



(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)



1-0031914

(51)⁸ C07J 43/00; A61K 31/58; A61P 1/16; (13) B
A61P 13/02; A61P 3/04; C07J 9/00;
A61P 3/10; A61P 9/10; C07J 31/00;
C07J 33/00; A61K 31/575; A61P 3/06

(21) 1-2018-03648

(22) 25/01/2017

(86) PCT/CN2017/072567 25/01/2017

(87) WO/2017/129125 A1 03/08/2017

(30) 201610061293.3 28/01/2016 CN; 201610331759.7 18/05/2016 CN

(45) 25/05/2022 410

(43) 25/12/2018 369A

(73) CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

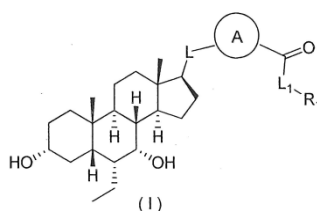
No.369 Yuzhou South Rd., Haizhou District, Lianyungang City, Jiangsu 222062,
China

(72) HE, Haiying (CN); XIAO, Hualing (CN); LI, Peng (CN); DU, Chunyan (CN); LUO,
Zhi (CN); CHEN, Shuhui (US).

(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT STEROIT ĐƯỢC SỬ DỤNG LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ
FARNESOIT X (FXR) VÀ DƯỢC PHẨM CÓ CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó được ứng dụng trong bào chế dược chất để điều trị bệnh liên quan đến FXR. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập tới dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất trên hoặc muối dược dụng của hợp chất này.



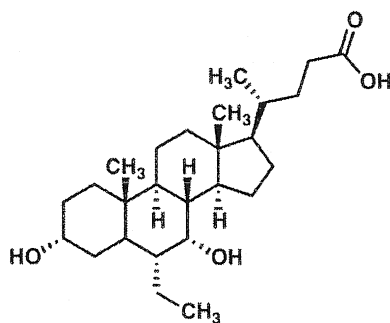
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất này để điều trị bệnh liên quan đến FXR.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể farnesoit X (Farnesoid X Receptor-FXR) là thụ thể nhân “mô côi” ban đầu được xác định từ thư viện cADN ở gan của chuột (BM. Forman, *et al.*, Cell, 81: 687-693(1995)), mà có mối liên hệ chặt chẽ với thụ thể ecdyson ở sâu bọ. FXR là thành viên của họ thụ thể nhân của yếu tố phiên mã hoạt hóa phổi tử bao gồm thụ thể cho hormone steroid, retinoit, và thyroit (DJ. Mangelsdorf, *et al.*, Cell, 83: 841-850(1995)). Phân tích lai Northern và *in situ* thể hiện rằng FXR được biểu hiện rất nhiều ở gan, ruột, thận và tuyến thượng thận (BM. Forman *et al.*, Cell, 81: 687-693(1995) and W. Seol *et al.*, Mol. Endocrinol. 9: 72-85(1995)). FXR liên kết với ADN sau khi được tạo heterodime với thụ thể của axit 9-cis retinoic (RXR). FXR/RXR heterodime tốt hơn là liên kết với các yếu tố bao gồm hai vị trí của nửa thụ thể nhân của liên ứng AG(G/T)TCA, mà được tạo ra dưới dạng lặp lại ngược chiều và được tách ra bởi nucleotit đơn (IR-1 motif) (BM. Forman, *et al.*, Cell, 81: 687-693(1995)). Tuy nhiên, các hợp chất này không kích hoạt FXR ở chuột và người, làm cho tính chất của phổi tử FXR nội sinh không rõ ràng. Vài axit mật xuất hiện trong tự nhiên liên kết với và kích hoạt FXR ở nồng độ sinh lý học (PCT WO 00/37077, công bố ngày 29/06/2000)). Như được thảo luận ở đây, axit mật có vai trò như là phổi tử FXR bao gồm axit chenodeoxycolic (CDCA), axit deoxycolic (DCA), axit lithocolic (LCA), và taurin và liên hợp glyxin của axit mật này.

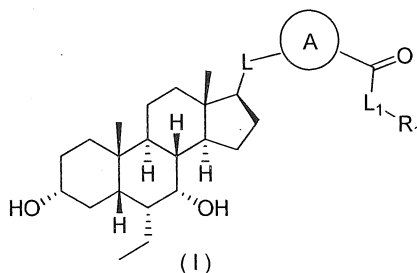
WO-2005082925 bộc lộ việc sử dụng INT747 trong bào chế dược chất để điều trị bệnh liên quan đến FXR.



INT-747

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I),



trong đó,

vòng A được chọn từ aryl có 5 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại, heterocyclyl không thơm có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại hoặc xycloalkyl 5 đến 6 cạnh, và vòng A tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_a , hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo, và nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

L được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{1-8} heteroalkyl hoặc C_{2-8} alkenyl, và L tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_b , hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo;

L_1 được chọn từ O, $N(R_d)$, $N(R_d)S(=O)_2$ hoặc $N(R_d)S(=O)$;

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_c , hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo;

Mỗi R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , NH_2 , $COOH$, $S(=O)_2OH$, C_{1-3} alkylamino, N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy hoặc C_{1-3} alkylthio, và C_{1-3} alkylamino, N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy hoặc C_{1-3} alkylthio tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R' ;

R' được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , NO_2 , CN, $COOH$, Me, Et, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_3O , CH_3S , $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

hoặc muối được dụng của nó.

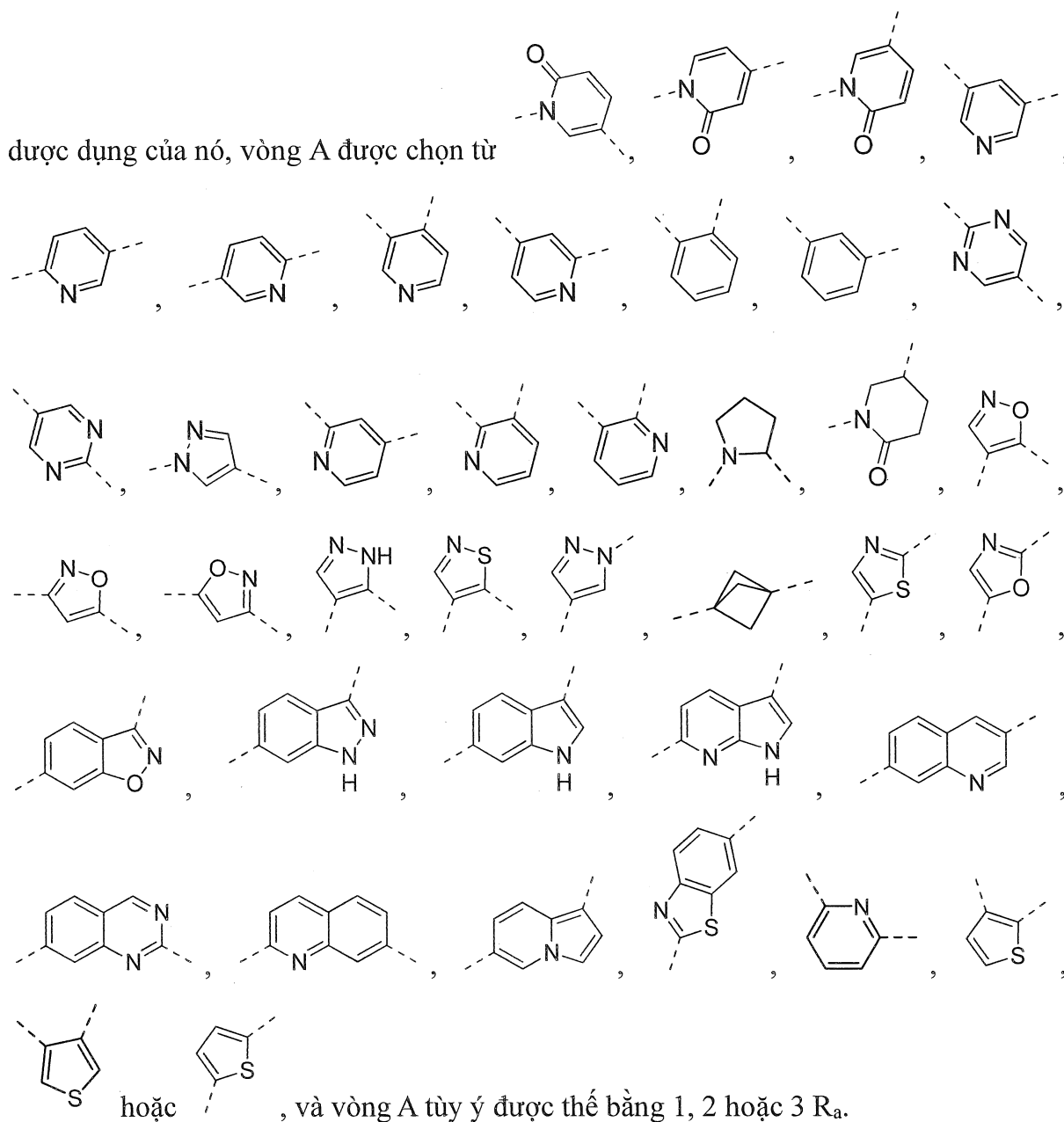
Hơn nữa, mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất trên hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang được dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, mỗi R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, COOH, $S(=O)_2OH$, Me, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Et, OMe, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$.

