



(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)



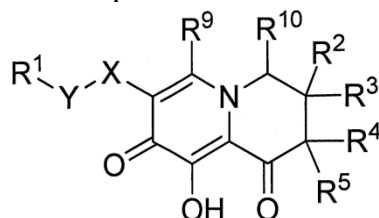
1-0031635

(51)⁷ A61K 31/44; C07D 455/02; A01N 43/90 (13) B

- (21) 1-2016-01458 (22) 26/09/2014
(86) PCT/US2014/057572 26/09/2014 (87) WO 2015/048363 02/04/2015
(30) 61/883,463 27/09/2013 US
(45) 25/04/2022 409 (43) 25/08/2016 341A
(73) Merck Sharp & Dohme Corp. (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America
(72) YU, Tao (US); ZHANG, Yonglian (US); WADDELL, Sherman Tim (US);
STAMFORD, Andrew (US); WAI, John, S. (CN); COLEMAN, Paul, J. (US);
SANDERS, John, M. (US); FERGUSON, Ronald (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT QUINOLIZIN ĐƯỢC THỂ HỮU DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ
INTEGRAZA CỦA HIV VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất quinolizin được thể có công thức (I):



(I)

và muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, trong đó X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ và R¹⁰ được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể, và dẫn xuất quinolizin được thể để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở đối tượng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất quinolizin được thể, dược phẩm chứa ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể, và phương pháp sử dụng dẫn xuất quinolizin được thể để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở đối tượng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một retrovirut được gọi là virut gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV), đặc biệt là các chủng đã biết là virut HIV typ 1 (HIV-1) và virut HIV typ 2 (HIV-2), là tác nhân gây bệnh phức hợp bao gồm sự phá hủy tăng dần hệ miễn dịch (hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải - acquired immune deficiency syndrome; AIDS) và sự thoái hóa hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Đặc điểm chung của quá trình sao chép retrovirut là cài xen +ADN tiền virut (mạch dương) thông qua enzyme integraza được mã hóa bằng virut vào bộ gen tế bào chủ, một bước cần thiết trong việc sao chép HIV ở tế bào lympho T và tế bào đơn nhân của người. Việc kết hợp này được cho là được điều chỉnh qua integraza theo ba bước: lắp ráp phức nucleoprotein bền vào trình tự ADN virut; phân cắt hai nucleotit khỏi đầu tận cùng 3' của ADN tiền virut mạch thẳng; liên kết cộng hóa trị của đầu tận cùng OH 3' đã cắt của ADN tiền virut ở vị trí cắt xen kẽ được tạo ra ở vị trí đích của vật chủ. Bước thứ tư của quy trình, tổng hợp sửa chữa khoảng trống thu được, có thể được thực hiện bởi enzym tế bào.

Việc đọc trình tự nucleotit của HIV cho thấy sự có mặt của gen pol trong khung đọc mở [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277(1985)]. Sự tương đồng về trình tự axit amin cung cấp bằng chứng cho thấy trình tự pol mã hóa transcriptaza ngược, integraza và HIV proteaza [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. Cả ba enzym đều được chỉ ra là cần thiết cho quá trình sao chép của HIV.

Các tài liệu tham khảo sau có thể dùng làm tài liệu tình trạng kỹ thuật:

WO 11/045330 và WO 11/121105 bộc lộ các hợp chất vòng lớn có hoạt tính ức chế HIV integraza.

Kinzel et al., *Tet. Letters* 2007, 48(37): các trang 6552-6555 bộc lộ quy trình tổng hợp tetrahydropyridopyrimidon làm khung cho các chất ức chế HIV-1 integraza.

Ferrara et al., *Tet. Letters* 2007, 48(37), các trang 8379-8382 bộc lộ quy trình tổng hợp dẫn xuất hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-2-carboxamit hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

Muraglia et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51: 861-874 bộc lộ quy trình thiết kế và tổng hợp pyrimidinon hai vòng làm chất ức chế HIV-1 integraza có hoạt lực và sinh khả dụng dùng qua đường miệng.

US2004/229909 bộc lộ một số hợp chất nhất định có hoạt tính ức chế integraza.

US 7232819 và US 2007/0083045 bộc lộ một số hợp chất 5,6-dihydroxypyrimidin-4-carboxamit nhất định làm chất ức chế HIV integraza.

US 7169780, US 7217713, và US 2007/0123524 bộc lộ một số hợp chất 5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-carboxamit được thể ở vị trí N làm chất ức chế HIV integraza.

US 7279487 bộc lộ một số hợp chất hydroxynaphthyridinon carboxamit nhất định hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

US 7135467 và US 7037908 bộc lộ một số hợp chất pyrimidin carboxamit nhất định hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

US 7211572 bộc lộ một số hợp chất vòng ngưng tụ nitơ nhất định là chất ức chế HIV integraza.

US 7414045 bộc lộ một số hợp chất tetrahydro-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin carboxamit, hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin carboxamit, và các hợp chất có liên quan hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

US 8129385 bộc lộ một số hợp chất hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-9-carboxamit, và các hợp chất có liên quan hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

WO 2006/103399 bộc lộ một số hợp chất tetrahydro-4H-pyrimidooxazepin carboxamit, tetrahydropyrazinopyrimidin carboxamit,

hexahydropyrimidodiazepin carboxamit, và các hợp chất có liên quan hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

US 2007/0142635 bộc lộ quy trình điều chế hợp chất hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-2-carboxylat và các hợp chất có liên quan.

US 2007/0149556 bộc lộ một số dẫn xuất hydroxypyrimidinon nhất định có hoạt tính ức chế HIV integraza.

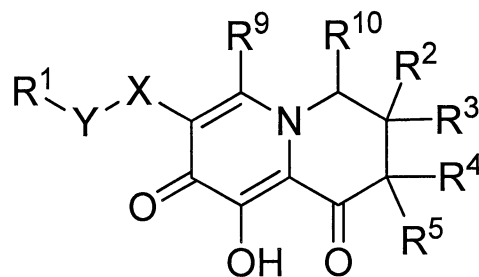
Các hợp chất pyrimidinon khác nhau hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza cũng được mô tả trong US 7115601, US 7157447, US 7173022, US 7176196, US 7192948, US 7273859, và US 7419969.

US 2007/0111984 mô tả một loạt hợp chất pyrimidinon hai vòng hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

Các tài liệu US 2006/0276466, US 2007/0049606, US 2007/0111985, US 2007/0112190, US 2007/0281917, US 2008/0004265 đều mô tả một loạt hợp chất pyrimidinon hai vòng hữu dụng làm chất ức chế HIV integraza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

X được chọn từ liên kết đơn, heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh và -N(R⁶)C(O)-;

Y là liên kết đơn hoặc C₁-C₃ alkylen;

R¹ được chọn từ C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh và heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₆-C₁₀ aryl, nhóm

heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh và nhóm heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh có thể tùy ý được thế bằng đến ba nhóm R^8 ;

R^2 là H, C_1 - C_6 alkyl, $-N(R^{11})_2$, hoặc $-OR^7$ hoặc R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tham gia liên kết để tạo thành nhóm xycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có 5 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl hai vòng có 8 đến 11 cạnh, trong đó nhóm xycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có 5 đến 8 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có 8 đến 11 cạnh có thể tùy ý được thế bằng đến ba nhóm R^8 , có thể giống hoặc khác nhau;

R^3 là H, C_1 - C_6 alkyl, $-N(R^{11})_2$ hoặc $-OR^7$;

R^4 được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-N(R^{11})_2$ và $-OR^7$, sao cho nếu R^2 và/hoặc R^3 là $-N(R^{11})_2$, thì R^4 không phải là H;

R^5 được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-N(R^{11})_2$ hoặc $-OR^7$, sao cho nếu R^2 và/hoặc R^3 là $-N(R^{11})_2$, thì R^5 không phải là H;

với mỗi lần xuất hiện, R^6 độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl;

với mỗi lần xuất hiện, R^7 độc lập được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ và C_3 - C_7 xycloalkyl;

với mỗi lần xuất hiện, R^8 độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, halo, $-OR^6$, $-SR^6$, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, $-O-(C_1-C_6 \text{ haloalkyl})$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$ và $-NHC(O)R^7$;

R^9 được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}-O-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}-NR^6-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C_1-C_6 \text{ haloalkyl}$, $-C_1-C_6 \text{ hydroxyalkyl}$;

R^{10} được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}-O-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}-NR^6-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C_1-C_6 \text{ haloalkyl}$, $-C_1-C_6 \text{ hydroxyalkyl}$;

với mỗi lần xuất hiện, R^{11} độc lập được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, $-S(O)_2R^{12}$ và $-C(O)R^{12}$; và

với mỗi lần xuất hiện, R^{12} độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 7 cạnh,

heteroxycloalkyl hai vòng có 8 đến 11 cạnh, heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh và heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm C₃-C₇ xycloalkyl, nhóm C₆-C₁₀ aryl, heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 7 cạnh, nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có 8 đến 11 cạnh, nhóm heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh và nhóm heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh có thể tùy ý được thế bằng đến ba nhóm R⁸.

Các hợp chất có công thức (I) (ở đây còn được gọi là “dẫn xuất quinolizin được thế”) và muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng có thể được sử dụng, ví dụ, để ức chế sự sao chép virus HIV hoặc hoạt tính đơn vị sao chép (replicon), hoặc để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở đối tượng. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, được tin rằng dẫn xuất quinolizin được thế ức chế sự sao chép virus HIV bằng cách ức chế HIV integrase.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thế.

Chi tiết sáng chế được nêu trong phần mô tả kèm theo ở dưới đây.

Mặc dù phương pháp và nguyên liệu bất kỳ tương tự với phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm sáng chế, nhưng các phương pháp và nguyên liệu minh họa sẽ được mô tả sau đây. Các phương án, khía cạnh và đặc điểm khác của sáng chế còn được mô tả hoặc sẽ rõ ràng nhờ phần mô tả, phần ví dụ và yêu cầu bảo hộ đi kèm dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất dẫn xuất quinolizin được thế, được phẩm chứa ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thế, và phương pháp sử dụng dẫn xuất quinolizin được thế để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở đối tượng.

Định nghĩa và chữ viết tắt

Các thuật ngữ được sử dụng ở đây có nghĩa thông thường và nghĩa của chúng không phụ thuộc vào mỗi lần xuất hiện của chúng. Tuy nhiên và trừ khi có quy định khác, các định nghĩa sau được áp dụng trong suốt bản mô tả và yêu cầu bảo hộ. Tên hóa học, tên thông thường, và cấu tạo hóa học có thể được sử dụng thay thế nhau để mô tả cùng một cấu trúc. Các định nghĩa này sẽ được áp dụng

bất chấp việc thuật ngữ này được sử dụng riêng hay kết hợp với các thuật ngữ khác, trừ khi có quy định khác. Do đó, định nghĩa về "alkyl" dùng cho "alkyl" cũng như phần "alkyl" của "hydroxyalkyl", "haloalkyl", "-O-alkyl", v.v...

Như được sử dụng ở đây, và trong suốt bản mô tả này, các thuật ngữ sau, trừ khi có quy định khác, được hiểu là có nghĩa như sau:

“Đối tượng” là người hoặc động vật có vú không phải người. Theo một phương án, đối tượng là người. Theo phương án khác, đối tượng là động vật linh trưởng. Theo phương án khác, đối tượng là khỉ. Theo phương án khác, đối tượng là tinh tinh. Theo phương án khác nữa, đối tượng là khỉ nâu rhesus.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” khi sử dụng ở đây, đề cập đến lượng dẫn xuất quinolizin được thể và/hoặc chất điều trị bổ sung, hoặc chế phẩm của nó cho tác dụng ức chế sự sao chép HIV và tạo ra tác dụng điều trị, cải thiện, ức chế hoặc phòng ngừa mong muốn khi dùng cho đối tượng nhiễm HIV hoặc mắc bệnh AIDS. Trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế, lượng hữu hiệu có thể dùng cho từng chất riêng lẻ hoặc toàn bộ hỗn hợp, trong đó lượng tất cả các chất được dùng cùng cho hiệu quả, nhưng trong đó thành phần của hỗn hợp này có thể không có mặt riêng ở lượng hữu hiệu.

Thuật ngữ “ngăn ngừa”, được sử dụng khi đề cập đến sự lây nhiễm virus HIV hoặc bệnh AIDS, đề cập đến việc làm giảm khả năng có thể xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của sự lây nhiễm HIV hoặc bệnh AIDS.

Thuật ngữ “alkyl”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hydrocarbon béo có một trong số các nguyên tử hydro của nó được thay thế bằng một liên kết. Nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh và chứa khoảng 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm alkyl chứa khoảng từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác nhau, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_1 - C_6 alkyl) hoặc khoảng từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_1 - C_4 alkyl). Ví dụ không giới hạn về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl và neohexyl. Nhóm alkyl có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, xyano, hydroxy, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylen-O-alkyl, alkylthio, - NH_2 , - $NH(alkyl)$,

-N(alkyl)₂, -NH(xycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-xycloalkyl, -C(O)OH và -C(O)O-alkyl. Theo một phương án, nhóm alkyl là mạch thẳng. Theo phương án khác, nhóm alkyl là mạch nhánh. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl không được thế.

Thuật ngữ “alkenyl”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hydrocacbon béo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có một nguyên tử hydro được thay thế bằng một liên kết. Nhóm alkenyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và chứa khoảng từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm alkenyl chứa khoảng từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm alkenyl chứa khoảng từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, n-butenyl, 3-metylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl và decenyl. Nhóm alkenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, xyano, hydroxy, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylen-O-alkyl, alkylthio, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -NH(xycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-xycloalkyl, -C(O)OH và -C(O)O-alkyl. Thuật ngữ “C₂-C₆ alkenyl” đề cập đến nhóm alkenyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkenyl không được thế.

Thuật ngữ “alkynyl”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hydrocacbon béo chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có một nguyên tử hydro được thay thế bằng một liên kết. Nhóm alkynyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và chứa khoảng từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm alkynyl chứa khoảng từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm alkynyl chứa khoảng từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, 2-butylnyl và 3-metylbutynyl. Nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, xyano, hydroxy, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylen-O-alkyl, alkylthio, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -NH(xycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-xycloalkyl, -C(O)OH và -C(O)O-alkyl. Thuật ngữ “C₂-C₆ alkynyl” đề cập đến nhóm alkynyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkynyl không được thế.

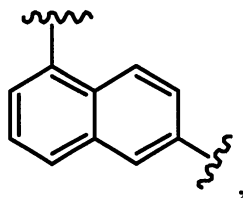
Thuật ngữ “alkylen”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm alkyl, như được xác định ở trên, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng một liên kết. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkylen bao gồm $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ và $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. Theo một phương án, nhóm alkylen có từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm alkylen có khoảng từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm alkylen là mạch nhánh. Theo phương án khác, nhóm alkylen là mạch thẳng. Theo một phương án, nhóm alkylen là $-\text{CH}_2-$. Thuật ngữ “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylen” đề cập đến nhóm alkylen có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “ $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkylen” đề cập đến nhóm alkylen có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkenylen”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm alkenyl, như được xác định ở trên, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl được thay thế bằng một liên kết. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkenylen bao gồm $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ và $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$. Theo một phương án, nhóm alkenylen có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm alkenylen có khoảng từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm alkenylen là mạch nhánh. Theo phương án khác, nhóm alkenylen là mạch thẳng. Thuật ngữ “ $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkylen” đề cập đến nhóm alkenylen có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “ $\text{C}_3\text{-C}_5$ alkenylen” đề cập đến nhóm alkenylen có từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon.

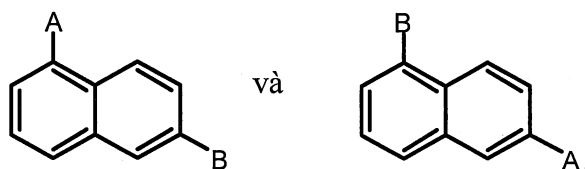
Thuật ngữ “aryl”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến hệ vòng một vòng hoặc đa vòng thơm có khoảng từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm aryl chứa khoảng từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều “phần tử thế của hệ vòng” mà có thể giống hoặc khác nhau, và như được xác định dưới đây. Theo một phương án, nhóm aryl có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm xycloalkyl hoặc xycloalkanoyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm aryl bao gồm phenyl và naphthyl. Theo một phương án, nhóm aryl là phenyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm aryl không được thế.

Thuật ngữ “arylen”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm có hóa trị hai có nguồn gốc từ nhóm aryl, như được xác định ở trên, bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ cacbon vòng của nhóm aryl. Nhóm arylen có thể có nguồn gốc từ hệ

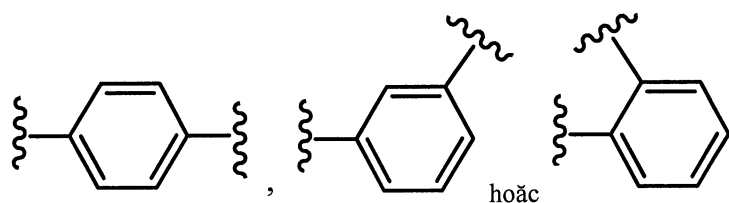
vòng một vòng hoặc đa vòng có khoảng từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm arylen có khoảng từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm arylen là nhóm naphthylen. Theo phương án khác, nhóm arylen là nhóm phenylen. Nhóm arylen có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều "phần tử thế của hệ vòng" mà có thể giống hoặc khác nhau, và như được xác định dưới đây. Nhóm arylen có hóa trị hai và liên kết trên nhóm arylen có thể liên kết với nhóm cạnh nhóm arylen. Ví dụ, nhóm "A-arylen-B", trong đó nhóm arylen là:



được hiểu là bao gồm:



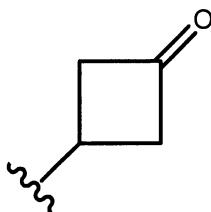
Theo một phương án, nhóm arylen có thể tùy ý được ngưng tụ với nhóm xycloalkyl hoặc nhóm xycloalkanoyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm arylen bao gồm phenylen và naphthalen. Theo một phương án, nhóm arylen không được thế. Theo phương án khác, nhóm arylen là:



Trừ khi có quy định khác, nhóm arylen không được thế.

Thuật ngữ "xycloalkyl", khi sử dụng ở đây, đề cập đến hệ vòng một vòng hoặc đa vòng không thơm chứa khoảng từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng. Theo một phương án, xycloalkyl chứa khoảng từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon vòng. Theo phương án khác, xycloalkyl chứa khoảng từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, xycloalkyl chứa khoảng từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Thuật ngữ "xycloalkyl" còn bao gồm nhóm xycloalkyl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với vòng aryl (ví dụ, benzen) hoặc vòng heteroaryl. Ví dụ không giới

hạn về xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Ví dụ không giới hạn về xycloalkyl đa vòng bao gồm 1-decalinyl, norbornyl và adamantyl. Nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều "phần tử thể của hệ vòng" mà có thể giống hoặc khác nhau, và như được xác định dưới đây. Theo một phương án, nhóm xycloalkyl không được thể. Thuật ngữ "xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh" đề cập đến nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon vòng. Trừ khi có quy định khác, nhóm xycloalkyl không được thể. Nguyên tử cacbon vòng của nhóm xycloalkyl có thể được tạo chức dưới dạng nhóm carbonyl. Ví dụ minh họa về nhóm xycloalkyl (ở đây còn được gọi là nhóm "xycloalkanoyl") bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclobutanoyl:



Thuật ngữ "halo", khi sử dụng ở đây, nghĩa là -F, -Cl, -Br hoặc -I.

Thuật ngữ "haloalkyl", khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm alkyl như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng halogen. Theo một phương án, nhóm haloalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm haloalkyl được thể bằng từ 1 đến 3 nguyên tử F. Ví dụ không giới hạn về nhóm haloalkyl bao gồm -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl và -CCl₃. Thuật ngữ "C₁-C₆ haloalkyl" đề cập đến nhóm haloalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl", khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm alkyl như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm -OH. Theo một phương án, nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn về nhóm hydroxyalkyl bao gồm -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH và -CH₂CH(OH)CH₃. Thuật ngữ "C₁-C₆ hydroxyalkyl" đề cập đến nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

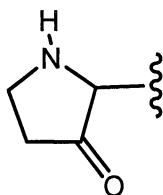
Thuật ngữ "heteroaryl", khi sử dụng ở đây, đề cập đến hệ vòng một vòng hoặc đa vòng thơm chứa khoảng từ 5 đến 14 nguyên tử vòng, trong đó khoảng từ 1 đến 4 nguyên tử vòng độc lập là O, N hoặc S và nguyên tử vòng còn lại là

nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm heteroaryl có 5 đến 10 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là một vòng và có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là hai vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là hai vòng và có 9 hoặc 10 nguyên tử vòng. Nhóm heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều "phần tử thế của hệ vòng" mà có thể giống hoặc khác nhau, và như được xác định dưới đây. Nhóm heteroaryl được liên kết qua nguyên tử cacbon vòng, và nguyên tử nitơ bất kỳ của heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit tương ứng. Thuật ngữ "heteroaryl" còn bao gồm nhóm heteroaryl, như được xác định ở trên, mà ngưng tụ với vòng benzen. Ví dụ không giới hạn về heteroaryl bao gồm pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridon (bao gồm pyridon được thế ở vị trí N), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinoliny, imidazolyl, benzimidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl và tương tự, và tất cả dạng đồng phân của chúng. Thuật ngữ "heteroaryl" còn đề cập đến các gốc heteroaryl no một phần như, ví dụ, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl và tương tự. Theo một phương án, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 5 cạnh. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là heteroaryl một vòng có 6 cạnh. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl chứa nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh ngưng tụ với vòng benzen. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroaryl không được thế.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl", khi sử dụng ở đây, đề cập đến hệ vòng một vòng hoặc đa vòng no không thơm có khoảng từ 3 đến 11 nguyên tử vòng, trong đó từ 1 đến 4 nguyên tử vòng độc lập là O, S, N hoặc Si, và phần còn lại của nguyên tử vòng là nguyên tử cacbon. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được liên kết qua cacbon vòng, nguyên tử silic vòng hoặc nguyên tử nitơ vòng. Theo một phương án, nhóm heteroxycloalkyl là một vòng và có khoảng từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là một vòng có khoảng từ 5 đến 8 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là hai vòng và có khoảng từ 8 đến 11 nguyên tử vòng. Theo phương án khác nữa, nhóm heteroxycloalkyl là một vòng và có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Theo một phương

án, nhóm heteroxycloalkyl là một vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là hai vòng. Không có mặt nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh liền kề trong hệ vòng. Nhóm -NH bất kỳ trong vòng heteroxycloalkyl có thể được bảo hộ như, ví dụ, nhóm -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) và nhóm tương tự; nhóm heteroxycloalkyl được bảo vệ được coi là một phần của sáng chế. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" còn bao gồm nhóm heteroxycloalkyl, như được xác định ở trên, mà ngưng tụ với vòng aryl (ví dụ, benzen) hoặc vòng heteroaryl. Nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều "phần tử thể của hệ vòng" mà có thể giống hoặc khác nhau, và như được xác định dưới đây. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của heteroxycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit, S-oxit hoặc S,S-dioxit tương ứng. Ví dụ không giới hạn về các vòng heteroxycloalkyl một vòng bao gồm oxetanyl, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, delta-lactam, delta-lacton và tương tự, và tất cả chất đồng phân của chúng.

Nguyên tử cacbon vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể được tạo chức dưới dạng nhóm carbonyl. Ví dụ minh họa về nhóm heteroxycloalkyl là:

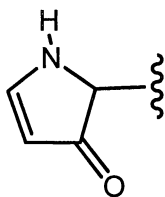


Theo một phương án, nhóm heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl một vòng có 5 cạnh. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl một vòng có 6 cạnh. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl một vòng có 4 đến 7 cạnh" đề cập đến nhóm heteroxycloalkyl một vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh" đề cập đến nhóm heteroxycloalkyl một vòng có từ 5 đến 8 nguyên tử vòng. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl hai vòng có từ 8 đến 11 cạnh" đề cập đến nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có từ 8 đến 11 nguyên tử vòng. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroxycloalkyl không được thể.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl", khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm heteroxycloalkyl, như được xác định ở trên, nhóm này không thơm và chứa ít nhất một liên kết đôi trong vòng giữa hai nguyên tử vòng liền kề. Nhóm

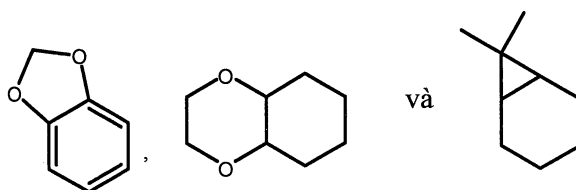
heteroxycloalkenyl có thể được liên kết qua cacbon vòng, nguyên tử silic vòng hoặc nguyên tử nitơ vòng. Theo một phương án, nhóm heteroxycloalkenyl là một vòng và có khoảng từ 3 đến 7 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkenyl là một vòng có khoảng từ 5 đến 8 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkenyl là hai vòng và có khoảng từ 8 đến 11 nguyên tử vòng. Theo phương án khác nữa, nhóm heteroxycloalkenyl là một vòng và có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Theo một phương án, nhóm heteroxycloalkenyl là một vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkenyl là hai vòng. Không có mặt nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh liên kề trong hệ vòng. Nhóm -NH bất kỳ trong vòng heteroxycloalkenyl có thể được thế hoặc có thể được bảo vệ như, ví dụ, nhóm -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) và nhóm tương tự; nhóm heteroxycloalkenyl được bảo vệ này được coi là một phần của sáng chế. Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” còn bao gồm nhóm heteroxycloalkenyl, như được xác định ở trên, mà ngưng tụ với vòng aryl (ví dụ, benzen) hoặc vòng heteroaryl. Nhóm heteroxycloalkenyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều "phần tử thế của hệ vòng" mà có thể giống hoặc khác nhau, và như được xác định dưới đây. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của heteroxycloalkenyl có thể tùy ý được oxy hóa thành N-oxit, S-oxit hoặc S,S-dioxit tương ứng.

Nguyên tử cacbon vòng của nhóm heteroxycloalkenyl có thể được tạo chức dưới dạng nhóm carbonyl. Ví dụ minh họa của nhóm heteroxycloalkenyl là:



Theo một phương án, nhóm heteroxycloalkenyl là heteroxycloalkenyl một vòng có 5 cạnh. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkenyl là heteroxycloalkenyl một vòng có 6 cạnh. Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl một vòng có từ 4 đến 7 cạnh” đề cập đến nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử vòng. Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl một vòng có từ 5 đến 8 cạnh” đề cập đến nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có từ 5 đến 8 nguyên tử vòng. Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl hai vòng có từ 8 đến 11 cạnh” đề cập đến nhóm heteroxycloalkenyl hai vòng có từ 8 đến 11 nguyên tử vòng. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroxycloalkenyl không được thế.

Thuật ngữ “phần tử thế của hệ vòng”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm thế được gắn với hệ vòng thơm hoặc không thơm mà, ví dụ, thay thế hydro sẵn có trên hệ vòng. Phần tử thế của hệ vòng có thể giống hoặc khác nhau, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, -alkylen-aryl, -arylen-alkyl, -alkylen-heteroaryl, -alkenylen-heteroaryl, -alkynylen-heteroaryl, -OH, hydroxyalkyl, haloalkyl, -O-alkyl, -O-haloalkyl, -alkylen-O-alkyl, -O-aryl, -O-alkylen-aryl, axyl, -C(O)-aryl, halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -C(O)OH, -C(O)O-alkyl, -C(O)O-aryl, -C(O)O-alkylen-aryl, -S(O)-alkyl, -S(O)₂-alkyl, -S(O)-aryl, -S(O)₂-aryl, -S(O)-heteroaryl, -S(O)₂-heteroaryl, -S-alkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-alkylen-aryl, -S-alkylen-heteroaryl, -S(O)₂-alkylen-aryl, -S(O)₂-alkylen-heteroaryl, -Si(alkyl)₂, -Si(aryl)₂, -Si(heteroaryl)₂, -Si(alkyl)(aryl), -Si(alkyl)(xycloalkyl), -Si(alkyl)(heteroaryl), xycloalkyl, heteroxycloalkyl, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-xycloalkyl, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alkyl), -N(Y₁)(Y₂), -alkylen-N(Y₁)(Y₂), -C(O)N(Y₁)(Y₂) và -S(O)₂N(Y₁)(Y₂), trong đó Y₁ và Y₂ có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl, xycloalkyl, và -alkylen-aryl. “Phần tử thế của hệ vòng” có thể còn có nghĩa là một gốc mà đồng thời thay thế hai hydro sẵn có trên hai nguyên tử cacbon liền kề (một H trên mỗi cacbon) trên hệ vòng. Ví dụ về gốc này là metylendioxy, etylendioxy, -C(CH₃)₂- và nhóm tương tự tạo thành các gốc như, ví dụ:



Thuật ngữ “được thế” nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử được chỉ định được thay thế bằng cách lựa chọn từ nhóm được chỉ định, với điều kiện hóa trị thông thường của nguyên tử được chỉ định trong trường hợp hiện tại không được vượt quá, và việc thay thế này tạo ra hợp chất bền. Tổ hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến số chỉ được chấp nhận nếu các tổ hợp này tạo ra hợp chất bền. “Hợp chất bền” hoặc “cấu trúc bền” có nghĩa là hợp chất đủ mạnh để tiếp tục tách khỏi hỗn hợp phản ứng đến mức tinh khiết hữu dụng, và điều chế thành chất điều trị hiệu quả.

Thuật ngữ “ở dạng gần như tinh khiết”, khi sử dụng ở đây, đề cập đến trạng thái vật lý của hợp chất sau khi hợp chất này được tách ra khỏi quy trình tổng hợp (ví dụ, ra khỏi hỗn hợp phản ứng), nguồn tự nhiên, hoặc hỗn hợp của nó. Thuật ngữ “ở dạng gần như tinh khiết”, còn đề cập đến trạng thái vật lý của hợp chất sau khi hợp chất này thu được từ quy trình tinh chế hoặc các quy trình được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, sắc ký, tái kết tinh và các quy trình tương tự), ở độ tinh khiết đủ để phân tích đặc tính của nó bằng các kỹ thuật phân tích chuẩn được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Cũng được lưu ý rằng cacbon bất kỳ cũng như nguyên tử khác loại có hóa trị chưa đủ trong phần mô tả, sơ đồ, ví dụ và bảng ở đây được giả sử có đủ số lượng (các) nguyên tử hydro để đáp ứng đủ về hóa trị.

Khi nhóm chức trong hợp chất được gọi là “được bảo vệ”, nghĩa là nhóm này ở dạng biến đổi để loại trừ các phản ứng phụ không mong muốn ở vị trí được bảo vệ khi hợp chất này tham gia phản ứng. Các nhóm bảo vệ thích hợp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến cũng như có thể tham chiếu đến tài liệu chuẩn như, ví dụ, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Khi phân tử thế hoặc biến số bất kỳ (ví dụ, alkyl, R^1 , R^7 , v.v..) xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần bất kỳ hoặc trong công thức (I), thì định nghĩa về mỗi lần xuất hiện của nó độc lập với định nghĩa về mọi lần xuất hiện khác của nó, trừ khi có quy định khác.

Khi sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể ở lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được từ hỗn hợp các thành phần cụ thể ở lượng cụ thể.

Tiền dược chất và solvat của các hợp chất theo sáng chế cũng được dự tính ở đây. Phần thảo luận về tiền dược chất được nêu trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, và trong tài liệu *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Thuật ngữ “tiền dược chất” nghĩa là hợp chất (ví dụ, tiền chất của thuốc) mà được biến đổi *in vivo* để tạo ra dẫn xuất quinolizin được thế hoặc muối dược dụng của hợp

chất này. Sự biến đổi này có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau (ví dụ, bằng quy trình chuyển hóa hoặc quy trình hóa học), như, ví dụ, thông qua sự thủy phân trong máu. Ví dụ, nếu dẫn xuất quinolizin được thể hoặc muối được dùng, hydrat hoặc solvat của hợp chất chứa nhóm chức axit carboxylic, thì tiền được chất có thể chứa este được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm axit bằng nhóm như, ví dụ, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymetyl, 1-(alkanoyloxy)etyl có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)-etyl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymetyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)etyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (như β-dimethylaminoetyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di (C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl và piperidino-, pyrrolidino- hoặc morpholino(C₂-C₃)alkyl, và tương tự.

Tương tự, nếu dẫn xuất quinolizin được thể chứa nhóm chức rượu, thì tiền được chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm rượu bằng nhóm như, ví dụ, (C₁-C₆)alkanoyloxymetyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)etyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymetyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminometyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkyl, α-amino(C₁-C₄)alkylen-aryl, arylaxyl và α-aminoaxyl, hoặc α-aminoaxyl-α-aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm α-aminoaxyl độc lập được chọn từ axit amin L có trong tự nhiên, hoặc glycosyl (gốc thu được do việc loại bỏ nhóm hydroxyl của dạng hemiaxetal của carbohydrat).

Nếu dẫn xuất quinolizin được thể kết hợp với nhóm chức amin, thì tiền được chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro trong nhóm amin bằng nhóm như, ví dụ, R-carbonyl-, RO-carbonyl-, NRR'-carbonyl- trong đó mỗi R và R' độc lập là (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇) xycloalkyl, benzyl, α-aminoaxyl tự nhiên, -C(OH)C(O)OY¹ trong đó Y¹ là H, (C₁-C₆)alkyl hoặc benzyl, -C(OY²)Y³ trong đó Y² là (C₁-C₄) alkyl và Y³ là (C₁-C₆)alkyl; carboxy (C₁-C₆)alkyl; amino(C₁-C₄)alkyl hoặc mono-N- hoặc di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl; -C(Y⁴)Y⁵ trong đó Y⁴ là H hoặc metyl và Y⁵ là mono-N- hoặc di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino morpholino; piperidin-1-yl hoặc pyrrolidin-1-yl, và tương tự.

Các este được dùng của hợp chất bao gồm các nhóm sau: (1) este của axit carboxylic thu được bằng cách este hóa nhóm hydroxy của hợp chất hydroxyl, trong đó gốc không phải carbonyl của phần axit carboxylic của nhóm este được chọn từ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, sec-butyl hoặc n-butyl), alkoxyalkyl (ví dụ, metoxymetyl), aralkyl (ví dụ, benzyl), aryloxyalkyl (ví dụ, phenoxymetyl), aryl (ví dụ, phenyl tùy ý được thế bằng, ví dụ, halogen, C₁₋₄alkyl, -O-(C₁₋₄alkyl) hoặc amino); (2) sulfonat este, như alkyl- hoặc aralkylsulfonyl (ví dụ, metansulfonyl); (3) este của axit amin, bao gồm các este tương ứng của cả axit amin tự nhiên và không tự nhiên (ví dụ, L-valyl hoặc L-isoleuxyl); (4) phosphonat este và (5) mono, di hoặc triphosphat este. Phosphat este có thể được este hóa bằng, ví dụ, rượu C₁₋₂₀ hoặc dẫn xuất hoạt tính của nó, hoặc bằng 2,3-di (C₆₋₂₄)axyl glyxerol.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat cũng như ở dạng solvat với các dung môi được dùng như nước, etanol, và tương tự, và sáng chế được dự định bao gồm cả dạng solvat và không solvat. "Solvat" nghĩa là liên kết vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Mỗi liên kết vật lý này liên quan đến liên kết ion và liên kết cộng hóa trị, bao gồm liên kết hydro ở các mức độ khác nhau. Trong một số trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân ly, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể của tinh thể rắn. "Solvat" bao gồm cả pha dung dịch và solvat phân ly. Ví dụ không giới hạn về solvat bao gồm etanolat, metanolat, và tương tự. "Hydrat" là solvat trong đó phân tử dung môi là nước.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được chuyển hóa thành solvat. Nói chung, quy trình điều chế solvat là đã biết. Do đó, ví dụ, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) mô tả quy trình điều chế solvat của fluconazol chống nấm trong etyl axetat cũng như từ nước. Quy trình tương tự điều chế solvat, hemisolvat, hydrat và chất tương tự được mô tả bởi E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech*, 5(1), article 12 (2004); và A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Quy trình thông thường, không giới hạn bao gồm hòa tan hợp chất của sáng chế ở lượng dung môi mong muốn (chất hữu cơ hoặc nước hoặc hỗn hợp của chúng) ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng, và làm mát dung dịch xuống mức độ đủ để tạo tinh thể sau đó được tách bằng các phương pháp chuẩn. Các kỹ thuật phân tích như, ví dụ quang phổ

IR, cho thấy sự có mặt của dung môi (hoặc nước) trong tinh thể ở dạng solvat (hoặc hydrat).

Dẫn xuất quinolizin được thể có thể tạo ra muối mà cũng nằm trong phạm vi sáng chế. Việc đề cập đến dẫn xuất quinolizin được thể ở đây được hiểu là bao gồm cả muối của nó, trừ khi có quy định khác. Thuật ngữ "(các) muối", được sử dụng ở đây, đề cập đến các muối có tính axit được tạo thành bởi axit vô cơ và/hoặc hữu cơ, cũng như các muối có tính bazơ được tạo thành bởi bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ. Ngoài ra, khi dẫn xuất quinolizin được thể chứa cả gốc bazơ, như, nhưng không giới hạn ở pyridin hoặc imidazol, và gốc axit, như, nhưng không giới hạn ở axit carboxylic, ion lưỡng tính ("muối nội") có thể được tạo ra và được bao gồm trong thuật ngữ "(các) muối" khi sử dụng ở đây. Theo một phương án, muối là muối được dụng (nghĩa là, không độc, khả dụng sinh lý). Theo phương án khác, muối không phải là muối được dụng. Muối của hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách cho dẫn xuất quinolizin được thể phản ứng với lượng axit hoặc bazơ, như lượng đương lượng, trong môi trường tại đó muối kết tủa hoặc trong môi trường nước sau đó làm khô lạnh.

Các muối cộng axit làm ví dụ bao gồm axetat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, phosphat, propionat, salixylat, succinat, sulfat, tartarat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được gọi là tosylat) và tương tự. Ngoài ra, axit thường được xem xét là thích hợp cho việc tạo thành muối hữu dụng về mặt dược từ các dược chất cơ bản được thảo luận, ví dụ, bởi P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; và trong tài liệu *The Orange Book* (trên trang web của Cục quản lý Thực vật và Dược phẩm Mỹ - Food & Drug Administration, Washington, D.C.). Các tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Các muối bazơ làm ví dụ minh họa bao gồm muối amoni, muối kim loại kiềm như muối natri, muối lithi, và muối kali, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie, muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, amin hữu cơ) như

dixyclohexylamin, t-butyl amin, cholin, và muối với axit amin như arginin, lysin và tương tự. Các nhóm chứa nitơ cơ bản có thể được tạo bậc bốn với các chất như alkyl halogenua thấp (ví dụ, metyl, etyl, và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat), haligenua mạch dài (ví dụ, decyl, lauryl, và stearyl clorua, bromua và iodua), arylalkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Tất cả các muối axit và muối bazơ này được dự tính là muối được dùng trong phạm vi sáng chế và tất cả các muối axit và bazơ được coi là tương đương với các dạng tự do của các hợp chất tương ứng đối với các mục đích của sáng chế.

Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ của chúng dựa vào sự khác biệt hóa lý bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ bất đối như rượu bất đối hoặc axit Mosher clorua), phân tách chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Các hợp chất tinh khiết về mặt hóa học lập thể cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu bất đối hoặc bằng cách dùng các kỹ thuật phân giải muối. Cũng vậy, một số dẫn xuất quinolizin được thể có thể là chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thể) và được coi là một phần của sáng chế này. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách sử dụng kỹ thuật ghi sắc ký bất đối.

Cũng có thể là dẫn xuất quinolizin được thể có thể tồn tại ở các dạng đồng phân khác nhau, và tất cả các dạng này được bao gồm trong phạm vi sáng chế. Ví dụ, tất cả các dạng keto-enol và imin-enamin của các hợp chất được bao gồm trong sáng chế.

Tất cả chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học và chất đồng phân tương tự) của các hợp chất (bao gồm hợp chất muối, solvat, hydrat, este và tiền dược chất của hợp chất cũng như muối, solvat và este của tiền dược chất), như chất đồng phân lập thể mà có thể tồn tại nhờ vào cacbon không đối xứng trên các phân tử thể khác nhau, bao gồm các dạng đồng

phân đôi ảnh (có thể tồn tại ngay cả khi không có mặt cacbon không đối xứng), các dạng đồng phân quay, chất đồng phân atrop, và các dạng đồng phân không đối quang, được dự tính trong phạm vi sáng chế. Nếu dẫn xuất quinolizin được thể kết hợp liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, cả dạng cis và trans, cũng như các hỗn hợp, được bao gồm trong phạm vi sáng chế.

Các chất đồng phân lập thể riêng lẻ của các hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, về cơ bản không chứa chất đồng phân khác, hoặc có thể được trộn, ví dụ, ở dạng raxemat hoặc với tất cả chất đồng phân lập thể khác, hoặc chất đồng phân lập thể được chọn khác. Tâm bất đối theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được xác định bởi danh pháp IUPAC (the *IUPAC* 1974 Recommendations). Việc sử dụng các thuật ngữ "muối", "solvat", "este", "tiền dược chất" và thuật ngữ tương tự, được dự định để dùng như nhau đối với muối, solvat, este và tiền dược chất của chất đồng phân đôi ảnh, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quay, chất hỗn biến, raxemat hoặc tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế.

Trong các hợp chất có công thức (I), nguyên tử có thể bộc lộ độ giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo ở một đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chủ yếu được tìm thấy trong tự nhiên. Sáng chế bao gồm tất cả các thay đổi đồng vị thích hợp của hợp chất có công thức chung I. Ví dụ, các dạng đồng phân khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (^1H) và đơteri (^2H). Proti là đồng vị chủ yếu của hydro được tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu đơteri có thể tạo ra một số lợi ích điều trị, như làm tăng chu kỳ bán hủy *in vivo* hoặc làm giảm yêu cầu về liều lượng, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu dụng làm chất chuẩn dùng để phân tích đặc tính của các mẫu sinh học. Các hợp chất được làm giàu đồng vị có công thức (I) có thể được điều chế mà không cần thử nghiệm thái quá bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các sơ đồ và phần ví dụ ở đây sử dụng các chất phản ứng và/hoặc chất trung gian được làm giàu đồng vị thích hợp. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng đơteri.

Dẫn xuất quinolizin được thể có thể được sử dụng cho người và thú y để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở đối tượng. Theo một phương án, dẫn

xuất quinolizin được thể có thể là chất ức chế sự sao chép virus HIV. Theo một phương án cụ thể, dẫn xuất quinolizin được thể là chất ức chế của HIV-1. Do đó, dẫn xuất quinolizin được thể là hữu dụng để điều trị sự lây nhiễm HIV và bệnh AIDS. Theo sáng chế, dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng cho đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh AIDS ở đối tượng bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể hoặc muối được dụng của nó.

Danh sách các từ viết tắt

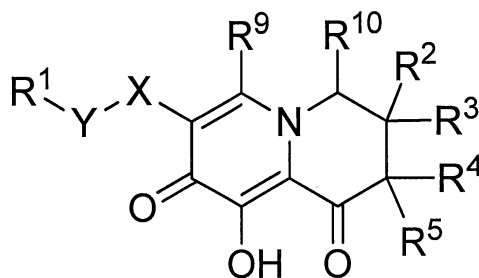
Anal.	=	phân tích
ACN	=	axetonitril
AcOH	=	axit axetic
<i>n</i> -BuLi	=	<i>n</i> -butyl lithi
BnBr	=	benzyl bromua
br	=	rộng
calc.	=	tính toán
<i>m</i> -CPBA	=	axit 3-cloperoxybenzoic
d	=	đỉnh đôi
DBU	=	1,8-diazabixycloundec-7-en
DCM	=	diclometan
DEA	=	dietylamin
DIPEA hoặc DIEA	=	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMF	=	dimetylformamit
DMSO	=	dimetyl sulfoxit

ESI	=	ion hóa tia điện
Et ₂ O	=	dietylete
Et ₃ N	=	trietylamin
EtOAc	=	etyl axetat
EtOH	=	etanol
HCl	=	axit clohydric
HPLC	=	sắc ký lỏng cao áp
IPA	=	rượu <i>iso</i> -propylic
IPAc	=	<i>iso</i> -propyl axetat
KF	=	chuẩn độ Karl-Fischer (để xác định hàm lượng nước)
KOt-Bu	=	kali <i>tert</i> -butoxit
LCMS	=	sắc ký lỏng-phổ khối
LiHMDS	=	lithi hexametyl silazan
m	=	đa đỉnh
MeCN	=	axetonitril
MeOH	=	rượu metylic
MPa	=	milipascal
MS	=	phổ khối
MTBE	=	metyl <i>tert</i> -butyl ete
NaHCO ₃	=	natri bicacbonat
NBS	=	<i>N</i> -bromosucxinimit
NHS	=	huyết thanh người bình thường
NMP	=	<i>N</i> -metylpyrolidin
NMR	=	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Piv	=	pivalat, 2,2-dimetylpropanoyl

Pd/C	=	paladi trên cacbon
rt	=	nhiệt độ trong phòng
s	=	đỉnh đơn
SFC	=	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SiO ₂	=	silical gel
t	=	đỉnh ba
TFA	=	axit trifloaxetic
THF	=	tetrahydrofuran
TLC	=	sắc ký lớp mỏng
TMSN ₃	=	trimetylsilyl azit
<i>p</i> -TsOH	=	axit <i>para</i> -toluen sulfonic
wt%	=	phần trăm trọng lượng

Hợp chất có công thức (I)

Sáng chế đề xuất dẫn xuất quinolizin được thể có công thức (I):



(I)

và muối được dùng của nó, trong đó X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ và R¹⁰ được xác định như trên đối với hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, X là liên kết đơn.

Theo phương án khác, X là -NHC(O)-.

Theo phương án khác, X là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo phương án khác nữa, X là heteroaryl có 5 cạnh.

Theo phương án khác, X là 1,3,4-thiadiazol.

Theo một phương án, Y là liên kết đơn.

Theo phương án khác, Y là C₁-C₃ alkylen.

Theo phương án khác, Y là CH₂.

Theo một phương án, X là -NHC(O)- và Y là CH₂.

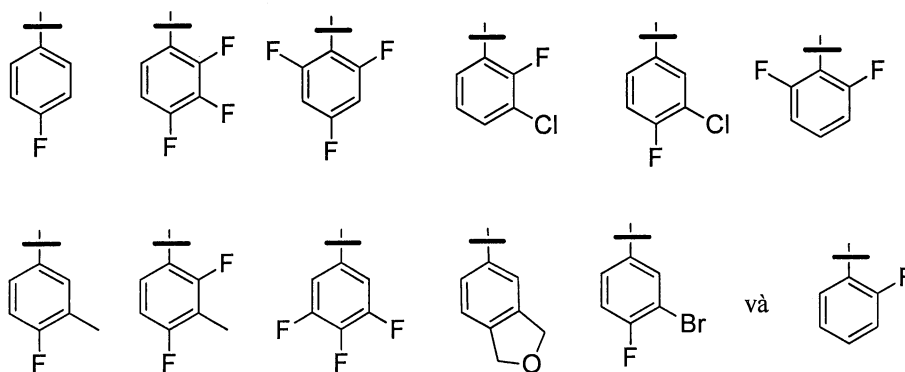
Theo phương án khác, X là heteroaryl có 5 cạnh và Y là CH₂.

