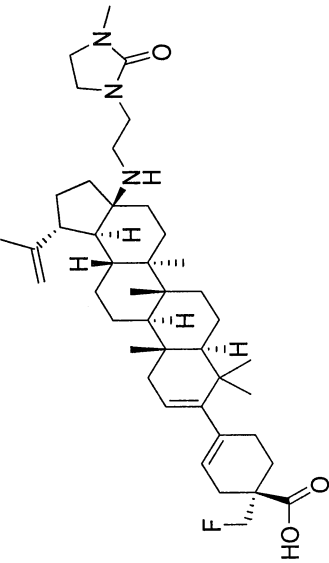
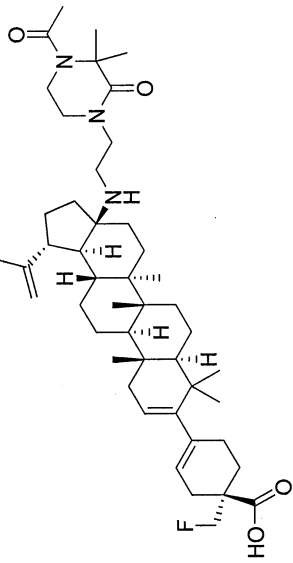
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
2-11		A	B	0,0153
2-12		0,00201	0,348	
2-13		A	B	

Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
2-14		0,00256	0,0431	
2-15		0,00173	0,151	
2-16		0,00210	0,0571	

Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
2-17		A	A	0,00937
2-18		0,00165	0,854	
2-19		0,00135	0,0222	

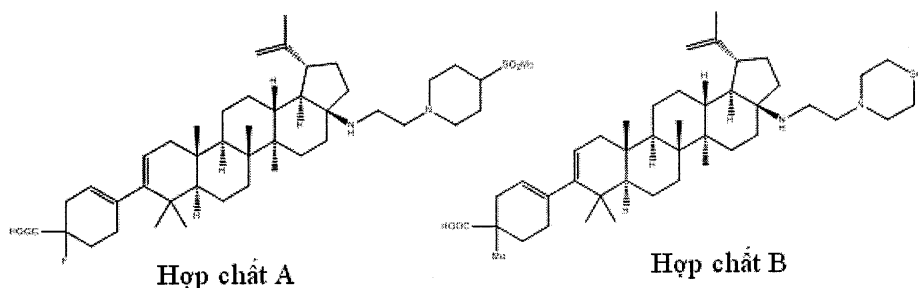
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A (EC50, uM)
2-20		A	B	A
2-21		A	B	
2-22		0,00315	0,107	

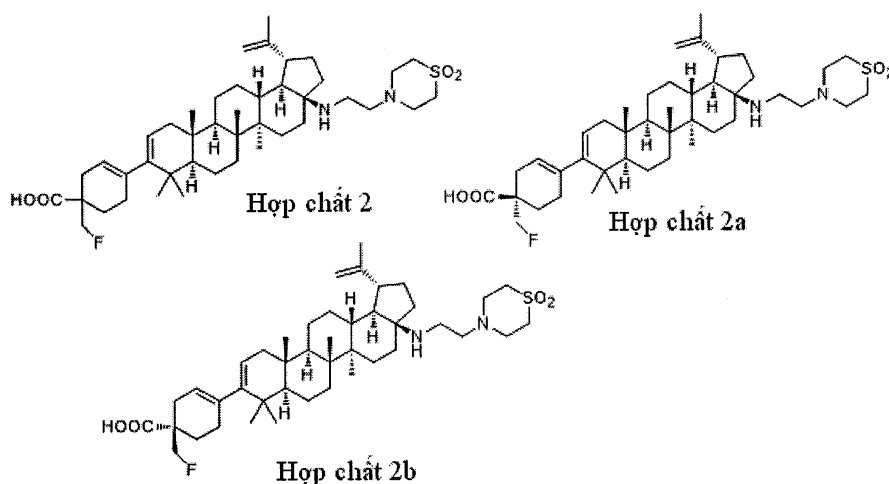
Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
2-23		0,00121	0,0597	
2-24		0,00530	0,932	
2-25		A	B	

Ví dụ số	Cấu trúc	WT (EC50, uM)	A364V (EC50, uM)	92UG029 Nhánh A T332S/V362I/V370A (EC50, uM)
2-26		A	B	
2-27		0,00577	0,0201	