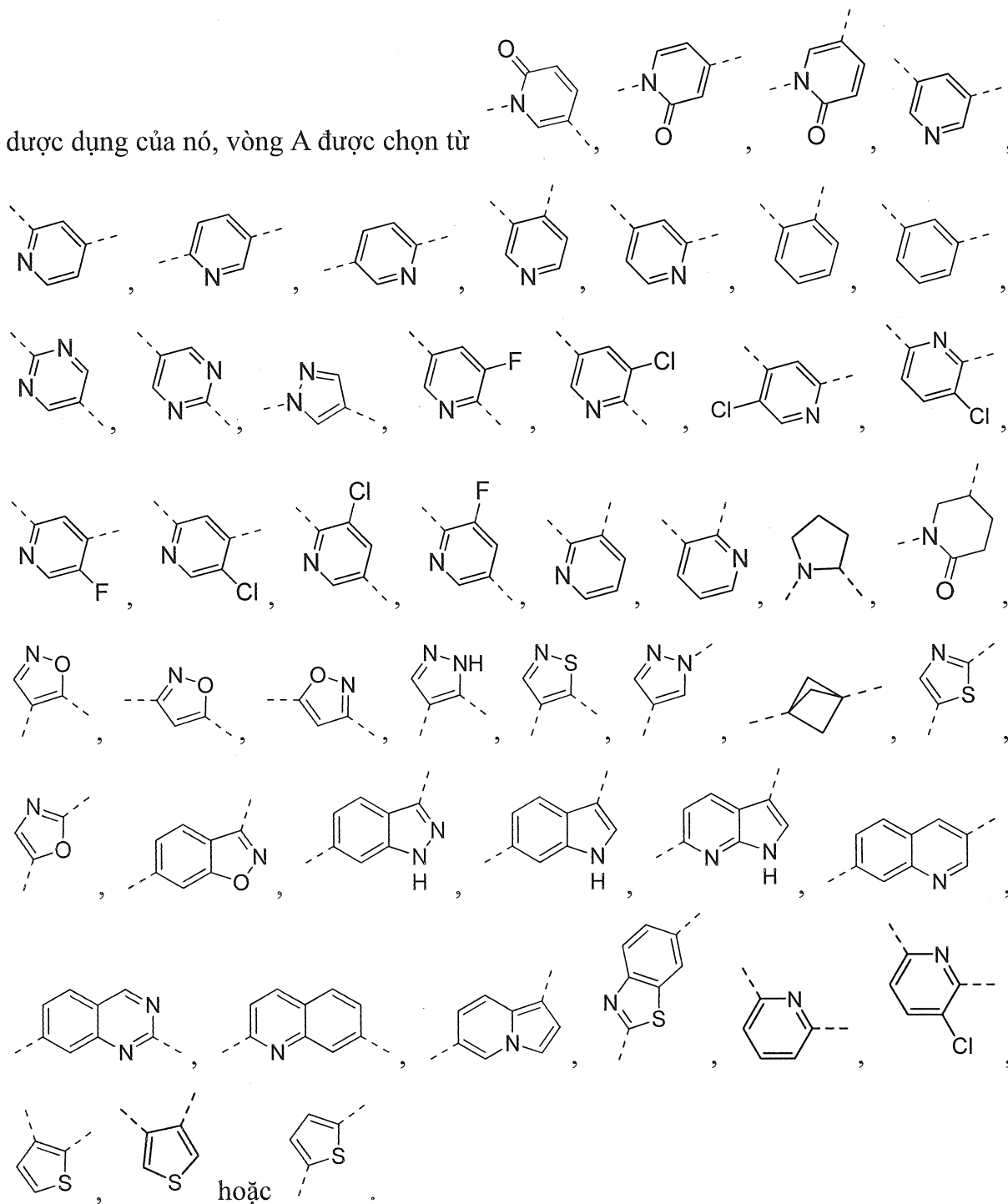
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, vòng A được chọn từ phenyl, pyridyl, pyridin-2(1H)-onyl, pyrimidyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, bixyclo[1.1.1]pentyl, benzoxazolyl, benzo[d]isoxazolyl, indazolyl, indolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazolinyl, 1H-pyrrolo[2,3-B]pyridyl, indoliziny, benzothiazolyl hoặc benzothienyl, và vòng A tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_a .

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối



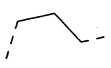
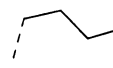
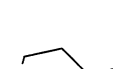
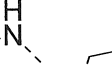
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối

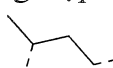
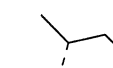
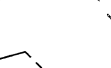
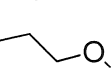
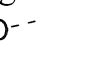
được dựng của nó, vòng A được chọn từ

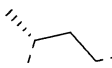
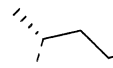
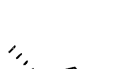


Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, L được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, C₂₋₄ alkenyl hoặc C₁₋₃ alkyl-O-C₁₋₃ alkyl, và L tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_b.

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối

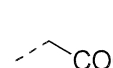
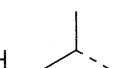
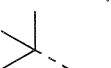
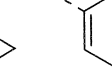
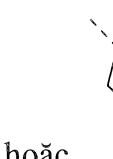
được dùng của nó, L được chọn từ , , , , , ,  hoặc , và L tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_b.

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, L được chọn từ , , , , , ,  hoặc .

Theo vài phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, L được chọn từ , , , , , ,  hoặc .

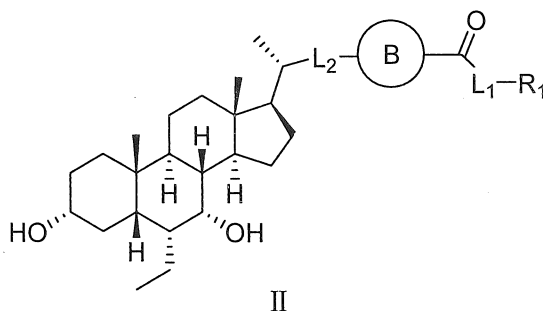
Theo vài phương án của sáng chế, L₁ được chọn từ O, NH, NHS(=O)₂ và NHS(=O).

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, R₁ được chọn từ H, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl hoặc thienyl, và C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl hoặc thienyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_c, và R_c như được xác định ở trên.

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, R₁ được chọn từ H, Me, , , , , , hoặc .

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng

của nó được chọn từ hợp chất có công thức (II) sau:



trong đó,

L_2 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl hoặc C_{2-6} alkenyl;

vòng B được chọn từ vòng benzen hoặc vòng dị thơm có 5-6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại, và nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

vòng B tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_2 , hoặc bằng 1 nhóm oxo, và R_2 được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , NH_2 , $COOH$, $S(=O)_2OH$, C_{1-3} alkylamino, N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy hoặc C_{1-3} alkylthio;

L_1 được chọn từ O, NH, $NHS(=O)_2$ hoặc $NHS(=O)$;

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroxycycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroxycycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R_c , hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo, và R_c được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , NH_2 , $COOH$ hoặc $S(=O)_2OH$;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, L_2 được chọn từ $-(CH_2)_{1-6}-$, $-(CH_2)_{0-4}-X-(CH_2)_{0-4}-$ hoặc $-(CH_2)_{0-4}-Y-(CH_2)_{0-4}-$, và X được chọn từ NH, O hoặc S, và Y được chọn từ $-CH=CH-$, với điều kiện là chiều dài mạch L_2 được chọn từ 1 đến 6, tốt hơn là 2 đến 4.

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, L_2 được chọn từ $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2CH_2CH_2NH-$, $-CH_2CH_2S-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2S-$, tốt hơn là từ $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$ hoặc $-CH_2CH_2NH-$.

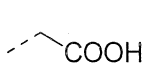
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, vòng B được chọn từ vòng benzen, vòng dị thơm có 5 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc vòng dị thơm có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, và vòng B tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R₂ hoặc bằng 1 nhóm oxo, và R₂ như được xác định ở trên.

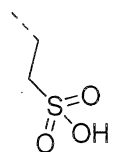
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, vòng B được chọn từ vòng benzen, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, và vòng B tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R₂ hoặc bằng 1 nhóm oxo, và R₂ như được xác định ở trên.

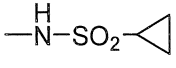
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, vòng B tùy ý được thế bằng 1 R₂, hoặc bằng 1 nhóm oxo, và R₂ được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NH₂, COOH hoặc S(=O)₂OH, tốt hơn là từ F, Cl hoặc Br.

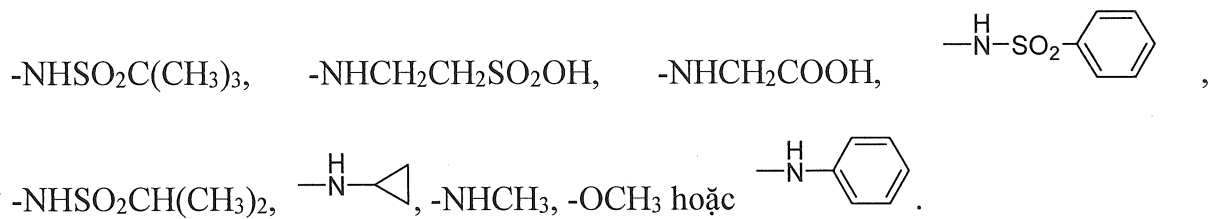
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, vị trí thế R₂ hoặc thế oxo là ở vị trí ortho so với L₂ trên vòng B (vị trí α).

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, R₁ được chọn từ H, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl hoặc thienyl, và C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, hoặc thienyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R_c, và R_c như được xác định ở trên.