Theo một phương án, R¹ tùy ý là C₆-C₁₀ aryl được thế hoặc heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh được thế tùy ý.

Theo phương án khác, R¹ tùy ý là C₆-C₁₀ aryl được thế.

Theo phương án khác, R¹ tùy ý là phenyl được thế.

Theo một phương án, R¹ được chọn từ:



Theo phương án khác, R¹ là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo.

Theo phương án khác, R¹ là phenyl được thế bằng 1-3 nhóm halo.

Theo phương án khác nữa, R¹ là phenyl được thế bằng một hoặc hai nhóm F.

Theo phương án khác, R¹ là 4-fluorophenyl.

Theo phương án khác nữa, R¹ là 2,4-difluorophenyl.

Theo phương án khác, R¹ là 3-clo-2-flophenyl.

Theo một phương án, nhóm R^1 -Y- là phenyl-CH₂-, trong đó nhóm phenyl này được thế bằng 1-3 nhóm, độc lập được chọn từ F và Cl.

Theo phương án khác, nhóm R^1 -Y- là phenyl-CH₂-, trong đó nhóm phenyl này được thế bằng một hoặc hai nhóm F.

Theo một phương án, R^2 là H.

Theo phương án khác, R^2 là -O-(C₁-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl).

Theo một phương án, R^3 là H.

Theo phương án khác, R^3 là -OH.

Theo một phương án, R^3 là -O-(C₁-C₆ alkyl).

Theo phương án khác, R^3 là metoxy.

Theo một phương án, mỗi R^2 và R^3 độc lập là H, -OH hoặc -O-(C₁-C₆ alkyl).

Theo phương án khác, R^2 là H và R^3 là -OH hoặc -O-(C₁-C₆ alkyl).

Theo phương án khác, R^2 là H và R^3 là metoxy.

Theo một phương án, R^4 là H.

Theo phương án khác, R^4 là C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án khác, R^4 là -(C₁-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl).

Theo phương án khác nữa, R^4 là methyl.

Theo phương án khác, R^4 là -CH₂CH₂OCH₃.

Theo một phương án, R^5 là H.

Theo phương án khác, R^5 là C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án khác, R^5 là -(C₁-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl).

Theo phương án khác, R^5 là methyl.

Theo phương án khác nữa, R^5 là -CH₂CH₂OCH₃.

Theo một phương án, mỗi R^4 và R^5 độc lập là H, C₁-C₆ alkyl hoặc -(C₁-C₆ alkylen)-O-(C₁-C₆ alkyl).

Theo phương án khác, mỗi R^4 và R^5 là C_1 - C_6 alkyl.

Theo phương án khác nữa, mỗi R^4 và R^5 là methyl.

Theo một phương án, R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh.

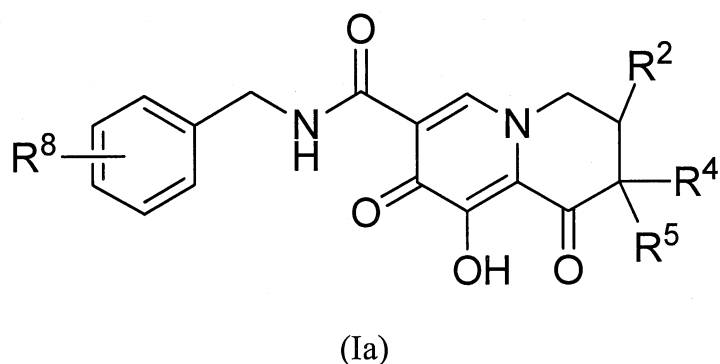
Theo một phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ và R^4 là $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

Theo một phương án, R^9 là H.

Theo phương án khác, R^{10} là H.

Theo phương án khác, mỗi R^9 và R^{10} là H.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có công thức (Ia):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh;

R^5 là H hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

R^8 là 1 hoặc 2 phần tử thế nhóm phenyl, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ halo.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tham gia liên kết để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có 5 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl hai vòng có 8 đến 11 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, nhóm

heteroxycloalkenyl một vòng có 5 đến 8 cạnh và nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có 8 đến 11 cạnh có thể tùy ý được thế bằng đến ba nhóm R^8 , có thể giống hoặc khác nhau;

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, R^3 là H và R^5 là H.

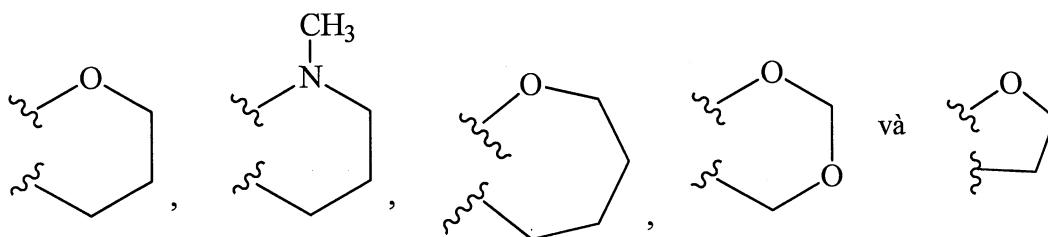
Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 8 cạnh, R^3 là H và R^5 là metyl.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 6 cạnh.

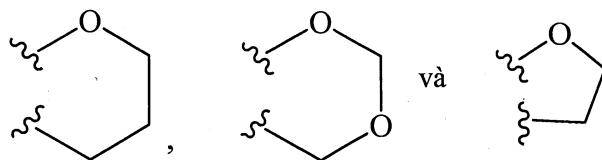
Theo phương án khác nữa, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 cạnh.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm 1,3-dioxan hoặc nhóm 1,4-dioxan.

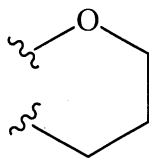
Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm được chọn từ:



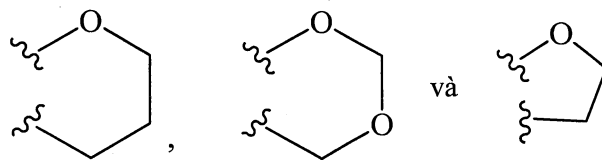
Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm được chọn từ:



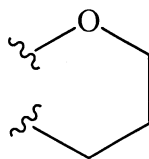
Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm sau:



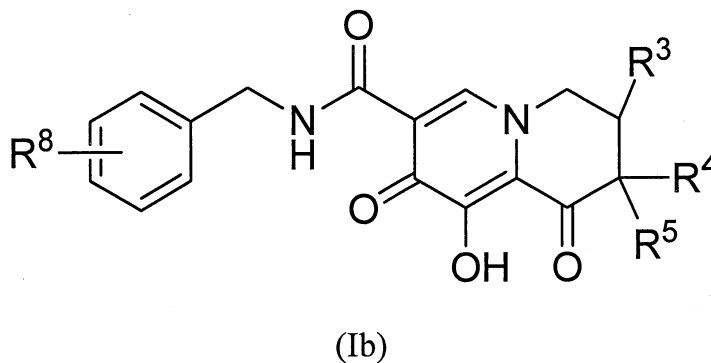
Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^3 là H; R^5 là H hoặc methyl; và R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm được chọn từ:



Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (I) và (Ia), R^3 là H; R^5 là methyl; và R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm có công thức:



Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có công thức (Ib):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^3 là H hoặc $-O-C_1-C_6$ alkyl;

R^4 là H, C_1-C_6 alkyl hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$;

R^5 là H hoặc C_1-C_6 alkyl; và

R^8 là 1 hoặc 2 phần tử thế nhóm phenyl, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^3 là H.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^3 là metoxy.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^4 là H.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^4 là C_1-C_6 alkyl.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^4 là $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^4 là methyl.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^4 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^5 là H.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^5 là C_1-C_6 alkyl.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^5 là $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^5 là methyl.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (Ib), mỗi R^4 và R^5 độc lập là H, C_1-C_6 alkyl hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), mỗi R^4 và R^5 là C_1-C_6 alkyl.

Theo phương án khác nữa, đối với hợp chất có công thức (Ib), mỗi R^4 và R^5 là methyl.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^3 là $-O-(C_1-C_6$ alkyl) và R^4 là $-(C_1-C_6$ alkyl)- $O-(C_1-C_6$ alkyl).

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^4 là $-(C_1-C_6$ alkyl)- $O-(C_1-C_6$ alkyl) và R^5 là C_1-C_6 alkyl.

Theo phương án khác, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^4 là $-CH_2CH_2OCH_3$ và R^5 là methyl.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (Ib), R^8 là phần tử thế flo ở vị trí para và phần tử thế flo ở vị trí ortho.

Theo một phương án, các biến số X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 và R^{10} đối với hợp chất có công thức (I) được chọn độc lập với nhau.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là ở dạng gần như tinh khiết.

Các phương án khác của sáng chế bao gồm như sau:

(a) Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

(b) Dược phẩm theo phương án (a), trong đó dược phẩm này còn chứa chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, và chất chống lây nhiễm.

(c) Dược phẩm theo phương án (b), trong đó chất kháng virus HIV là chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất nucleosit, chất đối kháng đồng thụ thể CCR5 và chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất không nucleosit.

(d) Hỗn hợp dược gồm (i) hợp chất có công thức (I) và (ii) chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, và chất chống lây nhiễm; trong đó mỗi trong số hợp chất có công thức (I) và

chất điều trị thứ hai được dùng ở lượng làm cho hỗn hợp này có hiệu quả ức chế sự sao chép HIV, hoặc để điều trị sự lây nhiễm HIV và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lây nhiễm HIV.

(e) Hỗn hợp theo phương án (d), trong đó chất kháng virus HIV là chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất nucleosit, chất đối kháng đồng thụ thể CCR5 và chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất không nucleosit.

(f) Phương pháp ức chế sự sao chép HIV ở đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I).

(g) Phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lây nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I).

(h) Phương pháp theo phương án (g), trong đó hợp chất có công thức (I) được dùng kết hợp với lượng hữu hiệu của ít nhất một chất điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, và chất chống lây nhiễm.

(i) Phương pháp theo phương án (h), trong đó chất kháng virus HIV là kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất nucleosit, chất đối kháng đồng thụ thể CCR5 và chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất không nucleosit.

(j) Phương pháp ức chế sự sao chép HIV ở đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng được phẩm theo phương án (a), (b) hoặc (c) hoặc hỗn hợp theo phương án (d) hoặc (e).

(k) Phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lây nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng được phẩm theo phương án (a), (b) hoặc (c) hoặc hỗn hợp theo phương án (d) hoặc (e).

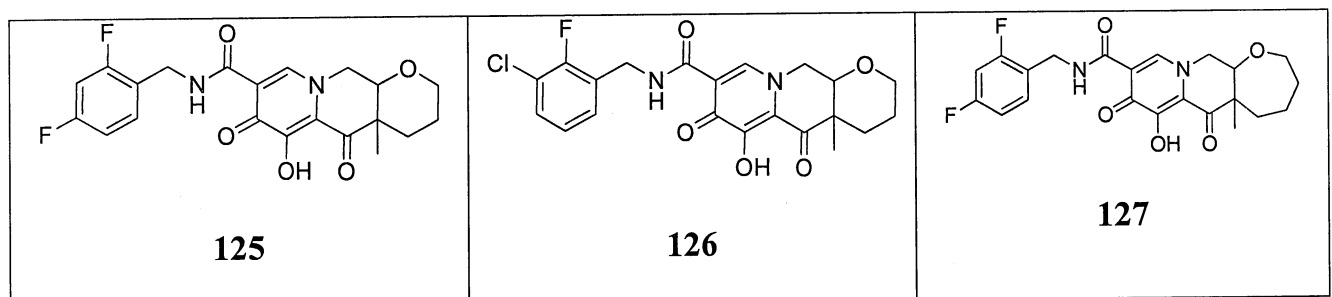
Sáng chế còn bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng (i) trong, (ii) làm thuốc để, hoặc (iii) trong bào chế thuốc: (a) cho y tế, (b) để ức chế quá trình sao chép của HIV hoặc (c) để điều trị sự lây nhiễm HIV và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lây nhiễm HIV. Đối với các cách dùng này, các hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị thứ hai được chọn từ chất kháng virus HIV, chất chống lây nhiễm, và chất điều biến miễn dịch.

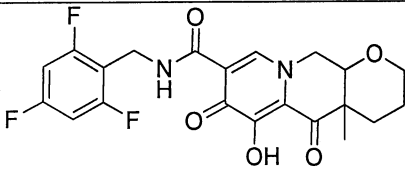
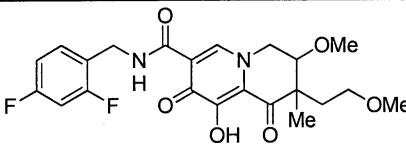
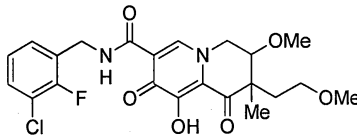
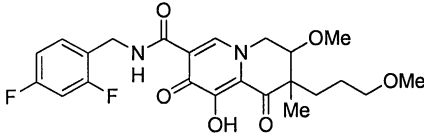
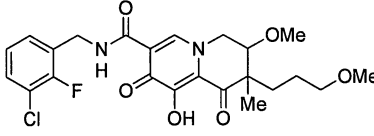
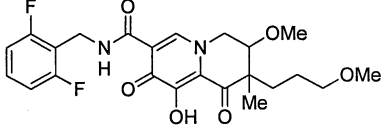
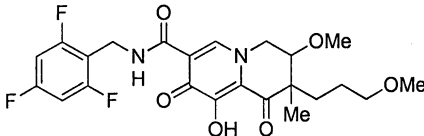
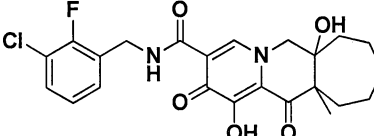
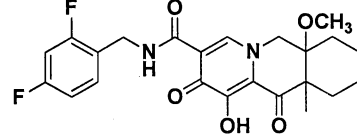
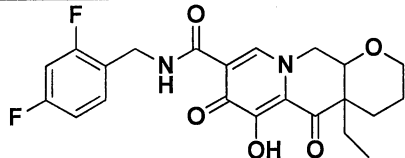
Các phương án khác của sáng chế bao gồm các dược phẩm, hỗn hợp và phương pháp nêu trong các phương án (a)-(k) nêu trên và việc sử dụng nêu ở đoạn trên, trong đó hợp chất theo sáng chế được dùng ở đây là hợp chất theo một trong số các phương án, khía cạnh, nhóm, phân nhóm, hoặc đặc điểm của hợp chất được mô tả ở trên. Trong tất cả các phương án này, hợp chất có thể tùy ý được sử dụng ở dạng muối được dùng hoặc hydrat nếu cần. Cần hiểu rằng việc đề cập đến các hợp chất sẽ bao gồm hợp chất ở dạng đang đề cập cũng như ở các dạng khác, như chất đa hình, solvat và hydrat, nếu có.

Cần hiểu thêm rằng các phương án về dược phẩm và phương pháp được đề xuất trong các phương pháp từ (a) đến (k) nêu trên bao gồm tất cả các phương án của hợp chất, bao gồm các phương án thu được từ sự kết hợp của các phương án.

Hợp chất có công thức (I) có thể được đề cập ở đây bằng cấu trúc hóa học và/hoặc bằng tên hóa học. Trong trường hợp cả cấu trúc và tên của hợp chất có công thức (I) được đưa ra và có sự khác nhau giữa cấu trúc hóa học và tên hóa học tương ứng, thì ưu tiên hiểu theo cấu trúc hóa học.

Ví dụ không giới hạn về hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất **1-124** như nêu trong phần ví dụ dưới đây, các hợp chất **125-137** như nêu ngay dưới đây, và muối được dùng của chúng.



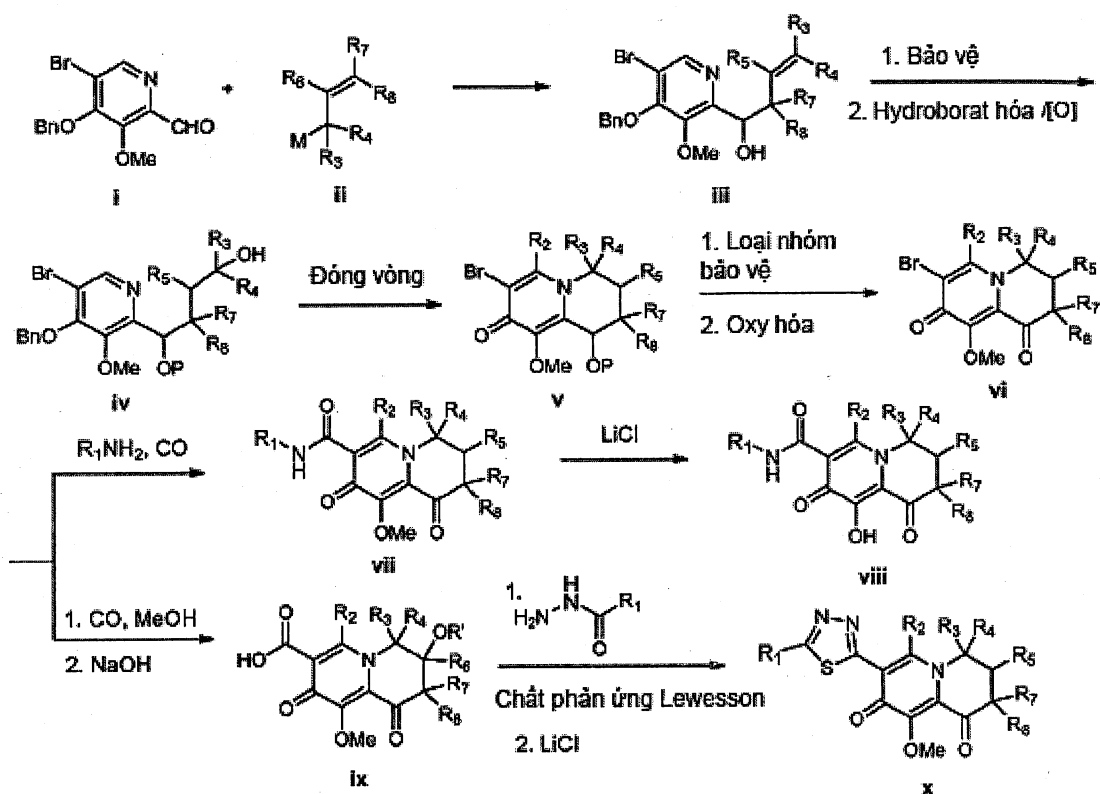
 128	 129	 130
 131	 132	 133
 134	 135	 136
 137		

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ nguyên liệu ban đầu đã biết hoặc sẵn có, các phương pháp sau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các phương pháp hữu dụng để sản xuất hợp chất có công thức (I) được nêu trong phần ví dụ dưới đây và được khái quát trong các sơ đồ 1 và 2 dưới đây. Con đường tổng hợp thay thế và cấu trúc tương tự sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Sơ đồ 1 mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I), tương ứng với hợp chất tetracyclic 4-pyridinon liên kết cầu có công thức (I).

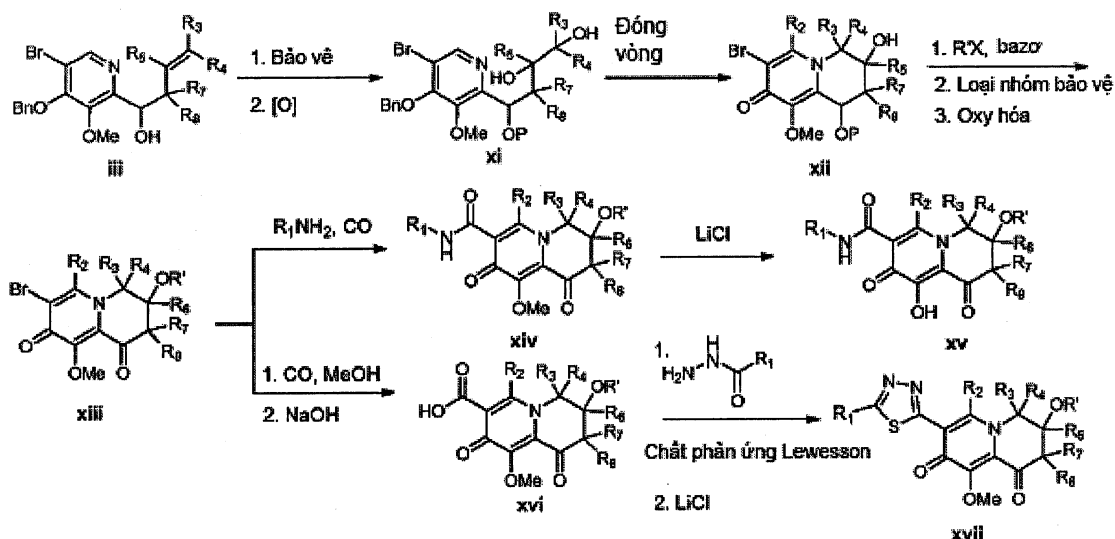
Sơ đồ 1



trong đó *M* là kim loại có khả năng tham gia vào phản ứng S_N2' (nghĩa là, Sn, In và Mg).

Hợp chất pyridyl aldehyt có công thức **i** có thể được phản ứng với hợp chất có công thức **ii** để tạo ra hợp chất có công thức **iii**. Nhóm hydroxyl của **iii** sau đó có thể được bảo vệ và olefin oxy hóa qua hydroborat hóa và rượu tương ứng **iv** sau đó có thể được đóng vòng tạo ra hợp chất hai vòng có công thức **v**. Nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức **v** sau đó có thể được loại nhóm bảo vệ và được oxy hóa tạo ra keton hai vòng có công thức **vi** có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất amit của chúng có công thức **vii** sử dụng amin và cacbon monoxit, sau đó phản ứng với lithi clorua để chuyển hóa nhóm metoxy của hợp chất có công thức **vii** thành nhóm hydroxyl tương ứng và tạo ra hợp chất có công thức **viii**, mà tương ứng với hợp chất có công thức (I) trong đó X là -NHC(O)-. Theo cách khác, hợp chất có công thức **vi** có thể được oxy hóa thành axit carboxylic có công thức **ix** mà sau đó có thể được đóng vòng tạo thành dẫn xuất 1,3,4-thiadiazol có công thức **x**, tương ứng với hợp chất có công thức (I), trong đó X là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Sơ đồ 2



Nhóm hydroxyl của olefin có công thức iii có thể được bảo vệ và olefin được oxy hóa để tạo thành các diol tương ứng có công thức xi, sau đó có thể được đóng vòng tạo ra hợp chất hai vòng có công thức xii. Sau đó, hợp chất có công thức xii có thể được phản ứng với alkyl halogenua và bazơ để tạo ra nhóm hydroxyl tự do của hợp chất có công thức xii, sau đó loại nhóm bảo vệ và oxy hóa nhóm hydroxyl khác để tạo ra keton hai vòng có công thức xiii. Hợp chất có công thức xiii có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất amit của chúng có công thức xiv sử dụng amin và cacbon monoxit, sau đó phản ứng với lithi clorua để chuyển hóa nhóm metoxy có công thức xiv thành nhóm hydroxyl tương ứng và tạo ra hợp chất có công thức xv, tương ứng với hợp chất có công thức (I) trong đó X là NHC(O)- . Nhóm hydroxyl có công thức v sau đó có thể được loại nhóm bảo vệ và được oxy hóa tạo ra keton hai vòng có công thức vii có thể được phản ứng với lithi clorua để chuyển hóa nhóm metoxy có công thức vii thành nhóm hydroxyl và tạo ra hợp chất có công thức viii, tương ứng với hợp chất có công thức (I) trong đó X là NHC(O)- và R^3 là -OR^7 . Theo cách khác, hợp chất có công thức xii có thể được oxy hóa thành axit carboxylic có công thức xvi sau đó có thể được đóng vòng tạo thành dẫn xuất 1,3,4-thiadiazol có công thức xvii, tương ứng với hợp chất có công thức (I), trong đó X là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và R^3 là -OR^7 .

Trong các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế ở các sơ đồ trên, nhóm chức trong các gốc và phần tử thế khác nhau (ngoài các nhóm đã được lưu ý rõ trong các sơ đồ trên) có thể là nhạy hoặc phản ứng trong điều kiện phản ứng được dùng và/hoặc trong sự có mặt của chất phản ứng được dùng. Độ nhạy/khả

năng phản ứng có thể gây cản trở quá trình của phản ứng mong muốn làm giảm hiệu suất sản phẩm mong muốn, hoặc thậm chí có thể ngăn cản sự hình thành sản phẩm. Do đó, có thể là cần thiết hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm nhạy hoặc nhóm phản ứng trên phân tử bất kỳ có liên quan. Có thể đạt được sự bảo vệ nhờ nhóm bảo vệ thông thường, như các nhóm được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 và trong tài liệu T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, tái bản lần 3, năm 1999, và tái bản lần 2, năm 1991. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn tiếp theo một cách thích hợp bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo cách khác, nhóm cản trở có thể được đưa vào phân tử tiếp sau bước phản ứng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ nhận ra rằng quy trình tổng hợp các hợp chất có nhiều nhóm chức phản ứng, như $-OH$ và NH_2 , có thể cần bảo vệ các nhóm chức nhất định (chẳng hạn, việc tạo ra nhằm mục đích tương thích hóa học với điều kiện phản ứng cụ thể). Nhóm bảo vệ thích hợp cho các nhóm chức khác nhau của các hợp chất và phương pháp này cho việc cài đặt hoặc loại bỏ chúng là đã biết rõ trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Tóm tắt một số phương pháp có thể được tìm thấy trong Greene & Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, tái bản lần 3 (1999).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ cũng nhận ra rằng một cách để tổng hợp hợp chất có công thức (I) có thể được mong muốn hơn phụ thuộc vào phân tử thể thêm vào. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có liên quan sẽ nhận ra rằng trong một số trường hợp, thứ tự phản ứng có thể khác với thứ tự được thể hiện ở đây để tránh nhóm chức không tương thích và nhờ đó điều chỉnh con đường tổng hợp.

Các hợp chất có công thức **vii**, **x**, **xv** và **xvii** có thể được nêu chi tiết hơn bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ hoặc, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ dưới đây, để tạo thành phạm vi đầy đủ của hợp chất có công thức (I).

Nguyên liệu ban đầu được sử dụng và chất trung gian điều chế sử dụng các phương pháp đã nêu trong các sơ đồ 1 và 2 có thể được tách và được tinh chế nếu muốn sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm nhưng không giới hạn ở kỹ

thuật lọc, chưng, kết tinh, sắc ký và tương tự. Các nguyên liệu này có thể được đặc trưng bằng cách sử dụng các thông số thông thường, bao gồm hằng số vật lý và số liệu quang phổ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

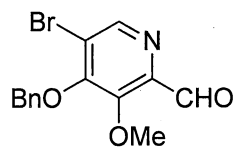
Phương pháp chung

Các ví dụ sau chỉ nhằm minh họa sáng chế và thực hiện sáng chế. Các ví dụ này không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong các ví dụ này, tất cả nhiệt độ là độ bách phân ($^{\circ}\text{C}$ – Celsius) trừ khi có quy định khác, và "nhiệt độ trong phòng" đề cập đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C . Các phản ứng nhạy với độ ẩm hoặc không khí được thực hiện trong nitơ sử dụng chất phản ứng và dung môi khan. Quá trình phản ứng được xác định bằng sắc ký lớp mỏng phân tích (thin layer chromatography - TLC) được thực hiện bằng các đĩa TLC phủ E. Merck, silica gel 60F-254, độ dày của lớp này là 0,25mm hoặc sắc ký lỏng-phổ khối (LC-MS). Đối với số liệu HPLC/MS, hai điều kiện HPLC sử dụng là như sau: 1) LC2 (Cột nước C18 XTerra™ 3,5 μm 2,1x20 mm có gradient 10:90-98:2 thể tích/thể tích $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + v 0,05% TFA trong 1,25 phút sau đó giữ ở tỷ lệ 98:2 thể tích/thể tích $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + v 0,05% TFA trong 0,75 phút; lưu lượng 1,5 mL/phút, chiều dài bước sóng UV 254 nm); và 2) LC4 (Cột nước C18 XTerra 3,5 μm 2,1x20 mm có gradient 10:90-98:2 thể tích/thể tích $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + v 0,05% TFA trong 3,25 phút sau đó giữ ở tỷ lệ 98:2 thể tích/thể tích $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + v 0,05% TFA trong 0,75 phút; lưu lượng 1,5 mL/phút, chiều dài bước sóng UV 254 nm).

Tiến hành phân tích khối lượng bằng cách ion hóa tia điện theo cách dò ion dương. Phổ ^1H NMR được ghi bằng máy Varian hoặc Bruker ở 400–500 MHz. Tiến hành cô dung dịch trên thiết bị cô quay trong áp suất giảm hoặc bằng cách làm khô lạnh. Sắc ký nhanh được thực hiện trên cột silica gel đã được nhồi trước sử dụng hệ MPLC thương mại. Các hợp chất mô tả ở đây được tổng hợp ở dạng hỗn hợp racemic trừ khi có quy định khác trong các quy trình thử nghiệm.

Ví dụ 1

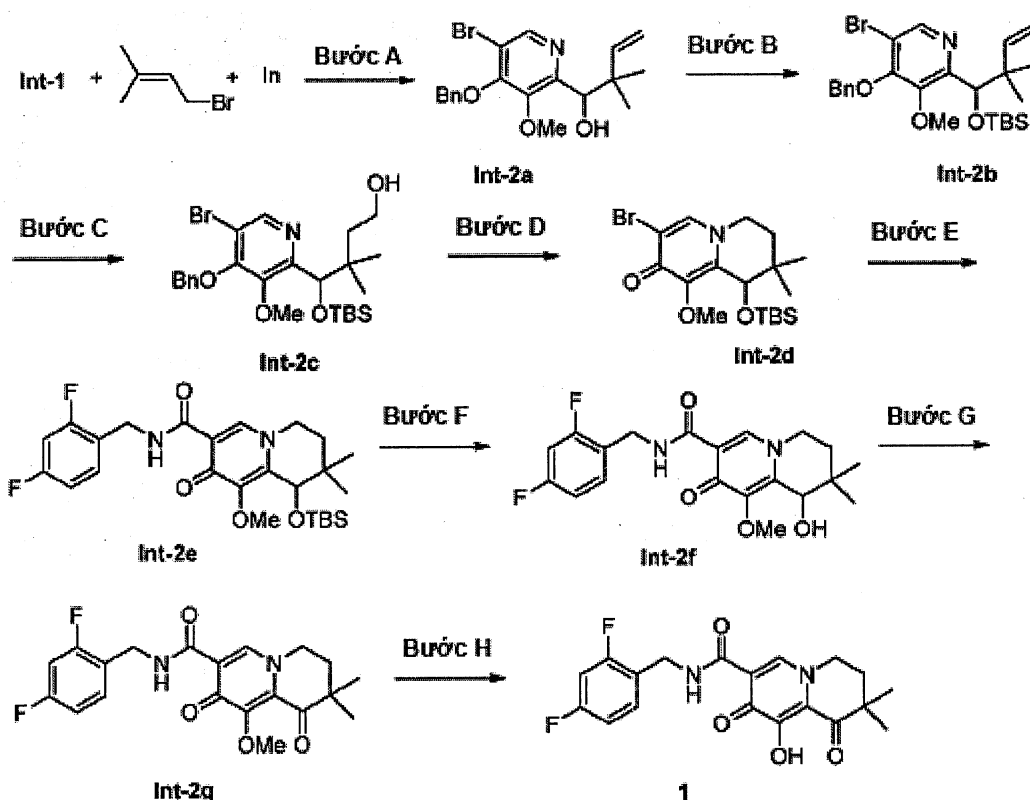
Điều chế hợp chất trung gian Int-1

**Int-1**

Hợp chất **Int-1** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp đã mô tả trong công bố bằng Mỹ số US2006/066414.

Ví dụ 2

Điều chế hợp chất 1

**Bước A– Tổng hợp hợp chất *Int-2a***

Thêm 4-(benzyloxy)-5-bromo-3-metoxypicolinaldehyt (500 mg, 1,552 mmol) vào dung dịch trộn chứa NaI (279 mg, 1,862 mmol), bột indi (891 mg, 7,76 mmol) và prenylbromua (278 mg, 1,862 mmol) trong 3 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng 100 mL EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfate khan. Sau khi lọc, loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không để tạo ra

phần còn lại, phần này được tinh chế bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng 20% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-2a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{22}BrNO_3$: 391,08; tìm thấy trong thực tế: 392,07 ($M+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất *Int-2b*

Thêm TBSCl (292 mg, 1,937 mmol) và imidazol (198 mg, 2,91 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-2a** (380 mg, 0,969 mmol) trong 0,1 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica-gel (40 g) rửa giải bằng 15% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-2b** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{25}H_{36}BrNO_3Si$: 505,16; tìm thấy trong thực tế: 506,14 ($M+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-2c*

Thêm phức boran-tetrahydrofuran (1M trong THF) (0,592 ml, 0,592 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa 4-(benzyloxy)-5-bromo-2-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylbut-3-en-1-yl)-3-metoxypyridin (200 mg, 0,395 mmol) trong 4 mL THF khan trong khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi thêm lần lượt nước (2,0 mL), natri hydroxit (trong nước) (1,974 ml, 3,95 mmol) và hydro peroxit trong nước (35% khối lượng) (448 mg, 3,95 mmol), khuấy hỗn hợp thu được trong một giờ nữa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3×20 mL). Rửa phần chiết hữu cơ kết hợp bằng 20 mL nước muối và làm khô bằng MgSO₄ khan. Sau khi cô, tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-2c** ở dạng dầu trong. LCMS phân tích tính cho $C_{25}H_{38}BrNO_4Si$: 523,18; tìm thấy trong thực tế: 524,10 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-2d*

Thêm iot (247 mg, 0,972 mmol) vào dung dịch khuấy chứa triphenylphosphin (255 mg, 0,972 mmol) trong 4 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó thêm 4-(4-(benzyloxy)-5-bromo-3-metoxypyridin-2-yl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethylbutan-1-ol (170 mg, 0,324 mmol) và imidazol (66,2 mg, 0,972 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ

trong phòng trong 2 giờ. Khi hoàn thành, cô đặc phản ứng để loại bỏ phần lớn diclometan. Thêm 3 mL ACN / H₂O tỷ lệ 2:1 vào phần còn lại thu được và tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (40 mg, số lần chạy là 12 lần, 5% ACN / H₂O-100% ACN / H₂O với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **Int-2d** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho C₁₈H₃₀BrNO₃Si: 415,12; tìm thấy trong thực tế: 416,10 (M+1)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất **Int-2e**

Khử khí hỗn hợp chứa 7-bromo-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-9-metox-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolizin-8(2H)-on (50 mg, 0,120 mmol), 2,4-diflobenzylamin (25,8 mg, 0,180 mmol), diethylpropyletylamin (38,8 mg, 0,300 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (13,87 mg, 0,012 mmol) trong 1 mL DMSO và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong bình cầu CO trong 16 giờ. LC-khối thể hiện phản ứng đã hoàn thành một phần. Phản ứng này được đưa trực tiếp vào cột C18 pha đảo (40 mg, số lần chạy là 12 lần, 5% ACN / H₂O-100% ACN / H₂O với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **Int-2e** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₆H₃₆F₂N₂O₄Si: 506,24; tìm thấy trong thực tế: 507,30 (M+1)⁺.

Bước F– Tổng hợp hợp chất **Int-2f**

Thêm dung dịch chứa tetrabutylamoniflorua (1N trong THF) (0,055 ml, 0,055 mmol) vào dung dịch chứa 1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-N-(2,4-diflobenzyl)-9-metox-2,2-dimetyl-8-oxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-7-carboxamit (14,0 mg, 0,028 mmol) trong 1 mL THF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **Int-2f** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₀H₂₂F₂N₂O₄: 392,15; tìm thấy trong thực tế: 393,08 (M+1)⁺.

Bước G– Tổng hợp hợp chất **Int-2g**

Thêm Dess-Martin periodinan (17,29 mg, 0,041 mmol) vào dung dịch chứa N-(2,4-diflobenzyl)-1-hydroxy-9-metox-2,2-dimetyl-8-oxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-7-carboxamit (8,0 mg, 0,020 mmol) trong 1 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó phản ứng được tinh chế trực tiếp sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng EtOAc

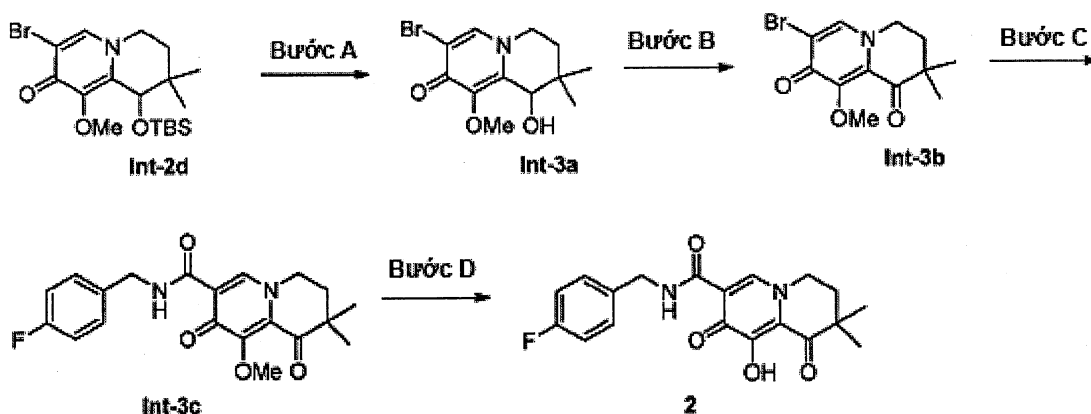
để tạo ra hợp chất **Int-2g** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{20}H_{20}F_2N_2O_4$: 390,14; tìm thấy trong thực tế: 391,07 ($M+1$)⁺.

Bước H– Tổng hợp hợp chất 1

Gia nhiệt hỗn hợp chứa N-(2,4-diflobenzyl)-9-metoxi-2,2-dimetyl-1,8-dioxa-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-7-carboxamit (5,0 mg, 0,013 mmol) và lithi clorua (5,43 mg, 0,128 mmol) trong 1 mL DMF ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp này bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (hệ Gilson với Waters Sunfire C18 ODB, 5 μ M, 19 mm x 100 mm, Part No. 186002567, Ser. No. 20913930114, 10% đến 75% MeCN/ nước+0,10% TFA trong 10 phút, 25 mL / phút, UV 254 nM). Làm khô lạnh các phân đoạn chứa sản phẩm để tạo ra hợp chất 1 ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,41 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,40 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 4,27-4,29 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 2,20-2,22 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 1,40 (s, 6 H). LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{18}F_2N_3O_5$: 376,12; tìm thấy trong thực tế: 377,12 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 3

Điều chế hợp chất 2



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-3a**

Thêm tetrabutylamoniflorua (1M trong THF) (0,288 ml, 0,288 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-2d** (60 mg, 0,144 mmol) trong THF (2,0 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng 10% MeOH /

diclometan để tạo ra hợp chất thô **Int-3a** với một ít tạp chất TBAF. LCMS phân tích tính cho $C_{12}H_{16}BrNO_3$: 301,03; tìm thấy trong thực tế: 301,98 ($M+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất *Int-3b*

Thêm Dess-Martin periodinan (121 mg, 0,285 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-1-hydroxy-9-metoxi-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolizin-8(2*H*)-on (43,0 mg, 0,142 mmol) trong 2 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, tinh chế trực tiếp phản ứng này bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **Int-3b** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{12}H_{14}BrNO_3$: 299,02; tìm thấy trong thực tế: 300,00 ($M+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-3c*

Khử khí hỗn hợp chứa 7-bromo-9-metoxi-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolizin-1,8(2*H*)-dion (20 mg, 0,067 mmol), 4-flobenzylamin (12,5 mg, 0,101 mmol), diisopropyletylamin (34,4 mg, 0,267 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (7,70 mg, 6,66 μ mol) trong 2 mL DMSO và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong bình cầu CO trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (40 mg, số lần chạy là 12 lần, 5% ACN / H₂O-100% ACN / H₂O với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **Int-3c**. LCMS phân tích tính cho $C_{20}H_{21}FN_2O_4$: 372,15; tìm thấy trong thực tế: 373,16 ($M+1$)⁺.

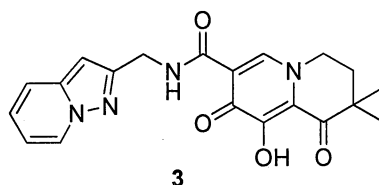
Bước D– Tổng hợp hợp chất *2*

Gia nhiệt hỗn hợp chứa *N*-(4-flobenzyl)-9-metoxi-2,2-dimetyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1*H*-quinolizin-7-carboxamit (5,0 mg, 0,013 mmol) và lithi clorua (5,69 mg, 0,134 mmol) trong 1 mL DMF ở 100°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (hệ Gilson có Waters Sunfire C18 ODB, 5 μ M, 19 mm x 100 mm, Part No. 186002567, Ser. No. 20913930114, 10% đến 75% 0,1% TFA trong MeCN / 0,1% TFA trong nước trong 10 phút, 25 mL/phút, UV 254 nM). Làm khô lạnh các phân đoạn chứa sản phẩm để tạo ra hợp chất **2** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,41 (s, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35 (m, 2 H); 7,01 (m, 2 H); 5,3 (s, 2 H); 4,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H); 4,28 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H);

2,21 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 1,40 (s, 6 H). LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{19}FN_2O_4$: 358,13; tìm thấy trong thực tế: 359,12 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 4

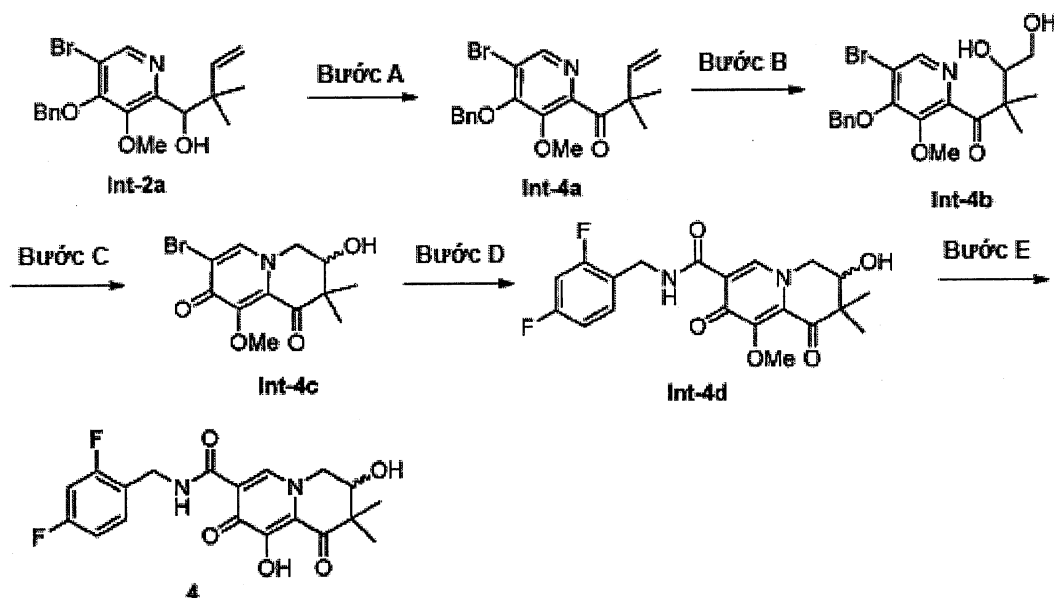
Điều chế hợp chất 3



Hợp chất **3** được điều chế từ hợp chất **Int-3b**, về cơ bản sử dụng phương pháp giống như đã mô tả ở bước C và bước D của ví dụ 3, thay thế 4-flobenzylamin bằng pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetanamin ở bước C. ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,60 (s, 1 H); 8,53 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); 7,15 (dd, $J = 7,2, 5,2$ Hz, 1 H); 6,78 (dd, $J = 5,2, 5,1$ Hz, 1 H); 6,54 (s, 1 H); 4,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H); 4,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 2,21 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 1,40 (s, 6 H). LCMS phân tích tính cho $C_{20}H_{20}N_4O_4$: 380,15; tìm thấy trong thực tế: 381,16 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 5

Điều chế hợp chất 4



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-4a**

Thêm một giọt nước, sau đó thêm Dess-Martin periodinan (497 mg, 1,173 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(benzyloxy)-5-bromo-3-metoxypyridin-2-yl)-2,2-dimetylbut-3-en-1-ol (230 mg, 0,586 mmol) trong 10 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL diclometan. Rửa pha hữu cơ bằng 20 mL Na_2CO_3 (trong nước), làm khô bằng Na_2SO_4 và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được sử dụng cột silica-gel (40 g) rửa giải bằng 20% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-4a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$: 389,06; tìm thấy trong thực tế: 390,09 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-4b**

Thêm dung dịch chứa osimi tetroxit trong t-BuOH (2,5% trọng lượng) (0,122 ml, 9,74 μmol) và 4-metylmorpholin *N*-oxit (171 mg, 1,461 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(benzyloxy)-5-bromo-3-metoxypyridin-2-yl)-2,2-dimetylbut-3-en-1-on (190 mg, 0,487 mmol) trong 4 mL THF và 1 mL nước. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (trong nước) và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được sử dụng cột silica-gel rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **Int-4b** ở dạng dầu màu xanh lá cây nhạt. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$: 423,07; tìm thấy trong thực tế: 423,97 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-4c**

Thêm *p*-toluensulfonyl clorua (153 mg, 0,801 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(benzyloxy)-5-bromo-3-metoxypyridin-2-yl)-3,4-dihydroxy-2,2-dimetylbutan-1-on (170 mg, 0,401 mmol) trong 3 mL pyridin. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 10 mL MeOH. Sau đó cô đặc dung dịch thu được trong chân không. Pha loãng phần còn lại thu được bằng 2 mL DMSO và tinh chế sử dụng cột C18 pha đảo (40 g, số lần chạy là 12 lần, 5% ACN / H_2O -100% ACN / H_2O với 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng 10% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-4c** ở dạng dầu màu vàng.