Dữ liệu so sánh

Ở khía cạnh này, hợp chất so sánh A và B (mà được nêu và được mô tả trong tài liệu US 20130210787 – WO 2013/123019), cũng như hợp chất 2 là một phần của sáng chế này, được điều chế thành hỗn hợp bao gồm chất đồng phân không đối quang 1-(*R*) và 1-(*S*) và được đánh giá hiệu quả với virus kháng WT, A364V, và virus nhánh A 92UG029. Hợp chất A thể hiện hiệu quả tốt với WT, nhưng ít hơn khoảng 7 lần và hơn 100 lần hiệu quả hợp chất 2 với lần lượt A364V và 92UC029. Hợp chất B có hiệu quả có thể so sánh với WT khi so sánh với hợp chất 2. Tuy nhiên, hợp chất B ít hiệu quả hơn 6 lần hợp chất 2 với hai virus khác (A364V và 92UC029). Các hợp chất được chọn cũng được đánh giá đặc tính dược động học ở chuột (được thể hiện ở đây). Các kết quả được nêu trong bảng 2 dưới đây. Hợp chất 2 có đặc tính kết hợp tốt hơn (EC_{50} WT + EC_{50} A364V + EC_{50} 92UC029) khi so sánh với hợp chất A và B. Do đó, đồng phân không đối quang đơn hợp chất 2a và 2b được phân tách và/hoặc được tổng hợp riêng lẻ để đánh giá thêm. Hiệu quả/PK đồng phân không đối quang riêng lẻ (hợp chất 2a và 2b) cũng có thể so sánh với những gì được quan sát với hỗn hợp này của đồng phân không đối quang (hợp chất 2). Do đó, 2a và 2b cũng là hợp chất hữu hiệu. Vì phát triển sự kháng virus kháng lại thuốc kháng virus bất kỳ có thể là vấn đề quan trọng trong điều trị nhiễm HIV-1, hợp chất này với đặc tính hiệu quả tốt nhất so với cả dạng hoang dã và dạng biến thể của virus HIV-1 thường là lựa chọn rất tốt để phát triển thuốc.





Bảng 2

Hợp chất	EC ₅₀ WT (μ M)	EC ₅₀ A364V (μ M)	EC ₅₀ 92UG029 (μ M)	Chuột AUC (nM*h)
A	0,004	1,5	0,61	(không thử nghiệm)
B	0,002	1,3	0,03	6,457
2	0,002	0,21	0,005	7,933
2a	0,002	0,78	0,02	7,032
2b	0,003	0,17	0,001	7,394

Nghiên cứu được động học ở chuột:

Với nghiên cứu được động học PO của hợp chất ở chuột, từng hợp chất được hòa tan trong PEG-400/etanol (90/10) làm dung dịch.

Chuột. Chuột đực Sprague-Dawley (300–350g, Hilltop Lab Animals, Inc., Scottsdale, PA) với ống thông dò được cấy vào tĩnh mạch cổ được sử dụng. Các con chuột này được cho nhịn ăn qua đêm trong nghiên cứu được động học PO. Các mẫu máu 0,3ml được thu gom từ tĩnh mạch cổ trong ống nhỏ chứa EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), và được ly tâm để tách huyết tương.

Trong nghiên cứu PO của hợp chất được thử nghiệm, chuột (n=3) được nhận liều uống 5mg/kg hợp chất chỉ thị. Các mẫu máu tuần tự được thu gom trước khi sử dụng liều và sau khi sử dụng liều 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480, và 1440 phút.

Định lượng hợp chất trong huyết tương. Phân phân ước mẫu huyết tương từ chuột, nghiên cứu được chuẩn bị để phân tích bằng cách làm kết tủa protein huyết tương với hai lượng axetonitril chứa chất nội chuẩn của hợp chất tương tự. Dung dịch