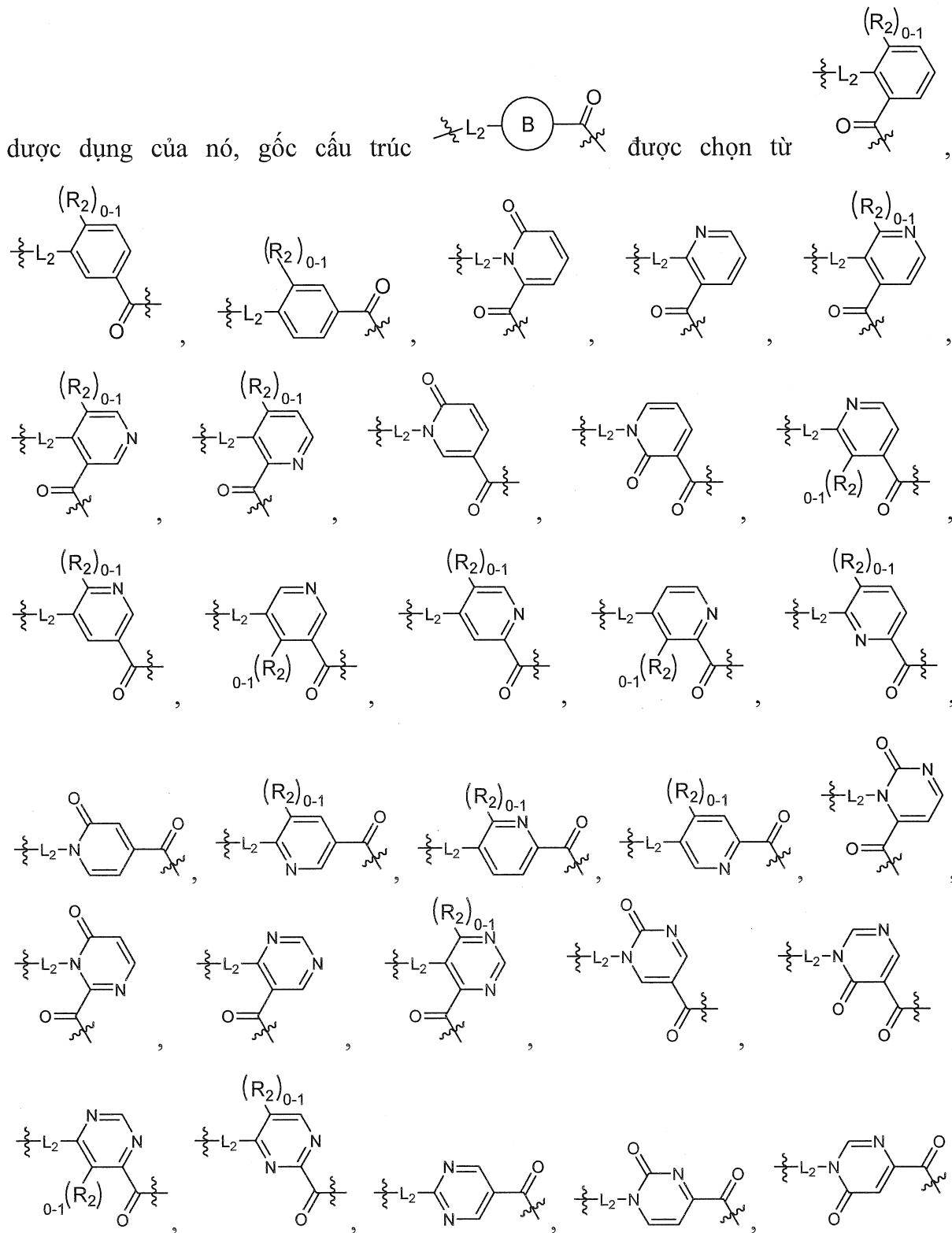
Theo vài phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, R₁ được chọn từ H, Me, , , , ,  hoặc

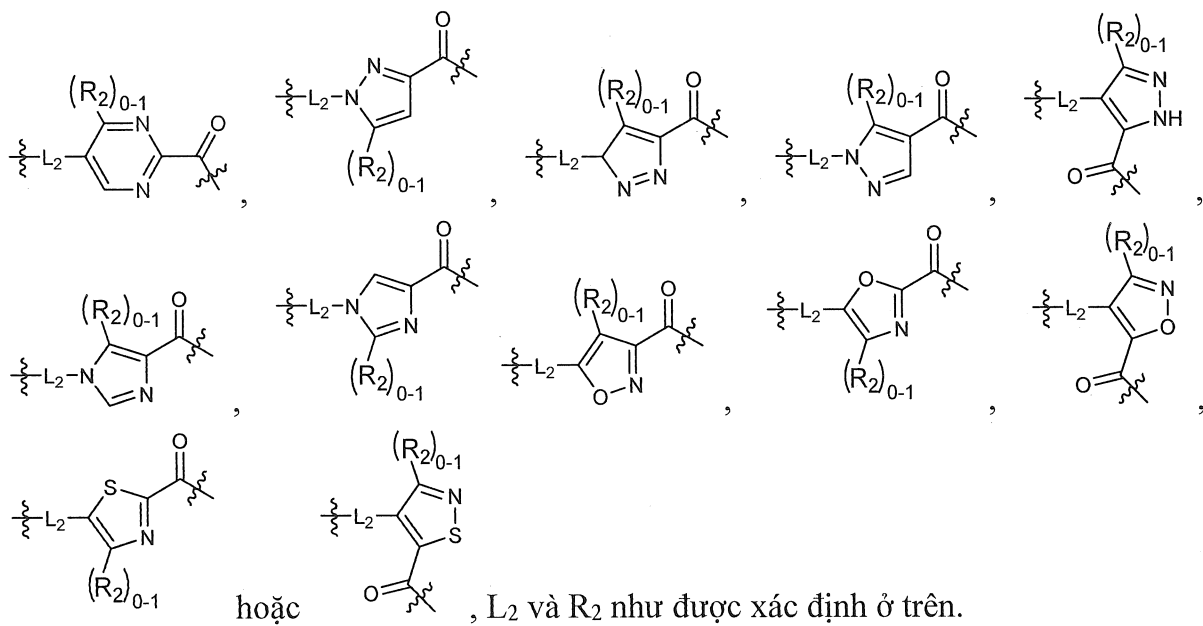


Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó, gốc cấu trúc L₁-R₁ được chọn từ -OH, -NHSO₂CH₃, ,