LCMS phân tích tính cho $C_{12}H_{14}BrNO_4$: 315,01; tìm thấy trong thực tế: 316,05 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-4d**

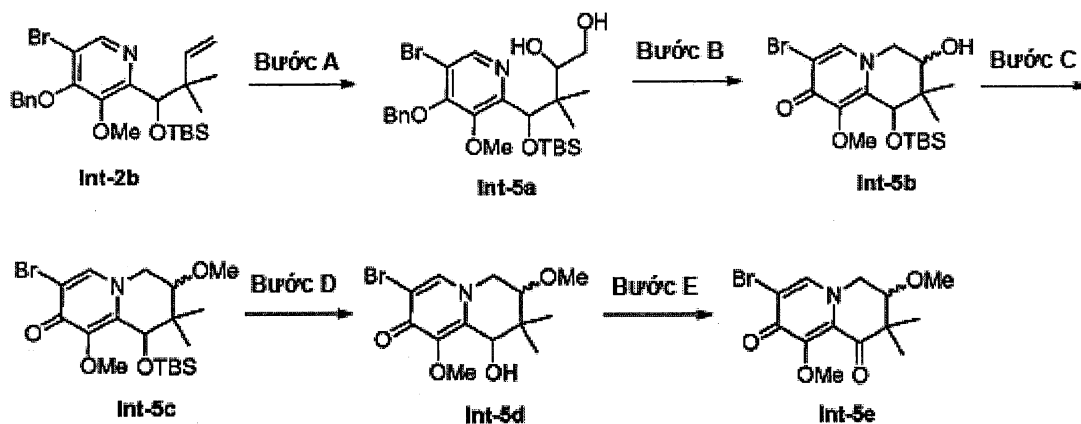
Khử khí hỗn hợp chứa 7-bromo-3-hydroxy-9-metoxi-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolizin-1,8(2H)-dion (9 mg, 0,028 mmol), 2,4-diflobenzylamin (6,11 mg, 0,043 mmol), diisopropyletylamin (9,20 mg, 0,071 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (3,29 mg, 2,85 μ mol) trong 1 mL DMSO bằng cách cho đi qua dòng khí CO trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở 90°C trong bình cầu CO trong 16 giờ. Sau khi làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, tinh chế phản ứng bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (40 mg, số lần chạy là 12 lần, 5% ACN / H₂O-100% ACN / H₂O với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **Int-4d**. LCMS phân tích tính cho $C_{20}H_{20}F_2N_2O_5$: 406,13; tìm thấy trong thực tế: 407,16 ($M+1$)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất **4**

Gia nhiệt hỗn hợp chứa *N*-(2,4-diflobenzyl)-3-hydroxy-9-metoxi-2,2-dimetyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-7-carboxamit (5,0 mg, 0,012 mmol) và lithi clorua (5,22 mg, 0,123 mmol) trong 1 mL DMF ở 100°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (hệ Gilson có Waters Sunfire C18 ODB, 5 μ M, 19 mm x 100 mm, Part No. 186002567, Ser. No. 20913930114, 10% đến 75% MeCN / nước có 0,10% TFA trong 10 phút, 25 mL/phút, UV 254nm). Làm khô lạnh các phân đoạn chứa sản phẩm để tạo ra hợp chất **4** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,40 (s, 1 H); 8,34 (s, 1 H); 7,35 (m, 1 H); 6,84 (m, 2 H); 4,65 (d, *J* = 3,0 Hz, 2 H); 4,46-4,48 (d biểu kiến, *J* = 10,0 Hz, 1 H); 4,23-4,27 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1 H); 4,11 (brs biểu kiến, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1 H). LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{18}F_2N_2O_5$: 392,12; tìm thấy trong thực tế: 393,14 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 6

Điều chế hợp chất **Int-5e**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-5a**

Thêm osimi tetroxit (2,5% trọng lượng) trong *t*-BuOH (0,213 ml, 0,017 mmol) và 4-metylmorpholin *N*-oxit (298 mg, 2,55 mmol) vào dung dịch chứa 4-(benzyloxy)-5-bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylbut-3-en-1-yl)-3-metoxypyridin (430 mg, 0,849 mmol) trong 5 mL (4:1) THF / nước. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi hoàn thành, thêm 20 mL EtOAc vào hỗn hợp. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ và nước muối. Làm khô hỗn hợp này bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica-gel rửa giải bằng 50% EtOAc để tạo ra hợp chất **Int-5a** ở dạng dầu màu xanh lá cây nhạt. LCMS phân tích tính cho C₂₅H₃₈BrNO₅Si: 539,17; tìm thấy trong thực tế: 540,22 (M+1)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-5b**

Khuấy hỗn hợp chứa 4-(4-(benzyloxy)-5-bromo-3-metoxypyridin-2-yl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethylbutan-1,2-diol (650 mg, 1,202 mmol) và 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (344 mg, 1,804 mmol) trong 10 mL pyridin ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi hoàn thành, cô đặc hỗn hợp trong chân không để loại bỏ phần lớn pyridin. Sau đó thêm 2 mL DMSO vào phần còn lại thu được và tinh chế dung dịch thu được bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (120 mg, số lần chạy là 12 lần, 5% ACN / H₂O-100% ACN / H₂O với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **Int-5b** ở dạng chất rắn màu trắng. C₁₈H₃₀BrNO₄Si: 431,11; tìm thấy trong thực tế: 432,15 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-5c**

Thêm iodometan (158 mg, 1,11 mmol), tiếp đó là NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng) (44,4 mg, 1,11 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-1-((*tert*-

butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-9-methoxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolizin-8(2H)-on (160 mg, 0,370 mmol) trong 4 mL THF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dừng hỗn hợp này bằng cách thêm 1 mL nước. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng 50% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-5c** ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{32}BrNO_4Si$: 445,13; tìm thấy trong thực tế: 446,01 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-5d**

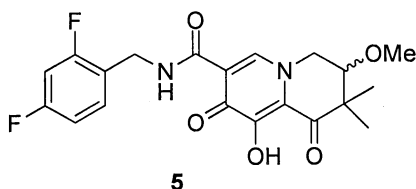
Thêm tetrabutylamoniflorua (1M trong THF) (0,470 ml, 0,470 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,9-dimethoxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolizin-8(2H)-on (105 mg, 0,235 mmol) trong 2 mL THF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Tinh chế trực tiếp dung dịch phản ứng bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng 10% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất thô **Int-5d**, mà được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo. LCMS phân tích tính cho $C_{13}H_{18}BrNO_4$: 331,94; tìm thấy trong thực tế: 333,02 ($M+1$)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất **Int-5e**

Thêm Dess-Martin periodinan (199 mg, 0,470 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-1-hydroxy-3,9-dimethoxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolizin-8(2H)-on (78 mg, 0,235 mmol) trong 2 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **Int-5e** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho $C_{13}H_{16}BrNO_4$: 329,03; tìm thấy trong thực tế: 330,05 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 7

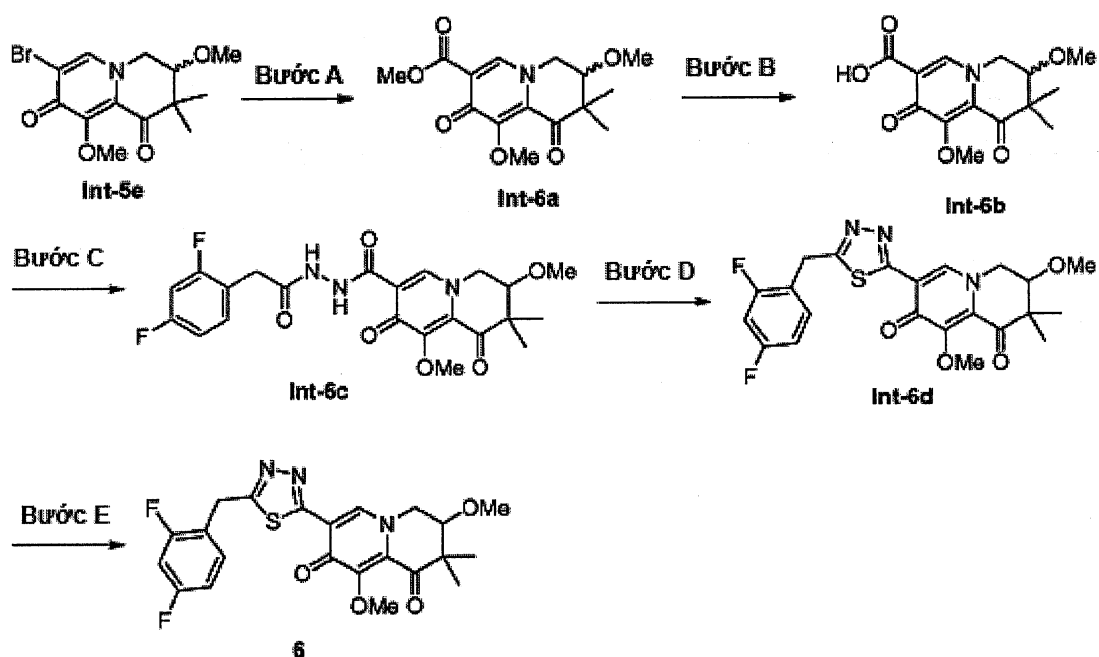
Điều chế hợp chất **5**



Điều chế hợp chất **5** về cơ bản sử dụng phương pháp giống như đã mô tả ở bước D và bước E trong ví dụ **5**, và thay thế hợp chất **Int-4c** bằng hợp chất **Int-5e** ở bước D. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 10,41 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H); 7,38 (m, 1 H); 6,83-6,85 (m, 2 H); 4,67 (m, 2 H); 4,38 (dd, $J = 11,2, 1,6$ Hz, 1 H); 4,35 (dd, $J = 11,2, 2,8$ Hz, 1 H); 3,57 (dd, $J = 2,8, 1,6$ Hz, 1 H); 3,46 (s, 3 H); 1,43 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 406,13; tìm thấy trong thực tế: 407,12 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 8

Điều chế hợp chất **6**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-6a**

Khử khí hỗn hợp chứa 7-bromo-3,9-dimethoxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinolizin-1,8(2H)-dion (120 mg, 0,363 mmol), metanol (58,2 mg, 1,817 mmol), diisopropyletylamin (235 mg, 1,817 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (84 mg, 0,073 mmol) trong 3 mL DMSO bằng cách cho đi qua dòng CO trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong bình cầu CO trong 16 giờ. Sau khi làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, tinh chế trực tiếp hỗn hợp này sử dụng cột C18 pha đảo (40 mg, số lần chạy là 12 lần, 5% ACN / H_2O -100% ACN / H_2O với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất **Int-6a** ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 309,12; tìm thấy trong thực tế: 310,12 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-6b**

Thêm dung dịch nước lithi hydroxit 2N (0,323 ml, 0,647 mmol) vào dung dịch chứa methyl 3,9-dimetoxy-2,2-dimetyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-7-carboxylat (20,0 mg, 0,065 mmol) trong 1 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp này để loại bỏ phần lớn MeOH. Thêm 2 mL DMSO vào phần còn lại thu được, và tinh chế trực tiếp dung dịch thu được bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN (0,1% TFA) / H₂O- 90% ACN (0,1% TFA) / H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-6b** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₄H₁₇NO₆: 295,11; tìm thấy trong thực tế: 296,12 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-6c**

Thêm lần lượt 2-(2,4-diflophenyl)axetohydrazit (10,59 mg, 0,057 mmol), diisopropyletylamin (24,51 mg, 0,190 mmol) và ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)tri(pyrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat(V) (29,6 mg, 0,057 mmol) vào dung dịch khuấy chứa axit 3,9-dimetoxy-2,2-dimetyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-7-carboxylic (14,0 mg, 0,047 mmol) trong 1 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 1,0 mL DMF và 0,3 mL nước. Tinh chế dung dịch trong bằng cách sử dụng HPLC Gilson pha đảo (10% ACN (0,1% TFA) / H₂O- 90% ACN (0,1% TFA) / H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-6c** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₃F₂N₃O₆: 463,16; tìm thấy trong thực tế: 464,25 (M+1)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-6d**

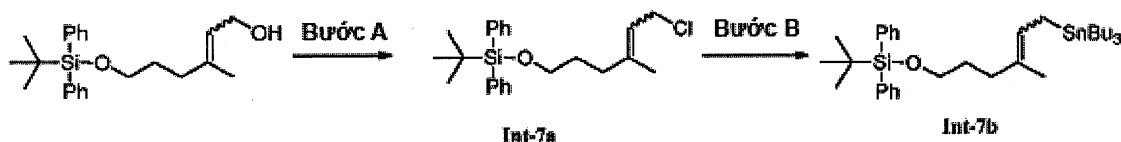
Gia nhiệt hỗn hợp chứa N-(2-(2,4-diflophenyl)axetyl)-3,9-dimetoxy-2,2-dimetyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-7-carbohydrazit (12 mg, 0,026 mmol) và chất phản ứng Lawesson (11,52 mg, 0,028 mmol) trong 0,5 mL THF ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần còn lại thu được trong 2 mL DMSO. Tinh chế dung dịch thu được bằng cách sử dụng HPLC Gilson pha đảo (10% ACN (0,1% TFA) / H₂O- 90% ACN (0,1% TFA) / H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-6d** ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₁F₂N₃O₄S: 461,12; tìm thấy trong thực tế: 462,20 (M+1)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất **6**

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 7-(5-(2,4-diflobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3,9-dimethoxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-quinolizin-1,8(2*H*)-dion (6,0 mg, 0,013 mmol) và lithi clorua (16,54 mg, 0,390 mmol) trong 1 mL DMF ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng hỗn hợp bằng 1,0 mL DMF và 0,3 mL nước. Tinh chế dung dịch thu được bằng HPLC Gilson pha đảo (10% ACN (0,1% TFA) / H₂O- 90% ACN (0,1% TFA) / H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **6** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): 8,76 (s, 1 H); 7,35 (m, 1 H); 6,86-6,91 (m, 2 H); 4,49 (dd, *J* = 1,6, 11,2 Hz, 1 H); 4,45 (dd, *J* = 2,8, 11,2, Hz, 1 H); 3,63 (dd, *J* = 2,8, 1,6 Hz, 1 H); 3,50 (s, 3 H); 1,44 (s, 3 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₁H₁₉F₂N₃O₄S: 447,11; tìm thấy trong thực tế: 448,01 (M+1)⁺.

Ví dụ 9

Điều chế hợp chất **Int-7b**



Bước A— Tổng hợp hợp chất **Int-7a**

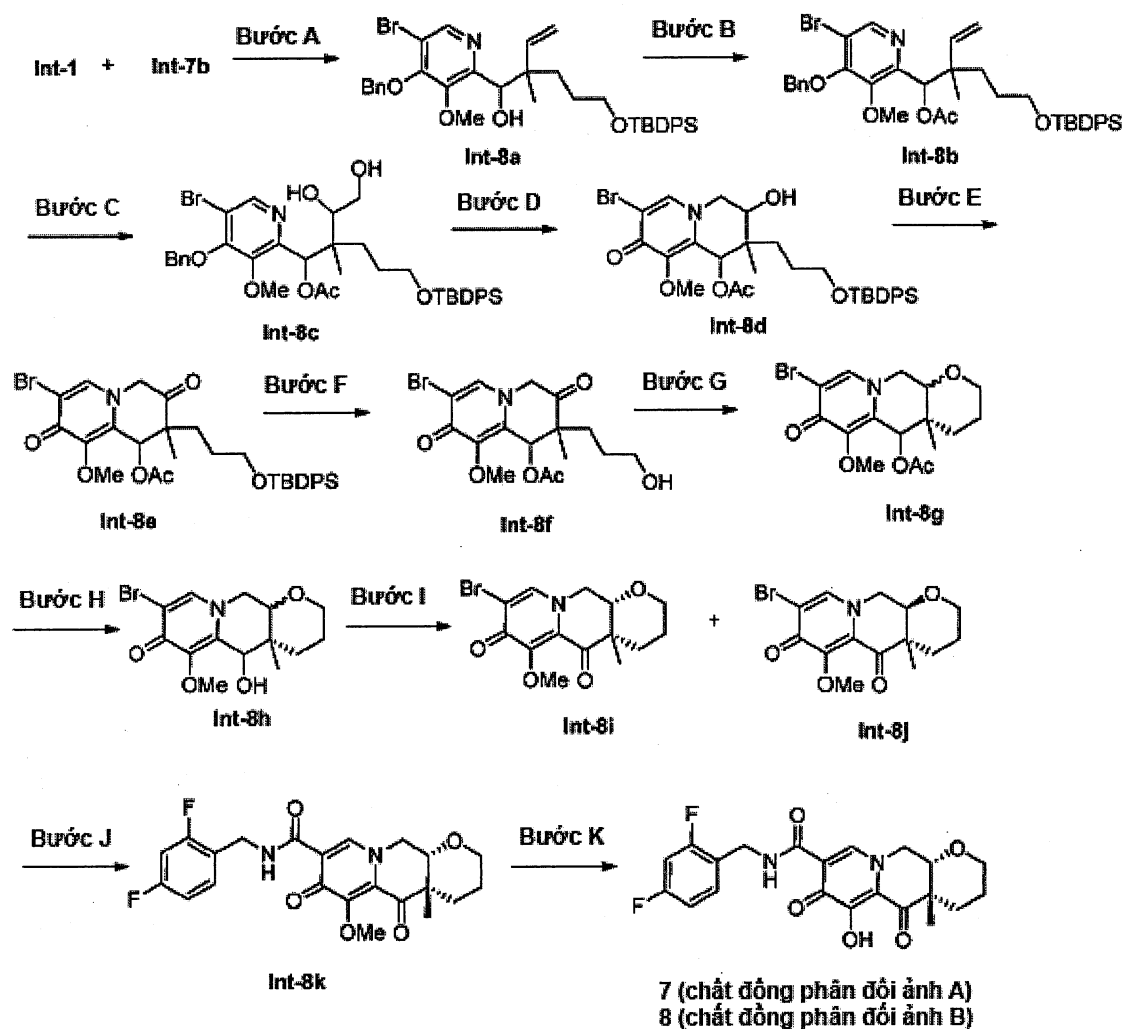
Thêm diisopropyletylamin (3,54 ml, 20,35 mmol) tiếp đó là metansulfonyl clorua (1,029 ml, 13,02 mmol) vào dung dịch chứa 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhex-2-en-1-ol (3 g, 8,14 mmol) trong 60 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 200 mL diclometan và rửa bằng 100 mL dung dịch HCl 0,2N (trong nước), sau đó rửa bằng 100 mL nước muối. Cô đặc pha hữu cơ, và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (80 g) rửa giải bằng 5% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-7a** ở dạng hỗn hợp (tỷ lệ 2,5:1) của các chất đồng phân lập thể (*E*) và (*Z*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71-7,74 (m, 4 H); 7,41-7,50 (m, 6 H); 5,42-5,56 (m, 1 H); 4,12 & 4,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); 3,71 & 3,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H); 2,19 & 2,26 (dd, *J* = 8,0, 7,7 Hz, 2 H); 1,74 & 1,79 (s, 3 H), 1,66-1,76 (m, 2 H), 1,11 & 1,12 (s, 9 H).

Bước B— Tổng hợp hợp chất **Int-7b**

Thêm tributyl thiếc hydrua (3,48 ml, 13,04 mmol) vào dung dịch chứa lithi diisopropylamit (7,17 ml, 14,34 mmol) trong 20 mL THF đã được làm mát ở nhiệt độ 0°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó làm lạnh phản ứng đến -78°C, và thêm dung dịch chứa hợp chất **Int-7a** (2523 mg, 6,52 mmol) trong 10 mL THF bằng ống bơm. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 150 mL 20% EtOAc / hexan, và rửa bằng 150 mL nước. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (80 g) ban đầu rửa giải bằng hexan để loại bỏ tributyl thiếc hydrua, và sau đó bằng 3% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-7b** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69-7,73 (m, 4 H); 7,38-7,47 (m, 6 H); 5,28-5,37 (m, 1 H); 3,64-3,75 (m, 2 H); 2,01-2,13 (m, 2 H); 1,63-1,70 (m, 5 H); 1,46-1,59 (m, 8 H); 1,28-1,36 (m, 6 H), 1,08 (s, 9 H), 0,84-0,94 (m, 15 H).

Ví dụ 10

Điều chế hợp chất 7 và 8



Bước A– Tổng hợp hợp chất *Int-8a*

Thêm thiếc (II) Cl_2 (344 mg, 1,50 mmol) vào dung dịch chứa 4-(benzyloxy)-5-bromo-3-metoxypicolinaldehyt (390 mg, 1,21 mmol) và *tert*-butyl((4-metyl-6-(tributylstannyl)hex-4-en-1-yl)oxy)diphenylsilan (932 mg, 1,45 mmol) trong 11 mL ACN được khuấy ở nhiệt độ 0°C . Sau đó làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Pha loãng phản ứng bằng 100 mL 30% EtOAc / hexan, và 100 mL (15% trọng lượng) dung dịch nước NH_4F . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Lọc chất rắn. Cô đặc phần hữu cơ từ dịch cái trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (80 g) ban đầu rửa giải bằng diclometan để loại bỏ chất phản ứng thiếc, và sau đó bằng 3% EtOAc / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-8a** ở dạng hỗn hợp chất đồng phân lập thể. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{BrNO}_4\text{Si}$: 675,22; tìm thấy trong thực tế: 676,18 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất *Int-8b*

Thêm triethylamin (2200 mg, 21,7 mmol) và DMAP (65,2 mg, 0,534 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8a** (1200 mg, 1,78 mmol) trong 8 mL axetic anhydrit. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng 50 mL diclometan. Làm mát dung dịch đến 0°C và thêm 10 mL MeOH. Khuấy dung dịch trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (120 g) rửa giải bằng 25% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-8b** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{39}H_{46}BrNO_5Si$: 717,23; tìm thấy trong thực tế: 718,35 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-8c**

Thêm 4-metylmorpholin 4-oxit (67 mg, 0,572 mmol) tiếp đó là osimi(VIII) oxit (2,5% trọng lượng trong *t*-BuOH) (1,06 ml, 0,086 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8b** (410 mg, 0,572 mmol) trong 3,6 mL THF/*t*-BuOH/nước (tỷ lệ 5:5:1). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm 10 g $Na_2S_2O_5$ rắn vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng nồng độ bằng 70 mL 50% EtOAc/hexan. Lọc chất rắn màu nâu. Rửa phần lọc bằng nước và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 55% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-8c** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{39}H_{48}BrNO_7Si$: 751,24; tìm thấy trong thực tế: 752,29 (M+1)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-8d**

Thêm 3 mL pyridin vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-8c** (300 mg, 0,400 mmol) và 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (137 mg, 0,719 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm 10 mL MeOH vào dung dịch phản ứng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 80 mL EtOAc, và được rửa bằng 100 mL HCl 0,4N (trong nước). Cô đặc pha hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 5% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-8d** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{32}H_{40}BrNO_6Si$: 643,18; tìm thấy trong thực tế: 644,05 (M+1)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất **Int-8e**

Thêm Dess-Martin periodinan (165 mg, 0,389 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8d** (125 mg, 0,195 mmol) trong 4 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 15 mL EtOAc. Lọc chất rắn. Rửa phần lỏng bằng 15 mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (trong nước) và sau đó bằng 15 mL nước muối. Cô đặc trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 4% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-8e** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{BrNO}_6\text{Si}$: 641,16; tìm thấy trong thực tế: 642,13 ($\text{M}+1$)⁺.

*Bước F– Tổng hợp hợp chất **Int-8f***

Khuấy dung dịch chứa hợp chất **Int-8e** (115 mg, 0,180 mmol) trong 4 mL HCl 1,25M trong MeOH (50 ml, 63,4 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Thêm 5 mL diclometan và 0,5 mL diisopropyletylamin vào phần còn lại thu được. Tinh chế dung dịch thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (25 g) rửa giải bằng 6% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-8f** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6$: 401,05; tìm thấy trong thực tế: 402,09 ($\text{M}+1$)⁺.

*Bước G– Tổng hợp hợp chất **Int-8g***

Thêm trietylsilan (382 mg, 3,28 mmol) tiếp đó là axit metansulfonic (200 mg, 2,08 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8f** (66 mg, 0,164 mmol) trong 2 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 15 mL diclometan. Thêm NaHCO_3 rắn (2 g) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi màu của hỗn hợp chuyển thành hơi vàng. Lọc hỗn hợp. Tinh chế phân lọc bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế rửa giải bằng 5% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-8g** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$: 387,05; tìm thấy trong thực tế: 388,06 ($\text{M}+1$)⁺.

*Bước H– Tổng hợp hợp chất **Int-8h***

Thêm K_2CO_3 (82 mg, 0,59 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8g** (57 mg, 0,148 mmol) trong 5 mL MeOH. Sau đó khuấy phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Loại bỏ hầu hết dung môi trong chân không. Thêm 50 mL diclometan vào phần còn lại thu được. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (25 g) rửa giải bằng 7% MeOH /

diclometan để tạo ra hợp chất **Int-8h** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{14}H_{18}BrNO_4$: 343,04; tìm thấy trong thực tế: 344,05 ($M+1$)⁺.

Bước I– Tổng hợp hợp chất *Int-8i* và hợp chất *Int-8j*

Thêm chất phản ứng Dess-Martin (85 mg, 0,20 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8h** (46 mg, 0,134 mmol) trong 4 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 15 mL EtOAc. Lọc chất rắn. Cô đặc phần lỏng. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột C18 pha đảo (120 g) rửa giải bằng 0,05% TFA trong nước / 0,05% TFA trong ACN (từ 0-90%) khắp chiều dài cột 15 để tạo ra hợp chất đồng phân ngưng tụ *cis* **Int-8i** và hợp chất đồng phân ngưng tụ *trans* **Int-8j** riêng biệt ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{14}H_{16}BrNO_4$: 341,03; tìm thấy trong thực tế: 342,04 ($M+1$)⁺.

Bước J– Tổng hợp hợp chất *Int-8k*

Thêm lần lượt (2,4-diflophenyl)metanamin (11,3 mg, 0,079 mmol), diisopropyletylamin (17,0 mg, 0,132 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (12,2 mg, 10,5 μ mol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8i** (18 mg, 0,053 mmol) trong 1 mL DMSO. Bình phản ứng được nạp khí CO. Khuấy phản ứng trong bình cầu CO ở nhiệt độ 90°C trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (40 mg) rửa giải bằng 0,05% TFA trong nước / 0,05% TFA trong ACN (từ 5-100%) khắp chiều dài cột 12 để tạo ra hỗn hợp chứa hợp chất thô **Int-8k** cùng với triphenylphosphin oxit. Tinh chế tiếp nguyên liệu này bằng cách sử dụng SFC điều chế bất đối (ChiralPak IA, 30 X 250 mm, 70 mL/phút, 120 bar, 40% (2:1 MeOH:ACN) / CO₂, 35°C) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-8k** (thành phần rửa giải trước) và chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-8k** (thành phần rửa giải sau). LCMS phân tích tính cho $C_{22}H_{22}F_2N_2O_5$: 432,15; tìm thấy trong thực tế: 433,18 ($M+1$)⁺.

Bước K– Tổng hợp hợp chất 7 và hợp chất 8

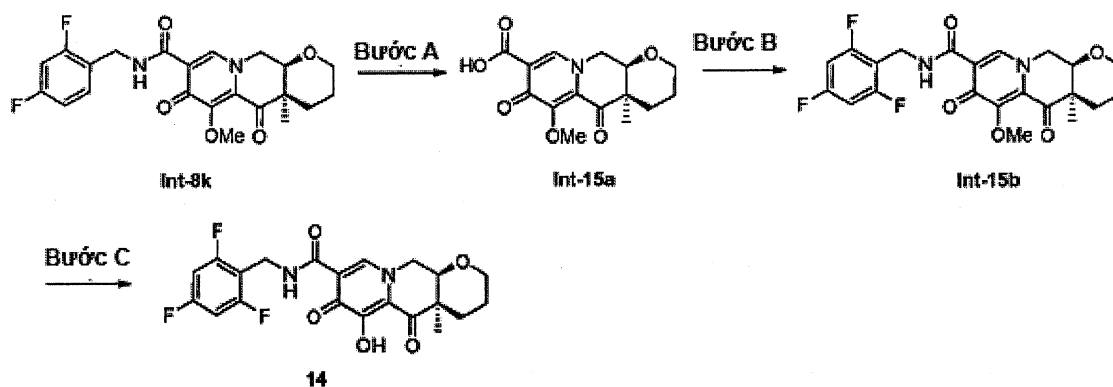
Thêm lithi clorua (4,90 mg, 0,116 mmol) vào dung dịch chứa chất đồng phân đối ảnh rửa giải trước A của hợp chất **Int-8k** (5 mg, 0,012 mmol) trong 1 mL DMF. Khuấy phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng HPLC Gilson pha đảo rửa giải bằng 0,05% TFA trong nước / 0,05% TFA trong

ACN (từ 10% đến 90%) để tạo ra hợp chất **7** ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,44 (brs, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35-7,40 (m, 1 H); 6,80-6,86 (m, 2 H); 4,67 (m, 2 H); 4,50 (dd, $J = 11,2, 1,6$ Hz, 1 H); 4,24 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1 H); 4,00 (dd, $J = 9,2, 1,6$ Hz, 1 H); 3,82 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1 H), 3,51-3,56 (m, 1 H); 2,69 (dd, $J = 9,2, 1,2$ Hz, 1 H); 1,56-1,58 (m, 2 H); 1,43-1,50 (m, 1 H); 1,30 (s, 3H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 418,13; tìm thấy trong thực tế: 419,18 ($\text{M}+1$) $^+$.

Thêm lithi clorua (4,90 mg, 0,116 mmol) vào dung dịch chứa chất đồng phân đối ảnh rửa giải sau B của hợp chất **Int-8k** (5 mg, 0,012 mmol) trong 1 mL DMF. Khuấy phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC Gilson pha đảo rửa giải bằng 0,05% TFA trong nước / 0,05% TFA trong ACN (từ 10% đến 90%) để tạo ra hợp chất **8** ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,46 (brs, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 7,35-7,40 (m, 1 H); 6,80-6,86 (m, 2 H); 4,67 (m, 2 H); 4,50 (dd, $J = 11,2, 1,6$ Hz, 1 H); 4,25 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1 H); 3,99 (dd, $J = 9,2, 1,6$ Hz, 1 H); 3,82 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1 H), 3,51-3,56 (m, 1 H); 2,69 (dd, $J = 9,2, 1,2$ Hz, 1 H); 1,56-1,58 (m, 2 H); 1,42-1,50 (m, 1 H); 1,29 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 418,13; tìm thấy trong thực tế: 419,18 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 11

Điều chế hợp chất 14



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-15a**

Thêm di-*tert*-butyl dicacbonat (123 mg, 0,564 mmol) tiếp đó là DMAP (51,7 mg, 0,423 mmol) vào dung dịch chứa chất đồng phân đối ảnh A của hợp

chất **Int-8k** (61 mg, 0,141 mmol) trong 1 mL toluen. Khuấy phản ứng ở 110°C trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần còn lại thu được trong 2 mL MeOH. Thêm kali cacbonat (78 mg, 0,564 mmol) vào dung dịch thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Thêm 1,4 mL dung dịch nước LiOH 0,5N vào hỗn hợp thu được. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng Gilson pha đảo (5-100% 0,05% TFA trong ACN / 0,05% TFA trong nước) để tạo ra hợp chất **Int-15a** ở dạng chất rắn màu trắng. $C_{15}H_{17}NO_6$: 307,11; tìm thấy trong thực tế: 308,02 ($M+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-15b**

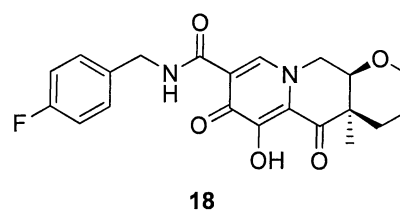
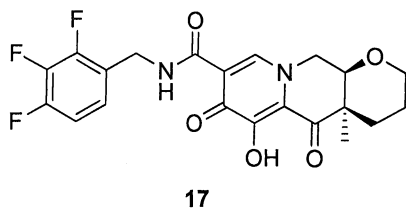
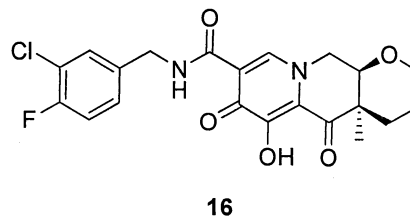
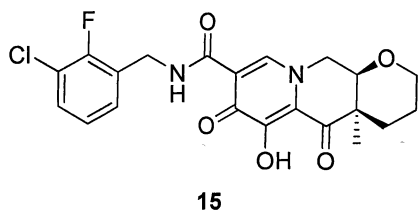
Thêm lần lượt (2,4,6-triflophenyl)metanamin (9,44 mg, 0,059 mmol), 4-metylmorpholin (15,80 mg, 0,156 mmol), và HATU (22,27 mg, 0,059 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-15a** (12 mg, 0,039 mmol) trong 0,5 mL DMF. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tinh chế dung dịch phản ứng bằng cách sử dụng HPLC Gilson pha đảo (0-100% 0,05% TFA trong ACN / 0,05% TFA trong nước) để tạo ra hợp chất **Int-15b** ở dạng màng màu vàng nhạt. $C_{22}H_{21}F_3N_2O_5$: 450,14; tìm thấy trong thực tế: 451,01 ($M+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **14**

Sử dụng phương pháp được mô tả ở bước K của ví dụ **10**, hợp chất **14** được điều chế từ hợp chất **Int-15b**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10,40 (brs, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 6,69 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 4,65-4,74 (m, 2 H); 4,46-4,55 (m, 1 H); 4,20-4,28 (m, 1 H); 3,99 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1 H); 3,82 (m, 1 H); 3,48-3,57 (m, 1 H); 2,64-2,78 (m, 1 H); 1,53-1,61 (m, 2 H); 1,42-1,52 (m, 1 H); 1,29 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5$: 436,12; tìm thấy trong thực tế: 437,01 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 12

Điều chế hợp chất **15-18**



Bắt đầu từ hợp chất **Int 15a**, sau đó về cơ bản phương pháp giống như được mô tả ở bước B và bước C của ví dụ **11**, chỉ thay thế (2,4,6-triflophenyl)metanamin bằng amin tương ứng ở bước B, các hợp chất **15 - 18** được điều chế.

Hợp chất **15**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,50 (brs, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,27-7,35 (m, 2 H); 7,06 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 4,70-4,78 (m, 2 H); 4,52 (dd, $J = 13,7, 1,4$ Hz, 1 H); 4,27 (dd, $J = 13,8, 2,4$ Hz, 1 H); 3,99 (dd, $J = 11,5, 2,4$ Hz, 1 H); 3,82 (m, 1 H); 3,51-3,56 (m, 1 H); 2,65-2,78 (m, 1 H); 1,53-1,61 (m, 2 H); 1,42-1,52 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 434,10; tìm thấy trong thực tế: 434,97 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **16**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,53 (brs, 1 H); 8,51 (s, 1 H); 7,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H); 7,19-7,27 (m, 1 H); 7,11 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 4,57-4,66 (m, 2 H); 4,48-4,55 (m, 1 H); 4,28 (dd, $J = 13,6, 1,6$ Hz, 1 H); 4,00 (dd, $J = 11,5, 2,0$ Hz, 1 H); 3,83 (m, 1 H); 3,50-3,58 (m, 1 H); 2,66-2,79 (m, 1 H); 1,53-1,61 (m, 2 H); 1,22-1,52 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 434,10; tìm thấy trong thực tế: 434,97 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **17**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 10,46 (rộng, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 7,10-7,14 (m, 1 H); 6,91-6,96 (m, 1 H); 4,65-4,70 (m, 2 H); 4,51 (dd, $J = 10,8$ Hz, 1 H); 4,24 (dd, $J = 1,6, 11,2$ Hz, 1 H); 3,99 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 3,83 (m, 1 H); 3,52-3,56 (m, 1 H); 2,68-2,73 (m, 1 H); 1,55-1,60 (m, 2 H); 1,43-1,50 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: 436,12; tìm thấy trong thực tế: 437,17 ($\text{M}+1$) $^+$.

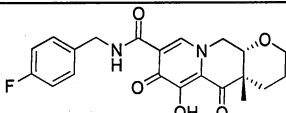
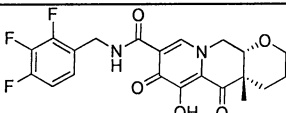
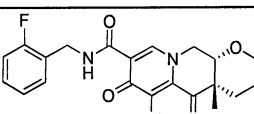
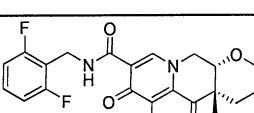
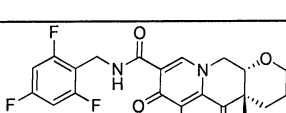
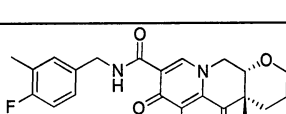
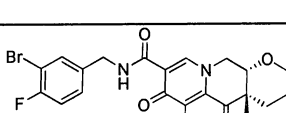
Hợp chất **18**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 10,47 (rộng, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 7,33-7,36 (m, 2 H); 7,01-7,05 (m, 2 H); 4,60-4,68 (m, 2 H); 4,51 (dd, $J = 10,8$

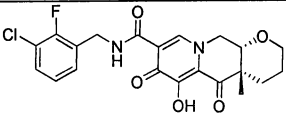
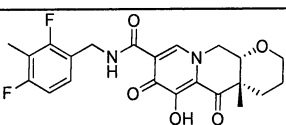
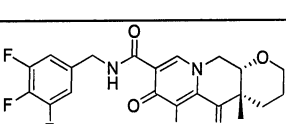
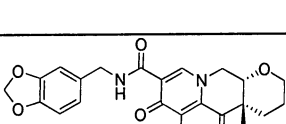
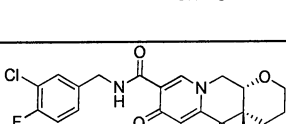
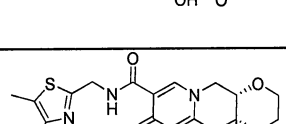
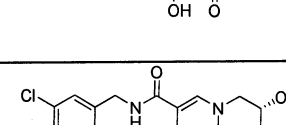
Hz, 1 H); 4,26 (dd, $J = 1,6, 11,2$ Hz, 1 H); 3,98 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1 H); 3,83 (m, 1 H); 3,51-3,57 (m, 1 H); 2,68-2,73 (m, 1 H); 1,56-1,61 (m, 2 H); 1,44-1,50 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{21}FN_2O_5$: 400,14; tìm thấy trong thực tế: 401,18 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 13

Điều chế các hợp chất 19-30

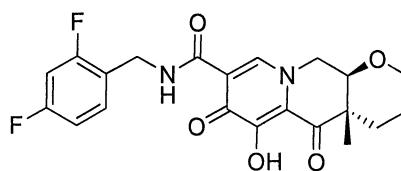
Bắt đầu từ chất đồng phân đối ảnh **B** của hợp chất **Int 8k**, bằng cách sử dụng phương pháp về cơ bản giống như được mô tả ở bước A đến bước C của ví dụ 11 và chỉ được thể bằng các amin thích hợp ở bước B, các hợp chất sau được điều chế:

Hợp chất #	Cấu tạo	Rt (phút)	MS (M + H)
19		2,93 (LC5)	401,1
20		3,12 (LC5)	437,1
21		1,78 (LC3)	401,1
22		1,79 (LC3)	419,1
23		0,97 (LC2)	437,1
24		1,02 (LC2)	415,1
25		1,05 (LC2)	480,9

26		1,04 (LC2)	435,1
27		1,05 (LC2)	433,2
28		1,02 (LC2)	437,1
29		0,90 (LC2)	427,0
30		1,04 (LC2)	435,1
31		0,81 (LC2)	419,1
32		0,94 (LC2)	448,2

Ví dụ 14

Điều chế hợp chất 9



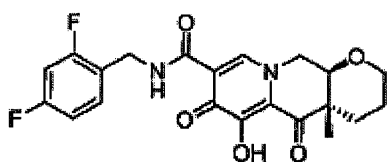
9

Chuyển hóa hợp chất ngưng tụ trans **Int-8j** (được điều chế từ bước I của ví dụ 10) thành hợp chất 9 sử dụng phương pháp đã mô tả ở bước J và bước K của ví dụ 10. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,36 (brs, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,35-7,41 (m, 1 H); 6,82-6,88 (m, 2 H); 4,68 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H); 4,12-4,24 (m, 3 H); 3,92 (dd, $J = 11,3, 5,4$ Hz, 1 H); 3,52-3,59 (m, 1 H); 2,25-2,31 (m, 1 H); 1,96-2,03 (m,

1 H); 1,68-1,79 (m, 2 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$: 418,13; tìm thấy trong thực tế: 419,18 ($M+1$)⁺.

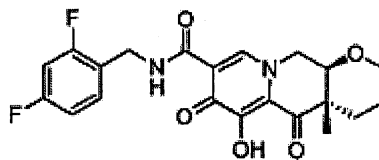
Ví dụ 15

Điều chế hợp chất **33** và hợp chất **34**



33

Chất đồng phân đối ảnh A



34

Chất đồng phân đối ảnh B

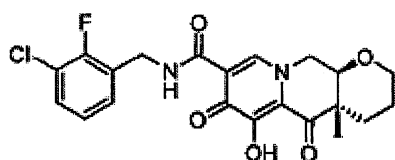
Sử dụng các phương pháp đã mô tả ở trên để điều chế các hợp chất **7** và **8**, và bắt đầu từ hợp chất **Int-8j**, hợp chất **33** và **34** được điều chế bằng cách phân tách bất đối (cột IC, 20x250mm, 50% MeOH (0,2% NH_4OH)/ CO_2 , 50 ml/phút, 100bar) chất trung gian trước bước cuối cùng trong quy trình tổng hợp hợp chất **9**. Hợp chất rửa giải trước được loại nhóm bảo vệ sử dụng các điều kiện đã mô tả ở bước K của ví dụ **10** để tạo ra hợp chất **33**, hợp chất rửa giải sau được loại nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất **34**.

Hợp chất **33**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,36 (brs, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,35-7,41 (m, 1 H); 6,82-6,88 (m, 2 H); 4,68 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H); 4,12-4,24 (m, 3 H); 3,92 (dd, $J = 11,3, 5,4$ Hz, 1 H); 3,52-3,59 (m, 1 H); 2,25-2,31 (m, 1 H); 1,96-2,03 (m, 1 H); 1,68-1,79 (m, 2 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$: 418,13; tìm thấy trong thực tế: 419,18 ($M+1$)⁺.

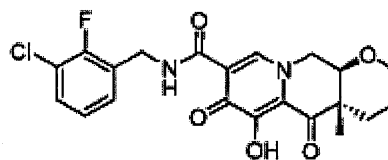
Hợp chất **34**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,36 (brs, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,35-7,41 (m, 1 H); 6,82-6,88 (m, 2 H); 4,68 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H); 4,12-4,24 (m, 3 H); 3,92 (dd, $J = 11,3, 5,4$ Hz, 1 H); 3,52-3,59 (m, 1 H); 2,25-2,31 (m, 1 H); 1,96-2,03 (m, 1 H); 1,68-1,79 (m, 2 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$: 418,13; tìm thấy trong thực tế: 419,18 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 16

Điều chế hợp chất **35** và hợp chất **36**

**35**

Chất đồng phân đối ảnh A

**36**

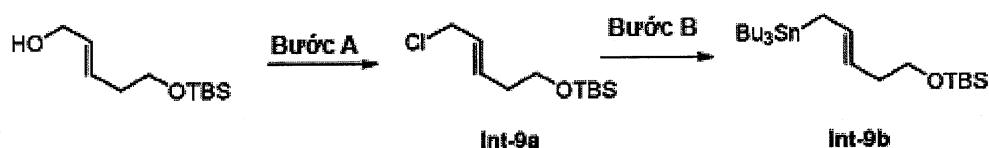
Chất đồng phân đối ảnh B

Bắt đầu từ hợp chất **Int 8j**, hợp chất **35** và **36** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả ở bước **J** và **K** của ví dụ **10**, chỉ thay thế 2,4-diflobenzylamin bằng 2-flo-3-clobenzylamin. Hợp chất rửa giải trước trong quy trình tách bất đối (cột IC, 20x250mm, 40% MeOH (0,2% NH_4OH)/ CO_2 , 55 ml/phút, 100bar) của bước **J** được loại nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất **35**, hợp chất rửa giải sau được loại nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất **36**.

Hợp chất **35**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,36 (brs, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 4,20-4,28 (m, 1 H), 4,09-4,19 (m, 2 H), 3,88-3,96 (m, 1 H), 3,48-3,59 (m, 1 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 1 H), 1,68-1,78 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 434,10; tìm thấy trong thực tế: 435,04 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **36**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,36 (brs, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 1 H), 3,51-3,57 (m, 1 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 1 H), 1,68-1,78 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 434,10; tìm thấy trong thực tế: 435,06 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 17

Điều chế hợp chất **Int-9b**

Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-9a**

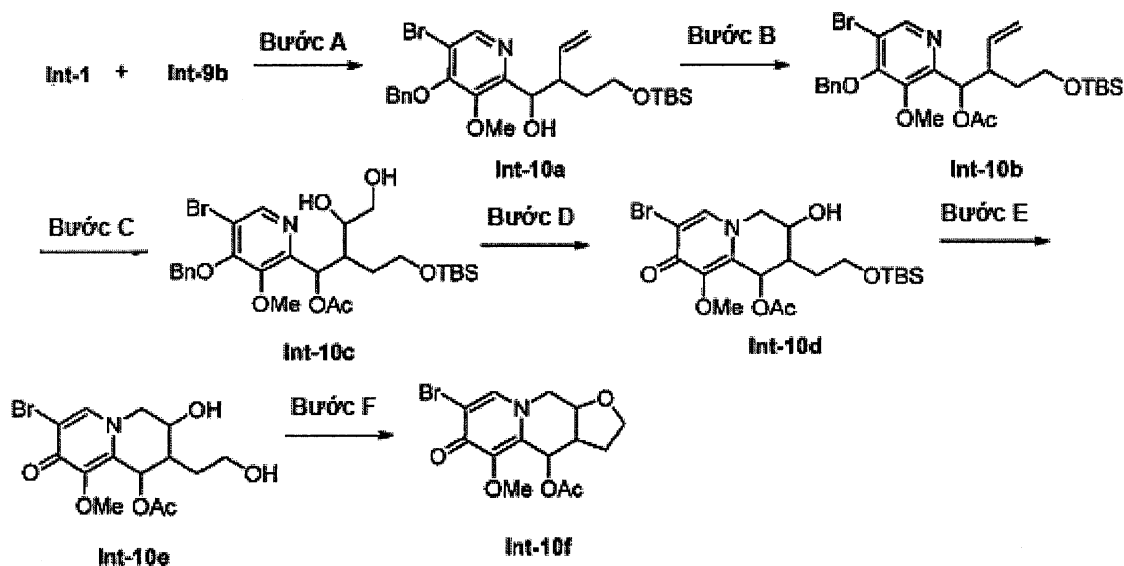
Thêm diisopropyletylamin (1545 mg, 11,96 mmol) vào dung dịch chứa 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-en-1-ol (2070 mg, 9,57 mmol) trong 25 mL diclometan. Dung dịch phản ứng được làm mát đến 0°C, và sau đó metansulfonyl clorua (1205 mg, 10,52 mmol) được thêm vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 60 mL diclometan, và rửa bằng 50 mL HCl 0,5N (trong nước), và sau đó bằng 60 mL dung dịch NaHCO₃ bão hòa (trong nước). Cô đặc pha hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 10% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-9a** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,62-5,84 (m, 2 H), 4,06 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,31 (q biểu kiến, J = 6,6 Hz, 2 H), 0,92 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H).