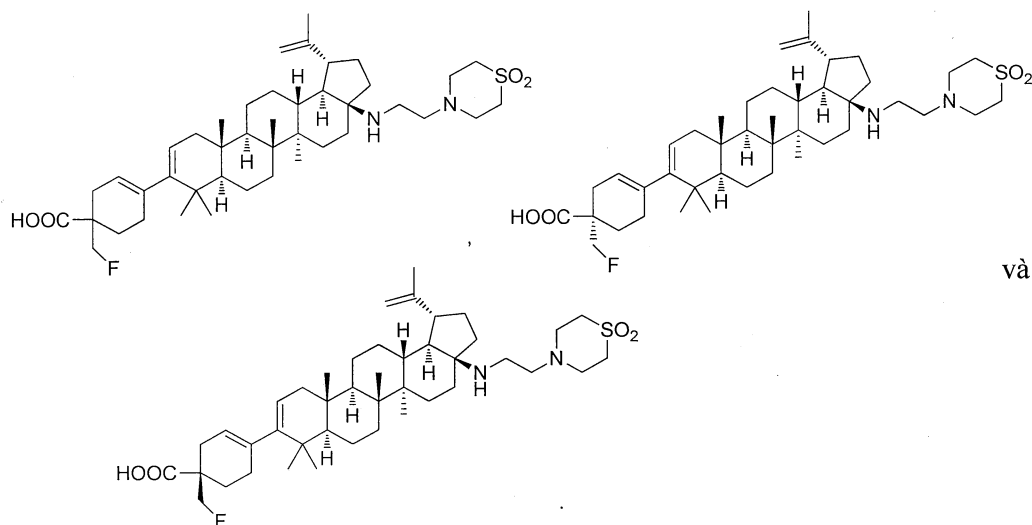
còn lại sau phản ứng kết tủa thu được được phân tách từ protein kết tủa bằng cách quay ly tâm trong 10 phút và chuyển vào lọ mẫu tự động. Mẫu hoặc là được điều chế bằng tay, hoặc bằng thiết bị xử lý chất lỏng tự động Tomtec. Phần phân ước 5 μ l được tiêm để phân tích.

Hệ thống HPLC gồm 2 bơm Shimadzu LC10AD (Columbia, MD), thiết bị lấy mẫu tự động Shimadzu SIL-HTC (Columbia, MD), và buồng Hewlett Packard Series 1100 cột (Palo Alto, CA). Cột này là YMC Pro C18 (2,0 x 50mm, hạt 3 μ m, Waters Co., Milford, MA), được duy trì ở nhiệt độ 60°C và tốc độ dòng 0,3ml/phút. Pha động gồm 10mM amoni format và 0,1 % axit formic trong nước (A) và 100% 10mM amoni format và 0,1% axit formic trong metanol (B). Thành phần pha động ban đầu là 95% A. Sau tiêm mẫu, pha động chuyển thành 15% A/85% B trong 2 phút và được giữ ở thành phần này thêm 1 phút. Pha động sau đó được trở lại điều kiện ban đầu và cột tái cân bằng trong 1 phút. Tổng thời gian phân tích là 4 phút.

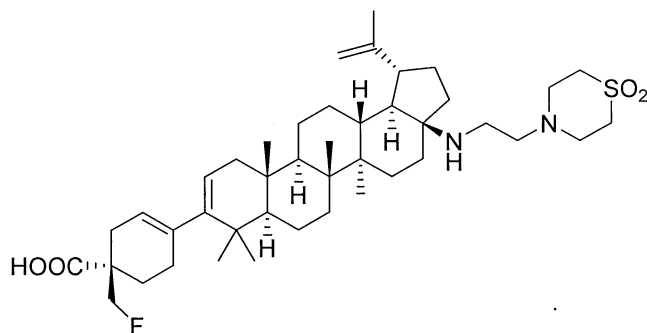
HPLC được phân cách với Micromass Quattro LC. Nitơ tinh khiết siêu cao được sử dụng làm khí phun và khí khử dung môi ở tốc độ dòng 100l/giờ để phun và 1100l/giờ để khử dung môi. Nhiệt độ khử dung môi là 300°C và nhiệt độ nguồn là 150°C. Thu thập dữ liệu sử dụng theo dõi phản ứng chọn lọc (SRM). Các ion đại diện loại (M+H)⁺ đối với hợp chất và chất nội chuẩn được chọn trong MS1 và được phân tách và chạm bằng argon ở áp suất 2×10^{-3} torr để tạo thành ion sản phẩm cụ thể mà sau đó được theo dõi bằng MS2.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất, bao gồm muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



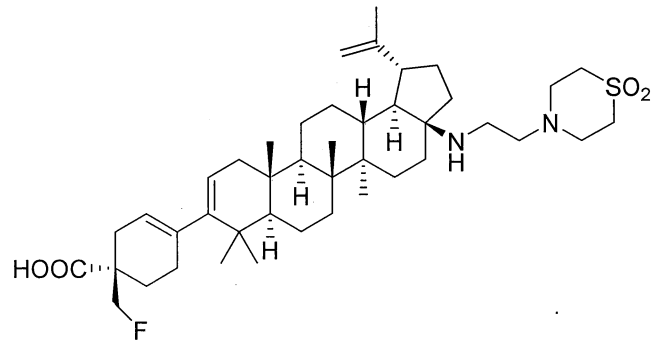
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



3. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 và một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng được dụng.

4. Dược phẩm chứa hợp chất:

26667



cùng với một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng được dụng.