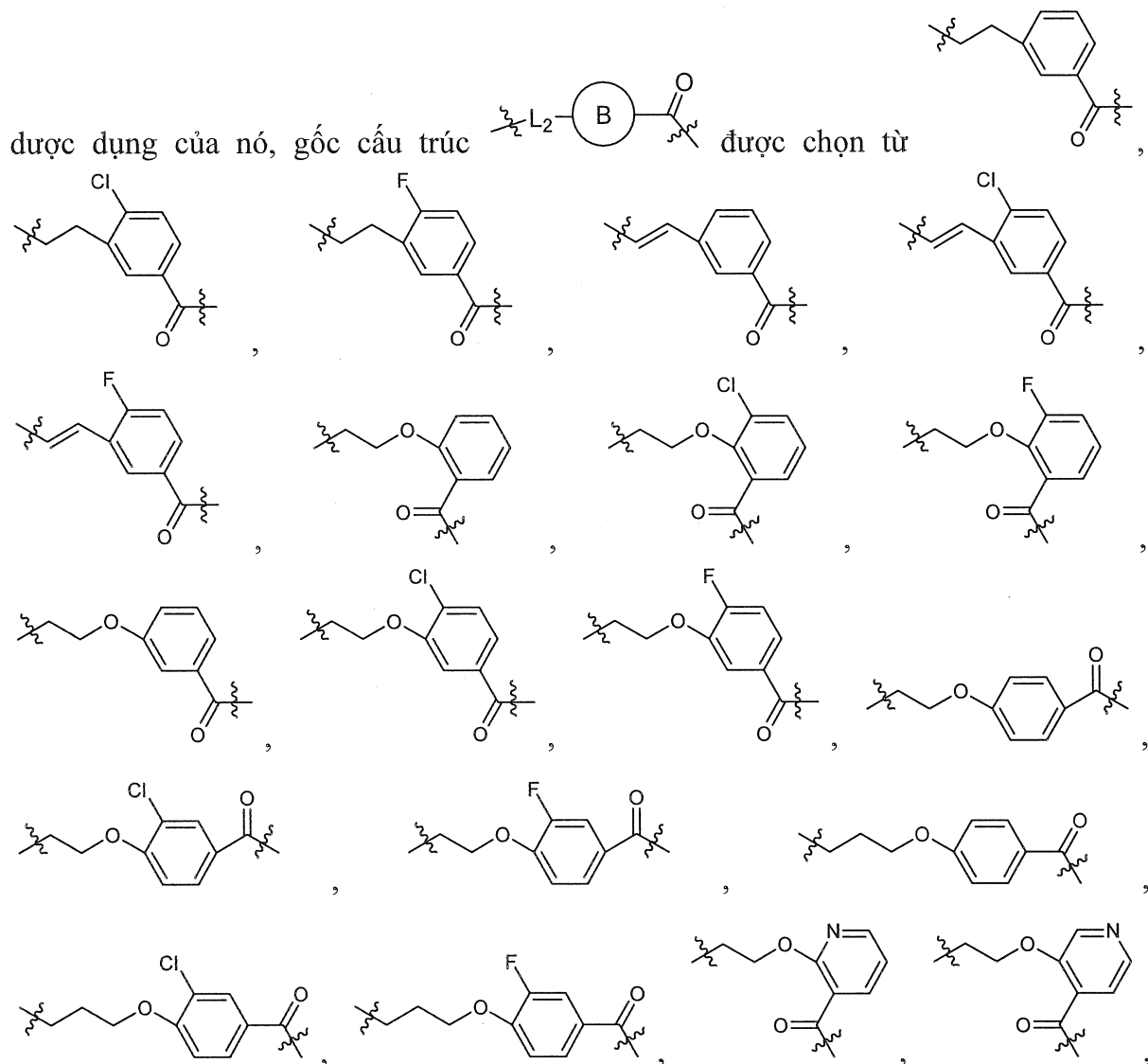


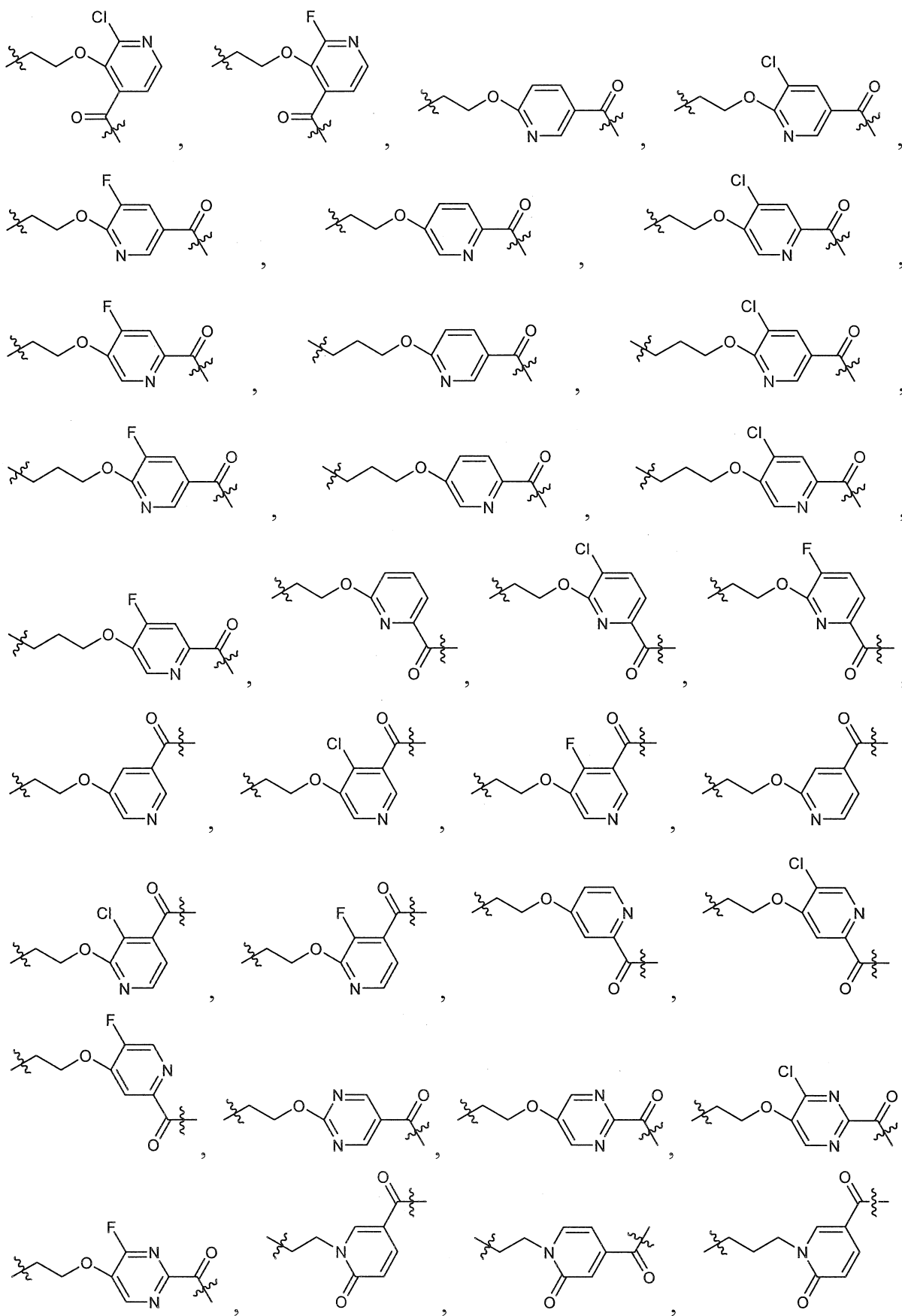
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối

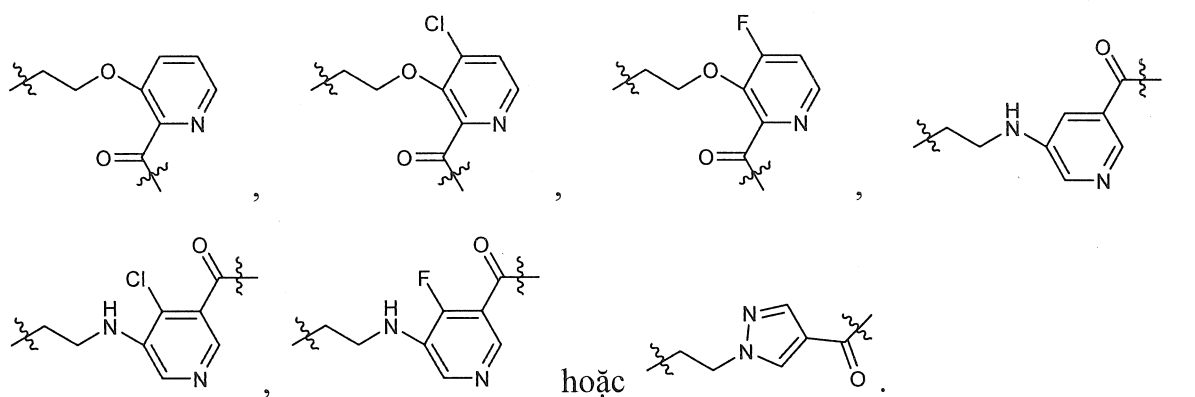




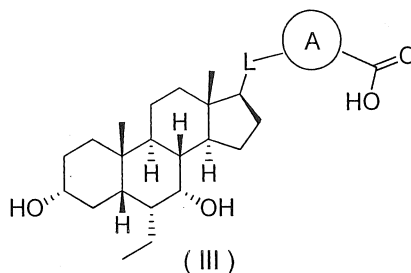
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (II) hoặc muối







Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III):



trong đó,

vòng A là aryl có 5 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc heterocyclyl không thơm có 5 đến 6 cạnh, xycloalkyl 5 đến 6 cạnh, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 của R;

L là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{2-6} alkenyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 của R;

R là F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , NH_2 , hoặc R được chọn từ C_{1-3} alkylamino, N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, C_{1-3} alkylthio, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R';

R' được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, Me, Et, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_3O , CH_3S , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$;

“hetero” thể hiện nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại, được chọn từ $-C(=O)NH-$, N, $-NH-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2NH-$, $-S(=O)NH-$, $-O-$, $-S-$, N, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, và $-NHC(=O)NH-$;

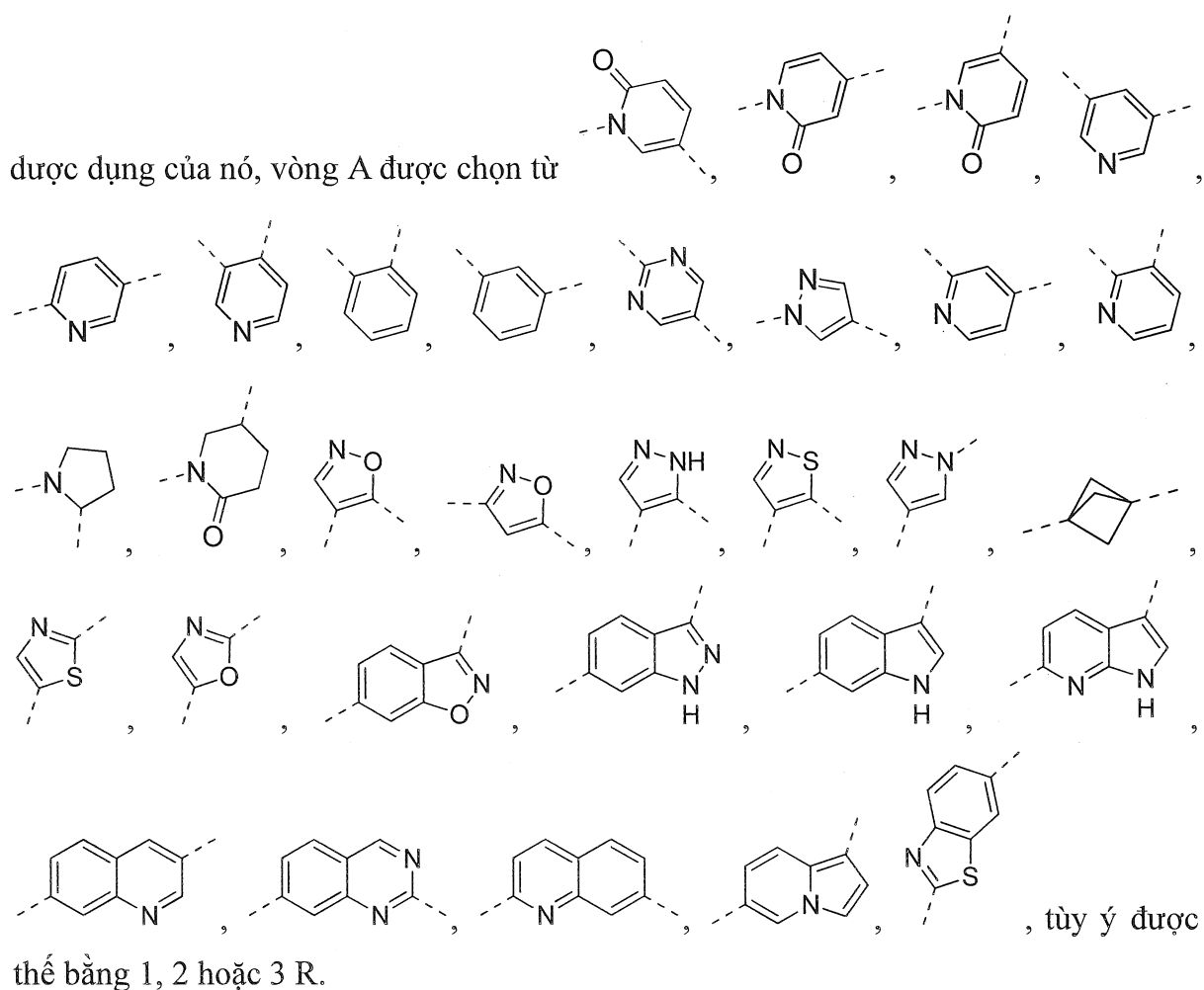
Trong trường hợp bất kỳ nêu trên, số lượng nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ 1, 2 hoặc 3;