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-9b**

Thêm tributyl thiếc hydrua (1,953 ml, 7,31 mmol) vào dung dịch chứa lithi diisopropylamit (3,85 ml, 7,69 mmol) trong 10 mL THF đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó làm mát dung dịch lithi tributyl thiếc thu được ở nhiệt độ -78°C, và sau đó thêm dung dịch chứa hợp chất **Int-9a** (903 mg, 3,85 mmol) trong 10 mL THF. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 80 mL 20% EtOAc / hexan, và rửa bằng 100 mL nước. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (80 g) rửa giải bằng hexan để tạo ra hợp chất **Int-9b** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,62 (dt, J = 15,3, 8,4 Hz, 1 H), 5,62 (dt, J = 15,1, 7,0 Hz, 1 H), 3,87 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,22 (q biểu kiến, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 1,42-1,58 (m, 6 H), 1,28-1,36 (m, 6 H), 0,79-1,06 (m, 24 H), 0,08 (s, 6 H).

Ví dụ 18

Điều chế hợp chất **Int-10f**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-10a**

Thêm thiếc (II) Cl_2 (441 mg, 2,328 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-1** (500 mg, 1,552 mmol) và hợp chất **Int-9b** (912 mg, 1,862 mmol) trong 15 mL ACN được khuấy ở nhiệt độ 0°C . Khuấy phản ứng trong 30 phút. Pha loãng phản ứng bằng 100 mL 30% EtOAc / hexan, và rửa bằng 100 mL 15% trọng lượng NH_4F trong nước. Tách và lọc pha hữu cơ. Cô đặc dịch cái trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (80 g) ban đầu rửa giải bằng diclometan để loại bỏ chất phản ứng thiếc, và sau đó bằng 5% EtOAc / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-10a** ở dạng hỗn hợp chất đồng phân lập thể. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{BrNO}_4\text{Si}$: 523,16; tìm thấy trong thực tế: 524,07 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-10b**

Thêm lần lượt axetic anhydrit (2000 mg, 19,59 mmol), triethylamin (800 mg, 7,91 mmol), và DMAP (143 mg, 1,167 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-10a** (610 mg, 1,167 mmol) trong 8 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Pha loãng tiếp hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL diclometan, và sau đó thêm 3 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ để làm hết phần axetic anhydrit dư. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (120 g) rửa giải bằng 15% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-10b** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{BrNO}_5\text{Si}$: 565,17; tìm thấy trong thực tế: 566,11 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-10c**

Thêm 4-metylmorpholin 4-oxit (66,9 mg, 0,571 mmol) tiếp đó thêm 4-metylmorpholin *N*-oxit (66,9 mg, 0,571 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-10b** (293 mg, 0,519 mmol) trong 4,5 mL THF / *t*-BuOH / nước (5:5:1). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm 5 g Na₂S₂O₅ rắn vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 70 mL 50% EtOAc/hexan. Lọc chất rắn màu nâu. Rửa phần lọc bằng nước và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 5% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-10c** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho C₂₇H₄₀BrNO₇Si: 599,17; tìm thấy trong thực tế: 600,12 (M+1)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-10d**

Thêm 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (130 mg, 0,682 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-10c** (272 mg, 0,454 mmol) trong 3 mL pyridin. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 36 giờ. Thêm 1 mL MeOH vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 30 mL diclometan, và rửa bằng 20 mL dung dịch HCl 0,5N (trong nước). Cô đặc pha hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (80 g) rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **Int-10d** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho C₂₀H₃₂BrNO₆Si: 491,12; tìm thấy trong thực tế: 492,02 (M+1)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất **Int-10e**

Thêm HCl 1,25N trong MeOH (0,5 ml, 0,625 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-10d** (80 mg, 0,163 mmol) trong 2 mL MeOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 20% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-10e** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho C₁₄H₁₈BrNO₆: 377,03; tìm thấy trong thực tế: 378,00 (M+1)⁺.

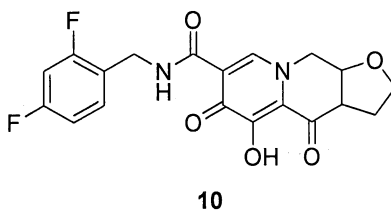
Bước F– Tổng hợp hợp chất **Int-10f**

Thêm metansulfonic anhydrit (14,82 mg, 0,085 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-10e** (18,64 mg, 0,090 mmol) trong 1 mL ACN. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó thêm dung dịch này vào lọ nhỏ chứa

7-bromo-3-hydroxy-2-(2-hydroxyetyl)-9-metoxi-8-oxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-quinolizin-1-yl axetat (20 mg, 0,053 mmol) bằng ống bơm. Khuấy phản ứng ở 50°C qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột Gilson đảo pha rửa giải bằng 0,05% TFA trong ACN / 0,05% TFA trong nước (0 đến 90%) để tạo ra hợp chất **Int-10f** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{14}H_{16}BrNO_5$: 359,02; tìm thấy trong thực tế: 359,96 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 19

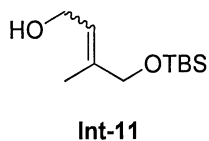
Điều chế hợp chất **10**



Hợp chất **10** được điều chế bằng trình tự phản ứng về cơ bản giống như từ bước H đến bước K trong ví dụ **10**, và thay thế hợp chất **Int-8g** bằng hợp chất **Int-10f**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,27 (b, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 6,81-6,86 (m, 2 H), 4,67 (m, 2 H), 4,59 (m, 1 H), 4,24 (dd, $J = 2,4, 11,2$ Hz, 1 H), 3,98 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H). LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{16}F_2N_2O_5$: 390,10; tìm thấy trong thực tế: 391,12 ($M+1$)⁺.

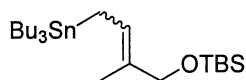
Ví dụ 20

Điều chế hợp chất **Int-11**



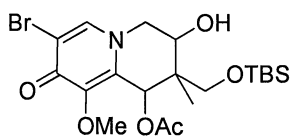
Hợp chất **Int-11** được điều chế ở dạng hỗn hợp thô của chất đồng phân (E) và (Z) theo tỷ lệ 1:1 sử dụng phương pháp được mô tả trong Baldwin *et al*, *Chem. Commun.* 22:2786 (2003).

Ví dụ 21

Điều chế hợp chất **Int-12****Int-12**

Hợp chất **Int-12** được điều chế ở dạng hỗn hợp của chất đồng phân (*E*) và (*Z*) theo tỷ lệ 1:1 bằng phương pháp tương tự đã mô tả trong ví dụ 17, và thay thế 5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)pent-2-en-1-ol bằng hợp chất **Int-11** ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,60 & 5,40 (dt, $J = 9,0, 1,1$ Hz, 1 H), 4,16 & 4,03 (s, 2 H), 1,70-1,84 (m, 2 H), 1,61 & 1,59 (s, 3 H), 1,42-1,58 (m, 6 H), 1,28-1,36 (m, 6 H), 0,79-1,02 (m, 24 H), 0,11 & 0,08 (s, 6 H).

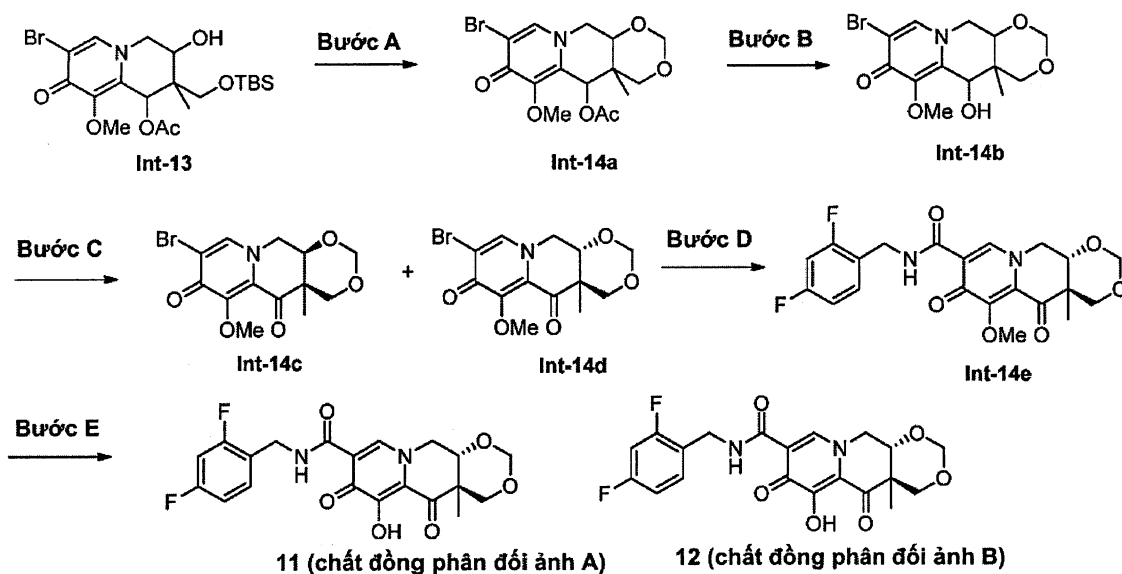
Ví dụ 22

Điều chế hợp chất **Int-13****Int-13**

Hợp chất **Int-13** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong các bước A đến D của ví dụ 18, và thay thế hợp chất **Int-9b** bằng hợp chất **Int-12** ở bước A. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BrNO}_6\text{Si}$: 491,12; tìm thấy trong thực tế: 492,04 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 23

Điều chế các hợp chất 11 và 12



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-14a**

Thêm axit sulfuric (120 mg, 1,224 mmol) vào dung dịch chứa praraformaldehyt (93 mg, 3,09 mmol) trong 4 mL AcOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trước khi thêm hợp chất **Int-13** (160 mg, 0,309 mmol) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Thêm từng phần 1 g NaHCO₃ rắn vào hỗn hợp phản ứng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL EtOAc và sau đó lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế sử dụng cột pha đảo (120 g) rửa giải bằng 0,05% TFA trong nước và 0,05% TFA trong ACN (từ 0% đến 90% khắp chiều dài cột 10) để tạo ra hợp chất **Int-14a**. LCMS phân tích tính cho C₁₅H₁₈BrNO₆: 389,03; tìm thấy trong thực tế: 390,02 (M+1)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-14b**

Thêm kali cacbonat (165 mg, 1,195 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-14a**, muối TFA (150 mg, 0,299 mmol) trong 5 mL MeOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 8% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-14b** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho C₁₃H₁₆BrNO₅: 347,02; tìm thấy trong thực tế: 348,11 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-14c** và hợp chất **Int-14d**

Thêm Dess-Martin periodinan (162 mg, 0,381 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-14b** (88 mg, 0,254 mmol) trong 5 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 60 mL EtOAc. Lọc chất rắn. Cô đặc phần lỏng. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất ngưng tụ cis **Int-14c** và hợp chất ngưng tụ trans **Int-14d** riêng lẻ ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{13}H_{14}BrNO_5$: 345,00; tìm thấy trong thực tế: 346,02 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-14e**

Thêm lần lượt (2,4-diflophenyl)metanamin (34,9 mg, 0,244 mmol), diisopropyletylamin (39,4 mg, 0,305 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 0,031 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-14d** (42 mg, 0,122 mmol) trong 2 mL DMSO. Bình phản ứng được nạp khí CO bằng cách tạo bọt CO trong dung dịch qua kim trong 20 phút. Khuấy phản ứng trong bình cầu CO ở 90°C trong 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng Gilson pha đảo rửa giải bằng 0,05% TFA trong nước / 0,05% TFA trong ACN (từ 10-90%) để tạo ra hợp chất thô **Int-14e**. Chất này được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng SFC điều chế bất đối (cột Chiral AD 30X250 mm, 40% 2:1 MeOH:ACN / CO₂, 70 mL / phút, 100 bar, 4 mg/mL trong MeOH / diclometan, 35°C, 254 nM) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-14e** (thành phần rửa giải trước) và chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-14e** (thành phần rửa giải sau). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{20}F_2N_2O_6$: 434,13; tìm thấy trong thực tế: 435,04 ($M+1$)⁺.

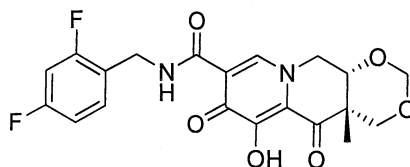
Bước E– Tổng hợp hợp chất **11** và **12**

Thêm lithi clorua (7,81 mg, 0,184 mmol) vào dung dịch chứa chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-14e** (4,0 mg, 9,21 μ mol) trong 4 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Tách hỗn hợp bằng Gilson pha đảo (10% ACN(0,05% TFA) / H₂O- 90% ACN (0,05% TFA) / H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **11** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,25 (b, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 6,81-6,87 (m, 2 H), 5,19 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,28-4,34 (4 H), 3,87 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 1,6 (brs, 1 H), 1,57 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$: 420,11; tìm thấy trong thực tế: 421,04 ($M+1$)⁺.

Thêm lithi clorua (7,81 mg, 0,184 mmol) vào dung dịch chất đồng phân đối ảnh **B** của hợp chất **Int-14e** (4,0 mg, 9,21 μ mol) trong 4 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Tách hỗn hợp phản ứng bằng Gilson pha đảo (10% ACN (0,05% TFA) / H₂O-90% ACN (0,05% TFA) / H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **12** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (b, 1 H); 8,53 (s, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 6,81-6,87 (m, 2 H), 5,19 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,27-4,34 (4 H), 3,87 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 1,6 (brs, 1 H); 1,61 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₀H₁₈F₂N₂O₆: 420,11; tìm thấy trong thực tế: 421,04 (M+1)⁺.

Ví dụ 24

Điều chế hợp chất **13**

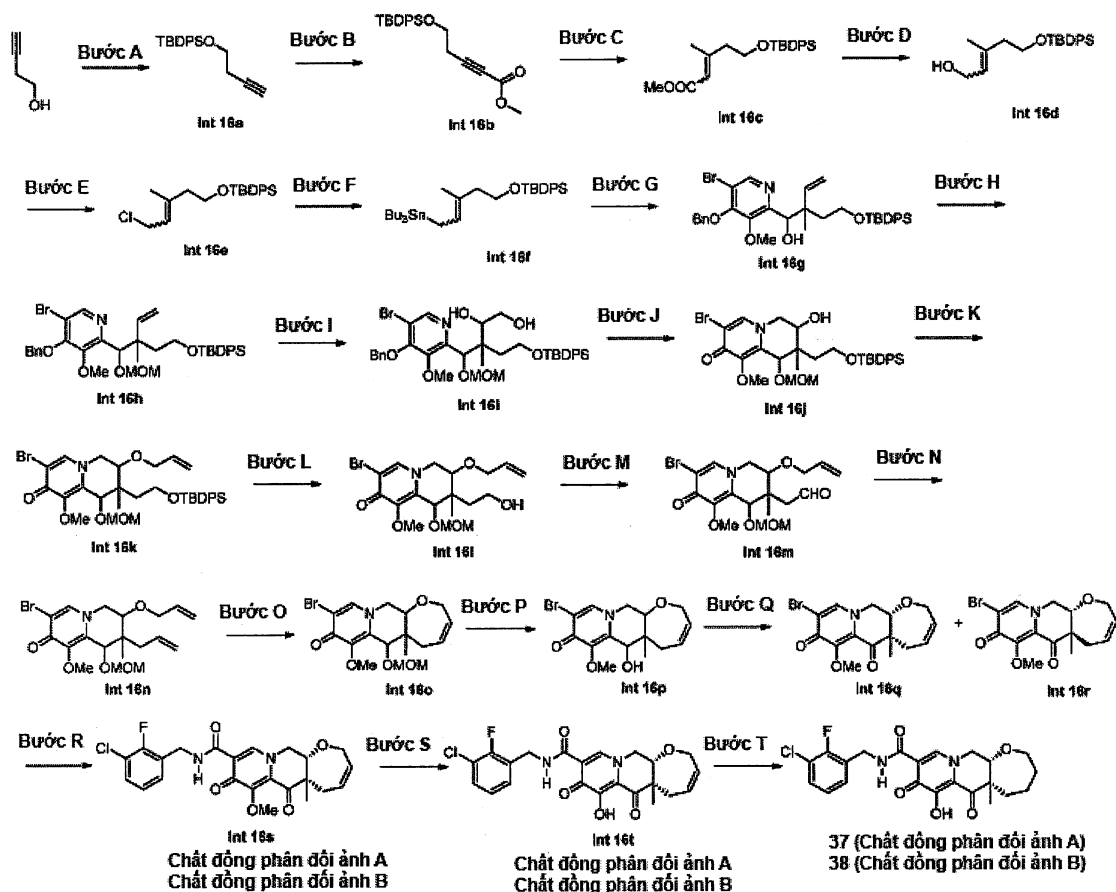


13

Hợp chất ngưng tụ cis **Int-14c** được điều chế ở bước C của ví dụ **23** được chuyển hóa thành hợp chất **13** sử dụng phương pháp đã mô tả ở bước D và bước E của ví dụ **23**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (b, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,35-7,42 (m, 1 H); 6,81-6,88 (m, 2 H), 5,07 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,78 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,62-4,73 (m, 2 H), 4,51 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 3,45 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 1,21 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₀H₁₈F₂N₂O₆: 420,11; tìm thấy trong thực tế: 421,06 (M+1)⁺.

Ví dụ 25

Điều chế hợp chất **37** và **38**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-16a**

Thêm tert-butylclodiphenylsilan (37,3 g, 136 mmol) sau đó là 1H-imidazol (14,6 g, 214 mmol) và N,N-dimethylpyridin-4-amin (17,4 g, 143 mmol) vào dung dịch chứa but-3-yn-1-ol (10 g, 143 mmol) trong 110 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Quan sát quá trình phản ứng bằng TLC. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 150 mL nước, chiết bằng 50% EtOAc/hexan (2 x 150 mL). Cô đặc pha hữu cơ trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (PET: EtOAc = 200: 1) để tạo ra hợp chất **Int-16a** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,34-7,48 (m, 6 H), 3,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,45 (dt, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 2 H), 1,95 (brs, 1H), 1,06 (s, 9 H).

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-16b**

Thêm butyllithi (18,24 ml, 45,6 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-16a** (13,4 g, 43,4 mmol) trong 200 mL THF ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 20 phút. Thêm dung dịch chứa methyl carbonocloridat (5,336 g, 56,5 mmol) trong 20 mL THF qua ống thông dò, và

khuấy phản ứng trong 2 giờ trong khi làm ấm đến nhiệt độ 0°C. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan. Lọc dung môi và cô đặc phần lọc để tạo ra hợp chất **Int-16b** ở dạng dầu trong. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,33-7,50 (m, 6 H), 3,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,05 (s, 9 H).

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-16c**

Thêm metyllithi (29,7 ml, 47,5 mmol) vào dung dịch khuấy chứa đồng(I) iodua (13,8 g, 72,6 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch thu được được làm mát đến nhiệt độ -78°C và dung dịch chứa hợp chất **Int-16b** (17,4 mg, 47,5 mmol) trong THF (5 mL) được thêm vào qua ống thông dò và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm NH₄Cl bão hòa (10 mL) tiếp đó bằng nước (200 mL). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 20 mL), làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ khan, sau đó lọc. Cô đặc phần lọc để tạo ra hợp chất **Int-16c** ở dạng dầu trong.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,35-7,42 (m, 6 H), 5,72 (s, 1 H), 3,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,62-3,70 (m, 3 H), 2,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,03 (s, 9 H).

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-16d**

Thêm diisopropyl nhôm hydrua (109 ml, 109 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16c** (19 g, 49,7 mmol) trong diclometan (200 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và làm ấm đến nhiệt độ 0°C. Ở thời điểm này, dừng phản ứng bằng cách thêm 500 mL dung dịch muối Rochelle bão hòa. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và tách pha hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng 50 mL nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄, sau đó lọc và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (PET: EtOAc = 10: 1) để tạo ra hợp chất **Int-16d** ở dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,36-7,44 (m, 6 H), 5,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,04 (s, 9 H).

Bước E– Tổng hợp hợp chất **Int-16e**

Thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (6,4 g, 49,4 mmol) sau đó thêm metansulfonyl clorua (3619 mg, 31,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16d** (7 g, 19,74 mmol) và lithi clorua (1,7 g, 39,5 mmol) trong diclometan (70 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 200 mL diclometan và rửa bằng 200 mL dung dịch HCl 0,2N (trong nước) và 100 mL nước muối. Pha hữu cơ được cô đặc để tạo ra hợp chất **Int-16e** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,36-7,46 (m, 6 H), 5,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 3,96-4,14 (m, 2 H), 3,64-3,80 (m, 2 H), 2,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,63-1,77 (m, 3 H), 1,04 (s, 9 H).

Bước F– Tổng hợp hợp chất **Int-16f**

Thêm tributylstanan (10 g, 34,9 mmol) vào dung dịch chứa lithi diethylamit (19,17 mL, 38,3 mmol) trong THF (70 mL) đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó làm mát phản ứng đến nhiệt độ -78°C, và dung dịch chứa hợp chất **Int-16e** (6,5 g, 17,43 mmol) trong 30 mL THF được thêm vào qua ống bơm. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100 mL 20% EtOAc/hexan và rửa bằng 100 mL nước. Tách pha hữu cơ và chiết pha chứa nước bằng 100 mL 20% EtOAc/hexan. Rửa phần hữu cơ thu gom bằng nước, nước muối và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (PET: EtOAc = 100: 1) để tạo ra hợp chất **Int-16f** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63-7,75 (m, 4 H), 7,32-7,45 (m, 6 H), 5,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,18-2,33 (m, 2 H), 1,54-1,63 (m, 5 H), 1,39-1,50 (m, 6 H), 1,21-1,33 (m, 6 H), 1,03-1,08 (m, 9 H), 0,74-0,92 (m, 15 H). MS (M+H)⁺: 628.

Bước G– Tổng hợp hợp chất **Int-16g**

Thêm thiếc (II) clorua (5,8 g, 30,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16f** (7,6 g, 12,11 mmol) và hợp chất **Int-1** (3,3 g, 10,09 mmol) trong axetonitril (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau đó làm ấm phản ứng đến nhiệt độ 20°C và khuấy trong 15 phút. Màu sắc của phản ứng từ từ biến mất trong 5 phút. Quan sát quá trình phản ứng bằng TLC. Khi thấy màu sắc của phản ứng gần như không còn nghĩa là phản ứng đã hoàn thành. Pha loãng phản ứng bằng

100 mL 30% EtOAc/hexan, và 100 mL dung dịch nước NH_4F 15% (trọng lượng). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 20°C trong 20 phút. Lọc chất rắn. Phần hữu cơ từ dịch cái được cô đặc trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (PET: EtOAc = 10: 1) để tạo ra hợp chất **Int-16g** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (brs, 1 H), 7,66 (brs, 4 H), 7,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 7,36 (brs, 9 H), 5,61-5,81 (m, 1 H), 5,15~5,27 (m, 1 H), 4,90-5,14 (m, 2 H), 4,77 (d, $J = 18,0$ Hz, 2 H), 3,84 (brs, 3 H), 3,59-3,78 (m, 3 H), 1,87 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 1,68-1,80 (m, 1 H), 1,03 (brs, 9 H), 0,88-0,96 (m, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 662.

Bước H– Tổng hợp hợp chất **Int-16h**

Thêm clo (metoxy)metan (6,7 g, 83 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16g** (11 g, 16,65 mmol), N,N-dimethylpyridin-4-amin (407 mg, 3,33 mmol) và N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (10 g, 83 mmol) trong diclometan (100 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ, LCMS thể hiện nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (PET: EtOAc = 10: 1) để tạo ra hợp chất **Int-16h** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 4 H), 7,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 7,30-7,43 (m, 9 H), 5,75-5,85 (m, 1 H), 5,18-5,25 (m, 1 H), 5,11 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 4,98 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,84-4,90 (m, 1 H), 4,71-4,79 (m, 1 H), 4,54-4,60 (m, 1 H), 4,37-4,44 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,62-3,72 (m, 2 H), 3,12-3,31 (m, 3 H), 1,94-2,03 (m, 1 H), 1,59-1,68 (m, 1 H), 1,02 (s, 9 H), 0,82-0,96 (m, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 706.

Bước I– Tổng hợp hợp chất **Int-16i**

Thêm 4-metylmorpholin 4-oxit (3,3 g, 28,4 mmol) sau đó thêm osimi (VIII) oxit (541 mg, 2,128 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16h** (10 g, 14,19 mmol) trong 100 mL THF / nước (3: 2). Khuấy phản ứng ở 35°C trong 48 giờ. Thêm 10 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ rắn vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp này ở 35°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100 mL 50% EtOAc/hexan. Lọc chất rắn màu nâu và rửa phần lọc bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Lọc chất rắn và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (PET: EtOAc = 1: 1) để tạo ra hợp chất **Int-16i** ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27-8,48 (m, 1 H), 7,62-7,74

(m, 4 H), 7,27-7,46 (m, 11 H), 5,18-5,26 (m, 1 H), 5,10-5,16 (m, 1 H), 5,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,49 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,77-3,89 (m, 5 H), 3,45-3,76 (m, 3 H), 3,08-3,26 (m, 3 H), 2,40-2,58 (m, 1 H), 1,67-2,07 (m, 1 H), 1,40-1,58 (m, 1 H), 1,01-1,10 (m, 9 H), 0,78 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 740.

Bước J– Tổng hợp hợp chất *Int-16j*

Thêm dung dịch chứa 4-methylbenzen-1-sulfonyl clorua (2,8 g, 14,62 mmol) trong pyridin (10 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16i** (6 g, 8,12 mmol) trong pyridin (50 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 35°C trong 16 giờ. LCMS thể hiện nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Cô đặc phản ứng trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (PET: EtOAc = 1: 1 sau đó là diclometan: MeOH = 100: 1) để tạo ra hợp chất **Int-16i** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,82 (m, 5 H), 7,34-7,51 (m, 6 H), 4,62-4,96 (m, 3 H), 4,33-4,57 (m, 2 H), 3,91-4,00 (m, 3 H), 3,64-3,90 (m, 3 H), 3,24-3,41 (m, 3 H), 1,21-1,31 (m, 2 H), 0,60-1,17 (m, 12 H). MS (M+H)⁺: 632.

Bước K– Tổng hợp hợp chất *Int-16k*

Thêm allyl iodua (262 mg, 1,560 mmol), tiếp đó là natri hydrua (31,2 mg, 0,780 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16j** (246 mg, 0,390 mmol) trong 5 mL DMF. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ 0°C, và dừng phản ứng bằng cách thêm 1 mL nước. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 70% EtOAc/hexan (80 mL) và rửa bằng 80 mL nước. Cô đặc pha hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel rửa giải bằng 3% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-16k** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho C₃₄H₄₄BrNO₆Si: 670,7; tìm thấy trong thực tế: 671,9 (M+1)⁺.

Bước L– Tổng hợp hợp chất *Int-16l*

Thêm TBAF 1M trong THF (387 mg, 1,479 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16k** (248 mg, 0,370 mmol) trong 4 mL THF. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 8% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-16l** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho C₁₈H₂₆BrNO₆: 433,1; tìm thấy trong thực tế: 433,8 (M+1)⁺.

Bước M– Tổng hợp hợp chất **Int-16m**

Thêm Dess-Martin periodinat (373 mg, 0,879 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16l** (152 mg, 0,352 mmol) trong 4 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm 2 giọt nước vào phản ứng, và pha loãng hỗn hợp thu được bằng 20 mL EtOAc. Lọc chất rắn. Cô đặc dịch cái trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel rửa giải bằng 6% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-16m** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{18}H_{24}BrNO_6$: 429,1; tìm thấy trong thực tế: 429,9 (M+1)⁺.

Bước N– Tổng hợp hợp chất **Int-16n**

Thêm lithi bis(trimetylsilyl)amit (13,94 ml, 20,92 mmol) vào hỗn hợp chứa bromo(metyl)triphenylphosphoran (7472 mg, 20,92 mmol) (được sấy sơ bộ trong chân không ở 120°C trong bình thót cổ để qua đêm) trong 60 mL THF đã được làm lạnh ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó thêm dung dịch chứa hợp chất **Int-16m** (3000 mg, 6,97 mmol) trong 20 mL THF vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng 200 mL 70% EtOAc/hexan. Lọc chất rắn. Cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (220 g) rửa giải bằng 70% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-16n** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{26}BrNO_5$: 427,1; tìm thấy trong thực tế: 428,0 (M+1)⁺.

Bước O– Tổng hợp hợp chất **Int-16o**

Thêm chất xúc tác olefin metathesis Zhang's (1B) (8 mg, 10,89 μ mol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16n** (28 mg, 0,065 mmol) trong 5 mL diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (25 g) rửa giải bằng 5% MeOH/ diclometan để tạo ra hợp chất **Int-16o** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{17}H_{22}BrNO_5$: 401,1; tìm thấy trong thực tế: 401,8 (M+1)⁺.

Bước P– Tổng hợp hợp chất **Int-16p**

Thêm dung dịch nước HCl 12N (200 μ l, 2,435 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16o** (24 mg, 0,060 mmol) trong MeOH (1 mL). Khuấy phản ứng ở

60°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Trung hòa phần còn lại thu được bằng cách thêm Et₃N. Tinh chế phần này bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (12g), rửa giải bằng diclometan / MeOH (100% DCM trong 5 phút; gradient đến 10% MeOH trong diclometan trong 12 phút, chế độ cố định trong 5 phút) để tạo ra hợp chất **Int-16p** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₅H₁₈BrNO₄: 355,04; tìm thấy trong thực tế: 355,84 (M+1)⁺.

Bước Q– Tổng hợp hợp chất *Int-16q* và hợp chất *Int-16r*

Thêm Dess-Martin periodinat (339 mg, 0,800 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-16p** (190 mg, 0,533 mmol) trong 8 mL diclometan khan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm hai giọt nước vào dung dịch thu được. Chất rắn màu trắng được tạo ra. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL diclometan và lọc. Rửa phần lọc bằng 10 mL dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa. Tách pha hữu cơ. Chiết pha nước bằng 20 mL dung dịch 10% MeOH / diclometan. Cô đặc lớp hữu cơ kết hợp. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (80 g), rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất ngưng tụ cis **Int-16q** và hợp chất ngưng tụ trans **Int-16r** riêng biệt ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₅H₁₆BrNO₄: 353,03; tìm thấy trong thực tế: 353,82 (M+1)⁺.

Bước R– Tổng hợp hợp chất *Int-16s*

Khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **Int-16q** (25,6 mg, 0,072 mmol), *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (38,6 µl, 0,217 mmol), (3-clo-2-flophenyl)metanamin (14,99 mg, 0,094 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (11,68 mg, 0,022 mmol) trong DMSO (1,8 mL) trong 5 phút trước khi thêm diaxetoxypaladi (4,87 mg, 0,022 mmol). Hỗn hợp thu được được súc bằng dòng CO trong bình cầu CO trong 30 phút. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong bình cầu CO trong 1 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được pha loãng bằng DMSO và lọc. Tinh chế phần thô bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20mm) rửa giải bằng axetonitril/nước/0,05% TFA (20% đến 90% phần hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-16s** ở dạng hỗn hợp racemic của nó. Phân giải nguyên liệu này bằng SFC điều chế bất đối (ChiralPak OJ, 20 X 250 mm, 50 ml/phút, 100bar,

25% MeOH (0,2% NH_4OH)/ CO_2 , 35°C) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh **A** của hợp chất **Int-16s** (hợp chất rửa giải thứ nhất) và chất đồng phân đối ảnh **B** của hợp chất **Int-16s** (hợp chất rửa giải thứ hai). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ raxemat: 460,12; tìm thấy trong thực tế: 461,01 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước S– Tổng hợp hợp chất Int-16t

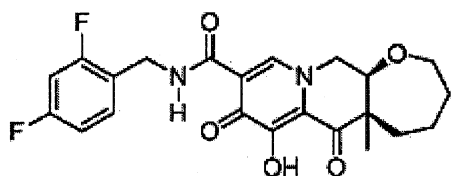
Hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất **Int-16s** được chuyển hóa thành các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất **Int-16t** riêng biệt bằng phương pháp tương tự đã mô tả ở bước K của ví dụ 10. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 446,10; tìm thấy trong thực tế: chất đồng phân đối ảnh A-446,97 ($\text{M}+1$)⁺; chất đồng phân đối ảnh B-446,99 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước T– Tổng hợp hợp chất 37 và hợp chất 38

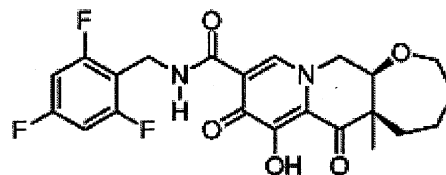
Thêm Pd-C (0,569 mg, 5,35 μmol) vào dung dịch chứa chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-16t** (6 mg, 10,70 μmol) trong 2 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong bình cầu H_2 trong 1 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, lọc chất xúc tác. Cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20mm) rửa giải bằng axetonitril/nước/0,1% TFA (20% đến 90% chất hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **38**. Về cơ bản, trong cùng điều kiện, chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-16t** được chuyển hóa thành hợp chất **37**. Hợp chất **37** và hợp chất **38** thể hiện phổ NMR và LCMS giống nhau. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,48 (brs, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 7,29-7,33 (m, 2 H); 7,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 4,74 (m, 2 H); 4,42-4,45 (m, 1 H); 4,23-4,31 (m, 1 H); 3,94-3,98 (m, 1 H); 3,85 (m, 1 H); 3,67-3,69 (m, 1 H); 2,33-2,46 (m, 1 H); 1,77-1,80 (m, 1 H); 1,62-1,75 (m, 4 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 448,12; tìm thấy trong thực tế: 448,97 ($\text{M}+1$)⁺.

Ví dụ 26

Điều chế hợp chất 39-42



39 (Chất đồng phân đối ảnh A)
40 (Chất đồng phân đối ảnh B)



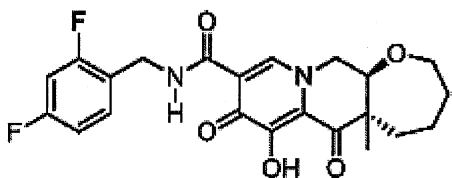
41 (Chất đồng phân đối ảnh A)
42 (Chất đồng phân đối ảnh B)

Bắt đầu từ hợp chất **Int-16q**, hợp chất **39- 42** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả từ bước **R** đến bước **T** của ví dụ **25**, chỉ thay thế 2,4-diflobenzylamin bằng benzylamin thích hợp ở bước **R**. Hợp chất **39** và **41** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh rửa giải trước trong quy trình tách bất đối của chất trung gian tương ứng ở bước **R**. Hợp chất **40** và **42** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh rửa giải sau trong quy trình tách bất đối của chất trung gian tương ứng ở bước **R**.

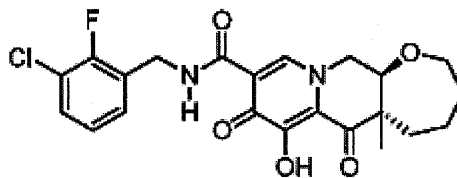
Hợp chất #	Cấu tạo	Chất đồng phân đối ảnh	Rt(phút)	M+1 (tìm thấy trong thực tế)
39		A	1,91 (LC3)	433,0
40		B	1,89 (LC3)	433,0
41		A	1,92 (LC3)	451,0
42		B	1,92 (LC3)	451,0

Ví dụ 27

Điều chế hợp chất **43-46**



43 (Chất đồng phân đối ảnh A)
44 (Chất đồng phân đối ảnh B)

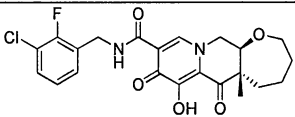


45 (Chất đồng phân đối ảnh A)
46 (Chất đồng phân đối ảnh B)

Bắt đầu từ hợp chất **Int-16r**, hợp chất **43- 46** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả từ bước **R** đến bước **T** của ví dụ **25**, dùng benzylamin thích hợp ở bước **R**. Hợp chất **43** và **45** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh rửa giải trước trong quy trình tách bất đối của chất trung gian tương ứng ở bước **R**. Hợp chất **44** và **46** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh rửa giải sau trong quy trình tách bất đối của chất trung gian tương ứng ở bước **R**.

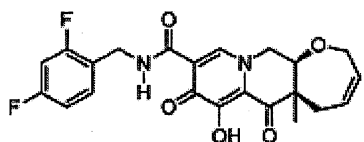
Hợp chất **43**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,44 (s, 2 H); 8,51 (s, 1 H); 7,38 (q, $J = 7,7$ Hz, 2 H); 7,29 (s, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,68 (m, 2 H); 4,05-4,20 (m, 3 H); 3,88-3,92 (m, 2 H); 2,26-2,29 (m, 1 H); 1,92-2,01 (m, 1 H); 1,85-1,91 (m, 1 H); 1,72-1,83 (m, 3 H); 1,32 (s, 3H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 432,15; tìm thấy trong thực tế: 433,06 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất	Cấu tạo	Chất đồng phân đối ảnh	Rt(phút)	M+1 (tìm thấy trong thực tế)
43		A	1,93 (LC3)	433,1
44		B	1,96 (LC3)	433,0
45		A	2,06 (LC3)	449,0

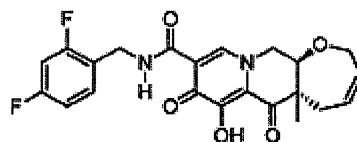
46		B	2,04 (LC3)	449,0
----	---	---	------------	-------

Ví dụ 28

Điều chế hợp chất 47-50



47 (Chất đồng phân đối ảnh A)
48 (Chất đồng phân đối ảnh B)



49 (Chất đồng phân đối ảnh A)
50 (Chất đồng phân đối ảnh B)

Bắt đầu từ hợp chất **Int 16q**, hợp chất **47** và hợp chất **48** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả từ bước **R** đến bước **S** của ví dụ **25**. Hợp chất **47** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh rửa giải trước trong quy trình tách bất đối của chất trung gian tương ứng ở bước **R**. Hợp chất **48** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh rửa giải sau trong quy trình tách bất đối của chất trung gian tương ứng ở bước **R**. Tương tự, hợp chất **49** và hợp chất **50** được điều chế bắt đầu từ hợp chất **Int 16r**.

Hợp chất **47**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (brs, 1 H); 8,53 (s, 1H); 7,30-7,39 (m, 1 H); 6,75-6,90 (m, 2 H); 5,81-5,96 (m, 1 H); 5,62-5,77 (m, 1 H); 4,63-4,73 (m, 2 H); 4,12-4,53 (m, 4 H); 3,90-4,12 (m, 1 H); 2,90 (dd, $J = 14,2, 6,6$ Hz, 1 H); 2,38 (dd, $J = 14,4, 6,7$ Hz, 1 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 430,13; tìm thấy trong thực tế: 431,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **48**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (brs, 1 H); 8,53 (s, 1H); 7,30-7,39 (m, 1 H); 6,75-6,90 (m, 2 H); 5,81-5,96 (m, 1 H); 5,62-5,77 (m, 1 H); 4,63-4,73 (m, 2 H); 4,12-4,53 (m, 4 H); 3,90-4,12 (m, 1 H); 2,90 (dd, $J = 14,2, 6,6$ Hz, 1 H); 2,38 (dd, $J = 14,4, 6,7$ Hz, 1 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 430,13; tìm thấy trong thực tế: 431,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

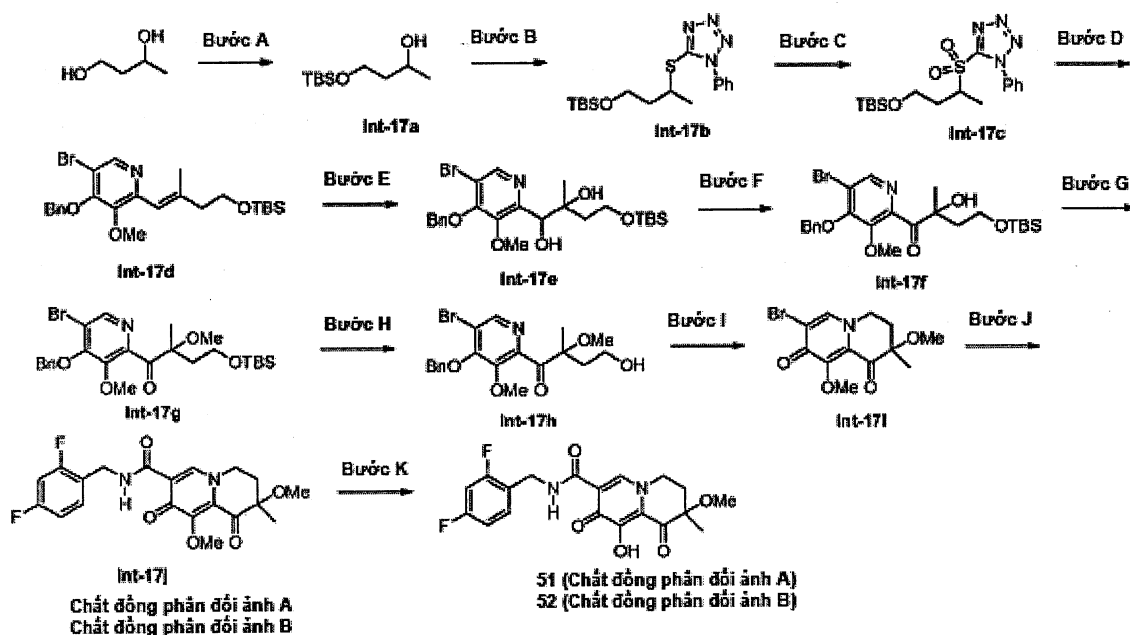
Hợp chất **49**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,36 (brs, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,32-7,45 (m, 1 H); 6,81-6,85 (m, 2 H); 5,94 (m, 2 H); 4,60-4,72 (m, 2 H); 4,35-4,50 (m, 1 H); 4,06-4,32 (m, 4 H); 3,02-3,15 (m, 1 H); 2,35-2,50 (m, 1 H);

1,33 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{22}H_{20}F_2N_2O_5$: 430,13; tìm thấy trong thực tế: 430,98 ($M+1$)⁺.

Hợp chất **50**: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10,36 (brs, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,32-7,45 (m, 1 H); 6,81-6,85 (m, 2 H); 5,94 (m, 2 H); 4,60-4,72 (m, 2 H); 4,35-4,50 (m, 1 H); 4,06-4,32 (m, 4 H); 3,02-3,15 (m, 1 H); 2,35-2,50 (m, 1 H); 1,33 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{22}H_{20}F_2N_2O_5$: 430,13; tìm thấy trong thực tế: 430,98 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 29

Điều chế hợp chất **51-52**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-17a**

Thêm 1H-imidazol (5,74 g, 84 mmol) vào dung dịch chứa butan-1,3-diol (3,8 g, 42,2 mmol) trong 30 mL DMF. Làm mát dung dịch đến nhiệt độ 0°C và thêm *tert*-butylclodimetylsilan (6,67 g, 44,3 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót dung dịch vào 200 mL nước. Chiết hỗn hợp thu được bằng 40% EtOAc / hexan (120 mL x 2). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng 100 mL dung dịch nước HCl 0,2N, và sau đó bằng 100 mL nước muối. Loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất **Int-17a** ở dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,00-4,08 (m, 1 H), 3,80-3,94 (m, 2 H), 1,55-1,72 (m, 2 H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6 H).

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-17b**

Thêm triphenylphosphin (4812 mg, 18,35 mmol) và 1-phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (1962 mg, 11,01 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-17a** (1500 mg, 7,34 mmol) trong 23 mL THF. Làm mát dung dịch đến nhiệt độ 0°C, và sau đó thêm nhỏ giọt diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (3,61 ml, 18,35 mmol) vào. Sau đó làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100 mL 20% EtOAc/hexan. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng. Cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (120 g), rửa giải bằng 10% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-17b** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{17}H_{28}N_4OSSi$: 364,2; tìm thấy trong thực tế: 365,1 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-17c**

Thêm dung dịch đã trộn sơ bộ chứa NH_4 molybdat tetrahydrat (2,495 g, 2,019 mmol) trong 10 mL H_2O_2 30% trong nước vào dung dịch chứa hợp chất **Int-17b** (1,840 g, 5,05 mmol) trong 20 mL EtOH đã làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Thêm 100 mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp phản ứng. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng 50% EtOAc/hexan (60 mL x 2). Cô đặc pha hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-17c** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{17}H_{28}N_4OSSi$: 396,2; tìm thấy trong thực tế: 397,2 (M+1)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-17d**

Thêm natri bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (0,497 ml, 0,497 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-17c** (98 mg, 0,248 mmol) trong 4 mL THF đã làm lạnh ở -78°C. Khuấy dung dịch màu hơi vàng ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Sau đó thêm dung dịch chứa hợp chất **Int-1** (80 mg, 0,248 mmol) trong 1 mL THF vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ 0°C bằng cách loại bỏ bể nước đá. Trong thời gian này, màu của phản ứng thay đổi từ xanh dương/xanh lá cây sang màu hơi vàng. Dừng phản ứng bằng 10 mL dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Chiết hỗn hợp thu được bằng 20 mL 50% EtOAc/hexan. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (40 g) rửa giải bằng 12% EtOAc/hexan để

tạo ra hợp chất **Int-17d** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{24}H_{34}BrNO_3Si$: 491,2; tìm thấy trong thực tế: 492,0 ($M+1$)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất Int-17e

Thêm metansulfonamit (15,45 mg, 0,162 mmol), kali ferixyanua (80 mg, 0,244 mmol), và kali cacbonat (67,3 mg, 0,487 mmol), sau đó thêm osimi(VIII) oxit (0,050 ml, 4,06 μ mol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-17d** (40 mg, 0,081 mmol) trong 1 mL *t*-BuOH / nước / pyridin (5:5:1). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. LCMS chỉ ra rằng phản ứng hoàn thành chưa được một nửa. Thêm dung dịch chứa natri hydroxit 1M (0,162 ml, 0,162 mmol) vào phản ứng. Khuấy phản ứng trong 1 ngày nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 1 mL THF, và dừng phản ứng bằng cách thêm 700 mg natri bisulfite. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL EtOAc, và rửa bằng nước (20 mL). Cô đặc pha hữu cơ trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế silica gel (1000 mm) rửa giải bằng 50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-17e** ở dạng màng màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{24}H_{36}BrNO_5Si$: 527,2; tìm thấy trong thực tế: 528,0 ($M+1$)⁺.

Bước F– Tổng hợp hợp chất Int-17f

Khuấy axit 2-iodoxybenzoic (42,5 mg, 0,152 mmol) trong 1 mL DMSO trong 5 phút cho đến khi hòa tan. Thêm dung dịch thu được vào bình thót cổ chứa hợp chất **Int-17e** (40 mg, 0,076 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng phản ứng bằng 20 mL 50% EtOAc / hexan, và rửa bằng nước. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế silica gel (1000 mm) rửa giải bằng 30% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-17f** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{24}H_{34}BrNO_5Si$: 525,1; tìm thấy trong thực tế: 526,0 ($M+1$)⁺.

Bước G– Tổng hợp hợp chất Int-17g

Thêm iometan (30,3 mg, 0,214 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-17f** (28 mg, 0,053 mmol) trong 1 mL DMF. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 0°C và sau đó thêm natri hydrua (6,41 mg, 0,160 mmol) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó dừng phản ứng bằng cách thêm 10 mL nước. Chiết phản ứng bằng 20 mL 40% EtOAc/hexan. Cô đặc pha hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế silica gel (1000 mm) rửa giải

bằng 10% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-17g** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{25}H_{36}BrNO_5Si$: 539,2; tìm thấy trong thực tế: 540,1 ($M+1$)⁺.

Bước H– Tổng hợp hợp chất **Int-17h**

Thêm 0,5 mL HCl 1,25M trong MeOH vào dung dịch chứa hợp chất **Int-17g** (20 mg, 0,037 mmol) trong 1 mL MeOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng phần còn lại thu được trong 2 mL diclometan. Thêm 0,2 mL NEt₃ vào phản ứng này. Tinh chế dung dịch thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (25 g), rửa giải bằng 80% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-17h** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{19}H_{22}BrNO_5$: 425,1; tìm thấy trong thực tế: 425,9 ($M+1$)⁺.

Bước I– Tổng hợp hợp chất **Int-17i**

Thêm 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (17,97 mg, 0,094 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-17h** (10 mg, 0,024 mmol) trong 0,5 mL pyridin. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lúc này, thêm 0,5 mL MeOH vào phản ứng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng 2 mL toluen và sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng đĩa TLC điều chế silica gel rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **Int-17i** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{12}H_{14}BrNO_4$: 317,0; tìm thấy trong thực tế: 318,1 ($M+1$)⁺.

Bước J– Tổng hợp hợp chất **Int-17j**

Thêm diacetoxypaladi (2,56 mg, 0,011 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-17i** (18 mg, 0,057 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (30,4 μ l, 0,171 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (10,19 μ l, 0,085 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (6,13 mg, 0,011 mmol) trong DMSO (569 μ l). Bình cầu CO được gắn với bình phản ứng và khí CO được tạo bọt qua kim dài đến hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp trong bình khí CO ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được pha loãng bằng 1,5 mL DMSO và sau đó lọc. Tinh chế phần lọc bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20mm) rửa giải bằng axetonitril/nước/0,1% TFA (10% đến 90% chất hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và

được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-17j** ở dạng raxemat. Phân giải tiếp nguyên liệu này bằng SFC điều chế bất đối (ChiralPak AD, 30 X 250 mm, 70 ml/phút, 100 bar, 40% MeOH (0,2% NH₄OH) / CO₂, 35°C) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-17j** (chất rửa giải thứ nhất) và chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-17j** (chất rửa giải thứ hai) ở dạng các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. LCMS phân tích tính cho C₂₀H₂₀F₂N₂O₅: 406,13; tìm thấy trong thực tế: 407,05 (M+1)⁺.

Bước K– Tổng hợp hợp chất **51** và hợp chất **52**

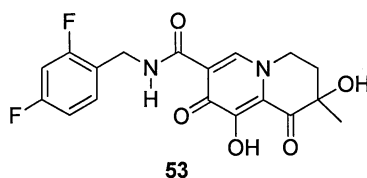
Sử dụng phương pháp đã mô tả ở bước K của ví dụ **10**, hợp chất **51** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-17j**. Tương tự, hợp chất **52** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-17j**.

Hợp chất **51**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10,32 (brs, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35-7,42 (m, 1 H); 6,78-6,88 (m, 2 H); 4,56-4,71 (m, 3 H); 4,01-4,15 (m, 1 H); 3,30 (s, 3 H); 2,26-2,47 (m, 2 H); 1,51 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₁₉H₁₈F₂N₂O₅: 392,12; tìm thấy trong thực tế: 392,94 (M+1)⁺.

Hợp chất **52**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10,32 (brs, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35-7,42 (m, 1 H); 6,78-6,88 (m, 2 H); 4,56-4,71 (m, 3 H); 4,01-4,15 (m, 1 H); 3,30 (s, 3 H); 2,26-2,47 (m, 2 H); 1,51 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₁₉H₁₈F₂N₂O₅: 392,12; tìm thấy trong thực tế: 392,94 (M+1)⁺.

Ví dụ 30

Điều chế hợp chất **53**

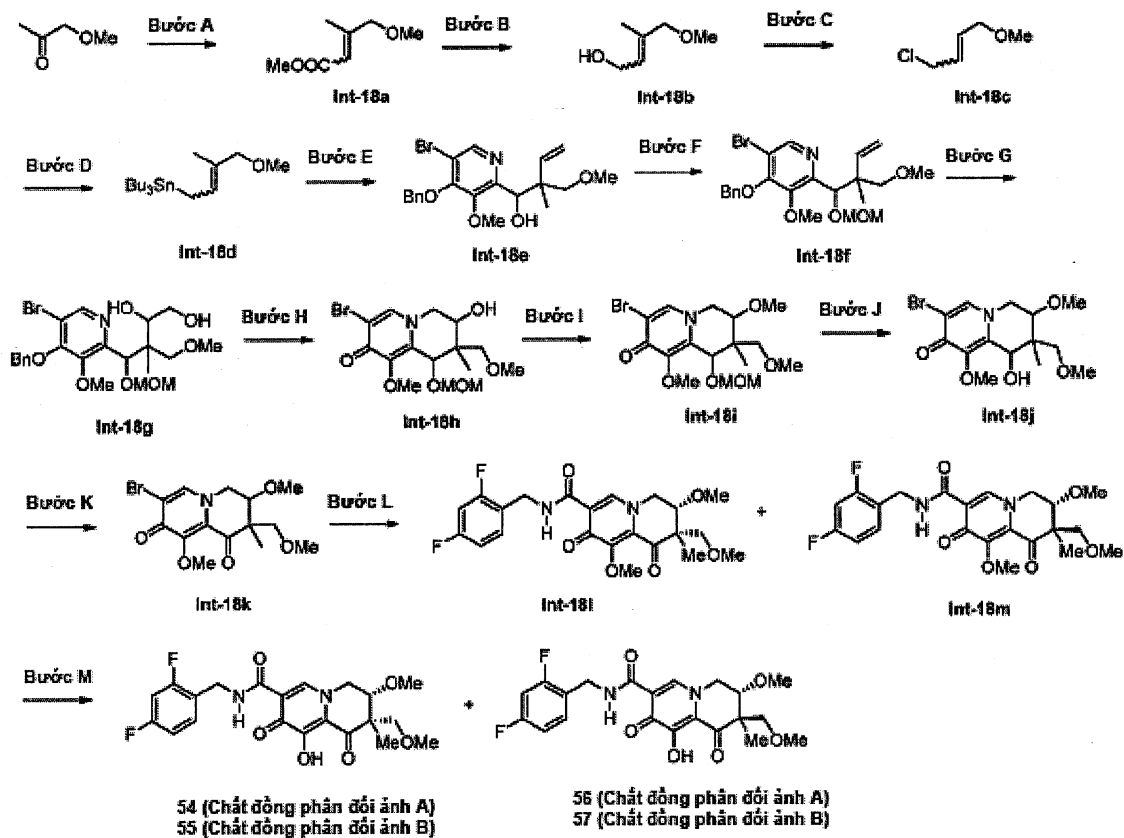


Bắt đầu từ hợp chất **Int-17f**, hợp chất **53** được điều chế ở dạng hỗn hợp raxemic của nó theo quy trình về cơ bản giống như từ bước H đến bước K của ví dụ **29**. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,29 (brs, 1 H); 8,42 (s, 1 H); 7,37-7,42 (m, 1 H); 7,21-7,25 (m, 1 H); 7,05 (m, 1 H); 6,02 (s, 1 H); 4,50-4,58 (m, 2 H);

4,27-4,45 (m, 2 H); 2,11-2,30 (m, 2 H); 1,36 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{18}H_{16}F_2N_2O_5$: 378,10; tìm thấy trong thực tế: 378,94 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 31

Điều chế hợp chất 54-57



Bước A– Tổng hợp hợp chất *Int-18a*

Thêm nhỏ giọt metyl 2-(dimetoxyposphoryl)axetat (33,7 g, 185 mmol) (thận trọng!) vào hỗn hợp chứa NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng) (8,5 g, 212 mmol) trong 800 mL THF đã làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Sau đó thêm dung dịch chứa 1-metoxypropan-2-on (12,5 g, 143 mmol) trong 100 mL THF vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 18°C trong 16 giờ. Dừng phản ứng bằng cách thêm 200 mL NH_4Cl (trong nước) bão hòa. Pha loãng tiếp phản ứng bằng 800 mL nước và 600 mL 50% EtOAc / hexan. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc: PET = 1: 50) để tạo

ra hợp chất **Int-18a** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,92 (s, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H).

Bước B– Tổng hợp hợp chất *Int-18b*

Thêm DIBAL-H (228 mL, 228 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-18a** (15 g, 104 mmol) trong 600 mL diclometan đã làm lạnh ở nhiệt độ -78°C . Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và làm ấm đến 0°C . Lúc này, dừng phản ứng bằng cách thêm 600 mL dung dịch muối Rochelle (bão hòa). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Tách pha hữu cơ. Rửa pha hữu cơ bằng 200 mL nước muối. Sau đó cô đặc pha hữu cơ trong chân không ở nhiệt độ 30°C và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO_2 , PET đến EtOAc: PET = 1: 2) để tạo ra hợp chất **Int-18b** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,62 (s, 1 H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 1,66 (s, 3 H).

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-18c*

Thêm diisopropyletylamin (34 mL, 194 mmol) tiếp đó thêm metansulfomyl clorua (7,5 mL, 97 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-18b** (7,5 g, 65 mmol) trong diclometan (100 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 17°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 200 mL diclometan và rửa bằng 200 mL nước. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không ở 30°C , và tinh chế nhanh phần còn lại thu được bằng cột silica gel (SiO_2 , PET: EtOAc = 30: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18c** ở dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,69 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,11~4,14 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H).

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-18d*

Thêm tributylstanan (15,1 g, 52 mmol) vào dung dịch chứa lithi diisopropylamit (31,2 mL, 2M trong THF, 63 mmol) trong 100 mL THF đã làm lạnh ở nhiệt độ 0°C . Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó làm mát phản ứng đến nhiệt độ -78°C , và thêm dung dịch chứa hợp chất **Int-18c** (7 g, 52 mmol) trong 5 mL THF qua ống bơm. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 400 mL 50% EtOAc: PET, và rửa bằng 500 mL nước. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel ban đầu rửa giải bằng PET để loại bỏ Bu_3SnH , và sau đó bằng EtOAc: PET = 1: 50 để tạo ra hợp chất **Int-18d** ở dạng

dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,60~5,72 (m, 1 H), 4,11~4,15 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 1,62~1,82 (m, 5 H), 1,43~1,53 (m, 6 H), 1,24~1,34 (m, 6 H), 0,76~0,96 (m, 15 H).

Bước E– Tổng hợp hợp chất *Int-18e*

Thêm thiếc (II) clorua (3,62 g, 19,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-1** (4,1 g, 12,7 mmol) và hợp chất **Int-18d** (6 g, 15,27 mmol) trong axetonitril (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C . Sau đó làm ấm phản ứng đến nhiệt độ 16°C và khuấy trong 2 giờ. Quan sát quá trình phản ứng bằng TLC và LCMS. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 50 mL EtOAc, và 100 mL dung dịch nước NH_4F 15% (trọng lượng). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 16°C trong 15 phút. Lọc chất rắn. Phần hữu cơ từ dịch cái được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3) và pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô đặc trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO_2 , PET: EtOAc = 3: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18e** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (s, 1 H), 7,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,35-7,39 (m, 3 H), 6,04-6,12 (m, 1 H), 4,88-5,22 (m, 4 H), 3,87-3,98 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,48-3,55 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,24-3,27 (m, 1 H), 0,93 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 422.

Bước F– Tổng hợp hợp chất *Int-18f*

Trong khí quyển nitơ, thêm MOMCl (4,3 mL, 56,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-18e** (4,8 g, 11,4 mmol), diisopropyletylamin (20 mL, 114 mmol) và DMAP (0,72 g, 5,76 mmol) trong diclometan khan (80 mL) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 35°C trong 16 giờ và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng diclometan (40 mL x 3). Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO_2 , diclometan: EtOAc = 1: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18f** ở dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1 H), 7,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,35-7,39 (m, 3 H), 6,08-6,14 (m, 1 H), 5,16-5,29 (m, 4 H), 4,87-5,11 (m, 2 H), 4,46-4,65 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,58-3,60 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 466.

Bước G– Tổng hợp hợp chất *Int-18g*

Thêm NMO (2,4 g, 20,6 mmol), tiếp đó thêm osimi tetroxit (262 mg, 1 mmol) trong H_2O vào dung dịch chứa hợp chất **Int-18f** (4,8 g, 10,3 mmol) trong

110 mL THF/*t*-BuOH/nước (5: 5: 1). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 16°C trong 16 giờ. Thêm dung dịch nước Na₂SO₃ vào phản ứng này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 16°C trong 1 giờ và chiết bằng EtOAc (50 mL x 3), làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc, tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO₂, diclometan: MeOH = 20: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18g** ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1 H), 7,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,35-7,39 (m, 3 H), 5,17-5,35 (m, 4 H), 4,44-4,60 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,63-3,66 (m, 4 H), 3,19-3,34 (m, 8 H), 1,04 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 500.

Bước H– Tổng hợp hợp chất **Int-18h**

Thêm *p*-TsCl (2,0 g, 10,4 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-18g** (4,0 g, 8,00 mmol) trong pyridin (30 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Cô đặc phản ứng. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO₂, DCM: EtOAc = 1: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18h** ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (s, 1 H), 4,38~5,00 (m, 4 H), 3,75~4,25 (m, 4 H), 3,18~3,47 (m, 8 H), 2,96~3,03 (m, 1 H), 0,85~0,88 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 392.

Bước I– Tổng hợp hợp chất **Int-18i**

Thêm NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng) (0,6 g, 15,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-18h** (2,0 g, 5,1 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 15°C trong 10 phút, sau đó thêm iodometan (3,2 mL, 51 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Dừng phản ứng bằng nước, chiết bằng diclometan (20 mL x 5), cô đặc pha hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO₂, DCM: MeOH = 30: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18i** ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (s, 1 H), 4,61-5,04 (m, 4 H), 3,94-3,98 (m, 4 H), 3,20-3,45 (m, 12 H), 0,83-0,87 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 406.

Bước J– Tổng hợp hợp chất **Int-18j**

Thêm *p*-TsOH (1,873 g, 9,85 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-18i** (1,0 g, 2,46 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 35°C trong 48 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Rửa phần còn lại thu được bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng diclometan (30 mL x 5), cô đặc pha hữu cơ trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột

(SiO₂, diclometan: MeOH = 30: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18j** ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (s, 1 H), 4,70-5,08 (m, 2 H), 3,79-4,79 (m, 4 H), 3,30-3,51 (m, 10 H), 1,19-1,26 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 362.

Bước K– Tổng hợp hợp chất Int-18k

Thêm Dess-Martin periodinan (585 mg, 1,38 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-18j** (500 mg, 1,38 mmol) trong 1,2-dicloetan (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 15°C trong 2 giờ. Cô đặc dung môi trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (SiO₂, diclometan: MeOH = 10: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18k** ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1 H), 3,26-4,35 (m, 14 H), 1,17 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 360.

Bước L– Tổng hợp hợp chất Int-18l và hợp chất Int-18m

Thêm Pd (Ph₃P)₄ (96 mg, 0,083 mmol) trong N₂ vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-18k** (60 mg, 0,167 mmol), diisopropyletylamin (0,116 mL, 0,666 mmol) và (2,4-diflophenyl)metanamin (47,7 mg, 0,333 mmol) trong DMSO (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ trong bình cầu CO. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, và rửa bằng HCl loãng. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan. Sau đó cô đặc trong chân không và tinh chế bằng TLC điều chế (SiO₂, EtOAc: PET = 1: 1) để tạo ra hợp chất **Int-18l** và hợp chất **Int-18m** ở dạng dầu màu vàng.

Hợp chất **Int-18l**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,39 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 6,70-6,78 (m, 2 H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,22~4,34 (m, 2 H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 1 H), 3,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 1,21 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 451.

Hợp chất **Int-18m**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,39 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 6,75-6,81 (m, 2 H), 4,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,46-4,49 (m, 1 H), 4,10-4,19 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,84 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,38-3,42 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 1,17 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 451.

Hợp chất **Int-18l** được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng SFC điều chế bất đối (cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5μm Pha động: isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40% Lưu lượng: 2,5ml/phút Chiều dài bước sóng: 220 nm) để tạo ra thành phần rửa giải trước tương ứng với chất đồng phân đối

ảnh A của hợp chất **Int-18l** (MS (M+H)⁺: 451), và thành phần rửa giải sau tương ứng với chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-18l** (MS (M+H)⁺: 451).

Hợp chất **Int-18m** được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng SFC điều chế bất đối (cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5um Pha động: isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40% Lưu lượng: 2,5ml/phút Chiều dài bước sóng: 220 nm) để tạo ra thành phần rửa giải trước tương ứng với chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-18m** (MS (M+H)⁺: 451), và thành phần rửa giải sau tương ứng với chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-18m** (MS (M+H)⁺: 451).

Bước M– Tổng hợp hợp chất **54-57**

Hợp chất **54** được điều chế theo phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả ở bước K của ví dụ **10**, bắt đầu từ chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-18l**. Tương tự, hợp chất **55** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-18l**.

Hợp chất **54**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,40 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,63-4,66 (m, 2 H), 4,41 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 4,28-4,32 (m, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,67-3,74 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 1,35 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 437.

Hợp chất **55**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,40 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,63-4,66 (m, 2 H), 4,41 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 4,28-4,32 (m, 1 H), 3,82 (s, 1 H), 3,67-3,74 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 1,35 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 437.

Hợp chất **56** được điều chế theo phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả ở bước K của ví dụ **10**, bắt đầu từ chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-18m**. Tương tự, hợp chất **57** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-18m**.

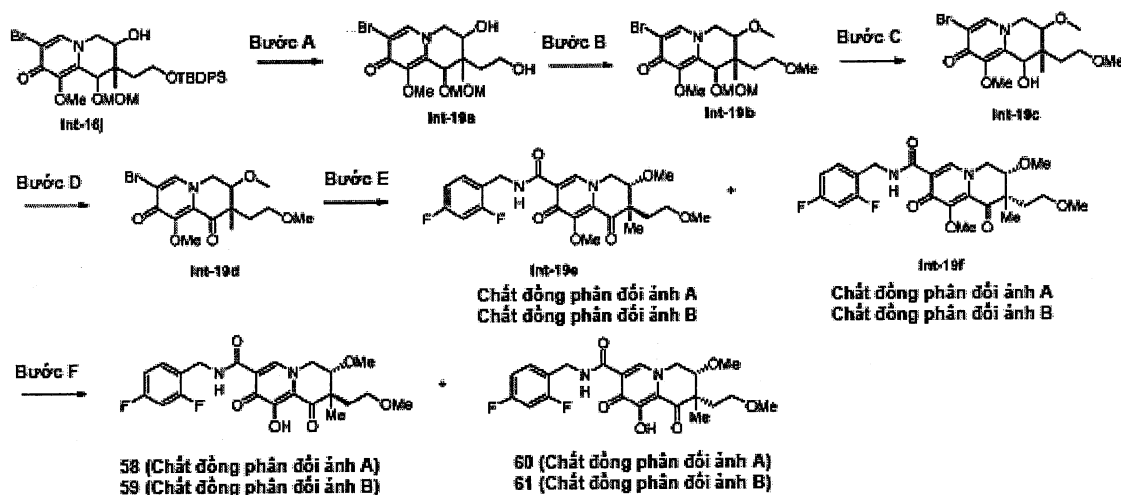
Hợp chất **56**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,45 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,58-4,66 (m, 3 H), 4,26-4,29 (m, 1 H), 3,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 3,65 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,43-3,47 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 1,27 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 437.

Hợp chất **57**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,45 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32~7,36 (m, 1 H), 6,77~6,83 (m, 2 H), 4,58~4,66 (m, 3 H), 4,26~4,29 (m, 1 H),

3,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 3,65 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,43~3,47 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 1,27 (m, 3 H). MS (M+H)⁺: 437.

Ví dụ 32

Điều chế hợp chất **58-61**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-19a**

Thêm dung dịch 1M chứa tetrabutylamoni florua trong THF (10,54 mL, 10,54 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-16j** (6,65 g, 10,54 mmol) trong THF (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 10°C trong 18 giờ và sau đó loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (diclometan: MeOH = 20: 1) để tạo ra hợp chất **Int-19a** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (s, 1 H), 4,80-4,98 (m, 1 H), 4,65-4,72 (m, 1 H), 4,34-4,58 (m, 2 H), 4,09-4,33 (m, 2 H), 3,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 3,70-3,90 (m, 2 H), 3,34-3,50 (m, 3 H), 1,64 (brs, 1 H), 1,45 (m, 1 H), 0,80 (d, $J = 13,8$ Hz, 3 H). MS (M+H)⁺: 392.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-19b**

Thêm NaH (60% trọng lượng trong dầu khoáng) (2,141 g, 53,5 mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa hợp chất **Int-19a** (3,5 g, 8,92 mmol) trong THF (50 mL) đã làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 10°C trong 20 phút, và thêm iodometan (19 g, 134 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 10°C trong 16 giờ. Dừng phản ứng bằng nước (2 mL) và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel

(diclometan: MeOH = 25: 1) để tạo ra hợp chất **Int-19b** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60-7,69 (m, 1 H), 4,89-5,05 (m, 1 H), 4,36-4,76 (m, 3 H), 4,07-4,23 (m, 1 H), 3,93-4,05 (m, 3 H), 3,69-3,85 (m, 1 H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,22-3,48 (m, 10 H), 1,66-1,73 (m, 1 H), 1,42-1,52 (m, 1 H), 0,71-1,03 (m, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 420.

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-19c*

Thêm TsOH (4616 mg, 24,27 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-19b** (3,4 g, 8,09 mmol) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 35°C trong 20 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (diclometan: MeOH = 10: 1) để tạo ra hợp chất **Int-19c** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1 H), 4,94 (brs, 1 H), 4,10-4,17 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,78-3,88 (m, 1 H), 3,47-3,55 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 1,24-1,27 (m, 2 H), 1,17 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 376.

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-19d*

Thêm Dess-Martin periodinan (3,4 g, 7,97 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-19c** (2,5 g, 6,64 mmol) trong 1,2-dicloetan (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không, tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (diclometan: MeOH = 10: 1) để tạo ra hợp chất **Int-19d** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (s, 1 H), 4,08-4,43 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 3,77-3,85 (m, 1 H), 3,53 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,42 (d, J = 8,8 Hz, 3 H), 3,19-3,32 (m, 3 H), 2,10~2,24 (m, 1 H), 1,94-2,03 (m, 1 H), 1,28 (d, J = 7,8 Hz, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 374.

Bước E– Tổng hợp hợp chất *Int-19e and 19f*

Thêm (2,4-diflophenyl)metanamin (215 mg, 1,499 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (259 mg, 2,004 mmol) và Pd (Ph_3P) $_4$ (232 mg, 0,200 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-19d** (300 mg, 0,802 mmol) trong DMSO (5 mL). Khuấy phản ứng trong bình cầu CO ở nhiệt độ 96°C trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ 25°C. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc phần lọc, tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng TLC điều chế (diclometan: EtOAc = 1: 1) để tạo ra hỗn hợp thô chứa tất cả bốn chất đồng phân lập thể của

hợp chất **Int-19e** và **19f** ở dạng dầu không màu. Hợp chất thô này được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng SFC (M7 "Cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5 um Pha động: etanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40% Lưu lượng: 2,35ml/phút Chiều dài bước sóng: 220 nm") để tạo ra mỗi chất đồng phân lập thể riêng: chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-19e** (hợp chất rửa giải thứ nhất), chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-19e** (hợp chất rửa giải thứ hai), chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-19f** (hợp chất rửa giải thứ ba), và chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-19f** (hợp chất rửa giải thứ tư). MS (M+H)⁺: 465.

Chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-19e**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,48 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 4,57-4,70 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 1,60, 13,60 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 4,40, 13,60 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,30 (s, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-19e**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,49 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,40 Hz, 2 H), 4,63 (dd, *J* = 6,40, 8,80 Hz, 2 H), 4,44 (d, *J* = 13,60 Hz, 1 H), 4,23 (dd, *J* = 4,00, 13,60 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,78 (brs, 1 H), 3,46-3,50 (m, 1 H), 3,36-3,44 (m, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 1,92-2,04 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,30 (s, 3 H).

Chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-19f**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,35-10,56 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,30-7,42 (m, 1 H), 6,73-6,88 (m, 2 H), 4,63 (d, *J* = 5,60 Hz, 2 H), 4,24-4,35 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,85 (brs, 1 H), 3,49-3,59 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H).

Chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-19f**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,35-10,56 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,30-7,42 (m, 1 H), 6,73-6,88 (m, 2 H), 4,63 (d, *J* = 5,60 Hz, 2 H), 4,24-4,35 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,85 (brs, 1 H), 3,49-3,59 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H).

Bước F– Tổng hợp hợp chất **58-61**

Theo phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả ở bước K của ví dụ 10, hợp chất **58** được điều chế bắt đầu từ chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-**

19e. Tương tự, hợp chất **59** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-19e**.

Hợp chất **58**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,44 (brs, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,32-7,39 (m, 1 H), 6,76-6,85 (m, 2 H), 4,65 (d, $J = 3,60$ Hz, 2 H), 4,52 (d, $J = 13,60$ Hz, 1 H), 4,28 (dd, $J = 3,60, 13,60$ Hz, 1 H), 3,82 (d, $J = 1,60$ Hz, 1 H), 3,52-3,59 (m, 1 H), 3,41 (s, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 1,98-2,06 (m, 1 H), 1,73-1,80 (m, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 451.

Hợp chất **59**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,44 (brs, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 6,75-6,87 (m, 2 H), 4,65 (brs, 2 H), 4,52 (d, $J = 13,60$ Hz, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,82 (brs, 1 H), 3,56 (t, $J = 7,20$ Hz, 1 H), 3,42 (s, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 2,02 (m, 1 H), 1,76 (d, $J = 15,20$ Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 451.

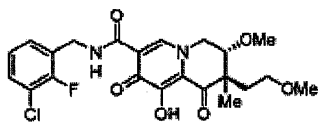
Theo phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả ở bước K của ví dụ **10**, hợp chất **60** được điều chế bắt đầu từ chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-19f**. Tương tự, hợp chất **61** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-19e**.

Hợp chất **60**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,43 (br. s., 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 6,74-6,89 (m, 2 H), 4,65 (t, $J = 5,60$ Hz, 2 H), 4,28-4,39 (m, 2 H), 3,91 (br. s., 1 H), 3,52-3,63 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,20 (dd, $J = 5,60, 7,60$ Hz, 1 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 1,33 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 451.

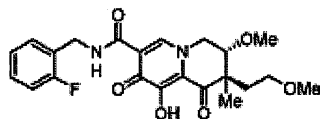
Hợp chất **61**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,45 (brs, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,30-7,40 (m, 1 H), 6,72-6,89 (m, 2 H), 4,64 (t, $J = 5,60$ Hz, 2 H), 4,28-4,40 (m, 2 H), 3,91 (brs, 1 H), 3,58 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,08-2,26 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 451.

Ví dụ 33

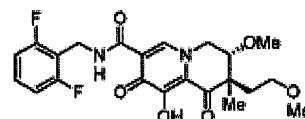
Điều chế hợp chất **62-73**



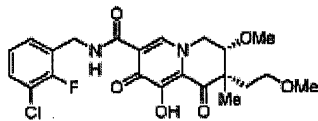
62 (Chất đồng phân đối ánh A)
63 (Chất đồng phân đối ánh B)



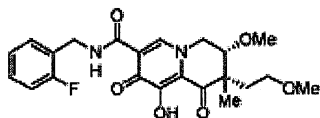
66 (Chất đồng phân đối ánh A)
67 (Chất đồng phân đối ánh B)



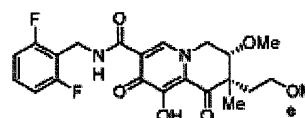
70 (Chất đồng phân đối ánh A)
71 (Chất đồng phân đối ánh B)



64 (Chất đồng phân đối ánh A)
65 (Chất đồng phân đối ánh B)



68 (Chất đồng phân đối ánh A)
69 (Chất đồng phân đối ánh B)



72 (Chất đồng phân đối ánh A)
73 (Chất đồng phân đối ánh B)

Hợp chất **62-71** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **32**, chỉ thay (2,4-diflophenyl)metanamin ở bước E bằng benzylamin thích hợp.

Hợp chất **62**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,45 (brs, 1 H), 8,38 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 4,72 (brs, 2 H), 4,52 (d, $J = 12,72$ Hz, 1 H), 4,26 (dd, $J = 4,01, 13,99$ Hz, 1 H), 3,82 (brs, 1 H), 3,55 (dd, $J = 2,93, 9,00$ Hz, 1 H), 3,42 (s, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 1,99-2,05 (m, 1 H), 1,75-1,79 (m, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 467.

Hợp chất **63**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,45 (brs, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 4,68-4,75 (m, 2 H), 4,52 (d, $J = 13,11$ Hz, 1 H), 4,26 (dd, $J = 4,11, 13,89$ Hz, 1 H), 3,82 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 3,53-3,59 (m, 1 H), 3,38-3,47 (m, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 2,00-2,06 (m, 1 H), 1,78 (brs, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 467.

Hợp chất **64**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,44 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,28 (brs, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,73$ Hz, 1 H), 4,71 (brs, 2 H), 4,33 (brs, 2 H), 3,91 (brs, 1 H), 3,53-3,62 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,11-2,17 (m, 1 H), 1,34 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 467.

Hợp chất **65**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,44 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,28 (brs, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 4,71 (brs, 2 H), 4,32 (brs, 2 H), 3,91 (brs, 1 H), 3,53-3,62 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 2,18-2,24 (m, 1 H), 2,14 (t, $J = 4,99$ Hz, 1 H), 1,34 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 467.

Hợp chất **66**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,17~7,25 (m, 1 H), 6,98-7,12 (m, 2 H), 4,70 (d, $J = 4,50$ Hz, 2 H), 4,51 (d, $J = 13,89$ Hz, 1 H), 4,26 (dd, $J = 3,72, 13,89$ Hz, 1 H), 3,81 (brs, 1

H), 3,38-3,60 (m, 5 H), 3,22 (s, 3 H), 2,00-2,05 (m, 1 H), 1,74-1,78 (m, 1 H), 1,37 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 433.

Hợp chất 67: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 6,85 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 6,95-7,14 (m, 2 H), 4,70 (d, *J* = 3,91 Hz, 2 H), 4,50 (d, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 4,26 (dd, *J* = 3,72, 13,89 Hz, 1 H), 3,81 (brs, 1 H), 3,52-3,58 (m, 1 H), 3,41 (s, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 1,99-2,05 (m, 1 H), 1,73-1,79 (m, 1 H), 1,37 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 433.

Hợp chất 68: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (brs, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,38 (t, *J* = 7,14 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 6,98-7,12 (m, 2 H), 4,70 (brs, 2 H), 4,25-4,39 (m, 2 H), 3,89 (brs, 1 H), 3,50-3,64 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 2,19 (dd, *J* = 5,58, 7,73 Hz, 1 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 433.

Hợp chất 69: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (brs, 1 H), 8,44 (brs, 1 H), 7,37 (t, *J* = 6,75 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 6,97-7,14 (m, 2 H), 4,70 (brs, 2 H), 4,24-4,41 (m, 2 H), 3,88 (brs, 1 H), 3,50~3,64 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,08-2,25 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 433.

Hợp chất 70: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (brs, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 6,87 (t, *J* = 7,63 Hz, 2 H), 4,65-4,81 (m, 2 H), 4,49 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 4,23 (dd, *J* = 3,91, 13,89 Hz, 1 H), 3,81 (brs, 1 H), 3,51-3,59 (m, 1 H), 3,36-3,47 (m, 4 H), 3,21 (s, 3 H), 1,97-2,06 (m, 1 H), 1,73-1,78 (m, 1 H), 1,36 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 451.

Hợp chất 71: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (brs, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 6,86 (t, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 4,64-4,79 (m, 2 H), 4,47 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 4,22 (dd, *J* = 3,72, 13,69 Hz, 1 H), 3,79 (brs, 1 H), 3,49-3,56 (m, 1 H), 3,39 (s, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 1,97-2,04 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 4,30 Hz, 1 H), 1,34 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 451.

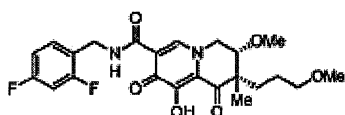
Hợp chất 72: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (brs, 1 H), 8,36-8,44 (m, 1 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 6,88 (t, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 4,73 (dq, *J* = 5,38, 14,51 Hz, 2 H), 4,26-4,36 (m, 2 H), 3,89 (brs, 1 H), 3,51-3,62 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,10-2,21 (m, 2 H), 1,32 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 451.

Hợp chất 73: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,14-7,25 (m, 1 H), 6,87 (t, *J* = 7,63 Hz, 2 H), 4,66-4,80 (m, 2 H), 4,31 (brs, 2 H),

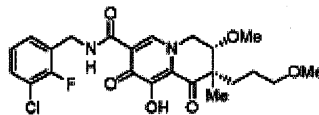
3,89 (brs, 1 H), 3,51-3,63 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,10-2,22 (m, 2 H), 1,32 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 451.

Ví dụ 34

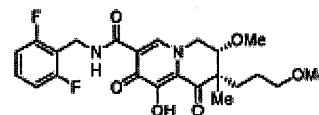
Điều chế hợp chất 74-93



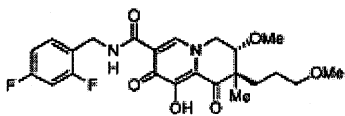
74 (Chất đồng phân đối ảnh A)
75 (Chất đồng phân đối ảnh B)



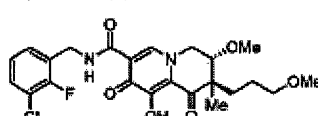
78 (Chất đồng phân đối ảnh A)
79 (Chất đồng phân đối ảnh B)



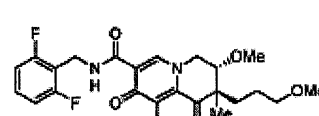
82 (Chất đồng phân đối ảnh A)
83 (Chất đồng phân đối ảnh B)



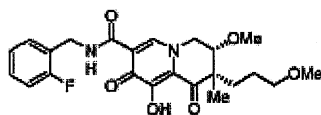
76 (Chất đồng phân đối ảnh A)
77 (Chất đồng phân đối ảnh B)



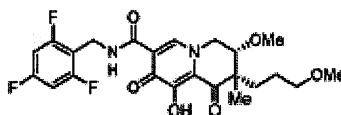
80 (Chất đồng phân đối ảnh A)
81 (Chất đồng phân đối ảnh B)



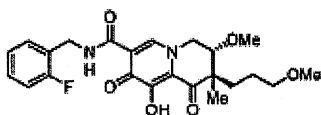
84 (Chất đồng phân đối ảnh A)
85 (Chất đồng phân đối ảnh B)



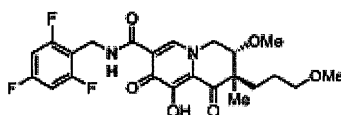
86 (Chất đồng phân đối ảnh A)
87 (Chất đồng phân đối ảnh B)



90 (Chất đồng phân đối ảnh A)
91 (Chất đồng phân đối ảnh B)



88 (Chất đồng phân đối ảnh A)
89 (Chất đồng phân đối ảnh B)



92 (Chất đồng phân đối ảnh A)
93 (Chất đồng phân đối ảnh B)

Hợp chất 74-93 được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ 32, chỉ thay thế hợp chất **Int-16j** ở bước A bằng hợp chất **Int-20a**, và thay thế benzylamin thích hợp ở bước E.

Hợp chất 74: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (br. s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,29-7,38 (m, 1 H), 6,72-6,85 (m, 2 H), 4,55-4,71 (m, 2 H), 4,23-4,41 (m, 2 H), 3,64 (s., 1 H), 3,26-3,48 (m, 8 H), 1,86-1,92 (m, 2 H), 1,59-1,68 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 465.

Hợp chất 75: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,42 (br. s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 6,75-6,86 (m, 2 H), 4,56-4,70 (m, 2 H), 4,26-4,46 (m, 2 H), 3,65 (s., 1 H), 3,33-3,47 (m, 8 H), 1,85-1,95 (m, 2 H), 1,60-1,71 (m, 1 H), 1,48-1,58 (m, 1 H), 1,29 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 465.

Hợp chất **76**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,38 (br. s., 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 1 H), 6,73-6,84 (m, 2 H), 4,56-4,69 (m, 2 H), 4,24-4,44 (m, 2 H), 3,65 (s, 1 H), 3,32-3,43 (m, 4 H), 3,18-3,30 (m, 4 H), 1,69-1,80 (m, 1 H), 1,53-1,66 (m, 3 H), 1,33 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 465.

Hợp chất **77**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (br. s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 6,74-6,86 (m, 2 H), 4,56-4,71 (m, 2 H), 4,25-4,47 (m, 2 H), 3,66 (s, 1 H), 3,35-3,44 (m, 4 H), 3,21-3,31 (m, 4 H), 1,72-1,83 (m, 1 H), 1,54-1,69 (m, 3 H), 1,35 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 465.

Hợp chất **78**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (br. s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,64-4,78 (m, 2 H), 4,26-4,45 (m, 2 H), 3,65 (s, 1 H), 3,32-3,47 (m, 8 H), 1,87-1,94 (m, 2 H), 1,60-1,70 (m, 1 H), 1,47-1,58 (m, 1 H), 1,29 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 481.

Hợp chất **79**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (br. s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,23-7,32 (m, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,64-4,77 (m, 2 H), 4,26-4,45 (m, 2 H), 3,65 (s, 1 H), 3,30-3,49 (m, 8 H), 1,84-1,96 (m, 2 H), 1,60-1,71 (m, 1 H), 1,48-1,59 (m, 1 H), 1,28 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 481.

Hợp chất **80**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,47 (br. s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,65-4,77 (m, 2 H), 4,29-4,44 (m, 2 H), 3,66 (s, 1 H), 3,35-3,43 (m, 4 H), 3,22-3,31 (m, 4 H), 1,72-1,82 (m, 1 H), 1,54-1,67 (m, 3 H), 1,35 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 481.

Hợp chất **81**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (br. s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,23-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,65-4,77 (m, 2 H), 4,29-4,45 (m, 2 H), 3,66 (s, 1 H), 3,34-3,45 (m, 4 H), 3,21-3,31 (m, 4 H), 1,72-1,82 (m, 1 H), 1,54-1,68 (m, 3 H), 1,35 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 481.

Hợp chất **82**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,31 (br. s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 6,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 4,64-4,77 (m, 2 H), 4,25-4,40 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,28-3,46 (m, 8 H), 1,81-1,93 (m, 2 H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,46-1,55 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 465.

Hợp chất **83**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (br. s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 6,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 4,63-4,77 (m, 2 H), 4,34-4,41 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,63 (s, 1 H), 3,31-3,44 (m, 8 H), 1,84-1,92 (m, 2 H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,46-1,56 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 465.

Hợp chất **84**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (br. s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 6,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 4,65-4,79 (m, 2 H), 4,36-4,42 (m, 1 H), 4,25-4,33 (m, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,33-3,43 (m, 4 H), 3,19-3,30 (m, 4 H), 1,71-1,81 (m, 1 H), 1,53-1,67 (m, 3 H), 1,34 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 465.

Hợp chất **85**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,35 (br. s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 6,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 4,65-4,79 (m, 2 H), 4,36-4,43 (m, 1 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,34-3,43 (m, 4 H), 3,20-3,30 (m, 4 H), 1,70-1,81 (m, 1 H), 1,54-1,66 (m, 3 H), 1,34 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 465.

Hợp chất **86**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (400 MHz, CDCl_3) δ 10,38 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 6,99-7,12 (m, 2 H), 4,64-4,76 (m, 2 H), 4,36-4,44 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,63 (s, 1 H), 3,30-3,47 (m, 8 H), 1,87-1,93 (m, 2 H), 1,60-1,68 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,28 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 447.

Hợp chất **87**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 7,00-7,11 (m, 2 H), 4,64-4,76 (m, 2 H), 4,36-4,44 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,63 (s, 1 H), 3,32-3,47 (m, 8 H), 1,85-1,95 (m, 2 H), 1,60-1,70 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 447.

Hợp chất **88**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,37 (s., 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 6,98-7,10 (m, 2 H), 4,63-4,74 (m, 2 H), 4,26-4,42 (m, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,33-3,43 (m, 4 H), 3,19-3,30 (m, 4 H), 1,72-1,79 (m, 1 H), 1,54-1,66 (m, 3 H), 1,33 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 447.

Hợp chất **89**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 6,98-7,09 (m, 2 H), 4,63-4,74 (m, 2 H), 4,26-4,40 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,32-3,42 (m, 4 H), 3,20-3,29 (m, 4 H), 1,72-1,78 (m, 1 H), 1,54-1,64 (m, 3 H), 1,33 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 447.

Hợp chất **90**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,29 (br. s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 6,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 4,56-4,72 (m, 2 H), 4,23-4,39 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,27-3,46 (m, 8 H), 1,83-1,93 (m, 2 H), 1,57-1,67 (m, 1 H), 1,44-1,55 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 483.

Hợp chất **91**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,29 (br. s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 6,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 4,57-4,72 (m, 2 H), 4,24-4,38 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H),

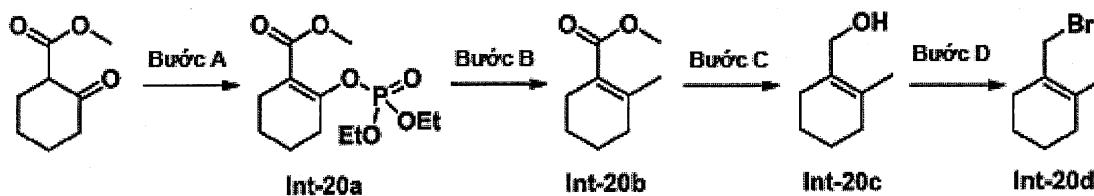
3,25-3,47 (m, 8 H), 1,84-1,93 (m, 2 H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,45-1,55 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 483.

Hợp chất **92**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (br. s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 6,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 4,54-4,67 (m, 2 H), 4,30-4,36 (m, 1 H), 4,18-4,25 (m, 1 H), 3,59 (s, 1 H), 3,28-3,36 (m, 4 H), 3,15-3,23 (m, 4 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,49-1,59 (m, 3 H), 1,28 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 483.

Hợp chất **93**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,20 (br. s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 6,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 4,59-4,73 (m, 2 H), 4,23-4,46 (m, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,33-3,41 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 4 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,49-1,59 (m, 3 H), 1,32 (s, 3 H). MS (M+H)⁺: 483.

Ví dụ 35

Điều chế hợp chất **Int-20d**



Bước A— Tổng hợp hợp chất **Int-20a**

Thêm nhỏ giọt methyl 2-oxocyclohexanecarboxylat (5,00 g, 32,00 mmol) trong 50 mL THF vào hỗn hợp chứa natri hydrua (60% trọng lượng trong dầu khoáng) (2,56 g, 64,00 mmol) trong 90 mL THF ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó thêm diethyl phosphoroxyanidat (4,91 ml, 32,3 mmol) vào hỗn hợp nêu trên. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ nữa. Từ từ dừng phản ứng bằng 200 mL dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Chiết phần chứa nước bằng 2×150 mL EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc để tạo ra hợp chất este phosphono hầu như tinh khiết **Int-20a** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,17-4,23 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 2,45-2,48 (m, 2 H); 2,35-2,37 (m, 2 H); 1,70-1,74 (m, 2 H); 1,62-1,64 (m, 2 H); 1,35-1,37 (m, 6 H).

Bước B— Tổng hợp hợp chất **Int-20b**

Trong bình thót cổ đáy tròn thể tích 500 ml, thêm nhỏ giọt metyllithi (40,6 ml, 65,0 mmol) vào huyền phù chứa đồng (I) iodua (4,95 g, 26,0 mmol) trong 180 mL ete ở nhiệt độ 0°C. Làm lạnh ngay dung dịch thu được đến nhiệt độ -40°C, và thêm dung dịch chứa hợp chất **Int-20a** (7,6 g, 26,0 mmol) trong 10 mL Et₂O. Từ từ làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm từ từ NH₄Cl bão hòa (20 mL) vào để dừng phản ứng. Lọc sau đó cô đặc phần lọc tạo ra phần còn lại mà được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-20b** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,73 (s, 3 H); 2,25-2,28 (m, 2 H); 2,11-2,14 (m, 2 H); 2,00 (s, 3 H); 1,61-1,62 (m, 4 H).

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-20c**

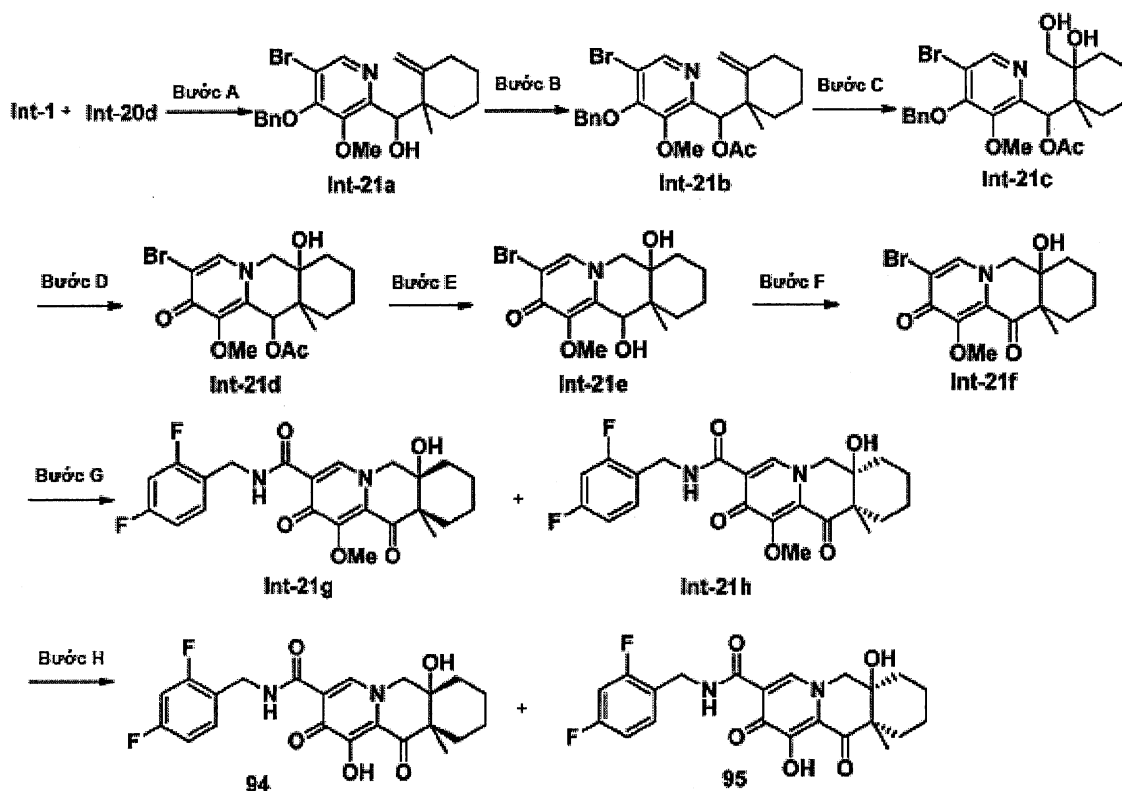
Thêm diisobutyl nhôm hydrua 1M trong diclometan (20,75 ml, 20,75 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-20b** (1,6 g, 10,38 mmol) trong 100 mL CH₂Cl₂ đã làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ. Thêm 10 mL MeOH và sau đó thêm 10 mL dung dịch Na₂CO₃ bão hòa vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm Na₂SO₄ vào hỗn hợp này. Lọc phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng 50 mL CH₂Cl₂. Cô đặc pha hữu cơ kết hợp để tạo ra hợp chất hầu như tinh khiết **Int-20c** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,13 (s, 2 H); 2,11-2,13 (m, 2 H); 1,98-2,00 (m, 2 H); 1,72 (s, 3 H); 1,62-1,67 (m, 4 H).

Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-20d**

Thêm tribromophosphin (0,452 ml, 4,75 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-20c** trong 50 mL Et₂O ở nhiệt độ 0°C. Sau đó từ từ làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dừng phản ứng bằng 100 mL dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa ở nhiệt độ 0°C. Chiết phần chứa nước bằng 2×100 mL Et₂O. Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra hợp chất **Int-20d** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,05 (s, 2 H); 2,14-2,15 (m, 2 H); 2,01-2,03 (m, 2 H); 1,74 (s, 3 H); 1,60-1,67 (m, 4 H).

Ví dụ 36

Điều chế hợp chất **94** và **95**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-21a**

Thêm bột indi (3,92 g, 34,1 mmol) vào hỗn hợp chứa natri iodua (1,331 g, 8,88 mmol) và hợp chất **Int-20d** (1,550 g, 8,19 mmol) trong 15 mL DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó thêm hợp chất **Int-1** (2,2 g, 6,83 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100 mL EtOAc và lọc. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không để tạo ra phần còn lại mà được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-21a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{22}H_{26}BrNO_3$: 431,11; tìm thấy trong thực tế: 432,00 ($M+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-21b**

Thêm triethylamin (2,45 g, 24,29 mmol) và 4-dimethylaminopyridin (0,30 g, 2,429 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-21a** (2,10 g, 4,86 mmol) trong acetic anhydride (10 mL, 106 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan để tạo ra

hợp chất **Int-21b** ở dạng bột không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{24}H_{28}BrNO_4$: 473,12; tìm thấy trong thực tế: 474,03 ($M+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất Int-21c

Thêm osimi tetroxit trong *t*-BuOH (4,50 mL, 0,443 mmol) và 4-metylmorpholin 4-oxit (1,56 g, 13,28 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-21b** (2,10 g, 4,43 mmol) trong 35 mL THF / 9 mL H₂O. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100 mL EtOAc và sau đó thêm 3 g natri metathiosulfit rắn. Sau đó khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 60% EtOAc / hexan để tạo ra hợp chất **Int-21c** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{24}H_{30}BrNO_6$: 507,13; tìm thấy trong thực tế: 508,02 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất Int-21d

Thêm 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (1,07 g, 5,61 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-21c** (1,9 g, 3,74 mmol) trong 12 mL pyridin. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau đó thêm 5 mL MeOH vào phản ứng và cô đặc phản ứng để loại bỏ phần lớn pyridin. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất **Int-21d** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{17}H_{22}BrNO_5$: 399,07; tìm thấy trong thực tế: 400,03 ($M+1$)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất Int-21e

Thêm kali cacbonat (380 mg, 2,75 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-21d** (0,22 g, 0,550 mmol) trong 6 mL MeOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Loại bỏ hầu hết dung môi trong chân không. Thêm 10 mL 10% MeOH / diclometan vào phần còn lại thu được. Lọc hỗn hợp thu được. Cô đặc dịch cái trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-21e** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{15}H_{20}BrNO_4$: 357,06; tìm thấy trong thực tế: 357,98 ($M+1$)⁺.

Bước F– Tổng hợp hợp chất Int-21f

Thêm Dess-Martin periodinat (1,32 g, 3,13 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-21e** (0,70 g, 1,95 mmol) trong 20 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm 1 mL H₂O vào hỗn hợp và lọc kết tủa. Cô đặc phần lọc trong chân không và thêm 2 mL DMSO vào phần còn lại thu được. Tinh chế hỗn hợp bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (150 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra hợp chất **Int-21f** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₅H₁₈BrNO₄: 355,04; tìm thấy trong thực tế: 356,02 (M+1)⁺.

*Bước G– Tổng hợp hợp chất **Int-21g** và **Int-21h***

Thêm diaxetoxypaladi (63,0 mg, 0,281 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-21f** (0,50 g, 1,404 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,54 g, 4,21 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (0,30 g, 2,105 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (0,15 mg, 0,281 mmol) trong 12 mL DMSO. Sau đó, hỗn hợp này được sục qua CO trong 20 phút trong bình cầu CO ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong bình cầu CO trong 2 giờ. Làm mát phản ứng và tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (150 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O-100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp raxemic của nó. Sau đó, tách chất đồng phân đối ảnh bằng cột AD bất đối (30×250 mm) rửa giải bằng 50% MeOH/CO₂ ở 70 ml/phút để tạo ra hợp chất **Int-21g** và hợp chất **Int-21h** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₃H₂₄F₂N₂O₅: 446,17; tìm thấy trong thực tế: 446,99 (M+1)⁺.

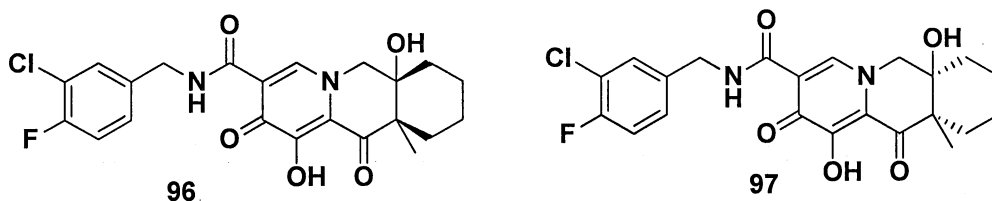
*Bước H– Tổng hợp hợp chất **94** và **95***

Thêm lithi clorua (0,25 g, 5,82 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-21g** (0,13 g, 0,291 mmol) trong 3 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp này và thêm 0,2 mL H₂O. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp này bằng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA. Các phân đoạn được thu gom và làm khô bằng cách khô lạnh để tạo ra hợp chất **94** (0,11g, 0,250 mmol) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,46 (s, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 7,33-7,37 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,63 (d, 2 H); 4,21-4,33 (2 H); 1,52-2,01 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₂F₂N₂O₅: 432,15; tìm thấy trong thực tế: 433,06 (M+1)⁺.

Hợp chất **95** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước H của ví dụ **36**, và thay thế hợp chất **Int-21g** bằng hợp chất **Int-21h**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,47 (s, 1 H); 8,43 (s, 1 H); 7,35-7,38 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,65 (d, 2 H); 4,21-4,33 (2 H); 1,52-2,03 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 432,15; tìm thấy trong thực tế: 433,06 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 37

Điều chế hợp chất **96**, và **97**

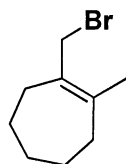


Hợp chất **96** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước G đến bước H của ví dụ **36**, và thay thế hợp chất (2,4-diflophenyl)metanamin bằng (3-clo-4-flophenyl)metanamin ở bước G. Tách hỗn hợp chất đồng phân lập thể bằng cột OD bất đối thay cho cột AD bất đối ở bước G. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,52 (s, 1 H); 8,42 (s, 1 H); 7,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H); 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H); 7,10 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1 H); 4,55-4,62 (m, 2 H); 4,18-4,32 (2 H); 2,02-2,03 (m, 2 H); 1,51-1,84 (6 H); 1,40 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 448,87; tìm thấy trong thực tế: 449,05 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **97** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả cho hợp chất **96**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,52 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 7,39 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H); 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H); 7,10 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1 H); 4,54-4,60 (m, 2 H); 4,18-4,32 (2 H); 2,02-2,03 (m, 2 H); 1,51-1,84 (6 H); 1,40 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 448,87; tìm thấy trong thực tế: 449,05 ($\text{M}+1$) $^+$.

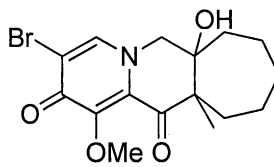
Ví dụ 38

Điều chế hợp chất **Int-22**

**Int-22**

Hợp chất **Int-22** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước A đến bước D của ví dụ **35**, và thay thế methyl 2-oxoxyclohexancarboxylat bằng methyl 2-oxoxycloheptancarboxylat ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,10 (s, 2 H); 2,28-2,29 (m, 2 H); 2,19-2,21 (m, 2 H); 1,82 (s, 3 H); 1,72-1,77 (m, 2 H); 1,54-1,58 (m, 2 H); 1,46-1,50 (m, 2 H).

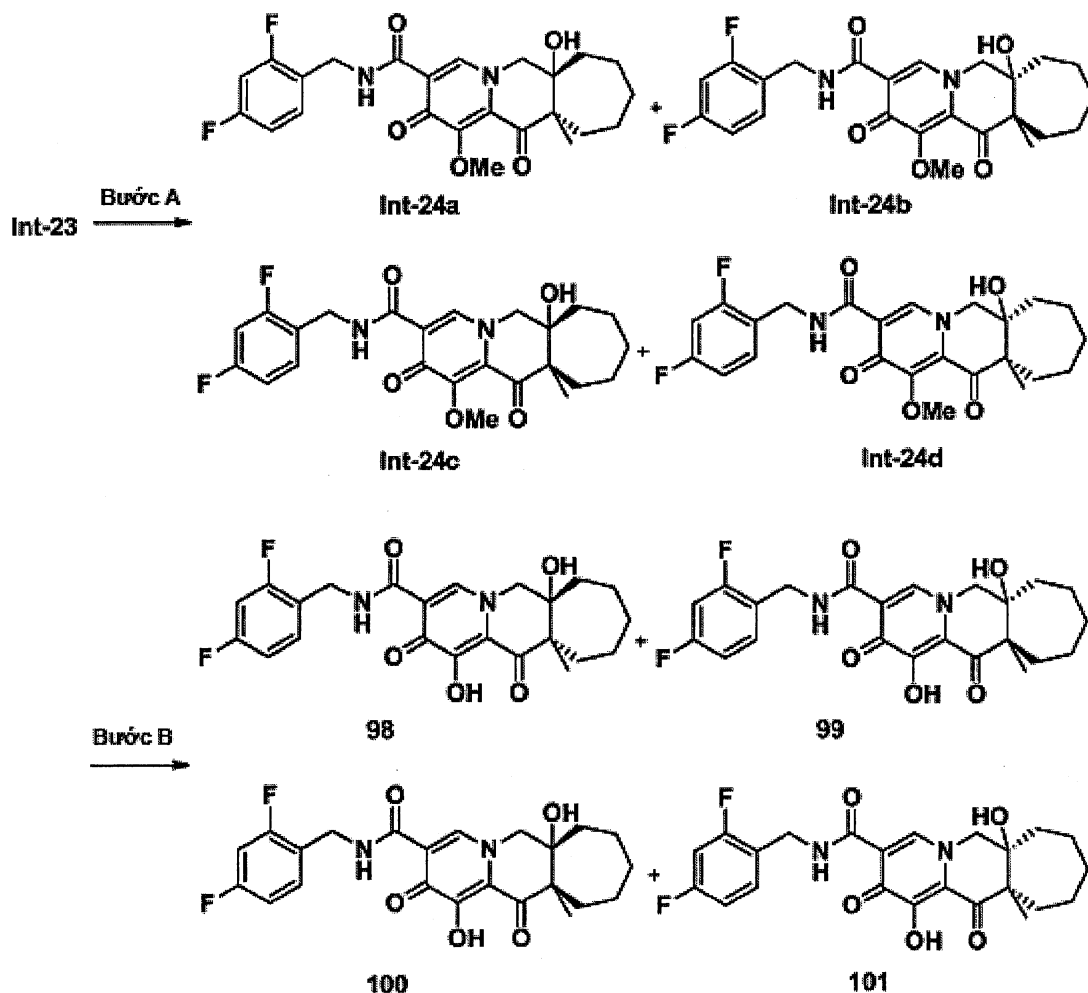
Ví dụ 39

Điều chế hợp chất **Int-23****Int-23**

Hợp chất **Int-23** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước A đến bước F của ví dụ **36**, và thay thế hợp chất **Int-20d** bằng hợp chất **Int-22** ở bước A. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4$: 369,06; tìm thấy trong thực tế: 370,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 40

Điều chế hợp chất **98-101**



Bước A– Tổng hợp hợp chất *Int-24a*, *Int-24b*, *Int-24c* và *Int-24d*

Thêm diacetoxypaladi (11,0 mg, 0,049 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-23** (0,12 g, 0,32 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,13 g, 0,97mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (0,07 g, 0,48 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (0,03 mg, 0,05 mmol) trong 3 mL DMSO. Sau đó hỗn hợp thu được được sục qua khí CO trong 20 phút trong bình cầu CO ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong bình cầu CO trong 2 giờ. Phản ứng được làm mát và được tinh chế trực tiếp sử dụng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân lập thể (104 mg, 0,226 mmol) ở dạng chất rắn màu vàng. Sau đó, hỗn hợp chất đồng phân lập thể được tách bằng cột IC bất đối (30×250 mm) rửa giải bằng 30% MeOH/CO₂ ở 70 ml/phút để tạo ra hợp chất **Int-24a**, hợp chất **Int-24b**, hợp chất **Int-24c**, hợp chất **Int-24d** riêng lẻ ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₄H₂₆F₂N₂O₅: 460,18; tìm thấy trong thực tế: 461,15 (M+1)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **98-101**

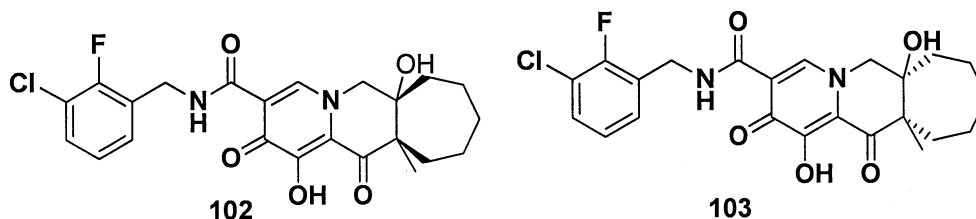
Thêm lithi clorua (0,27 g, 6,52 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-24a** (15,0 mg, 0,032 mmol) trong 3 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp này và thêm 0,2 mL H₂O. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp này bằng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN / H₂O đến 100% ACN / H₂O với 0,1% TFA. Thu gom các phân đoạn và làm khô bằng cách khô lạnh để tạo ra hợp chất **98** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,49 (s, 1 H); 8,69 (s, 1 H); 7,35-7,38 (m, 1 H); 6,83-6,87 (m, 2 H); 4,54-4,59 (m, 2 H); 3,86 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H); 3,77 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H); 2,34-2,37 (m, 2 H); 2,13-2,19 (m, 2 H); 1,53-1,90 (6 H); 1,46 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₃H₂₄F₂N₂O₅: 446,44; tìm thấy trong thực tế: 446,99 (M+1)⁺.

Hợp chất **99** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước B của ví dụ **40**, và thay thế hợp chất **Int-24a** bằng hợp chất **Int-24b**. LCMS phân tích tính cho C₂₃H₂₄F₂N₂O₅: 446,44; tìm thấy trong thực tế: 446,99 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,39 (s, 1 H); 8,79 (s, 1 H); 7,39-7,42 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,54-4,62 (m, 2 H); 3,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H); 3,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H); 2,34-2,39 (m, 2 H); 2,15-2,19 (m, 2 H); 1,53-1,90 (6 H); 1,45 (s, 3 H).

Hợp chất **100** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước B của ví dụ **40**, và thay thế hợp chất **Int-24a** bằng hợp chất **Int-24c**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,51 (s, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 7,33-7,37 (m, 1 H); 6,81-6,84 (m, 2 H); 4,63-4,65 (m, 2 H); 4,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H); 4,16 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H); 2,24-2,27 (m, 1 H); 2,03-2,11 (m, 2 H); 1,49-1,82 (7 H); 1,44 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₃H₂₄F₂N₂O₅: 446,44; tìm thấy trong thực tế: 446,99 (M+1)⁺.

Hợp chất **101** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước B của ví dụ **40**, và thay thế hợp chất **Int-24a** bằng hợp chất **Int-24d**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,45 (s, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 7,30-7,33 (m, 1 H); 6,82-6,84 (m, 2 H); 4,61-4,63 (m, 2 H); 4,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H); 4,16 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H); 2,24-2,27 (m, 1 H); 2,03-2,11 (m, 2 H); 1,49-1,82 (7 H); 1,44 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₃H₂₄F₂N₂O₅: 446,44; tìm thấy trong thực tế: 446,99 (M+1)⁺.

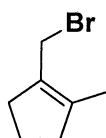
Ví dụ 41

Điều chế hợp chất **102**, **103**

Hợp chất **102** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước A đến bước B của ví dụ **40**, và thay thế hợp chất (2,4-diflophenyl)metanamin bằng hợp chất (3-clo-2-flophenyl)metanamin ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,55 (s, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 7,32 (m, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,05 (m, 1H); 4,65 (m, 2 H); 4,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 4,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 3,05 (m, 1 H); 1,28-2,18 (9 H); 1,43 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 462,14; tìm thấy trong thực tế: 462,79 ($\text{M}+1$) $^+$.

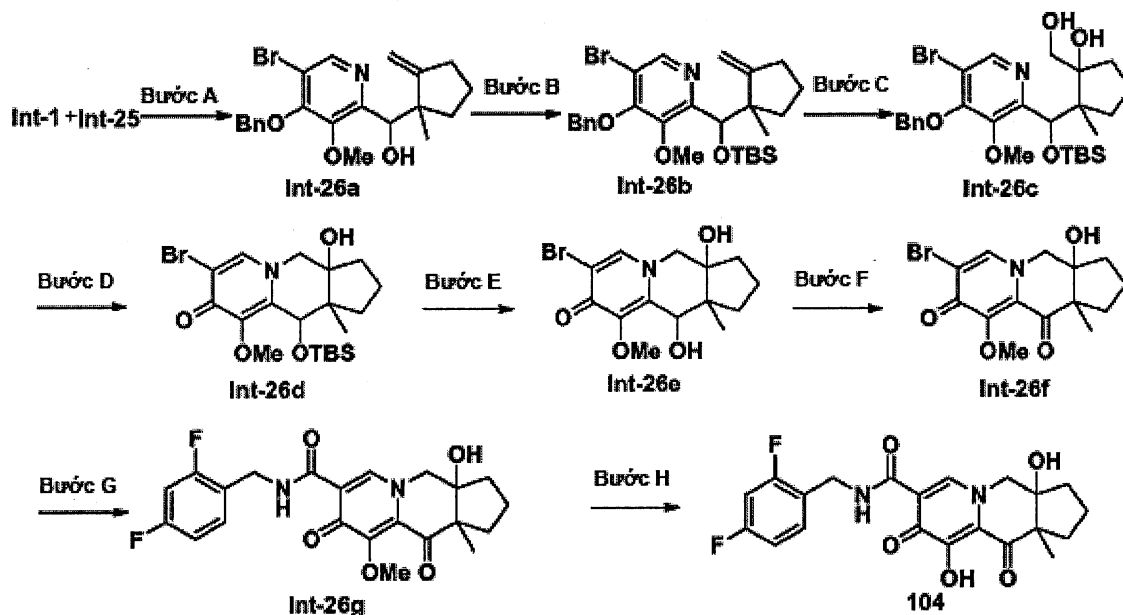
Hợp chất **103** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước A đến bước B của ví dụ **40**, và thay thế (2,4-diflophenyl)metanamin bằng (3-clo-2-flophenyl)metanamin ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45(s, 1 H); 7,38 (m, 1 H); 7,34 (m, 1 H); 7,12 (m, 1H); 4,68 (m, 2 H); 4,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 4,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H); 1,59-2,20 (10 H); 1,40 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2\text{O}_5$: 462,14; tìm thấy trong thực tế: 462,79 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 42

Điều chế hợp chất **Int-25****Int-25**

Hợp chất **Int-25** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước A đến bước D của ví dụ **35**, và thay thế methyl 2-oxocyclohexancarboxylat bằng methyl 2-oxocyclopentancarboxylat ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,12 (s, 2 H); 2,48-2,51 (m, 2 H); 2,35-2,38 (m, 2 H); 1,83-1,88 (m, 2 H); 1,73 (s, 3 H).

Ví dụ 43

Điều chế hợp chất **104**Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-26a**

Thêm indi (2,67 g, 23,28 mmol) vào hỗn hợp chứa natri iodua (0,907 g, 6,05 mmol) và hợp chất **Int-25** (1,06 g, 6,05 mmol) trong 10 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, thêm hợp chất **Int-1** (1,5 g, 4,66 mmol) vào hỗn hợp nêu trên. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100 mL EtOAc và lọc. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không để tạo ra phần còn lại mà được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-26a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{24}BrNO_3$: 417,09; tìm thấy trong thực tế: 417,93 ($M+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-26b**

Thêm tert-butylclodimetylsilan (0,94 g, 6,22 mmol) và imidazol (0,64 g, 9,32 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-26a** (1,30 g, 3,11 mmol) trong 6 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Thêm 50 mL EtOAc vào hỗn hợp phản ứng. Rửa pha hữu cơ bằng H₂O và nước muối, làm khô bằng

Na₂SO₄ và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 5% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-26b** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho C₂₇H₃₈BrNO₃Si: 531,18; tìm thấy trong thực tế: 532,03 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-26c*

Thêm osimi tetroxit (1,67 mL, 0,263 mmol) và 4-metylmorpholin 4-oxit (0,92 g, 7,89 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-26b** (1,40 g, 2,63 mmol) trong 21 mL THF và 5 mL nước. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm 20 mL EtOAc vào hỗn hợp này. Thêm 2 g natri metathiosulfite rắn vào pha hữu cơ và khuấy trong 30 phút. Lọc hỗn hợp và cô đặc phần lọc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-26c** ở dạng dầu màu xanh lá cây nhạt. LCMS phân tích tính cho C₂₇H₄₀BrNO₅: 565,19; tìm thấy trong thực tế: 566,04 (M+1)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-26d*

Thêm 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (0,22 g, 1,15 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-26c** (0,50 g, 0,88 mmol) trong 4 mL pyridin. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau đó thêm 5 mL MeOH vào phản ứng và cô đặc để loại bỏ phần lớn pyridin. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 5% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-26d** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₀H₃₂BrNO₄: 457,13; tìm thấy trong thực tế: 457,98 (M+1)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất *Int-26e*

Thêm dung dịch chứa 1N tetrabutylamoni florua trong THF (0,52 mL, 0,524 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-26d** (0,12 g, 0,26 mmol) trong 2 mL THF ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH / diclometan để tạo ra hợp chất **Int-26e** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₄H₁₈BrNO₄: 343,03; tìm thấy trong thực tế: 344,01 (M+1)⁺.

Bước F– Tổng hợp hợp chất *Int-26f*

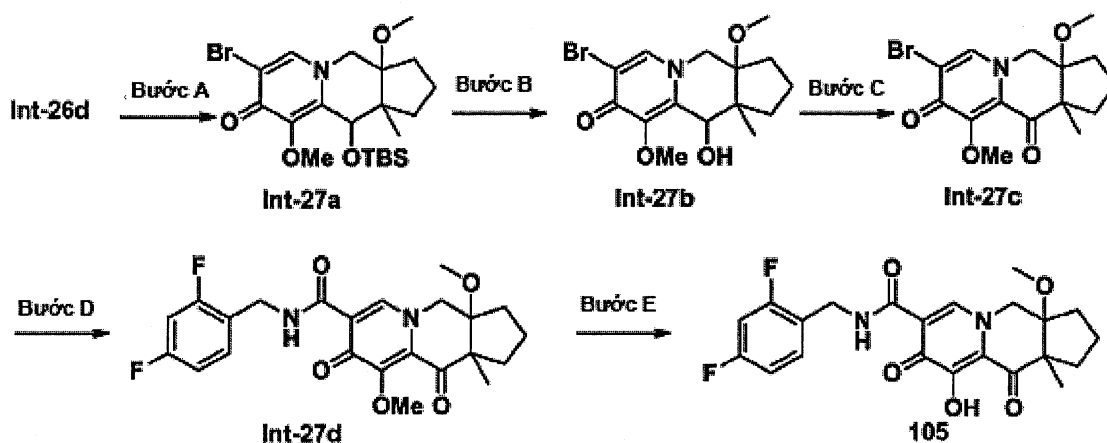
Thêm Dess-Martin periodinat (0,15 g, 0,38 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-26e** (86 mg, 0,25 mmol) trong 3 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm 1 mL H₂O vào hỗn hợp và lọc kết tủa. Cô đặc phần lọc trong chân không và thêm 2 mL DMSO vào phần còn lại thu được. Tinh chế hỗn hợp bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra hợp chất **Int-26f** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₄H₁₆BrNO₄: 341,03; tìm thấy trong thực tế: 341,97 (M+1)⁺.

Bước G– Tổng hợp hợp chất **Int-26g**

Thêm diaxetoxypaladi (2,0 mg, 0,008 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-26f** (12 mg, 0,035 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (14 mg, 0,105 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (7,5 mg, 0,053 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (4,7 mg, 0,008 mmol) trong 2 mL DMSO. Sau đó hỗn hợp này được sục qua CO trong 20 phút trong bình cầu CO ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt ở 80°C trong bình cầu CO trong 2 giờ. Phản ứng được làm mát và được tinh chế trực tiếp sử dụng cột C18 pha đảo (25 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân lập thể chứa hợp chất **Int-26g** ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₂F₂N₂O₅: 432,15; tìm thấy trong thực tế: 433,10 (M+1)⁺.

Bước H– Tổng hợp hợp chất **104**

Thêm lithi clorua (16 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-26g** (8,0 mg, 0,019 mmol) trong 1 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp này và thêm 0,2 mL H₂O. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA. Thu gom các phân đoạn và sấy bằng cách khô lạnh để tạo ra hợp chất **104** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 10,52(m, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 7,39-7,44 (m, 1 H); 6,91-6,98 (m, 2 H); 4,59-4,77 (m, 2 H); 4,36 (d, J = 10,8, 1 H); 4,20 (d, J = 10,8, 1 H); 3,30 (s, 3 H); 2,26-2,31 (m, 1 H); 1,83-2,04 (m, 4 H); 1,64-1,69 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₁H₂₀F₂N₂O₅: 418,13; tìm thấy trong thực tế: 418,98 (M+1)⁺.

Điều chế hợp chất **105****Bước A– Tổng hợp hợp chất *Int-27a***

Thêm iodometan (135 mg, 0,949 mmol) và sau đó thêm natri hydrua (22,77 mg, 0,949 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-26d** (145 mg, 0,316 mmol) trong 2 mL THF ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau đó, dừng phản ứng bằng 1 mL H₂O. Sau đó phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30%EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-27a** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho C₂₁H₃₄BrNO₄Si: 471,14; tìm thấy trong thực tế: 472,28 (M+1)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất *Int-27b*

Thêm dung dịch chứa tetrabutylamoni florua 1N trong THF (0,40 mL, 0,40 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-27a** (90 mg, 0,19 mmol) trong 2 mL THF ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH/diclometan để tạo ra hợp chất **Int-27b** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₅H₂₀BrNO₄: 357,06; tìm thấy trong thực tế: 358,01 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-27c*

Thêm Dess-Martin periodinat (71 mg, 0,17 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-27b** (60 mg, 0,17 mmol) trong 2 mL diclometan. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm 1 mL H₂O vào hỗn hợp này và lọc kết tủa. Cô đặc phần lọc trong chân không và thêm 2 mL DMSO vào phần

còn lại thu được. Tinh chế hỗn hợp bằng cách sử dụng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra hợp chất **Int-27c** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₅H₁₈BrNO₄: 355,04; tìm thấy trong thực tế: 356,04 (M+1)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-27d*

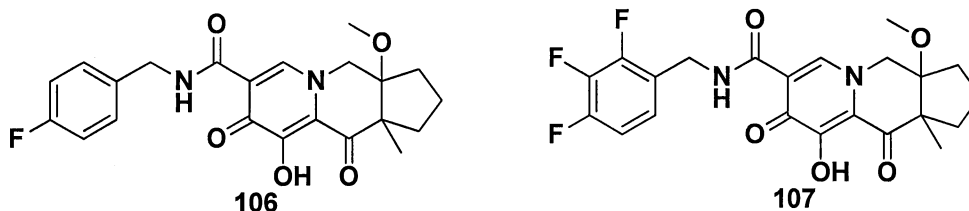
Thêm diacetoxypaladi (3,0 mg, 0,014 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-27c** (20 mg, 0,056 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (21 mg, 0,168 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (12 mg, 0,084 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (7,6 mg, 0,014 mmol) trong 2 mL DMSO. Sau đó, hỗn hợp này được sục qua CO trong 20 phút trong bình cầu CO ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt đến 80°C trong bình cầu CO trong 2 giờ. Phản ứng được làm mát và được tinh chế trực tiếp sử dụng cột C18 pha đảo (25 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân lập thể chứa hợp chất **Int-27d** ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS phân tích tính cho C₂₃H₂₄F₂N₂O₅: 446,17; tìm thấy trong thực tế: 447,18 (M+1)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất *105*

Thêm lithi clorua (23 mg, 0,54 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-27d** (12,0 mg, 0,027 mmol) trong 1 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp này và thêm 0,2 mL H₂O. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA. Thu gom các phân đoạn và sấy bằng cách khô lạnh để tạo ra hợp chất **105** ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,54 (s, 1 H); 7,43-7,45 (m, 1 H); 6,90-6,97 (m, 2 H); 4,61-4,64 (2 H); 4,34-4,36 (2 H); 3,31 (s, 3 H); 2,26-2,32 (m, 1 H); 2,13-2,19 (m, 1 H); 1,97-2,00 (m, 1 H); 1,84-1,91 (m, 2 H); 1,73-1,79 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₂F₂N₂O₅: 432,15; tìm thấy trong thực tế: 433,17 (M+1)⁺.

Ví dụ 45

Điều chế hợp chất *106* và *107*

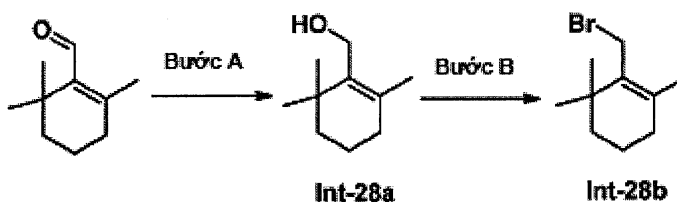


Hợp chất **106** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **44** cho hợp chất **105**, và thay thế (2,4-diflophenyl)metanamin bằng (4-flophenyl)metanamin ở bước D. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,56 (s, 1 H); 7,36-7,39 (m, 2 H); 7,05-7,08 (m, 2 H); 4,60-4,65 (2 H); 4,31-4,37 (2 H); 3,31 (s, 3 H); 2,26-2,32 (m, 1 H); 2,14-2,20 (m, 1 H); 1,97-2,01 (m, 1 H); 1,84-1,91 (m, 2 H); 1,73-1,79 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5$: 414,16; tìm thấy trong thực tế: 415,16 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **107** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **44** cho hợp chất **105**, và thay thế (2,4-diflophenyl)metanamin bằng (2,3,4-triflophenyl)metanamin ở bước D. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (s, 1 H); 7,04-7,21 (m, 2 H); 4,60-4,67 (2 H); 4,33-4,36 (2 H); 3,31 (s, 3 H); 2,26-2,31 (m, 1 H); 2,14-2,20 (m, 1 H); 1,97-2,01 (m, 1 H); 1,84-1,90 (m, 2 H); 1,73-1,79 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: 450,14; tìm thấy trong thực tế: 450,97 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 46

Điều chế hợp chất **Int-28b**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-28a**

Thêm diisobutyl nhôm hydrua (35,50 ml, 35,50 mmol) vào dung dịch chứa 2,6,6-trimethylxyclohex-1-encarbaldehyt (4,50 g, 29,60 mmol) trong 200 mL CH_2Cl_2 đã làm mát đến nhiệt độ -40°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ này

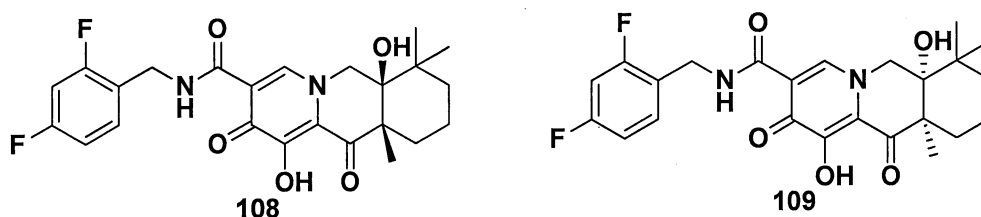
trong 1,5 giờ. Thêm 10 mL MeOH và tiếp đó là 200 mL dung dịch Rochelle bão hòa vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách pha hữu cơ và chiết phần chứa nước bằng 2×50 mL EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất **Int-28a** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,15 (s, 2 H); 1,99 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 1,77 (s, 3 H); 1,59-1,64 (m, 2 H); 1,45-1,48 (m, 2 H); 1,06 (s, 6 H).

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-28b**

Thêm tribromophosphin (1,14 mL, 11,99 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-28a** (3,70 g, 23,99 mmol) trong 200 mL Et_2O ở nhiệt độ 0°C . Sau đó, làm ấm dần phản ứng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dừng phản ứng bằng 200 mL dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa ở nhiệt độ 0°C . Chiết phần chứa nước bằng 2×200 mL Et_2O . Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc để tạo ra hợp chất **Int-28b** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,11 (s, 2 H); 2,05 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 1,77 (s, 3 H); 1,57-1,64 (m, 2 H); 1,45-1,49 (m, 2 H); 1,13 (s, 6 H).

Ví dụ 47

Điều chế hợp chất **108** và **109**



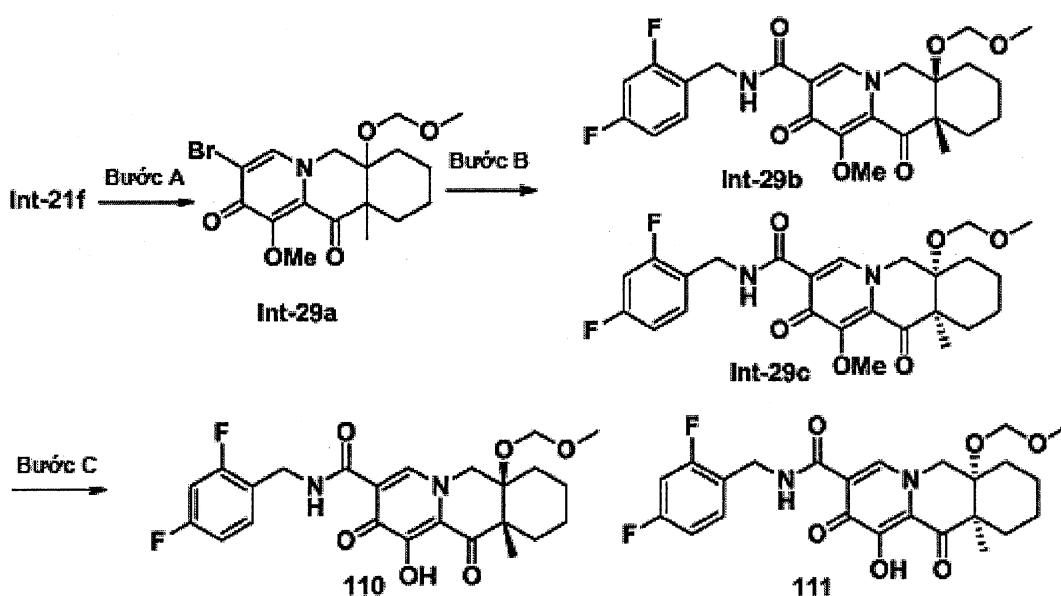
Hợp chất **108** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **36** cho hợp chất **94**, và thay thế hợp chất **Int-20d** bằng hợp chất **Int-28b** ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,51 (s, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,36-7,41 (m, 1 H); 6,81-6,87 (m, 2 H); 4,64-4,73 (m, 2 H); 4,37 (d, $J = 10,4$, 1 H); 4,23 (d, $J = 10,4$, 1 H); 2,32-2,34 (m, 1 H); 1,57-1,72 (m, 3 H); 1,37 (s, 3 H); 1,29-1,34 (m, 2 H); 1,24 (s, 3 H); 0,73 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 460,18; tìm thấy trong thực tế: 461,18 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất **109** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **36** cho hợp chất **95**, và thay thế hợp chất **Int-20d** bằng hợp chất

Int-28b ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,46 (s, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,37-7,40 (m, 1 H); 6,84-6,89 (m, 2 H); 4,66-4,69 (m, 2 H); 4,34 (d, $J = 10,4$, 1 H); 4,22 (d, $J = 10,4$, 1 H); 2,33-2,35 (m, 1 H); 1,61-1,72 (m, 3 H); 1,37 (s, 3 H); 1,29-1,34 (m, 2 H); 1,14 (s, 3 H); 0,73 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 460,18; tìm thấy trong thực tế: 461,18 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 48

Điều chế hợp chất 110 và 111



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-29a**

Thêm clo(metoxi)metan (15,82 mg, 0,197 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (25,4 mg, 0,197 mmol) và *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (24,01 mg, 0,197 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-21f** (70 mg, 0,197 mmol) trong 2 mL CH_2Cl_2 . Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Cô đặc phản ứng trong chân không và thêm 2 mL DMSO vào phần còn lại thu được. Tinh chế phản ứng bằng cách sử dụng Gilson rửa giải bằng 10% ACN (0,1% TFA)/ H_2O đến 90% ACN (0,1% TFA)/ H_2O trong 12 phút để tạo ra hợp chất **Int-29a** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$: 399,07; tìm thấy trong thực tế: 400,07 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-29b** và **Int-29c**

Thêm diaxetoxypaladi (4,21 mg, 0,019 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-29a** (50 mg, 0,125 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (48,4 mg, 0,375 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (26,8 mg, 0,187 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (10,09 mg, 0,019 mmol) trong 2 mL DMSO. Hỗn hợp này được sục qua CO trong 20 phút trong bình cầu CO ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong bình cầu CO trong 2 giờ. Phản ứng được làm mát và được tinh chế trực tiếp sử dụng cột C18 pha đảo (40 g) rửa giải bằng 5% ACN/H₂O đến 100% ACN/H₂O với 0,1% TFA để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân lập thể chứa sản phẩm mong muốn mà sau đó được tách bằng cột AD bất đối (30×250 mm) rửa giải bằng 45% MeOH/CO₂ ở 70 ml/phút để tạo ra hợp chất **Int-29b** và hợp chất **Int-29c** riêng rẽ ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₅H₂₂F₂N₂O₆: 490,19; tìm thấy trong thực tế: 491,15 (M+1)⁺.

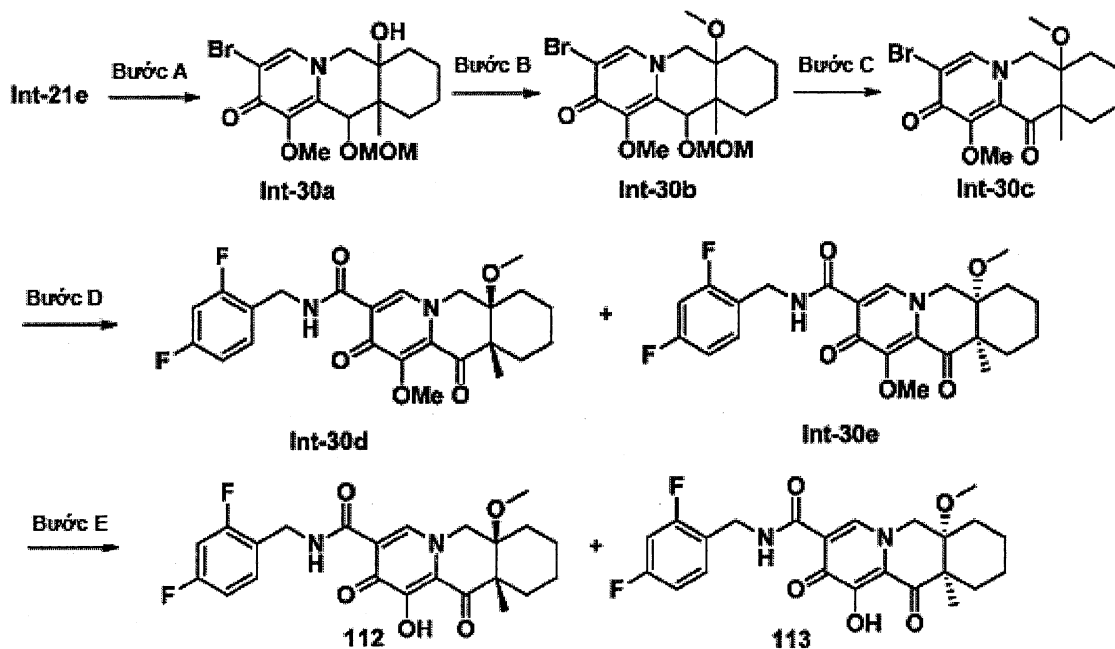
Bước C— Tổng hợp hợp chất **110** và **111**

Hợp chất **110** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **36** cho hợp chất **94**, và thay thế hợp chất **Int-21g** bằng hợp chất **Int-29b** ở bước H. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,48 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,81-6,87 (m, 2 H); 4,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H); 4,64-4,67 (m, 2 H); 4,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H); 4,54 (1 H); 4,35 (d, *J* = 11,2, 1 H); 3,20 (s, 3 H); 1,66-1,96 (6 H); 1,49-1,51 (2 H); 1,42 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₄H₂₆F₂N₂O₅: 476,18; tìm thấy trong thực tế: 477,16 (M+1)⁺.

Hợp chất **111** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **36** cho hợp chất **95**, và thay thế hợp chất **Int-21h** bằng hợp chất **Int-29c** ở bước H. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,46 (s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,80-6,86 (m, 2 H); 4,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H); 4,64-4,67 (m, 2 H); 4,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H); 4,53 (1 H); 4,35 (d, *J* = 11,2, 1 H); 3,20 (s, 3 H); 1,66-1,95 (6 H); 1,48-1,49 (2 H); 1,41 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₄H₂₆F₂N₂O₅: 476,18; tìm thấy trong thực tế: 477,16 (M+1)⁺.

Ví dụ 49

Điều chế hợp chất **112** và **113**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-30a**

Thêm *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,45 g, 3,49 mmol), *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (17,05 mg, 0,140 mmol) và clo(metoxi)metan (281 mg, 3,49 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-21e** (0,25 g, 0,698 mmol) trong 7 mL CH₂Cl₂. Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp này và cô đặc. Hòa tan phần còn lại thu được trong 5 mL DMSO và tinh chế bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O- 90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-30a** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho C₁₇H₂₄BrNO₅: 401,08; tìm thấy trong thực tế: 402,07 (M+1)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-30b**

Thêm iodometan (90 mg, 0,634 mmol) và sau đó thêm natri hydrua (15,21 mg, 0,634 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-30a** (85 mg, 0,211 mmol) trong 2 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dừng hỗn hợp phản ứng bằng 0,5 mL dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Pha loãng hỗn hợp bằng 3 mL DMF và tinh chế bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O- 90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-30b** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho C₁₈H₂₆BrNO₅: 415,10; tìm thấy trong thực tế: 415,98 (M+1)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất **Int-30c**

Thêm hydro clorua (1201 μ l, 1,201 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-30b** (50 mg, 0,120 mmol) trong 2 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp. Thêm 2 mL CH₂Cl₂, tiếp đó thêm Dess-Martin periodinan (102 mg, 0,240 mmol) vào sản phẩm thô. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc phản ứng trong chân không và hòa tan phần còn lại thu được trong 3 mL DMSO. Tinh chế hỗn hợp bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O- 90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-30c** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₆H₂₀BrNO₄: 369,06; tìm thấy trong thực tế: 370,05 (M+1)⁺.

*Bước D– Tổng hợp hợp chất **Int-30d** và **Int-30e***

Hợp chất **Int-30d** và hợp chất **Int-30e** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đối với hợp chất **Int-29b** và hợp chất **Int-29c** đã mô tả trong ví dụ 48, và thay thế hợp chất **Int-29a** bằng hợp chất **Int-30c** ở bước B. LCMS phân tích tính cho C₂₄H₂₆F₂N₂O₅: 460,18; tìm thấy trong thực tế: 461,08 (M+1)⁺.

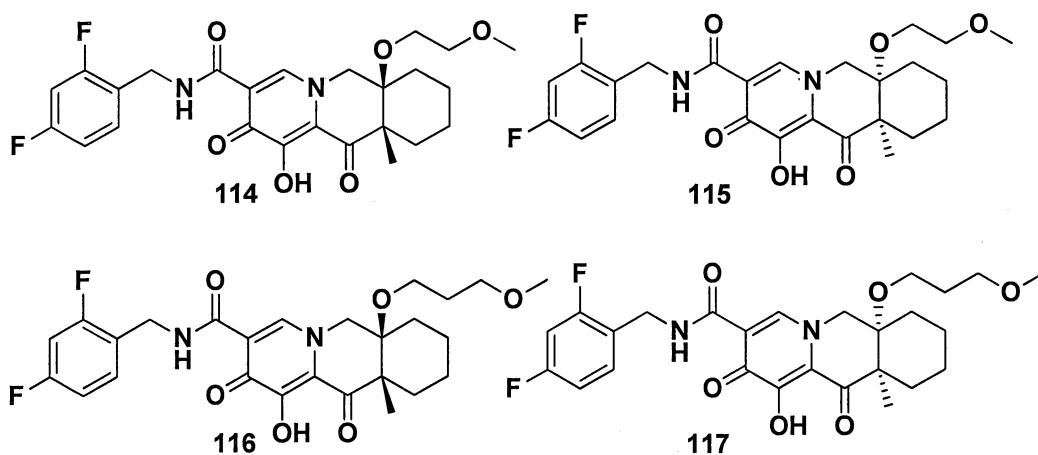
*Bước F– Tổng hợp hợp chất **112** và **113***

Hợp chất **112** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ 36 cho hợp chất **94**, và thay thế hợp chất **Int-21g** bằng hợp chất **Int-30d** ở bước H. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,56 (s, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,64-4,67 (m, 2 H); 4,40 (1 H); 4,25 (d, J = 10,8, 1 H); 3,26 (s, 3 H); 1,47-1,97 (8 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₄H₂₆F₂N₂O₅: 446,16; tìm thấy trong thực tế: 447,07 (M+1)⁺.