Hoặc muối được dụng của nó.

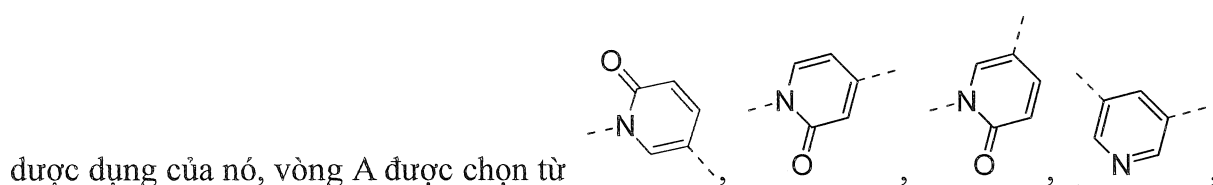
Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, R được chọn từ F, Cl, Br, I, Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, Et, OMe, NH(CH₃), N(CH₃)₂.

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của nó, vòng A hoặc phenyl, pyridyl, pyridin-2(1H)-onyl, pyrimidyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, bixyclo[1.1.1]pentyl, benzoxazolyl, benzo[d]isoxazolyl, indazolyl, indolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazoliny, 1H-pyrrolo[2,3-B]pyridyl, indoliziny, benzothiazolyl and benzothiényl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (III) hoặc muối



Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (III) hoặc muối



Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (III) hoặc muối

Theo vài phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dựng của nó, L được chọn từ









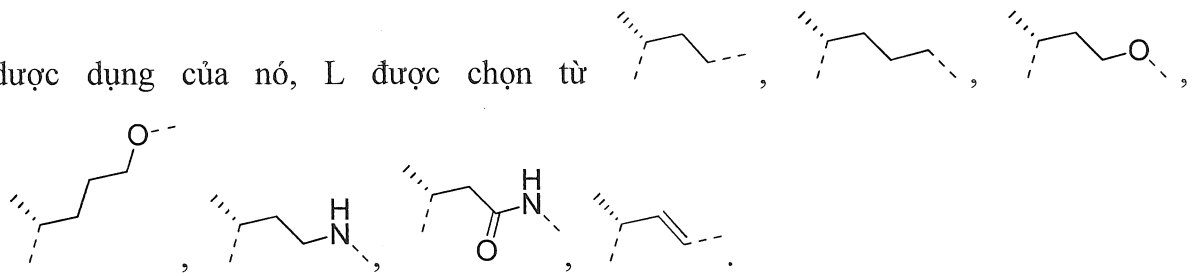




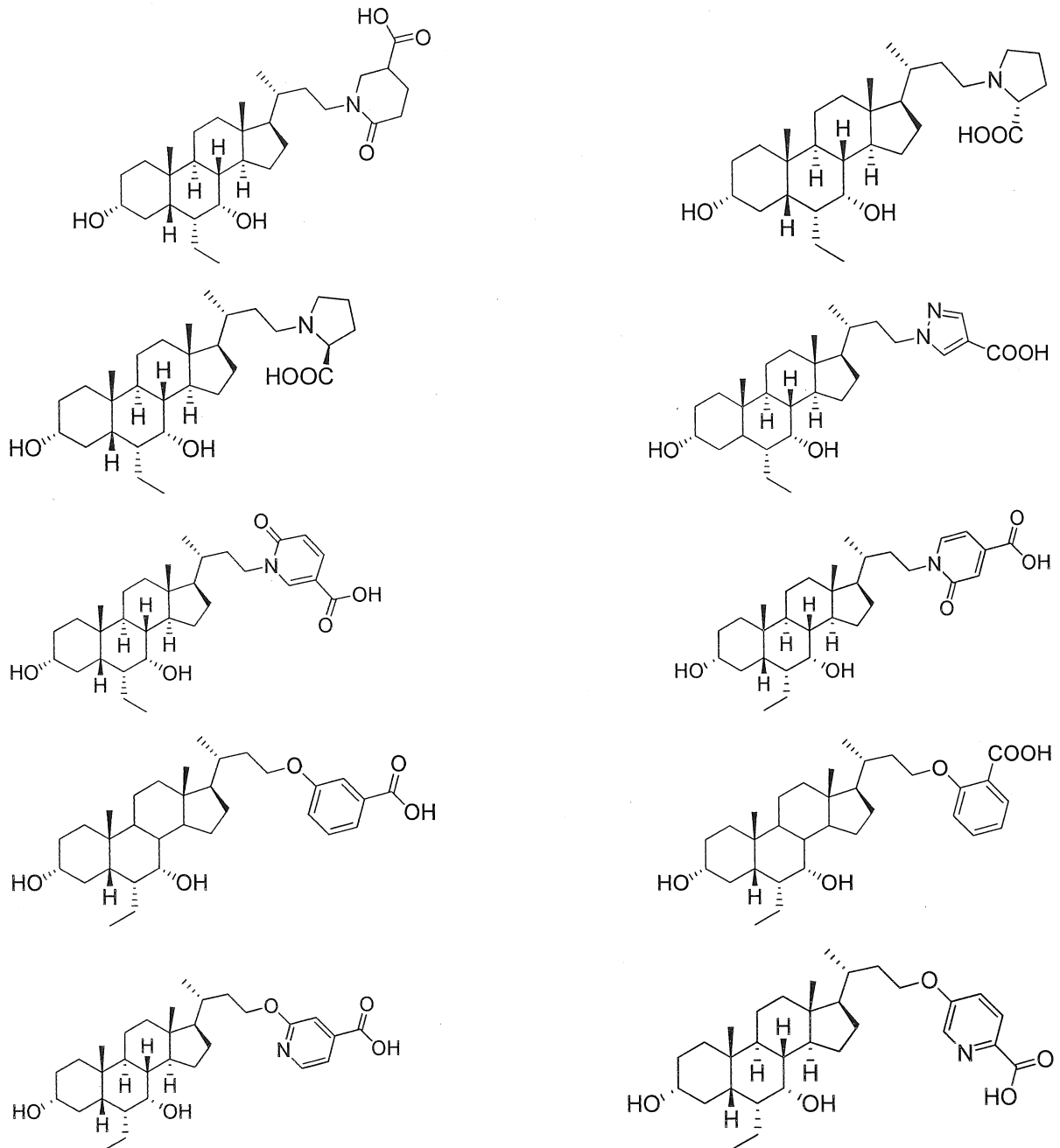


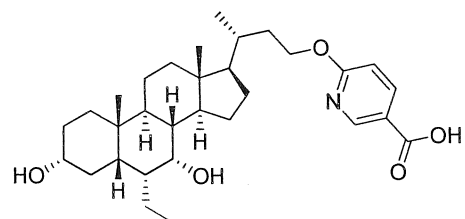
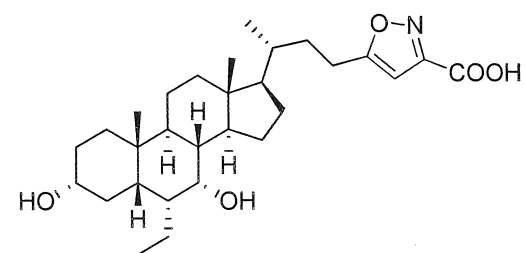
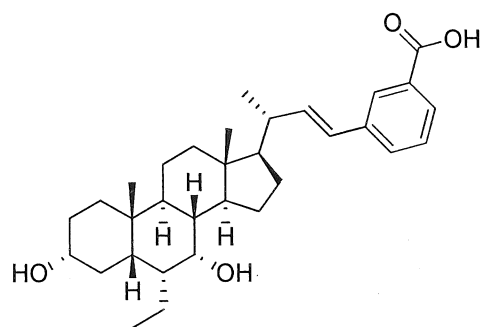
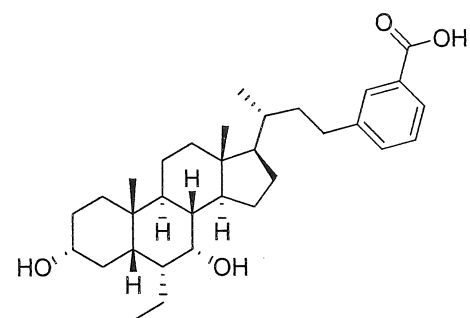
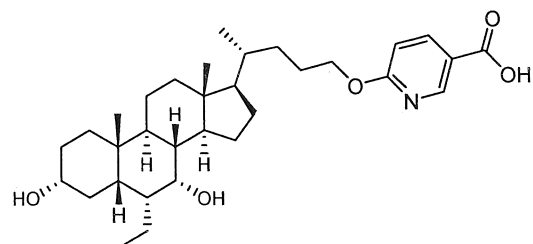
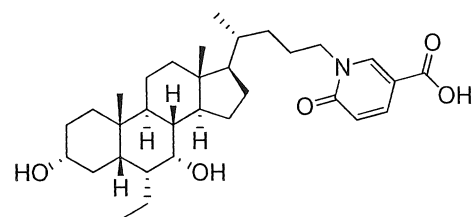
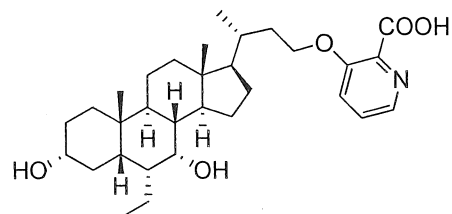
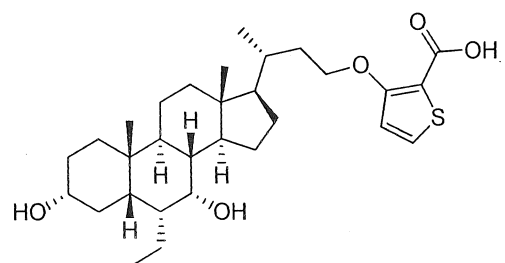
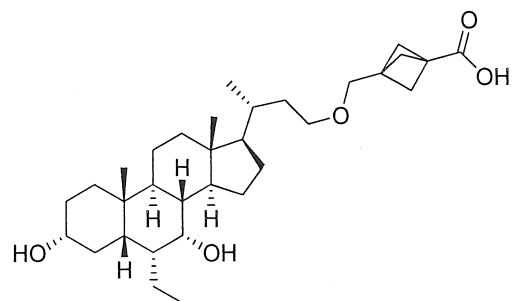
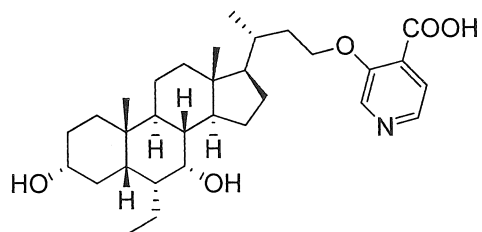
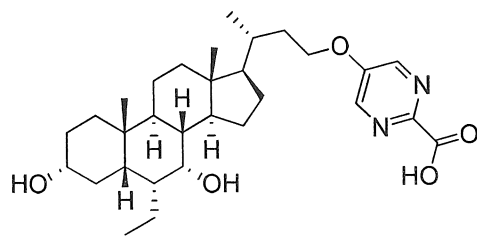
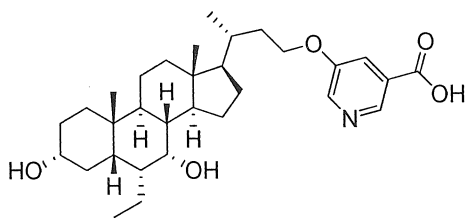
-14-

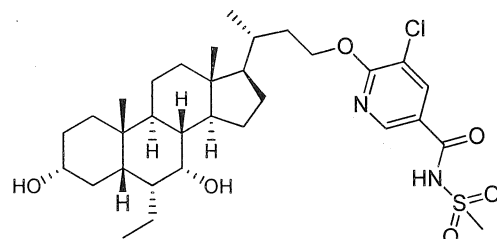
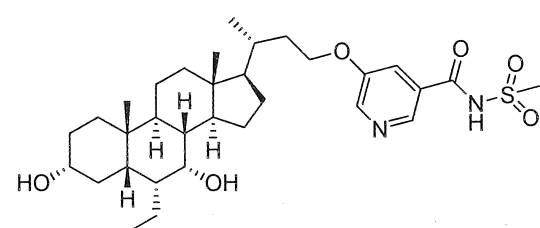
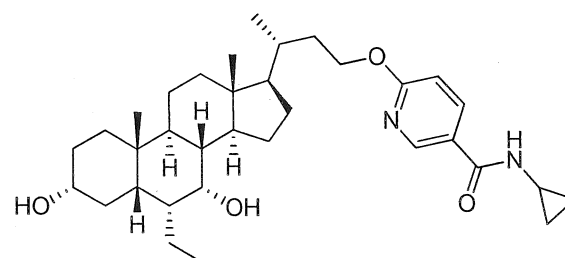
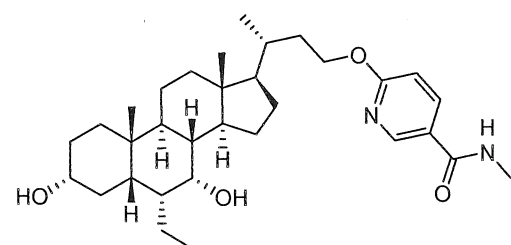
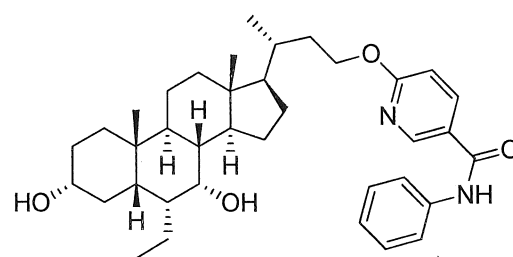
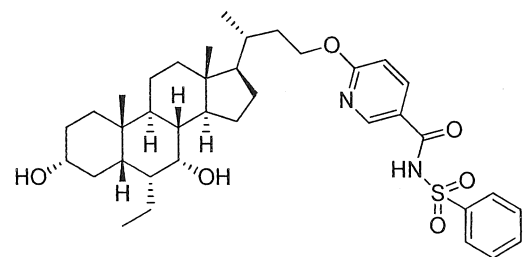
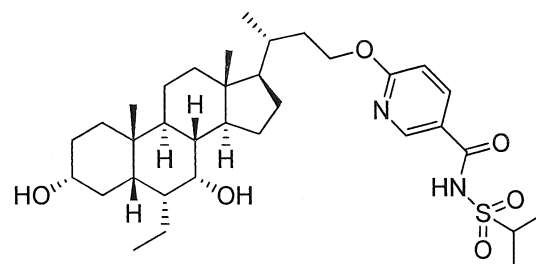
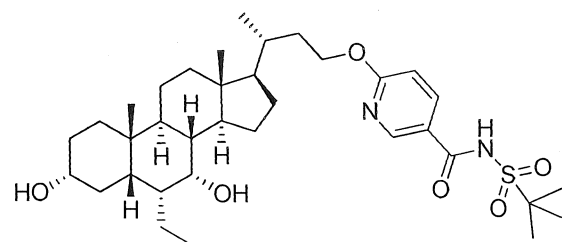
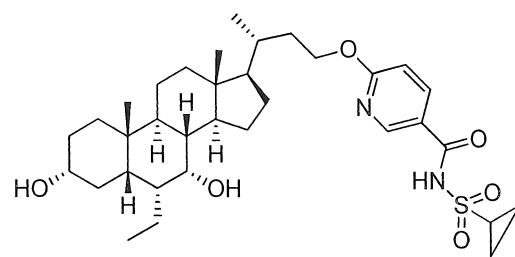
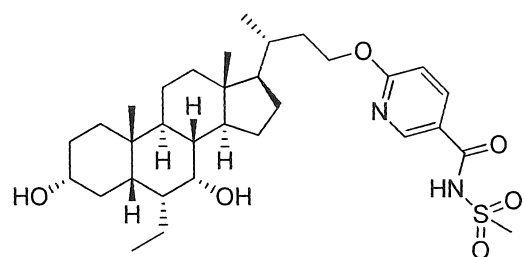
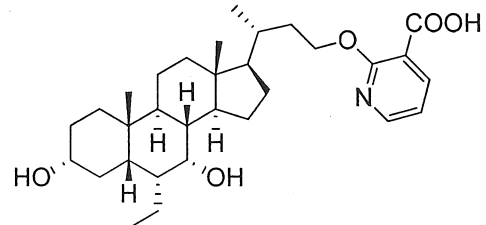
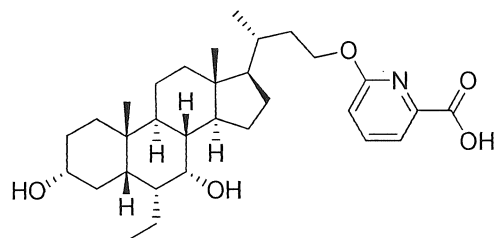
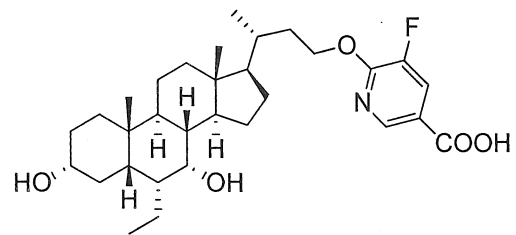
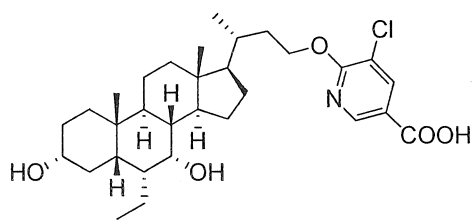
được dùng của nó, L được chọn từ