Hợp chất **113** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ 36 cho hợp chất **95**, và thay thế hợp chất **Int-21h** bằng hợp chất **Int-30e** ở bước H. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,56 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,32-7,40 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67-4,69 (m, 2 H); 4,37 (1 H); 4,22 (d, J = 10,8, 1 H); 3,27 (s, 3 H); 1,47-1,97 (8 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₄H₂₆F₂N₂O₅: 446,16; tìm thấy trong thực tế: 447,07 (M+1)⁺.

Ví dụ 50

Điều chế hợp chất **114-117**



Hợp chất **114** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **49** cho hợp chất **112**, và thay thế iodometan bằng 1-bromo-2-metoxyetan ở bước B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,42 (s, 1 H); 8,37 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,67 (d, $J = 4,8, 2$ H); 4,35 (1 H); 4,22 (d, $J = 11,2$, 1 H); 3,63-3,65 (m, 2 H); 3,49-3,53 (m, 2 H); 3,42 (s, 3 H); 3,28 (s, 3 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 490,19; tìm thấy trong thực tế: 491,06 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **115** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **49** cho hợp chất **113**, và thay thế iodometan bằng 1-bromo-2-metoxyetan ở bước B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,42 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 7,34-7,40 (m, 1 H); 6,79-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d, $J = 4,4, 2$ H); 4,40 (1 H); 4,23 (d, $J = 10,8$, 1 H); 3,62-3,66 (m, 2 H); 3,49-3,53 (m, 2 H); 3,42 (s, 3 H); 3,27 (s, 3 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 490,19; tìm thấy trong thực tế: 491,06 ($\text{M}+1$) $^+$.

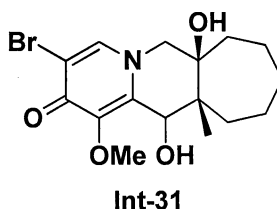
Hợp chất **116** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **49** cho hợp chất **112**, và thay thế iodometan bằng 1-bromo-3-metoxypentan ở bước B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,46 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 7,36-7,39 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d, $J = 4,4, 2$ H); 4,38 (1 H); 4,22 (d, $J = 10,8$, 1 H); 3,58-3,62 (m, 2 H); 3,29-3,41 (4 H); 3,25 (6 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,38 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 504,21; tìm thấy trong thực tế: 505,11 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất **117** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **49** cho hợp chất **113**, và thay thế iodometan bằng 1-bromo-3-metoxypentan ở bước B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,46 (s, 1 H); 8,44 (s, 1

H); 7,36-7,41 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d, , $J = 4,4$, 2 H); 4,38 (1 H); 4,22 (d, $J = 10,8$, 1 H); 3,58-3,62 (m, 2 H); 3,29-3,41 (4 H); 3,25 (6 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,38 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$: 504,21; tìm thấy trong thực tế: 505,11 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 51

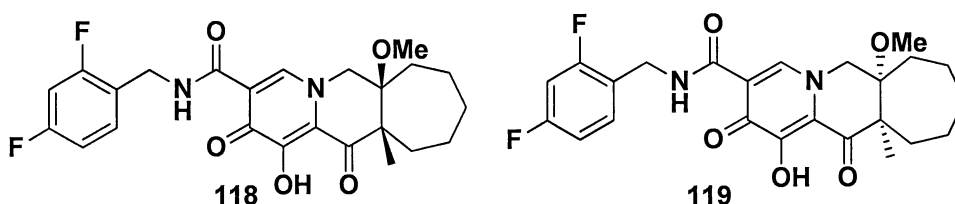
Điều chế hợp chất **Int-31**



Hợp chất **Int-31** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở bước A đến bước E của ví dụ **36**, và thay thế hợp chất **Int-20d** bằng hợp chất **Int-22** ở bước A. LCMS phân tích tính cho $C_{16}H_{22}BrNO_4$: 371,06; tìm thấy trong thực tế: 372,95 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 52

Điều chế hợp chất **118** và hợp chất **119**



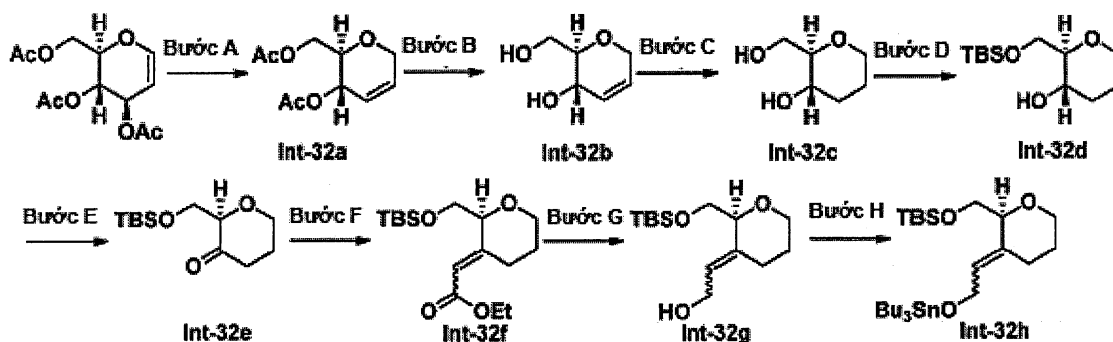
Hợp chất **118** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **49** cho hợp chất **112**, và thay thế hợp chất **Int-21e** bằng hợp chất **Int-31** ở bước A. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,60 (s, 1 H); 8,54 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,65-4,73 (m, 2 H); 4,52 (d, $J = 11,2$, 1 H); 4,30 (d, $J = 10,8$, 1 H); 3,17 (s, 3 H); 1,48-2,02 (10 H); 1,43 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$: 460,18; tìm thấy trong thực tế: 461,16 ($M+1$)⁺.

Hợp chất **119** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đã mô tả trong ví dụ **49** cho hợp chất **113**, và thay thế hợp chất **Int-21e** bằng hợp chất

Int-31 ở bước A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,60 (s, 1 H); 8,55 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,64-4,73 (m, 2 H); 4,52 (d, $J = 11,2$, 1 H); 4,30 (d, $J = 10,8$, 1 H); 3,16 (s, 3 H); 1,48-2,02 (10 H); 1,43 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 460,18; tìm thấy trong thực tế: 461,16 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 53

Điều chế hợp chất **Int-32h**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-32a**

Thêm triethylsilan (5,13 g, 44,1 mmol) và boron triflorua etarat (5,21 g, 36,7 mmol) vào dung dịch khuấy chứa tri-O-axetyl-D-glucal (10,0 g, 36,7 mmol) trong 100 mL CH_2Cl_2 ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Dừng phản ứng bằng cách thêm 100 mL dung dịch nước HCl 0,2N và 200 mL CH_2Cl_2 . Tách pha hữu cơ và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Cô đặc trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 40% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-32a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$: 214,08; tìm thấy trong thực tế: 237,07 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int-32b**

Thêm natri metanolat (0,686 g, 3,17 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-32a** (6,8 g, 31,7 mmol) trong 100 mL MeOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc phản ứng. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 80% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-32b** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,81-5,89 (2

H); 4,16-4,24 (3 H); 3,89 (dd, $J = 3,2, 5,6$ Hz, 1 H); 3,83 (dd, $J = 3,2, 5,6$ Hz, 1 H); 3,34-3,38 (m, 1 H), 2,67 (2 H).

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-32c*

Thêm 10% trọng lượng paladi trên cacbon (2,86 g, 2,69 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-32b** (3,5 g, 26,9 mmol) trong 120 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp trong bình cầu H₂ qua đêm. Lọc hỗn hợp qua xelit. Cô đặc phần lọc để tạo ra hợp chất **Int-32c** ở dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,93 (dd, $J = 0,8, 9,6$ Hz, 1 H); 3,84 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 1 H); 3,78 (dd, $J = 4,0, 5,6$ Hz, 1 H); 3,54-3,59 (m, 1 H); 3,36-3,43 (m, 1 H); 3,13-3,16 (m, 1 H); 2,84 (rộng, 1 H); 2,12-2,15 (m, 1 H); 1,67-1,74 (m, 2 H); 1,41-1,49 (m, 1 H).

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-32d*

Thêm imidazol (4,64 g, 68,10 mmol) và tert-butyldimethylsiloan (4,45 g, 29,50 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-32c** (3,0 g, 22,70 mmol) trong 40 mL DMF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm 200 mL H₂O vào hỗn hợp này. Chiết phần chứa nước bằng 2×200 mL EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 15% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-32d** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho C₁₂H₂₆O₃Si: 246,17; tìm thấy trong thực tế: 247,17 (M+H)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất *Int-32e*

Thêm triethylamin (6,16 g, 60,9 mmol) và phức PySO₃ (6,46 g, 40,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-32d** (5,0 g, 20,29 mmol) trong 150 mL CH₂Cl₂ và 30 mL DMSO ở nhiệt độ 0°C. Sau 10 phút, loại bỏ bẻ đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm 100 mL H₂O và 100 mL CH₂Cl₂ vào hỗn hợp thu được. Tách pha hữu cơ và chiết phần chứa nước bằng 2×50 mL CH₂Cl₂. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-32e** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho C₁₂H₂₆O₃Si: 244,40; tìm thấy trong thực tế: 245,33 (M+H)⁺.

Bước F– Tổng hợp hợp chất *Int-32f*

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 2N lithi diisopropylamit trong THF (17,10 ml, 34,2 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 2-(trimetylsilyl)axetat (4,98 g, 31,1 mmol) trong 150 mL THF ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút, sau đó thêm hợp chất **Int-32e** (3,8 g, 15,55 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 40°C trong 3 giờ, và dừng phản ứng bằng cách thêm 100 mL dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng 2×150 mL ethyl axetat và rửa phần chiết hữu cơ kết hợp bằng 150 mL nước muối. Sau khi làm khô bằng MgSO_4 và lọc, loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 15% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-32f** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$: 314,19; tìm thấy trong thực tế: 315,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước G– Tổng hợp hợp chất **Int-32g**

Thêm diisobutyl nhôm hydrua 1N trong toluen (28,0 ml, 28,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-32f** (4,0 g, 12,72 mmol) trong 120 mL CH_2Cl_2 đã làm lạnh ở nhiệt độ -78°C . Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ 0°C . Lúc này, dừng phản ứng bằng cách thêm 100 mL dung dịch muối Rochelle bão hòa. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách pha hữu cơ. Rửa hỗn hợp bằng 50 mL nước muối và cô đặc để tạo ra hợp chất **Int-32g** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$: 272,18; tìm thấy trong thực tế: 255,05 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺.

Bước H– Tổng hợp hợp chất **Int-32h**

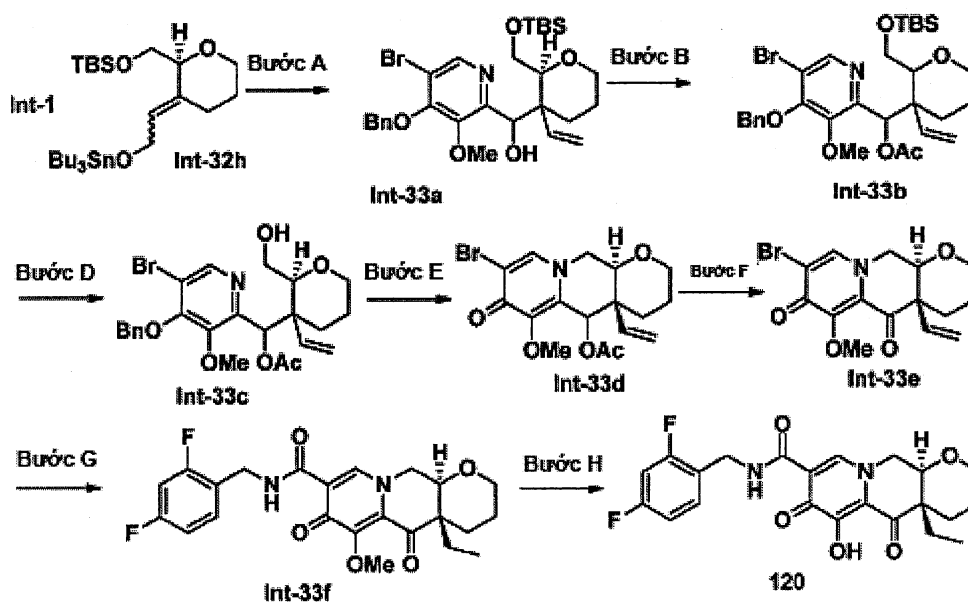
Thêm triethylamin (1,11 g, 11,01 mmol), tiếp đó thêm metansulfonyl clorua (0,84 g, 7,34 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-32g** (1,0 g, 3,67 mmol) trong 36 mL THF ở nhiệt độ 0°C . Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 100 mL EtOAc và rửa bằng 100 mL dung dịch nước HCl 0,2N trong 3 lần, sau đó bằng 100 mL nước muối. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không. Hòa tan mesylat thô thu được trong 10 mL THF và sử dụng trong phản ứng tiếp theo khi không tinh chế thêm.

Trong bình phản ứng riêng rẽ, làm lạnh dung dịch chứa lithi diisobutylamit 2N trong THF (3,77 ml, 7,53 mmol) ở nhiệt độ 0°C . Thêm tributylstanan (1,993 g, 6,85 mmol) vào phản ứng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó làm mát phản ứng đến nhiệt độ -78°C , và thêm dung dịch mesylat này vào

phản ứng qua ống bơm. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 150 mL 20% EtOAc/hexan, và rửa bằng 150 mL nước. Cô đặc pha hữu cơ trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel ban đầu rửa giải bằng hexan để loại bỏ Bu_3SnH , và sau đó bằng 10% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-32h** ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,40-5,43 (m, 1 H); 4,52-4,54 (m, 1 H); 3,91-3,98 (2 H); 3,76-3,90 (m, 2 H); 3,62-3,68 (m, 2 H); 2,31-2,37 (m, 2 H); 2,11-2,18 (m, 2 H); 1,58-1,70 (m, 6 H); 1,44 (m, 6 H); 1,30-1,37 (m, 6 H); 0,86-1,00 (19 H); 0,09-0,11 (6 H).

Ví dụ 54

Điều chế hợp chất 120

Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-33a**

Thêm thiếc clorua (763 mg, 4,02 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-1** (810 mg, 2,51 mmol) và hợp chất **Int-32h** (1,50 g, 2,75 mmol) trong 25 mL ACN ở nhiệt độ 0°C . Sau đó, làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Thêm 20 mL dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Pha loãng phản ứng bằng 100 mL 30% EtOAc/hexan, và rửa bằng 100 mL nước. Tách pha hữu cơ và lọc. Cô đặc dịch cái trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được

bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10%EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-33a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{28}H_{40}BrNO_5Si$: 577,19; tìm thấy trong thực tế: 578,12 (M+H)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất Int-33b

Thêm triethylamin (660 mg, 6,52 mmol) và *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (80 mg, 0,652 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-33a** (755 mg, 1,305 mmol) trong axetic anhydrua (6 ml, 63,5 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-33b** ở dạng màng không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{30}H_{42}BrNO_6Si$: 619,20; tìm thấy trong thực tế: 620,16 (M+H)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất Int-33c

Thêm tetrabutylamonium florua 1N trong THF (2578 μ l, 2,58 mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất **Int-33b** (800 mg, 1,289 mmol) trong 12 mL THF. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô đặc phản ứng để loại bỏ phần lớn THF. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất **Int-33c** ở dạng bột không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{30}H_{42}BrNO_6$: 505,11; tìm thấy trong thực tế: 505,96 (M+H)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất Int-33d

Thêm triethylamin (42,0 mg, 0,415 mmol) và metansulfonyl clorua (31,7 mg, 0,276 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-33c** (70 mg, 0,138 mmol) trong 10 mL THF ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 20 mL EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng 20 mL HCl 0,5N, làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi lọc, cô đặc hỗn hợp. Hòa tan phần còn lại thu được trong 2 mL DMF và sau đó thêm natri iodua (207 mg, 1,382 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó tinh chế phản ứng bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O- 90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra chất trung gian iodo mong muốn. Sau đó hòa tan chất trung gian này trong 2 mL DMF, sau đó thêm xeri cacbonat (225 mg, 0,691 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế

bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O- 90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-33d** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₇H₂₀NO₅: 397,05; tìm thấy trong thực tế: 398,02 (M+H)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-33e*

Thêm kali cacbonat (45 mg, 0,303 mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa hợp chất **Int-33d** (40 mg, 0,101 mmol) trong 2 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và hòa tan phần còn lại thu được trong 3 mL DMSO. Tinh chế phản ứng bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O- 90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra chất trung gian rượu mong muốn, mà sau đó hòa tan trong 3 mL CH₂Cl₂. Sau đó, thêm Dess-Martin periodinan (79 mg, 0,187 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm 1 giọt nước vào và lọc hỗn hợp phản ứng thu được. Cô đặc phần lọc trong chân không và hòa tan phần còn lại thu được trong 3 mL DMSO. Tinh chế hỗn hợp bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O-90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra hợp chất **Int-33e** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₁₅H₁₆BrNO₄: 353,03; tìm thấy trong thực tế: 353,97 (M+H)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất *Int-33f*

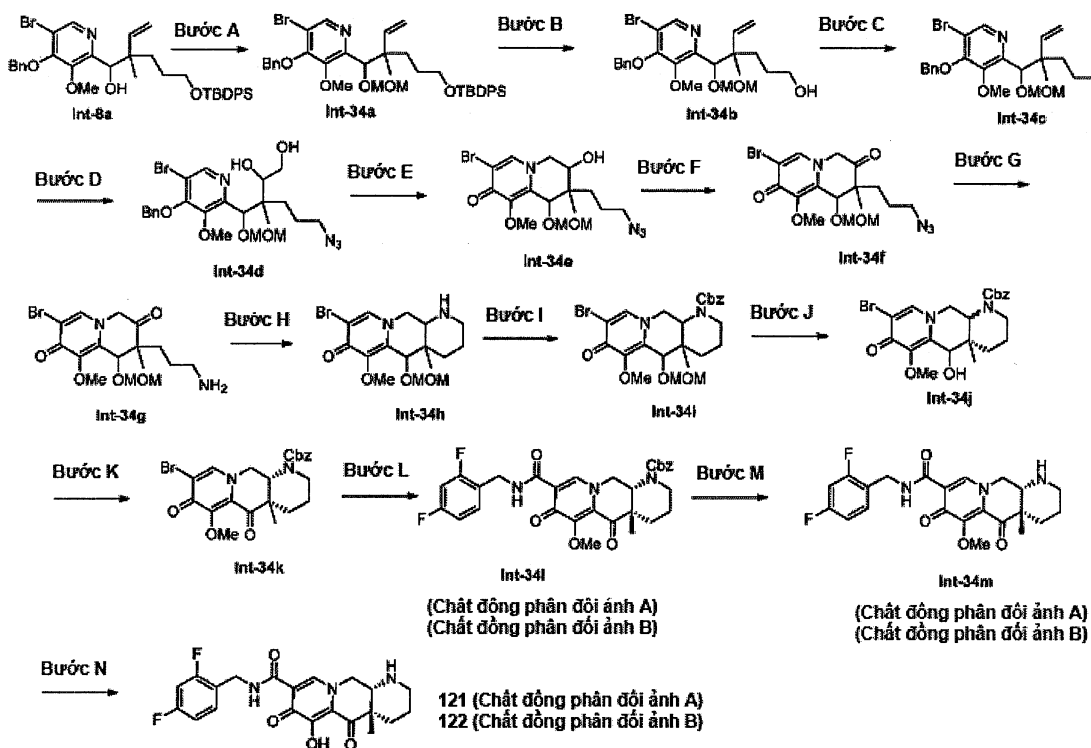
Thêm diacetoxypaladi (2,54 mg, 0,011 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-33e** (20 mg, 0,056 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (21,89 mg, 0,169 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (12,12 mg, 0,085 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (6,08 mg, 0,011 mmol) trong 1 mL DMSO. Sau đó, hỗn hợp này được sục qua CO trong 20 phút trong bình cầu CO ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong bình cầu CO trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng Gilson (10% ACN(0,1% TFA)/H₂O - 90% ACN (0,1% TFA)/H₂O, 12 phút) để tạo ra sản phẩm carbonyl hóa, sau đó hòa tan trong 2 mL MeOH. Thêm 10 mg 10% Pd trên cacbon vào hỗn hợp. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong bình cầu H₂ trong 3 giờ. Lọc phản ứng. Cô đặc phần lọc trong chân không và tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/CH₂Cl₂ để tạo ra hợp chất **Int-33f** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₃H₂₄F₂N₂O₅: 446,17; tìm thấy trong thực tế: 447,12 (M+H)⁺.

Bước F– Tổng hợp hợp chất 120

Hợp chất **120** được điều chế bằng phương pháp về cơ bản giống như đối với hợp chất **94** đã mô tả trong ví dụ **36**, và thay thế hợp chất **Int-21g** bằng hợp chất **Int-33f** ở bước H. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,36 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,81-6,87 (m, 2 H); 4,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 4,20 (m, 2 H); 4,13 (dd, $J = 4,8, 9,2$ Hz, 1 H); 3,99 (dd, $J = 4,8, 9,2$ Hz, 1 H); 3,56 (m, 1 H); 2,45-2,48 (m, 1 H); 2,27 (m, 1 H); 1,85 (m, 1 H); 1,65 (m, 1 H); 1,54 (m, 1 H); 0,91 (t, $J = 5,6, 3$ H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 432,15; tìm thấy trong thực tế: 433,07($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 55

Điều chế hợp chất 121 và hợp chất 122



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int-34a**

Thêm bazơ Hunig (6,28 ml, 35,9 mmol) tiếp đó thêm clometyl methyl ete (2,457 ml, 32,3 mmol) và DMAP (0,044 g, 0,359 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-8a** (4,85 g, 7,19 mmol) trong CH_2Cl_2 (71,9 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, loại bỏ chất dễ bay hơi

trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (120g), rửa giải bằng hexan/EtOAc (100% hexan trong 5 phút; gradient đến 30% EtOAc trong hexan trong 30 phút, chế độ cố định trong 5 phút) để tạo ra hợp chất **Int-34a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{39}H_{48}BrNO_5Si$: 717,25; tìm thấy trong thực tế: 717,81 ($M+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất *Int-34b*

Thêm TBAF (1M trong THF) (18,16 ml, 18,16 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-34a** (4,35 g, 6,05 mmol) trong THF (30,3 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (80g), rửa giải bằng hexan/EtOAc (100% hexan trong 5 phút; gradient đến 100% EtOAc trong hexan trong 25 phút, chế độ cố định trong 10 phút) để tạo ra hợp chất **Int-34b** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{23}H_{30}BrNO_5$: 479,13; tìm thấy trong thực tế: 480,01 ($M+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất *Int-34c*

Thêm bazơ Hunig (3,27 ml, 18,73 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-34b** (3 g, 6,24 mmol) trong THF (62,4 ml). Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 0°C, và sau đó thêm metansulfonyl clorua (0,888 ml, 11,24 mmol) vào. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 60 mL hexan và sau đó lọc. Cô đặc phần lọc trong chân không. Trộn phần còn lại thu được với natri azit (4,06 g, 62,4 mmol) và sau đó thêm DMF (62,4 ml) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 500 mL 50% EtOAc/hexan và rửa bằng 300 mL nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (120 g) rửa giải bằng EtOAc/hexan 0-35% trong 35 phút để tạo ra hợp chất **Int-34c**. LCMS phân tích tính cho $C_{23}H_{29}BrN_4O_4$: 504,14; tìm thấy trong thực tế: 505,08 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất *Int-34d*

Thêm 4-metylmorpholin n-oxit (0,612 g, 5,22 mmol) tiếp đó thêm 4% trọng lượng osimi tetroxit trong nước (8,93 ml, 0,712 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-34c** (2,4 g, 4,75 mmol) trong 47,3 mL THF/t-BuOH/nước (5:5:1).

Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Thêm 30 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ rắn vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng phản ứng bằng 300 mL 50% EtOAc/hexan. Lọc chất rắn màu nâu. Rửa phần lọc bằng nước và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng cột silica gel (120 g) rửa giải bằng 0-100% EtOAc/hexan trong 30 phút, 100% trong 5 phút để tạo ra hợp chất **Int-34d** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_6$: 538,14; tìm thấy trong thực tế: 539,09 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước E– Tổng hợp hợp chất *Int-34e*

Thêm pyridin (20,39 ml) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-34d** (2,2 g, 4,08 mmol) và 4-methylbenzen-1-sulfonyl clorua (1,555 g, 8,16 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Thêm 20 mL MeOH vào phản ứng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không. Pha loãng phần còn lại thu được bằng 200 mL CH_2Cl_2 , và rửa bằng 100 mL HCl 0,5N (trong nước) hai lần. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (120g), rửa giải bằng hexan/EtOAc (100% hexan trong 5 phút; gradient đến 100% EtOAc trong hexan trong 25 phút, chế độ cố định trong 5 phút) để tạo ra hợp chất **Int-34e**. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_5$: 430,09; tìm thấy trong thực tế: 431,00 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước F– Tổng hợp hợp chất *Int-34f*

Thêm từng phần Dess-Martin periodinan (3,05 g, 7,19 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-34e** (1,55 g, 3,59 mmol) trong CH_2Cl_2 (71,9 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 . Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm 1 ml nước vào hỗn hợp phản ứng và khuấy một lúc. Sau đó, pha loãng phản ứng bằng 50 mL EtOAc. Lọc chất rắn. Cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (120g), rửa giải bằng hexan/EtOAc (100% hexan trong 5 phút; gradient đến 100% EtOAc trong 15 phút, chế độ cố định trong 10 phút) để tạo ra hợp chất **Int-34f**. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_5$: 428,07; tìm thấy trong thực tế: 429,00 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước G– Tổng hợp hợp chất *Int-34g*

Thêm Ph_3P (1,711 g, 6,52 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-34f** (1,4 g, 3,26 mmol) và Et_3N (2,273 ml, 16,31 mmol) trong THF (26,1 ml) và nước (6,52 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold C18 pha đảo (100g), rửa giải bằng axetonitril (với 0,1% TFA)/nước (0% nước trong 2 phút; gradient đến 100% ACN trong nước trong 30 phút, chế độ cố định trong 5 phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-34g**. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_5$: 402,08; tìm thấy trong thực tế: 402,98 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước H– Tổng hợp hợp chất **Int-34h**

Thêm natri xyanoborohydrua (0,413 g, 6,57 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-34g** ở dạng muối TFA (1,641 g, 3,29 mmol) trong CH_2Cl_2 (49,8 ml) và MeOH (9,96 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dừng hỗn hợp này bằng cách thêm nhỏ giọt 1 mL HOAc, và sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold C18 pha đảo (275 g), rửa giải bằng axetonitril (với 0,1% TFA)/nước (0% nước trong 4 phút; gradient đến 40% ACN trong nước trong 30 phút, chế độ cố định trong 5 phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-34h** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$: 386,08; tìm thấy trong thực tế: 387,00 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước I– Tổng hợp hợp chất **Int-34i**

Thêm nhỏ giọt triethylamin (1001 μl , 7,18 mmol) tiếp đó thêm benzyl cloroformat (342 μl , 2,394 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-34h** ở dạng muối TFA (600 mg, 1,197 mmol) trong 12 mL CH_2Cl_2 . Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat hai lần. Rửa phân đoạn hữu cơ thu được bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dung môi trong áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (40 g), rửa giải bằng hexan/EtOAc (100% hexan trong 5 phút; gradient đến 100% EtOAc trong 20 phút, chế độ cố định trong 10 phút) để tạo ra hợp chất **Int-34i**. LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_6$: 520,12; tìm thấy trong thực tế: 521,03 ($\text{M}+1$)⁺.

Bước J– Tổng hợp hợp chất **Int-34j**

Thêm 2 ml dung dịch HCl 12N vào dung dịch chứa hợp chất **Int-34i** (527 mg, 1,011 mmol) trong 10 mL MeOH. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan phần còn lại thu được trong EtOAc và trung hòa bằng cách thêm nhỏ giọt Et₃N. Rửa hỗn hợp thu được bằng nước sau đó bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (80 g), rửa giải bằng CH₂Cl₂/MeOH (100% CH₂Cl₂ trong 5 phút; gradient đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂ trong 24 phút, chế độ cố định trong 5 phút) để tạo ra hợp chất **Int-34j**. LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₅BrN₂O₅: 476,09; tìm thấy trong thực tế: 477,05 (M+1)⁺.

Bước K– Tổng hợp hợp chất **Int-34k**

Thêm Dess-MartinPeriodinan (557 mg, 1,313 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-34j** (482 mg, 1,010 mmol) trong 20 mL CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong N₂. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa. Cô đặc huyền phù hữu cơ trong chân không. Thêm 10 mL CH₂Cl₂ vào phần còn lại thu được. Thu gom chất rắn bằng cách lọc để tạo ra hợp chất **Int-34k**. Tinh chế phần lọc bằng cách sử dụng ISCO, cột HP Gold silica gel pha thường (80 g) và rửa giải bằng hexan/EtOAc (100% hexan trong 5 phút; gradient đến 100% EtOAc trong 35 phút, chế độ cố định trong 6 phút) để tạo ra hợp chất bổ sung **Int-34k** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₃BrN₂O₅: 474,08; tìm thấy trong thực tế: 475,03 (M+1)⁺.

Bước L– Tổng hợp hợp chất **Int-34l**

Thêm diacetoxypaladi (17,70 mg, 0,079 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-34k** (93,7 mg, 0,197 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (105 µl, 0,591 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (42,3 µl, 0,355 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (42,5 mg, 0,079 mmol) trong 5 mL DMSO. Hỗn hợp này được sục bằng bình cầu CO trong 30 phút. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ trong bình cầu CO. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) rửa giải bằng axetonitril/nước/0,05% TFA (20% đến 90% phần hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp lại và bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-34l** ở dạng hỗn hợp

raxemic của nó. Phân giải nguyên liệu này bằng SFC điều chế bất đối (ChiralPak AS, 30 X 250 mm, 70 ml/phút, 100 bar, 50% MeOH (0,2% NH₄OH) / CO₂, 35°C) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-34I** (chất rửa giải thứ nhất) và chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-34I** (chất rửa giải thứ hai). LCMS phân tích tính cho C₃₀H₂₉F₂N₃O₆: 565,20; tìm thấy trong thực tế: 566,16 (M+1)⁺.

Bước M– Tổng hợp hợp chất **Int-34m**

Thêm 10% trọng lượng Pd-C (2,484 mg, 2,334 μmol) vào dung dịch chứa chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-34I** (8,8 mg, 0,016 mmol) trong MeOH (2 ml). Khuấy hỗn hợp này trong bình cầu H₂ trong 1 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, lọc chất xúc tác. Cô đặc phần lọc trong chân không để tạo ra chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-34m** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS phân tích tính cho C₂₂H₂₃F₂N₃O₄: 431,17; tìm thấy trong thực tế: 432,11 (M+1)⁺.

Bước N– Tổng hợp hợp chất **121** và **122**

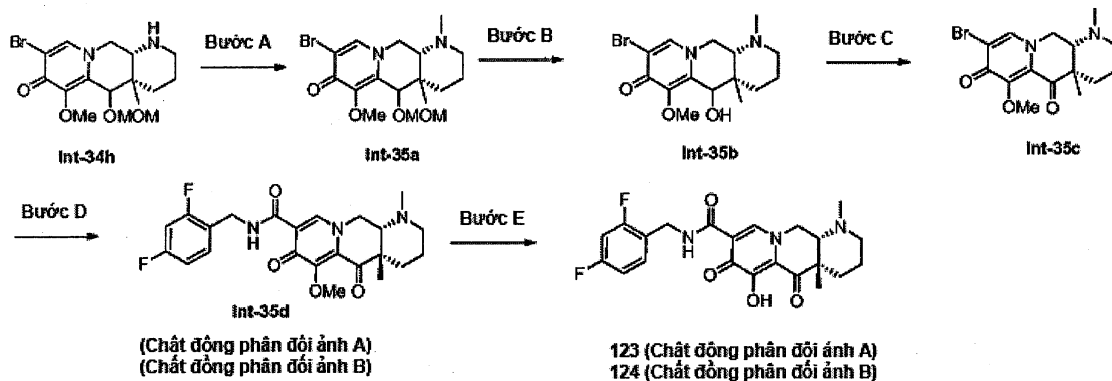
Gia nhiệt hỗn hợp chứa chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-34m** (7,5 mg, 0,017 mmol) và lithi clorua (7,37 mg, 0,174 mmol) trong DMF (435 μl) ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, làm mát phản ứng và pha loãng bằng 1 mL DMSO. Tinh chế phần thô bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20mm) rửa giải bằng axetonitril/nước/0,1% TFA (0% đến 70% phần hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **121** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 10,3 (brs, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,41-7,45 (m, 1 H); 6,93-6,99 (m, 2 H); 4,93-5,02 (m, 1 H); 4,51-4,67 (m, 3 H); 4,02-4,07 (m, 1 H); 3,36-3,45 (m, 1 H); 3,13-3,24 (m, 1 H); 2,60-2,75 (m, 1 H); 1,83-1,93 (m, 1 H); 1,52-1,68 (m, 2 H); 1,48 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho C₂₁H₂₁F₂N₃O₄: 417,15; tìm thấy trong thực tế: 418,11 (M+1)⁺.

Hợp chất **122** được điều chế từ chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-34I**, về cơ bản sử dụng phương pháp giống như đã mô tả ở bước M và bước N của ví dụ **55** để tạo ra hợp chất **121**. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 10,3 (brs, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,41-7,45 (m, 1 H); 6,93-6,99 (m, 2 H); 4,93-5,02 (m, 1 H); 4,51-4,67 (m, 3 H); 4,02-4,07 (m, 1 H); 3,36-3,45 (m, 1 H); 3,13-3,24 (m, 1 H); 2,60-

2,75 (m, 1 H); 1,83-1,93 (m, 1 H); 1,52-1,68 (m, 2 H); 1,48 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$: 417,15; tìm thấy trong thực tế: 418,11 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 56

Điều chế hợp chất **123** và hợp chất **124**



Bước A– Tổng hợp hợp chất **Int- 35a**

Thêm formaldehyt (696 μ l, 9,35 mmol) tiếp đó thêm natri xyanoborohydrua (235 mg, 3,74 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-34h** (724 mg, 1,870 mmol) trong 15 mL CH_2Cl_2 và 3 mL MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, thêm chậm axit axetic (642 μ l, 11,22 mmol) để dừng phản ứng. Cô đặc hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold C18 pha đảo (150 g), rửa giải bằng axetonitril (0,05% TFA)/nước (0,05% TFA) (0% nước trong 4 phút; gradient đến 60% ACN trong nước trong 10 phút, chế độ cố định trong 5 phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-35a** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{17}H_{25}BrN_2O_4$: 400,10; tìm thấy trong thực tế: 401,01 ($M+1$)⁺.

Bước B– Tổng hợp hợp chất **Int- 35b**

Thêm HCl (đậm đặc) (2 ml, 24,35 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-35a** ở dạng muối TFA (680 mg, 1,320 mmol) trong MeOH (10 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan lại phần còn lại thu được trong CH_2Cl_2 và trung hòa bằng cách thêm nhỏ giọt Et_3N . Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold C18 pha đảo (150 g), rửa giải bằng axetonitril (0,05% TFA)/nước (0,05% TFA) (0%

nước trong 4 phút; gradient đến 50% ACN trong nước trong 10 phút, chế độ cố định trong 5 phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-35b** ở dạng dầu không màu. LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$: 356,07; tìm thấy trong thực tế: 357,01 ($M+1$)⁺.

Bước C– Tổng hợp hợp chất Int- 35c

Thêm Dess-Martin periodinan (608 mg, 1,434 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **Int-35b** ở dạng muối TFA (520 mg, 1,103 mmol) trong 22 mL CH_2Cl_2 được khuấy ở nhiệt độ phòng trong N_2 . Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm 1 giọt nước vào hỗn hợp và khuấy trong 5 phút. Lọc chất rắn. Cô đặc phần lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sử dụng ISCO, HP Gold silica gel pha thường (80 g), rửa giải bằng CH_2Cl_2 /MeOH (gradient từ 5% đến 10% MeOH trong CH_2Cl_2 trong 25 phút, chế độ cố định trong 5 phút) để tạo ra hợp chất **Int-35c** ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS phân tích tính cho $C_{15}H_{19}BrN_2O_3$: 354,06; tìm thấy trong thực tế: 355,01 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất Int- 35d

Thêm diacetoxypaladi (7,58 mg, 0,034 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **Int-35c** (20 mg, 0,056 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (30,1 μ l, 0,169 mmol), (2,4-diflophenyl)metanamin (8,06 μ l, 0,068 mmol) và (oxybis(2,1-phenylen))bis(diphenylphosphin) (18,19 mg, 0,034 mmol) trong DMSO (1408 μ l). Phản ứng này được sục trong bình cầu CO thông qua kim dài vào dung dịch trong 30 phút. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 90°C trong bình cầu CO trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng 2 mL DMSO và lọc qua đĩa lọc. Tinh chế phần lọc bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20mm) rửa giải bằng axetonitril (0,05% TFA)/nước (0,05% TFA) (0% đến 70% phần hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **Int-35d** ở dạng hỗn hợp raxemic của nó. Phân giải nguyên liệu này bằng SFC điều chế bất đối (ChiralPak OJ, 20 X 250 mm, 50 ml/phút, 100 bar, 40% MeOH (0,2% NH_4OH) / CO_2 , 35°C) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-35d** (chất rửa giải thứ nhất) và chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-35d** (chất rửa giải thứ hai). LCMS phân tích tính cho $C_{21}H_{21}F_2N_3O_4$: 445,18; tìm thấy trong thực tế: 446,14 ($M+1$)⁺.

Bước D– Tổng hợp hợp chất **123** và **124**

Gia nhiệt hỗn hợp chứa chất đồng phân đối ảnh A của hợp chất **Int-35d** (3,9 mg, 8,76 μ mol) và lithi clorua (7,42 mg, 0,175 mmol) trong DMF (292 μ l) ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, làm mát hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng 1 mL DMSO. Tinh chế phân thô bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20mm) rửa giải bằng axetonitril (0,05% TFA)/nước (0,05% TFA) (0% đến 70% phần hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **123** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (s, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 6,92-6,99 (m, 2 H); 4,81-5,16 (m, 2 H); 4,57-4,69 (m, 2 H); 3,93-4,04 (m, 1 H); 3,47-3,57 (m, 1 H); 3,15-3,26 (m, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 2,64-2,75 (m, 1 H); 1,80-1,92 (m, 1 H); 1,60-1,73 (m, 2 H); 1,52 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 431,17; tìm thấy trong thực tế: 432,12 ($\text{M}+1$)⁺.

Gia nhiệt hỗn hợp chứa chất đồng phân đối ảnh B của hợp chất **Int-35d** và lithi clorua (7,42 mg, 0,175 mmol) trong DMF (88 μ l) ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, làm mát hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng 1 mL DMSO. Tinh chế phân thô bằng cách sử dụng HPLC điều chế (pha đảo, YMC-Pack ODS C-18 100x20mm) rửa giải bằng axetonitril (0,05% TFA)/nước (0,05% TFA) (0% đến 70% phần hữu cơ trong 10 phút, sau đó đến 100% trong 2 phút, 20 mL/phút). Các phân đoạn liên quan được gộp chung và được làm bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất **124** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (s, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 6,92-6,99 (m, 2 H); 4,81-5,16 (m, 2 H); 4,57-4,69 (m, 2 H); 3,93-4,04 (m, 1 H); 3,47-3,57 (m, 1 H); 3,15-3,26 (m, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 2,64-2,75 (m, 1 H); 1,80-1,92 (m, 1 H); 1,60-1,73 (m, 2 H); 1,52 (s, 3 H). LCMS phân tích tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 431,17; tìm thấy trong thực tế: 432,12 ($\text{M}+1$)⁺.

Ví dụ 57

Thử nghiệm ức chế sự sao chép HIV

Thử nghiệm này là thử nghiệm động học dùng dòng tế bào báo cáo (MT4-gag-GFP) để xác định số lượng tế bào mới bị nhiễm trong mỗi vòng sao chép.

Số lượng lớn tế bào MT4-GFP (250.000 tế bào/ml) nhiễm HIV-1 (chủng NL4-3) ở bội số gây nhiễm thấp (multiplicity of infection - MOI) trong RPMI + 10% FBS trong 24 giờ. Sau đó, rửa tế bào một lần trong RPMI + 10% FBS và tạo huyền phù lại trong RPMI + 0% hoặc 10% hoặc 100% huyết thanh của người bình thường (normal human serum - NHS). Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng tuần tự trong DMSO trên ECHO. Thêm các tế bào MT4-GFP đã gây nhiễm vào đĩa màu đen có đáy trong có 384 lỗ phủ poly-D-lysine trong đó đặt các hợp chất thử nghiệm đã pha loãng. Tế bào được nhân giống ở 8.000 tế bào trên mỗi lỗ và nồng độ DMSO cuối cùng là 0,4%. Xác định số lượng tế bào bị nhiễm (tế bào Green GFP) ở 24 giờ và 48 giờ sau khi sử dụng Acumen eX3. Xác định tỷ lệ virus sinh sản (R_0) bằng cách sử dụng số tế bào bị nhiễm ở 48 giờ chia số tế bào bị nhiễm ở 24 giờ. Phần trăm ức chế phát triển virus được tính bằng $[1-(R-R_{ba thuốc})/(R_{DMSO}-R_{ba thuốc})]*100$. IP hoặc IC_{50} hiệu lực của hợp chất được xác định bởi đường cong đáp ứng liều 4 thông số.

Các hợp chất minh họa của sáng chế được thử nghiệm bằng cách sử dụng phương thức thử nghiệm này và kết quả được thể hiện trong bảng sau.

Hợp chất số	THỬ NGHIỆM TẾ BÀO KIỂU ĐẠI Viking IP (0% NHS) (nM)	THỬ NGHIỆM TẾ BÀO KIỂU ĐẠI Viking IP (100% NHS) (nM)
1	5,5	NA
2	27	NA
3	6,5	NA
4	74	1852
5	2,6	102
6	10	NA
7	2,2	154
8	1,8	500
9	2,6	235
10	66	NA
11	3,2	484
12	2,6	595
13	3,8	124
14	0,7	26

15	0,5	73
16	4,1	257
17	2,9	117
18	8,7	315
19	4,6	709
20	3,5	839
21	2,4	385
22	2,7	251
23	1,5	1260
24	4,3	>8400
25	4,2	>8400
26	1,1	2554
27	2,0	>8400
28	4,4	>8400
29	17	>8400
30	2,8	>8400
31	48	>8400
32	8,2	>8400
33	0,5	281
34	1,7	1500
35	0,4	337
36	0,6	1400
37	1,5	80
38	1,8	1600
39	0,8	33
40	1,5	442
41	2,0	34
42	2,1	517
43	3,2	1999
44	1,9	316
45	2,3	4748
46	1,3	459
47	1,3	70

48	1,7	913
49	3,2	4066
50	1,6	293
51	3,6	2200
52	3,4	>8400
53	64	>8400
54	1,8	55
55	8,1	>8400
56	3,4	342
57	4,7	3501
58	2,6	99
59	2,0	110
60	2,9	2228
61	1,3	32
62	0,9	481
63	0,9	249
64	0,9	2957
65	0,8	34
66	2,5	126
67	1,7	154
68	1,8	604
69	1,2	24
70	1,9	80
71	2,2	89
72	2,2	467
73	1,0	22
74	4,0	262
75	0,5	13
76	0,9	35
77	1,2	60
78	0,8	15
79	1,0	662
80	1,1	101

81	1,0	296
82	4,1	160
83	0,9	19
84	1,8	31
85	2,2	53
86	1,3	18
87	8,0	269
88	2,3	63
89	2,1	73
90	0,8	13
91	3,8	273
92	1,3	59
93	1,2	52
94	1,8	282
95	2,2	41
96	6,2	>8400
97	2,4	151
98	28	1114
99	3,7	616
100	1,9	60
101	2,1	105
102	0,5	365
103	0,8	46
104	3,6	343
105	3,5	2292
106	3,3	3336
107	5,7	4933
108	2,0	105
109	3,2	714
110	2,1	140
111	3,0	858
112	0,65	4114
113	1,3	>8000

114	1,9	137
115	1,4	225
116	2,3	256
117	2,5	1443
118	1,4	873
119	2,1	2059
120	0,8	116
121	2,6	62
122	3,3	35
123	NA	NA
124	3,2	53

Điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV

Dẫn xuất quinolizin được thể có thể được sử dụng để ức chế HIV, ức chế HIV integraza, điều trị sự lây nhiễm HIV và/hoặc làm giảm khả năng xảy ra hoặc mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lây nhiễm HIV và ức chế sự sao chép virus HIV và/hoặc sản sinh virus HIV trong hệ gốc tế bào. Ví dụ, dẫn xuất quinolizin được thể có thể được sử dụng để điều trị sự lây nhiễm HIV sau khi có nghi ngờ trước đó đã phơi nhiễm với HIV thông qua các con đường như truyền máu, trao đổi dịch của cơ thể, các vết cắn, tổn thương ngẫu nhiên do kim tiêm, hoặc tiếp xúc với máu của đối tượng trong khi phẫu thuật hoặc quy trình y tế khác.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở đối tượng, phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể hoặc muối được dụng hoặc tiền dược chất của nó. Theo phương án cụ thể, lượng được dùng là lượng cho hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV ở đối tượng. Theo phương án cụ thể khác, lượng được dùng là lượng có hiệu quả ức chế sự sao chép virus HIV và/hoặc sản sinh virus ở đối tượng. Theo một phương án, sự lây nhiễm HIV đã tiến triển thành bệnh AIDS.

Dẫn xuất quinolizin được thể còn hữu dụng trong việc chuẩn bị và thực hiện thử nghiệm sàng lọc đối với các hợp chất kháng virus. Ví dụ, dẫn xuất quinolizin được thể hữu dụng để nhận biết dòng tế bào kháng HIV mang gen đột

biến, mà là công cụ sàng lọc tốt đối với nhiều hợp chất kháng virus mạnh. Ngoài ra, dẫn xuất quinolizin được thể hữu dụng để thiết lập hoặc xác định vị trí gắn kết kháng virus khác đối với HIV Integrase.

Chế phẩm và hỗn hợp theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị cho đối tượng bị lây nhiễm có liên quan đến kiểu gen HIV bất kỳ.

Liệu pháp kết hợp

Theo phương án khác, các phương pháp theo sáng chế dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV có thể còn bao gồm việc dùng một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung không phải là dẫn xuất quinolizin được thể.

Theo một phương án, chất điều trị bổ sung là chất kháng virus.

Theo phương án khác, chất điều trị bổ sung là chất điều biến miễn dịch, như chất ức chế miễn dịch.

Do đó, theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm virus ở đối tượng, phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng: (i) ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể (mà có thể chứa hai hoặc nhiều dẫn xuất quinolizin được thể khác nhau), hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, và (ii) ít nhất một chất điều trị bổ sung mà không phải là dẫn xuất quinolizin được thể, trong đó các lượng được dụng có cùng hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm virus.

Khi dùng liệu pháp kết hợp theo sáng chế cho đối tượng, các chất điều trị bệnh trong hỗn hợp, hoặc được phẩm hoặc chế phẩm chứa các chất điều trị bệnh này, có thể được dụng theo thứ tự bất kỳ như, ví dụ, dụng tuần tự, dụng đồng thời, dụng cùng nhau, dụng cùng lúc và cách dụng tương tự. Các lượng hoạt tính trong liệu pháp kết hợp này có thể là các lượng khác nhau (các lượng liều khác nhau) hoặc các lượng giống nhau (các lượng liều giống nhau). Do đó, nhằm mục đích minh họa không giới hạn, dẫn xuất quinolizin được thể và chất điều trị bổ sung có thể có mặt ở lượng cố định (lượng liều) ở đơn vị liều đơn (ví dụ, viên nang, viên nén và dạng tương tự).

Theo một phương án, ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể được dùng trong thời gian khi (các) chất điều trị bổ sung có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, hoặc ngược lại.

Theo phương án khác, ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể và (các) chất điều trị bổ sung được dùng ở liều thường được dùng khi các chất này được sử dụng ở dạng liệu pháp đơn để điều trị sự lây nhiễm virus.

Theo phương án khác, ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể và (các) chất điều trị bổ sung được dùng ở liều thấp hơn liều thường được dùng khi các chất này được sử dụng ở dạng liệu pháp đơn để điều trị sự lây nhiễm virus.

Theo phương án khác nữa, ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể và (các) chất điều trị bổ sung có tác dụng hiệp đồng và được dùng ở liều thấp hơn liều thường được dùng khi các chất này được sử dụng ở dạng liệu pháp đơn để điều trị sự lây nhiễm virus.

Theo một phương án, ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể và (các) chất điều trị bổ sung có mặt trong cùng chế phẩm. Theo một phương án, chế phẩm này thích hợp để dùng qua đường miệng. Theo phương án khác, chế phẩm này thích hợp để dùng trong tĩnh mạch. Theo phương án khác, chế phẩm này thích hợp để dùng dưới da. Theo phương án khác nữa, chế phẩm này thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Sự lây nhiễm virus và rối loạn liên quan đến virus có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng cách sử dụng phương pháp trị liệu kết hợp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp đã nêu trên.

Theo một phương án, sự lây nhiễm virus là lây nhiễm HIV.

Theo phương án khác, sự lây nhiễm virus là bệnh AIDS.

Ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể và (các) chất điều trị bổ sung có thể tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng. Hỗn hợp cho tác dụng hiệp đồng có thể sử dụng liều thấp hơn của một hoặc nhiều chất và/hoặc với tần suất dùng một hoặc nhiều chất ít hơn trong liệu pháp kết hợp. Liều thấp hơn hoặc tần suất dùng một hoặc nhiều chất ít hơn có thể có độc tính thấp hơn mà không làm giảm hiệu quả của liệu pháp.

Theo một phương án, việc dùng ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể và (các) chất điều trị bổ sung có thể ngăn việc kháng tình trạng nhiễm virus của các chất này.

Như đã lưu ý ở trên, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I cùng với một hoặc nhiều chất kháng HIV. Chất "kháng HIV" là chất bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp có hiệu quả trong việc ức chế transcriptaza ngược của HIV hoặc enzym khác cần để sao chép hoặc lây nhiễm HIV, việc điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HIV, và/hoặc điều trị, phòng ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của bệnh AIDS. Cần hiểu rằng chất kháng HIV có hiệu quả trong việc điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển lây nhiễm HIV hoặc bệnh AIDS và/hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh phát sinh hoặc các bệnh đi kèm. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một cách hiệu quả, bất kể ở giai đoạn trước khi phơi nhiễm và/hoặc sau khi phơi nhiễm, kết hợp với lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất kháng HIV được chọn từ chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, chống lây nhiễm, hoặc vắc xin hữu dụng để điều trị sự lây nhiễm HIV hoặc bệnh AIDS. Chất kháng virus HIV thích hợp để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các chất được liệt kê trong bảng A như sau:

Bảng A

Tên	Loại
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudin, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudin + zidovudin, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudin, azidothymidin, Retrovir®	nRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalxibatin, dideoxycytidin, Hivid®	nRTI
ddI, didanosin, dideoxyinosin, Videx®	nRTI

ddI (tan trong ruột), Videx EC®	nRTI
delavirdin, DLV, Rescriptor®	nnRTI
dolutegravir, Tivicay®	II
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabin + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
emtricitabin, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabin + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirin, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtide, Fuzeon®	FI
didanosin tan trong ruột, Videx EC®	nRTI
etravirin, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir canxi, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudin, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudin + zidovudin, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapin, NVP, Viramune®	nnRTI
rilpivirin, TMC-278	nnRTI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI

stavudin, d4T, didehydrodeoxythymidin, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = disoproxil fumarat), TDF, Viread®	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

EI = chất ức chế điểm vào; FI = chất ức chế dung hợp; PI = chất ức chế proteaza; nRTI = chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất nucleosit; II = chất ức chế integraza; nnRTI = chất ức chế transcriptaza ngược thuộc nhóm chất không phải nucleosit. Một số thuốc liệt kê trong bảng được sử dụng ở dạng muối; ví dụ, abacavir sulfat, indinavir sulfat, atazanavir sulfat, nelfinavir mesylat.

Theo một phương án, một hoặc nhiều thuốc kháng HIV được chọn từ, lamivudin, abacavir, ritonavir, darunavir, atazanavir, emtricitabin, tenofovir, rilpivirin và lopinavir.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với lamivudin.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với atazanavir.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với darunavir.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với rilpivirin.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với lamivudin và abacavir.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với darunavir.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với emtricitabin và tenofovir.

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với atazanavir.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với ritonavir và lopinavir.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với lamivudin.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với abacavir và lamivudin.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với lopinavir và ritonavir.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa (i) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó; (ii) chất mang được dụng; và (iii) một hoặc nhiều chất kháng HIV bổ sung được chọn từ lamivudin, abacavir, ritonavir và lopinavir, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, trong đó lượng có mặt của các thành phần (i) và (iii) cùng cho hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm HIV hoặc điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến trình của bệnh AIDS ở đối tượng cần điều trị.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HIV hoặc điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến trình của bệnh AIDS ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng (i) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó và (ii) một hoặc nhiều chất kháng HIV bổ sung được chọn từ lamivudin, abacavir, ritonavir và lopinavir, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của nó, trong đó lượng dùng của các thành phần (i) và (ii) cùng có hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm HIV hoặc điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến trình của bệnh AIDS ở đối tượng cần điều trị.

Cần hiểu rằng phạm vi của hỗn hợp các hợp chất có chất kháng HIV theo sáng chế không bị giới hạn ở các chất kháng virus HIV đã liệt kê trong bảng A, mà nói chung bao gồm sự kết hợp bất kỳ với được phẩm bất kỳ hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh AIDS. Chất kháng virus HIV và các chất khác thường được dùng trong hỗn hợp của chúng ở các khoảng liều và chế độ dinh dưỡng thông thường như đã báo cáo trong phần tình trạng kỹ thuật, bao gồm, ví dụ, liều đã mô tả trong tài liệu Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, tái bản lần thứ 57 (2003), tái bản lần thứ 58 (2004), tái bản lần thứ 59

(2005), và tài liệu tương tự. Khoảng liều của hợp chất theo sáng chế ở dạng hỗn hợp là giống như khoảng liều nêu trên.

Liều và chế độ liều của các chất khác được sử dụng trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV có thể được bác sỹ điều trị xác định, có xem xét đến liều và chế độ liều được chấp nhận trong hướng dẫn sử dụng; độ tuổi, giới tính và sức khỏe chung của đối tượng; và loại và mức độ nghiêm trọng của sự lây nhiễm virus hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan. Khi dùng ở dạng kết hợp, (các) dẫn xuất quinolizin được thể và (các) chất khác có thể được dùng đồng thời (nghĩa là, trong cùng chế phẩm hoặc trong các chế phẩm riêng biệt một chế phẩm trước một chế phẩm sau) hoặc dùng lần lượt. Đặc biệt thích hợp khi các thành phần của hỗn hợp được nhận ở chế độ liều dùng khác nhau, ví dụ, một thành phần được dùng một lần mỗi ngày và thành phần kia được dùng sáu tiếng một lần, hoặc khi các dược phẩm là khác nhau, ví dụ, một dược phẩm là viên nén và một dược phẩm là viên nang. Do đó, kit chứa các dạng liều riêng biệt là có lợi.

Chế phẩm và cách dùng

Khi dùng cho đối tượng, dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng ở dạng thành phần của chế phẩm chứa chất mang dược dụng hoặc chất dẫn. Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể và chất mang dược dụng. Trong các dược phẩm và phương pháp theo sáng chế, thành phần hoạt tính thường được dùng kết hợp với nguyên liệu chất mang thích hợp được chọn để phù hợp với dạng dự tính sẽ dùng, nghĩa là, viên nén, viên nang dùng qua đường miệng (dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng), bột tạo thành phần, gel dùng qua đường miệng, cồn ngọt, hạt phân tán được, sirô, huyền phù, và tương tự, và phù hợp với thói quen dùng dược phẩm thông thường. Ví dụ, để dùng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần thuốc hoạt tính có thể được kết hợp với chất mang trợ dược dụng không độc bất kỳ dùng qua đường miệng, như lactoza, tinh bột, sucroza, xenluloza, magie stearat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, bột tan, manitol, rượu etylic (dạng lỏng) và tương tự. Chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, hạt phân tán được, viên nang, viên nhện và thuốc đạn. Bột và viên nén có thể chứa từ khoảng 0,5 đến khoảng 95 phần trăm

chế phẩm. Viên nén, bột, viên nhện và viên nang có thể được sử dụng ở dạng liều rắn thích hợp để dùng qua đường miệng.

Hơn nữa, khi cần, các chất gắn kết, chất làm trơn, chất gây rã và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được kết hợp trong hỗn hợp. Chất gắn kết thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên, chất tạo ngọt ngũ cốc, nhựa tự nhiên và nhựa tổng hợp như nhựa cây keo, natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol và sáp. Trong số các chất làm trơn, có thể được nêu để sử dụng ở dạng liều là axit boric, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và chất tương tự. Chất gây rã bao gồm tinh bột, metyloxenluloza, nhựa guar, và tương tự. Chất tạo ngọt và tạo hương và chất bảo quản cũng có thể có khi cần.

Chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương và có thể bao gồm dung dịch glycol nước-propylen hoặc nước để tiêm ngoài đường tiêu hóa.

Chế phẩm dạng lỏng cũng có thể bao gồm dung dịch để dùng trong mũi.

Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn nhằm để chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các dạng lỏng này bao gồm dung dịch, huyền phù và nhũ tương.

Để bào chế thuốc đạn, sáp nóng chảy thấp như hỗn hợp glyxerit của axit béo hoặc bơ cacao nóng chảy đầu tiên, và thành phần hoạt tính được phân tán đồng nhất bằng cách khuấy. Sau đó, hỗn hợp đồng thể nóng chảy được rót vào khuôn có kích cỡ thích hợp, để làm mát và hóa rắn.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng giải phóng kéo dài để tạo ra tỷ lệ giải phóng có kiểm soát của một hoặc nhiều thành phần hoặc thành phần hoạt tính bất kỳ để tối ưu hiệu quả điều trị, nghĩa là, hoạt tính kháng virus và tương tự. Dạng liều thích hợp để giải phóng kéo dài bao gồm các viên nén theo lớp chứa các lớp có tốc độ gây rã khác nhau hoặc nền polyme giải phóng có kiểm soát được tẩm các thành phần hoạt tính và tạo hình ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa nền polyme xốp được bao hoặc được tẩm.

Theo một phương án, một hoặc nhiều dẫn xuất quinolizin được thể được dùng qua đường miệng.

Theo phương án khác, một hoặc nhiều dẫn xuất quinolizin được thể được dùng trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, dược phẩm chứa ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể ở dạng liều đơn vị. Ở dạng này, chế phẩm được chia nhỏ thành các liều đơn vị chứa lượng hữu hiệu các thành phần hoạt tính.

Chế phẩm có thể được bào chế theo các phương pháp trộn, nghiền hoặc bao thông thường, tương ứng, và theo một phương án, chế phẩm có thể chứa khoảng từ 0,1% đến khoảng 99% (các) dẫn xuất quinolizin được thể theo trọng lượng hoặc thể tích. Theo các phương án khác nhau, chế phẩm có thể chứa, theo một phương án, khoảng từ 1% đến 70% hoặc khoảng từ 5% đến 60% (các) dẫn xuất quinolizin được thể theo trọng lượng hoặc thể tích.

Hợp chất có công thức I có thể được dùng qua đường miệng nằm trong khoảng liều từ 0,001 đến 1000 mg/kg thể trọng động vật có vú (ví dụ, người) mỗi ngày ở một liều duy nhất hoặc ở liều phân chia. Một khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg/kg thể trọng mỗi ngày dùng qua đường miệng ở một liều duy nhất hoặc ở liều phân chia. Khoảng liều khác nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg thể trọng mỗi ngày dùng qua đường miệng ở một liều duy nhất hoặc liều phân chia. Để dùng cho miệng, chế phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa 1,0 đến 500 miligam thành phần hoạt tính, đặc biệt là 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, và 500 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh triệu chứng của liều dùng cho đối tượng cần điều trị. Mức liều cụ thể và tần suất liều cho đối tượng cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, độ ổn định chuyển hóa và mức độ tác động của hợp chất, độ tuổi, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính, chế độ dinh dưỡng, cách dùng và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể, và liệu pháp điều trị dùng cho chủ thể.

Để thuận tiện, tổng liều hàng ngày có thể được phân chia và dùng thành nhiều phần trong ngày nếu cần. Theo một phương án, liều hàng ngày được dùng trong một phần. Theo phương án khác, tổng liều hàng ngày được dùng trong hai liều phân chia trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, tổng liều hàng ngày được dùng trong ba liều phân chia trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo

phương án khác nữa, tổng liều hàng ngày được dùng trong bốn liều phân chia trong khoảng thời gian 24 giờ.

Liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng ở các tần suất khác nhau. Theo một phương án, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng một lần mỗi ngày. Theo phương án khác, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng hai lần một tuần. Theo phương án khác, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng một lần một tuần. Theo phương án khác nữa, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng hai tuần một lần. Theo phương án khác, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng một tháng một lần. Theo phương án khác nữa, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng hai tháng một lần. Theo phương án khác, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng 3 tháng một lần. Theo phương án khác, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng 6 tháng một lần. Theo phương án khác, liều đơn vị của dẫn xuất quinolizin được thể có thể được dùng một năm một lần.

Lượng và tần suất dùng dẫn xuất quinolizin được thể sẽ được điều chỉnh theo quyết định của bác sỹ điều trị xem xét theo các yếu tố như độ tuổi, tình trạng và thể trọng của đối tượng cũng như mức độ nghiêm trọng của triệu chứng cần điều trị. Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, được chọn từ các chất nêu trên.

Kit

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kit chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của hợp chất này và chất mang được dụng, chất dẫn hoặc chất pha loãng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit chứa lượng ít nhất một dẫn xuất quinolizin được thể, hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của hợp chất này và lượng ít nhất một chất điều trị bổ sung nêu trên, trong đó lượng của hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính đưa đến hiệu quả điều trị bệnh mong muốn. Theo một phương án, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dẫn xuất quinolizin được thể và một hoặc nhiều chất điều trị bệnh bổ sung trong cùng vật chứa. Theo một phương án,

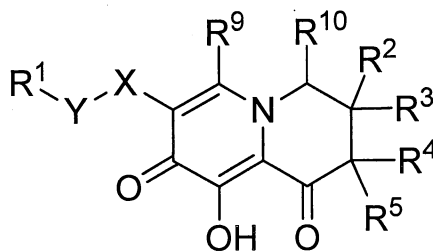
sáng chế đề xuất một hoặc nhiều dẫn xuất quinolizin được thể và một hoặc nhiều chất điều trị bệnh bổ sung trong các vật chứa riêng biệt.

Sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể đã mô tả trong phần ví dụ nhằm minh họa một vài khía cạnh của sáng chế và các phương án bất kỳ mà tương đương về mặt chức năng nằm trong phạm vi sáng chế. Thật vậy, ngoài các biến đổi đã nêu và được mô tả ở đây, các biến đổi khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây để tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



(I)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

X được chọn từ heteroaryl một vòng có 5 cạnh và $-N(R^6)C(O)-$;

Y là C_1-C_3 alkylen;

R^1 được chọn từ phenyl, heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh và heteroaryl hai vòng có 9 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl, nhóm heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh và nhóm heteroaryl hai vòng có 9 cạnh này có thể tùy ý được thế bằng đến ba nhóm R^8 ;

R^2 là H, metyl, hoặc $-OR^7$ hoặc R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tham gia liên kết để tạo thành nhóm xycloalkyl một vòng có 5 đến 7 cạnh, nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 7 cạnh, hoặc nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có 5 đến 7 cạnh, trong đó nhóm xycloalkyl một vòng có 5 đến 7 cạnh, nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 7 cạnh, nhóm heteroxycloalkenyl một vòng có 5 đến 7 cạnh này có thể tùy ý được thế bằng đến ba nhóm R^8 , có thể giống hoặc khác nhau;

R^3 là H, metyl, hoặc $-OR^7$;

R^4 được chọn từ metyl, etyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, và $-OR^7$;

R^5 được chọn từ metyl, etyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, và $-OR^7$;

với mỗi lần xuất hiện, R^6 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

với mỗi lần xuất hiện, R^7 độc lập được chọn từ H, C_1-C_6 alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ và C_3-C_7 xycloalkyl;

với mỗi lần xuất hiện, R^8 độc lập được chọn từ C_1-C_6 alkyl, halo và $-OR^6$;

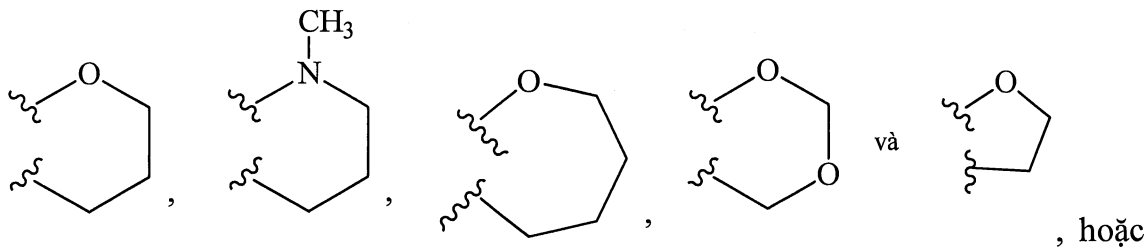
R^9 là H;

R^{10} là H.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là $-NHC(O)-$.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là heteroaryl một vòng có 5 cạnh, hoặc muối được dụng của nó.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Y là CH_2 , hoặc muối được dụng của nó.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là phenyl hoặc heteroaryl hai vòng có 9 cạnh, trong đó mỗi trong số phenyl và các nhóm heteroaryl hai vòng có 9 cạnh này có thể tùy ý được thế đến tám nhóm R^8 , hoặc muối được dụng của nó.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^1 là phenyl, được thế bằng 1 đến 3 nhóm halo, có thể giống hoặc khác nhau, hoặc muối được dụng của nó.
7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^1 là 2,4-diflophenyl hoặc 3-clo-2-flophenyl, hoặc muối được dụng của nó.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ H, $-OH$ và $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc muối được dụng của nó.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^2 là H và R^3 là $-OH$ hoặc $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc muối được dụng của nó.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ metyl, etyl và $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc muối được dụng của nó.
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ metyl và $-CH_2CH_2OCH_3$, hoặc muối được dụng của nó.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 5 đến 7 cạnh, hoặc muối được dụng của nó.

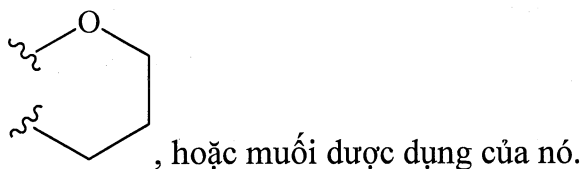
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^5 là methyl, hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^3 là H; R^5 là methyl; và R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành nhóm được chọn từ:

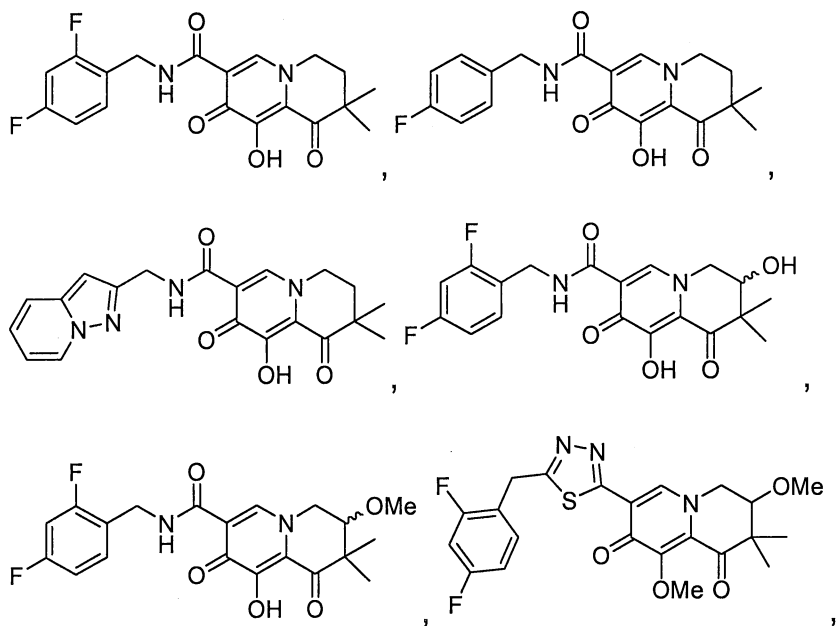


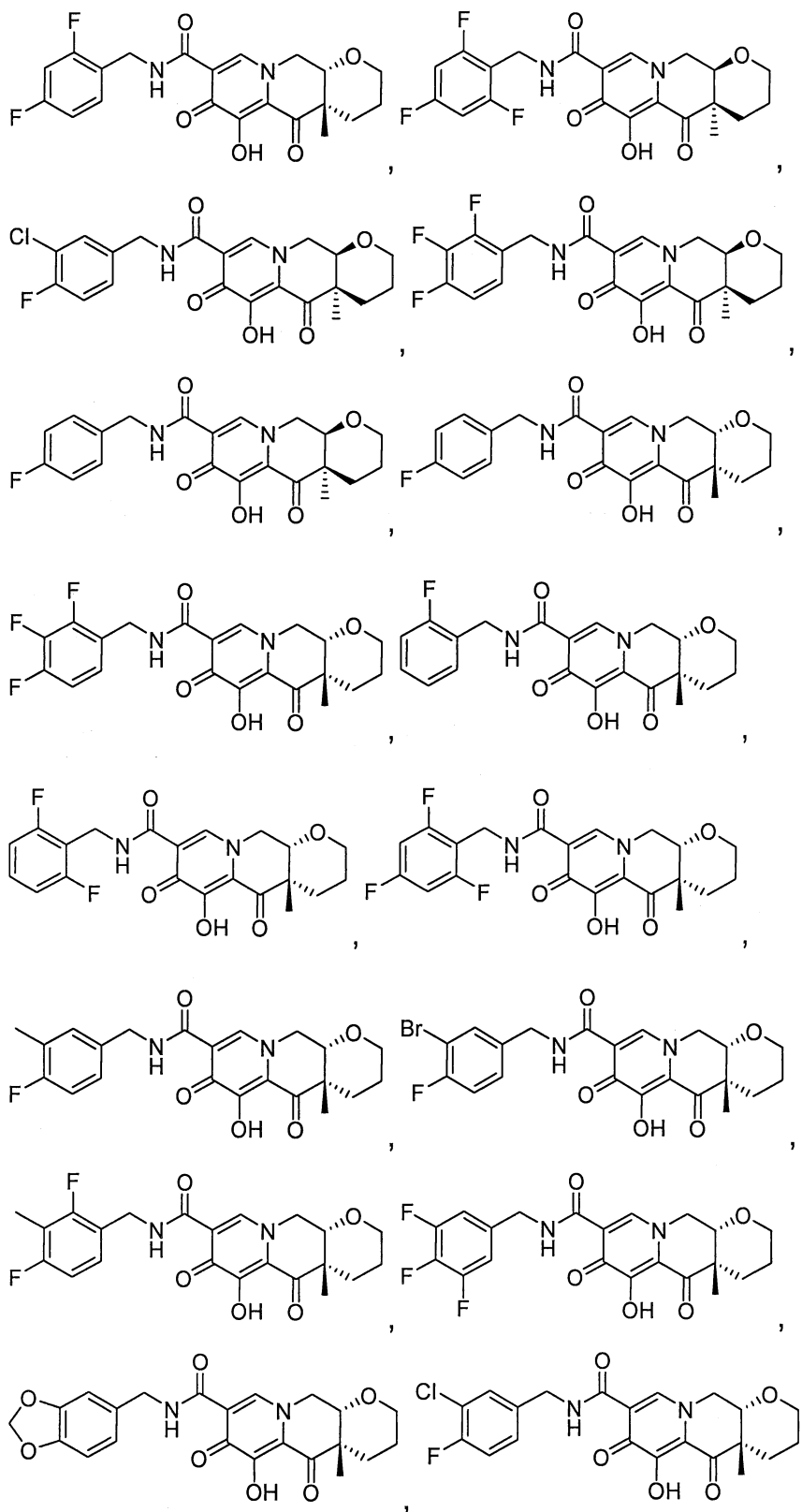
muối được dụng của nó.

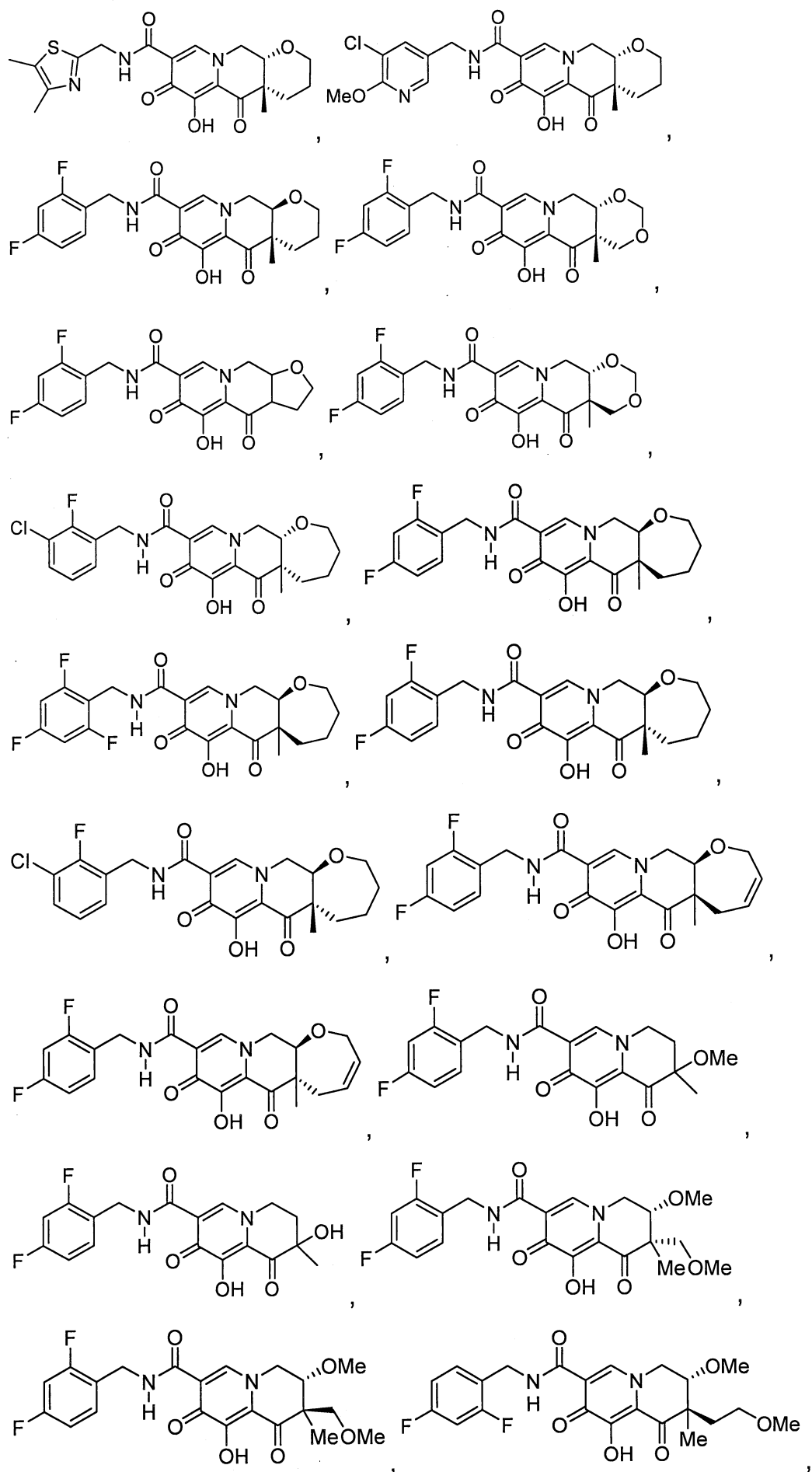
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và từ 12 đến 14, trong đó R^2 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tham gia tạo thành:

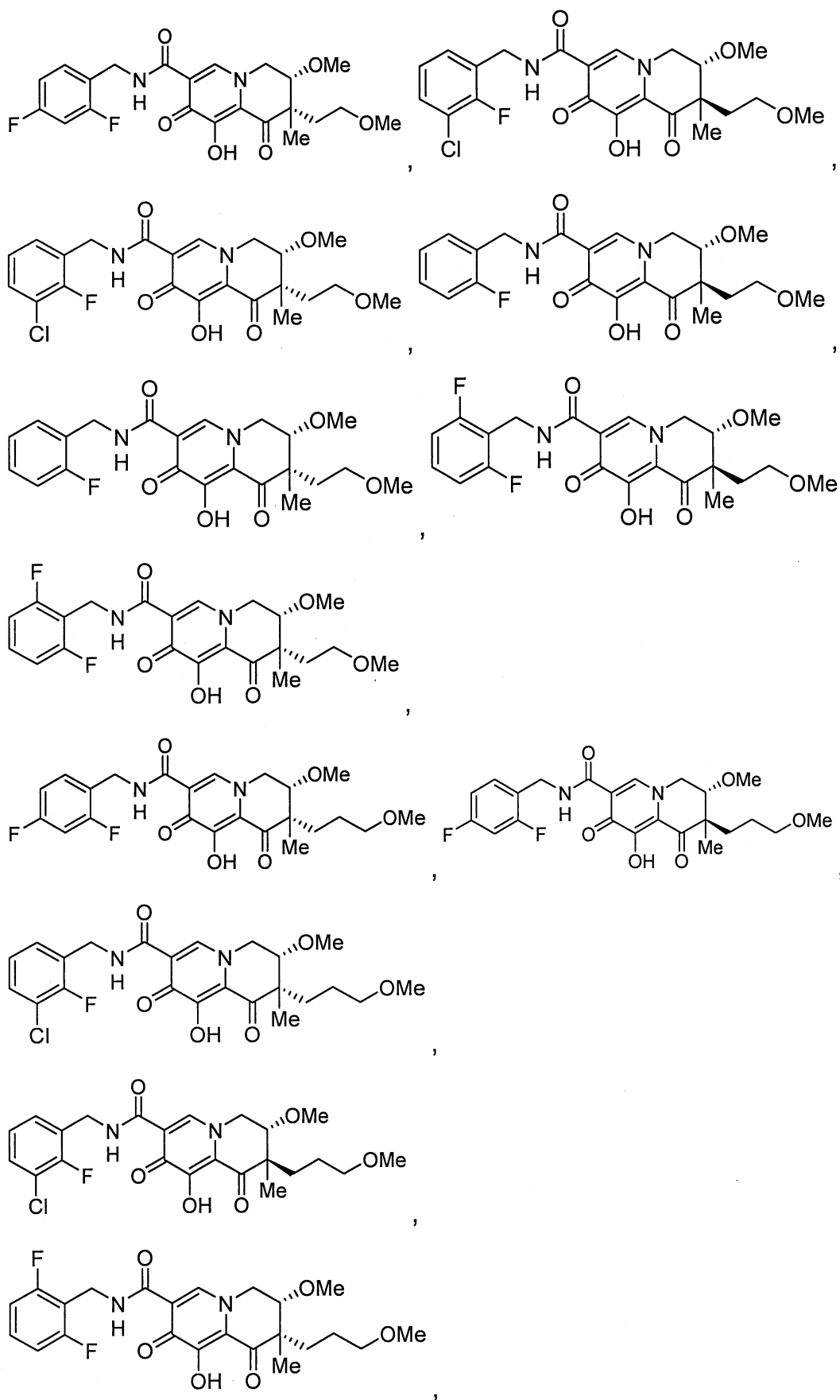


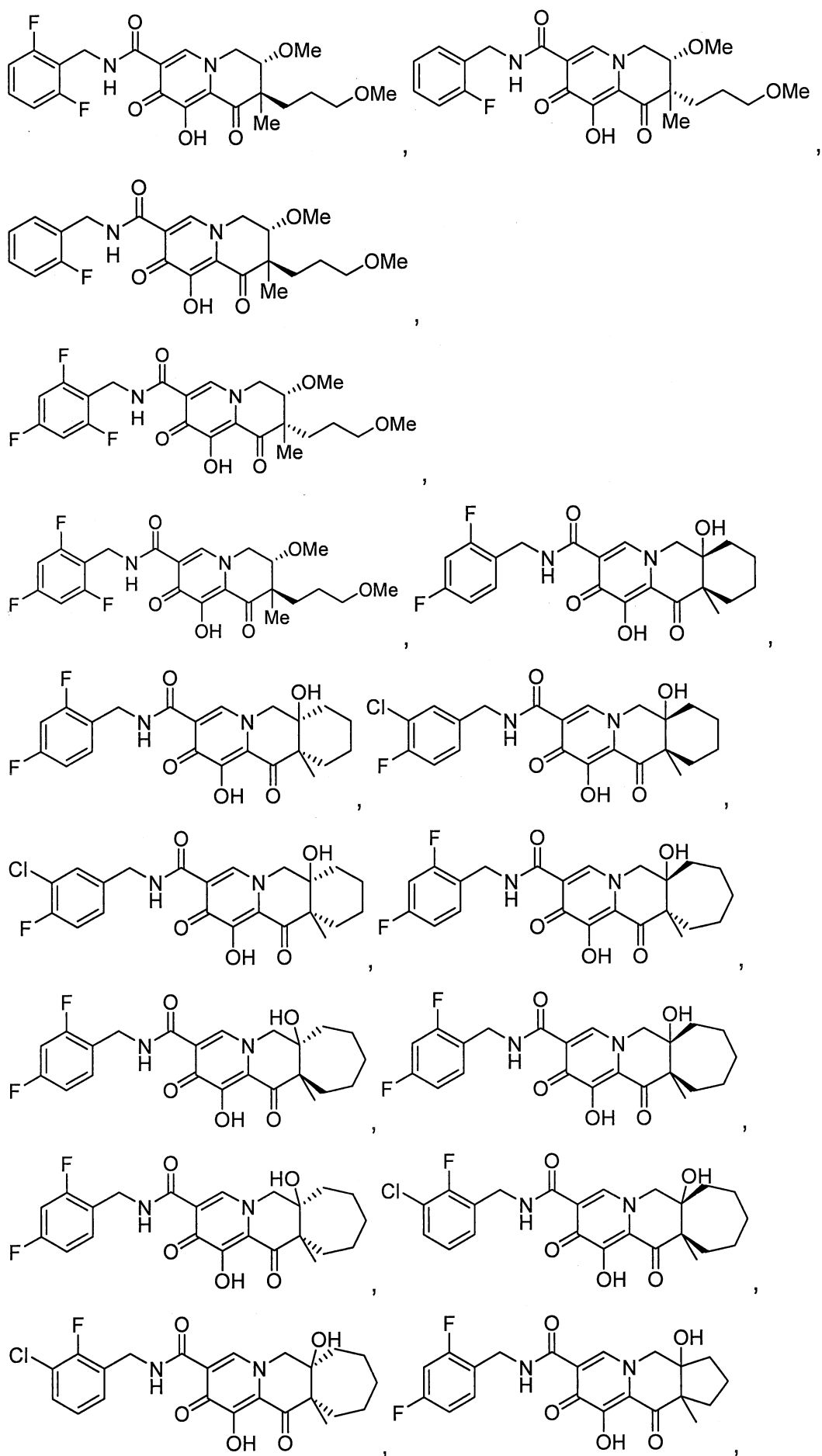
16. Hợp chất được chọn từ:

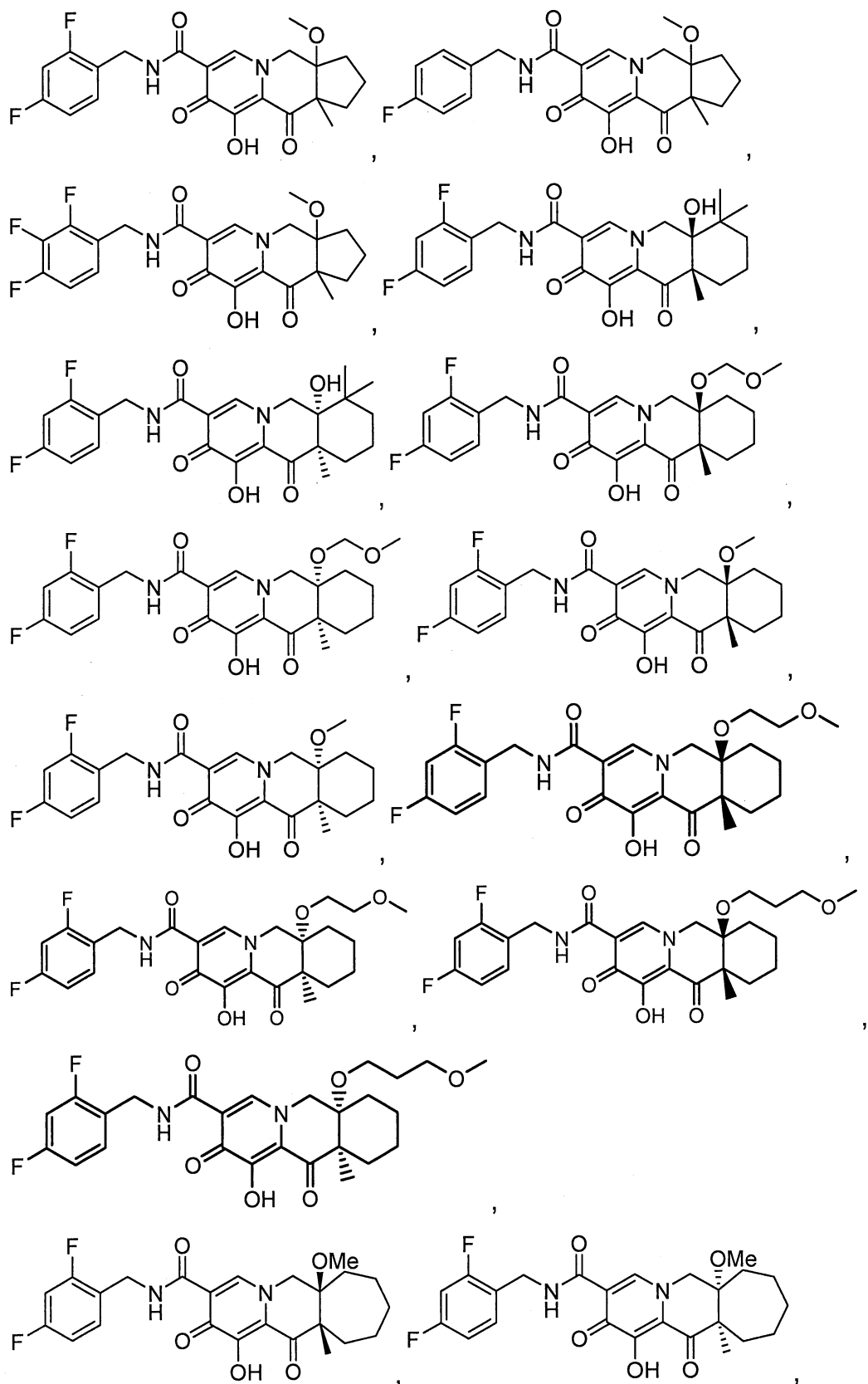


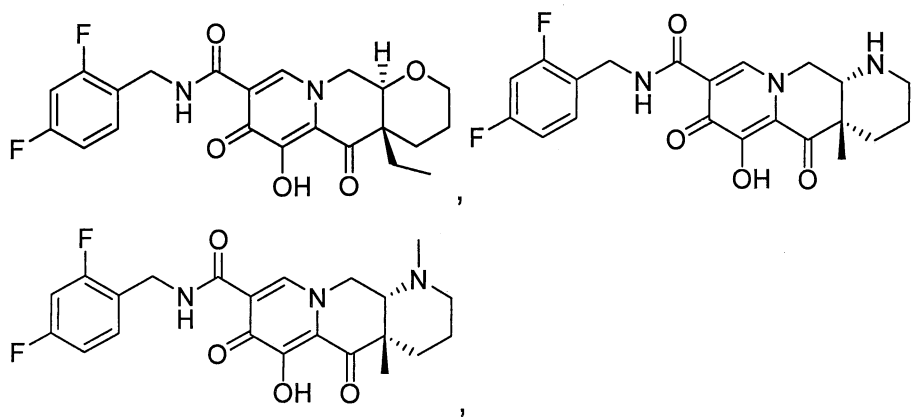






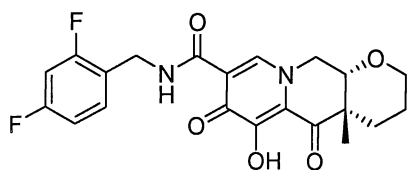






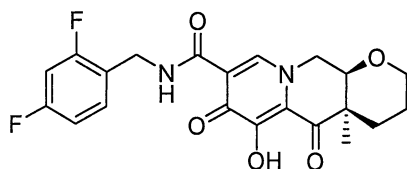
hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất có công thức:



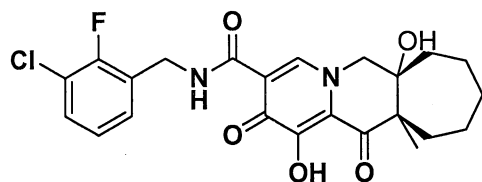
hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất có công thức:



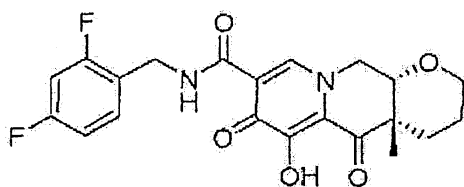
hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất có công thức:

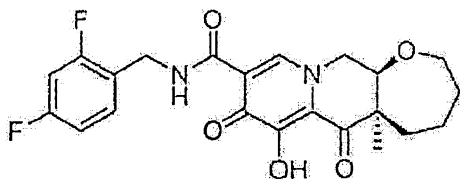


hoặc muối được dụng của nó.

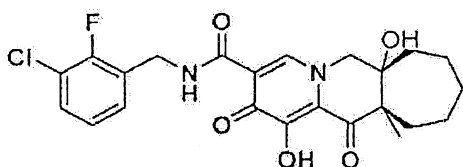
20. Hợp chất có công thức:



21. Hợp chất có công thức:



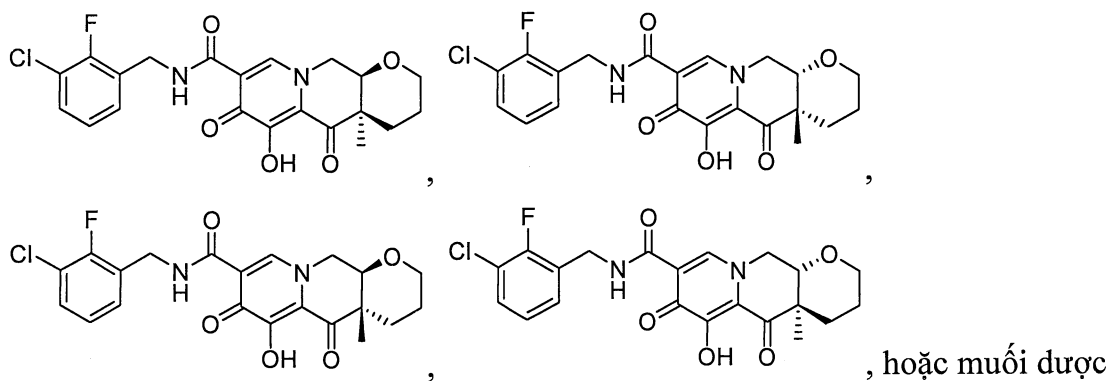
22. Hợp chất có công thức:



23. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

24. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bệnh bổ sung được chọn từ lamivudin, abacavir, ritonavir, darunavir, atazanavir, emtricitabin, tenofovir, rilpivirin và lopinavir.

25. Hợp chất được chọn từ:

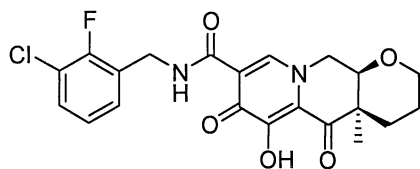


dụng của nó.

26. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo điểm 25, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

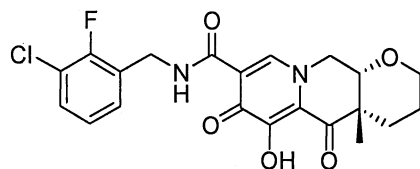
27. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được chọn từ lamivudin, abacavir, ritonavir, darunavir, atazanavir, emtricitabin, tenofovir, rilpivirin và lopinavir.

28. Hợp chất có công thức:



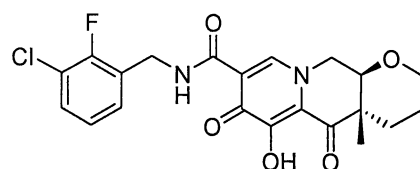
hoặc muối được dụng của nó.

29. Hợp chất có công thức:



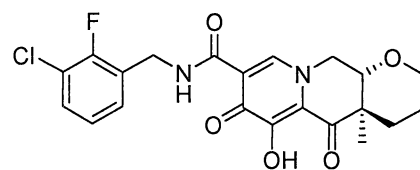
hoặc muối được dụng của nó.

30. Hợp chất có công thức:



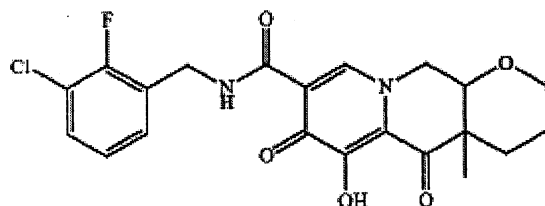
hoặc muối được dụng của nó.

31. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

32. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.