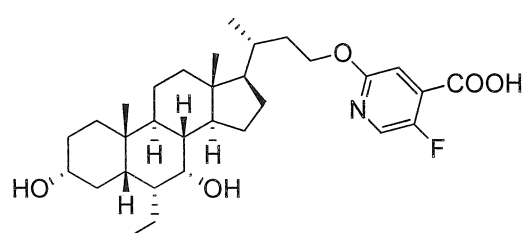


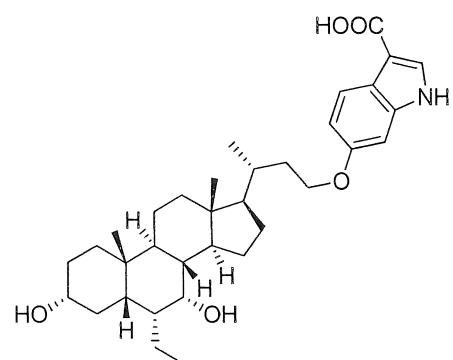
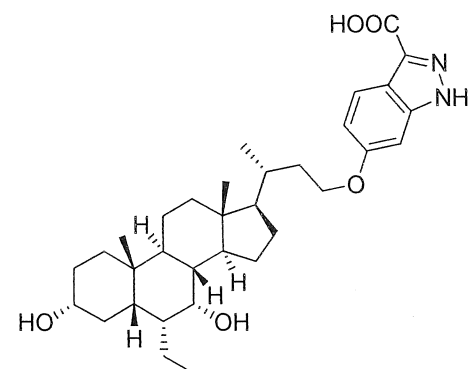
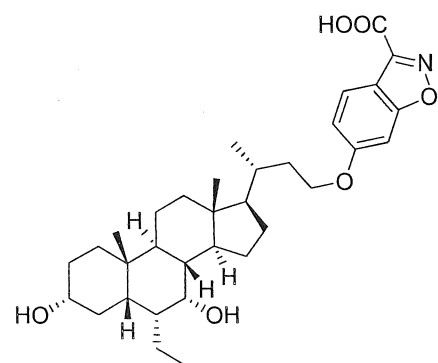
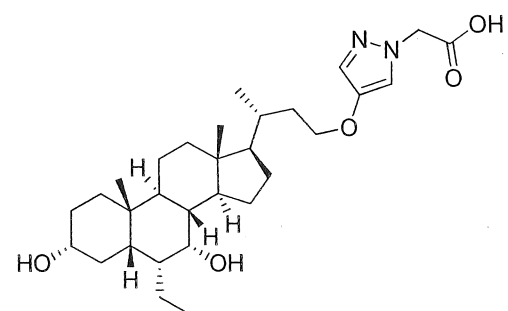
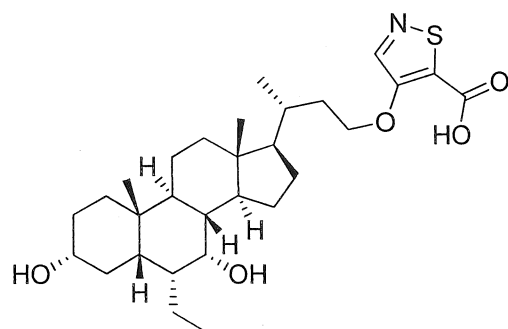
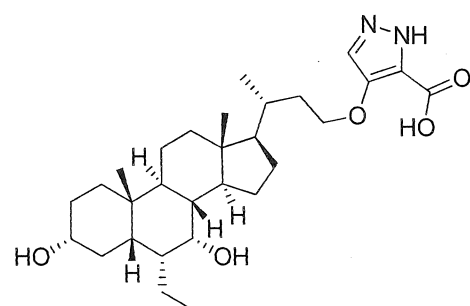
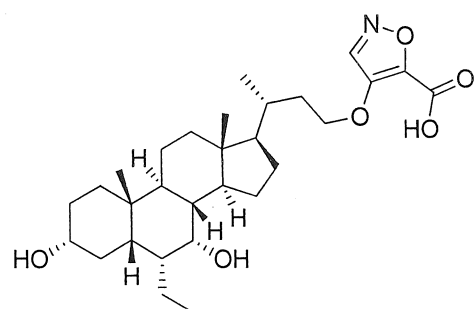
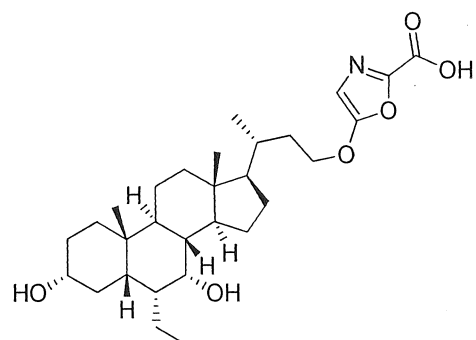
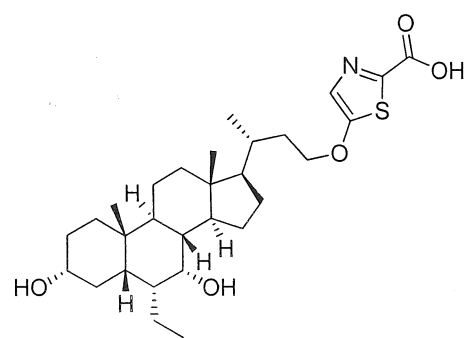
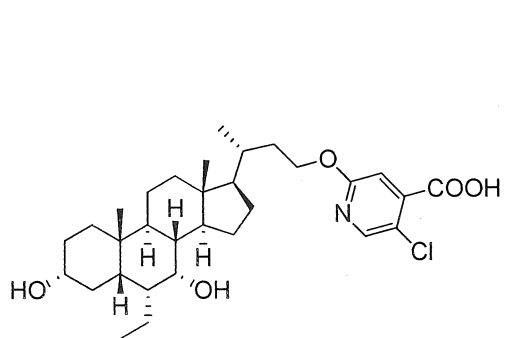
Hợp chất của sáng chế được chọn từ:

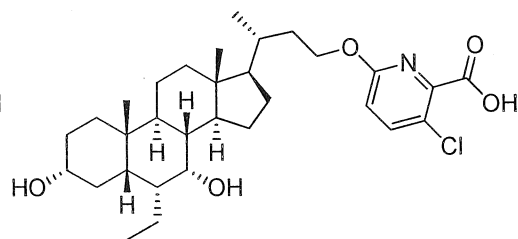
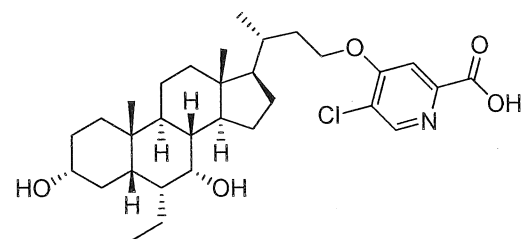
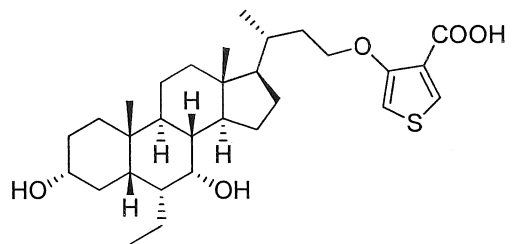
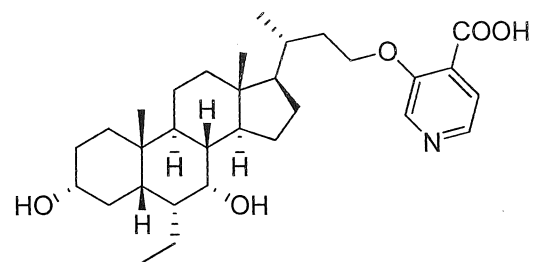
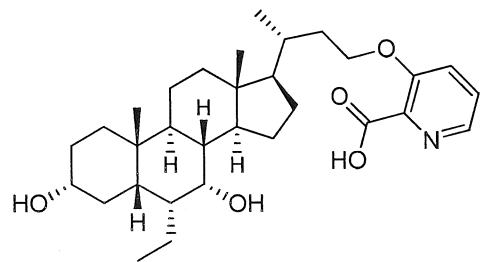
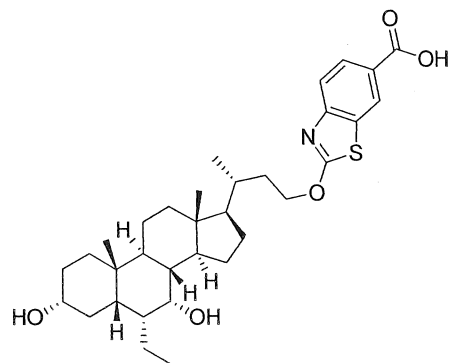
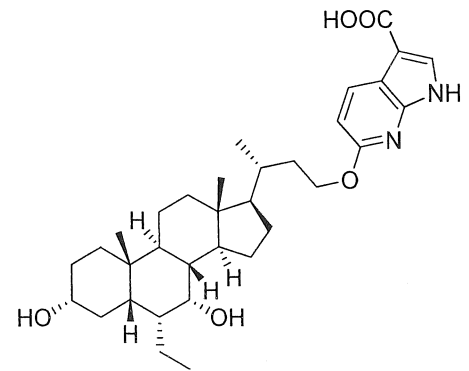
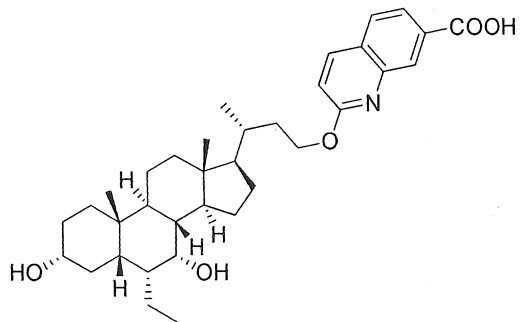
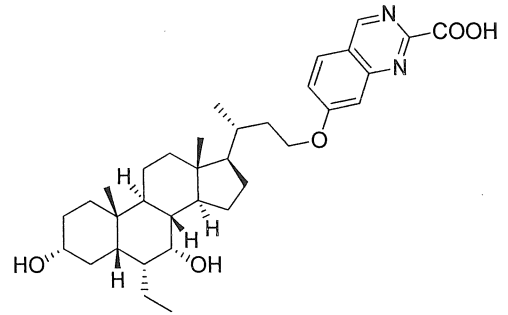
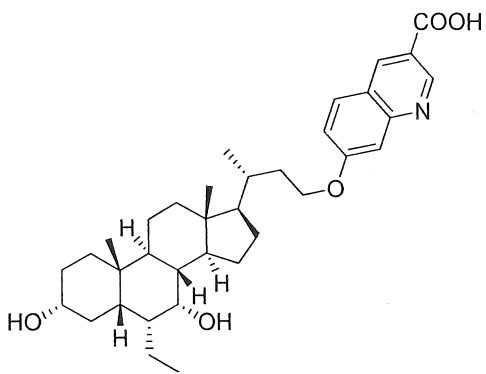












Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị hợp chất nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề cập tới việc sử dụng hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm nêu trên trong bào chế dược chất để điều trị bệnh liên quan đến thụ

thể Farnesoid X, bệnh gan ứ mật, bệnh dị ứng, bệnh tăng cholesterol, bệnh triglyxerit cao và bệnh tim mạch.

Sáng chế còn đề cập tới việc sử dụng hợp chất trên, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm trên trong bào chế được chất để điều trị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), xơ gan không do rượu (NASH), xơ gan mật (PBC), gan tụy, bệnh gan mãn tính, nhiễm viêm gan C, bệnh gan do rượu, xơ gan, viêm đường mật nguyên phát (PSC), sỏi mật, triệu chứng đường tiết niệu và tăng sản tuyến tiền liệt (BPH), niệu quản, béo phì, bệnh đái tháo đường tuýp 2, bệnh xơ vữa động mạch, hội chứng xơ vữa động mạch, tổn thương chức năng gan do tăng cholesterol máu và tăng lipit máu.

Hợp chất của sáng chế là chất chủ vận FXR. Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp phòng trừ và điều trị bệnh rối loạn lipit máu hoặc bệnh liên quan đến bệnh rối loạn lipit máu, bao gồm sử dụng lượng có hiệu quả điều trị A của hợp chất theo sáng chế cho bệnh nhân cần nó.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để giảm lượng cholesterol tổng số, giảm lượng cholesterol LDL, giảm lượng cholesterol VLDL, tăng lượng cholesterol HDL, và/hoặc giảm lượng triglyxerit. Giảm lượng triglyxerit theo sáng chế có nghĩa là lượng triglyxerit ở đối tượng cần nó được giảm dưới mức triglyxerit lúc đầu ở đối tượng được phòng trừ hoặc điều trị trước khi dùng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất của sáng chế có thể làm giảm sự sản xuất triglyxerit ở gan hoặc sự tiết triglyxerit bằng cách giảm sự hấp thụ chất béo. Hợp chất của sáng chế còn có thể làm giảm triglyxerit ở huyết tương và triglyxerit ở gan.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ hoặc điều trị bệnh tim mạch liên quan đến tăng triglyxerit máu và/hoặc tăng cholesterol máu ở đối tượng (ví dụ, động vật có vú, cụ thể là người), như, nhưng không giới hạn ở, bệnh xơ vữa động mạch, hội chứng xơ vữa động mạch, tăng cholesterol máu, tăng lipit máu, huyết khối, bệnh mạch vành, đột quỵ hoặc bệnh tăng huyết áp.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ hoặc điều trị bệnh hệ gan/mật ở đối tượng (ví dụ, động vật có vú, cụ thể là người), như nhưng không giới hạn ở, bệnh gan ứ mật, bệnh tăng cholesterol, bệnh triglyxerit cao hoặc bệnh dị ứng, như, nhưng không giới hạn ở, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), xơ gan mật nguyên phát (PBC), viêm đường mật nguyên phát (PSC), sỏi mật, xơ gan không do rượu, hẹp đường mật, gan tụy, bệnh gan mãn tính, nhiễm viêm gan (loại B hoặc C), bệnh gan hoặc bệnh xơ gan do rượu.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ hoặc điều trị bệnh béo

phì ở đối tượng (ví dụ, động vật có vú, cụ thể là người).

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, hoặc kháng insulin, bệnh liên quan đến tính không dung nạp glucoza ở đối tượng (ví dụ, động vật có vú, cụ thể là người).

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ hoặc điều trị hội chứng đường tiết niệu dưới (vùng xung quanh) và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (benign prostatic hyperplasia -BPH) hoặc sỏi niệu quản ở đối tượng (ví dụ, động vật có vú, cụ thể là người).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập tới việc sử dụng hợp chất có công thức I, II hoặc III, muối được dụng của nó hoặc được phẩm trên trong điều chế được chất để phòng trừ hoặc điều trị bệnh có lợi từ chất chủ vận FXR, và bệnh hưởng lợi từ chất chủ vận FXR bao gồm bệnh tim mạch, bệnh về hệ thống gan/mật, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, hội chứng đường tiết niệu dưới (vùng xung quanh) và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH) hoặc sỏi niệu quản.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập tới phương pháp để phòng trừ hoặc điều trị bệnh hưởng lợi từ chất chủ vận FXR, bao gồm sử dụng lượng có hiệu quả điều trị A của hợp chất có công thức I, II hoặc III, muối được dụng của nó, hoặc được phẩm trên cho bệnh nhân, và bệnh hưởng lợi từ chất chủ vận FXR bao gồm bệnh tim mạch, bệnh hệ gan/mật, béo phì, đái tháo đường, hội chứng đường tiết niệu dưới (vùng xung quanh) và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH) hoặc sỏi niệu quản.

Các bệnh tim mạch bao gồm các bệnh tim mạch liên quan đến tăng triglyxerit máu và/hoặc tăng cholesterol máu. Các bệnh tim mạch tiếp tục bao gồm xơ vữa động mạch, triệu chứng xơ vữa động mạch, tăng cholesterol máu, tăng lipid máu, huyết khối, bệnh động mạch vành, đột quỵ hoặc tăng huyết áp. Các bệnh về gan/đường mật bao gồm bệnh gan ứ mật, bệnh tăng cholesterol, bệnh tăng triglyxerit hoặc bệnh xơ hóa. Các bệnh về gan/đường mật tiếp tục bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), xơ gan mật nguyên phát (PBC), viêm đường mật nguyên phát (PSC), sỏi mật, xơ gan không do rượu, hẹp đường mật, gan gan ứ mật, bệnh gan mãn tính, viêm gan (loại B) hoặc C), bệnh gan do rượu hoặc xơ hóa gan.

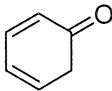
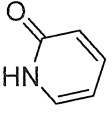
Định nghĩa và hướng dẫn

Trừ khi trường hợp khác được chỉ ra, các thuật ngữ sau và cụm từ được sử dụng ở đây được dự định có các nghĩa sau. Thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể không nên được xem là mập mờ hoặc không rõ ràng khi không có định nghĩa cụ thể mà nên được hiểu

theo nghĩa thông thường của nó. Khi tên thương mại xuất hiện ở đây, nó đề hàng hóa tương ứng hoặc thành phần hoạt tính của nó.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên một nguyên tử cụ thể được thế bằng phân tử thế, miễn là hóa trị của nguyên tử cụ thể bình thường, và hợp chất được thế có tính ổn định.

Thuật ngữ “oxo” có nghĩa là hai nguyên tử hydro trên một nguyên tử cụ thể được thế bằng =O. Khi vòng thơm được thế oxo, vòng được thế oxo có thể vẫn còn thơm hoặc mất mùi thơm. Có thể hiểu rằng nhóm được thế oxo có tính ổn định. Ví dụ, khi

vòng benzen được thế oxo, nó có thể được chọn từ  ; khi pyridin được thế oxo, nó có thể được chọn từ .

Thuật ngữ “tùy ý” có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể xảy ra hay không, và phần mô tả bao gồm sự kiện hoặc tình huống có xảy ra và không. Ví dụ, etyl “tùy ý” được thế bằng halogen, có nghĩa là etyl có thể không được thế (CH_2CH_3), được thế một gốc (ví dụ, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), được thế nhiều gốc (ví dụ, CHFCH_2F , CH_2CHF_2 , v.v.) hoặc được thế hoàn toàn (CF_2CF_3). Ngoài ra, ví dụ, “tùy ý, vòng B được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_2 , hoặc bằng 1 nhóm oxo” có nghĩa là vòng B được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_2 hoặc bằng 1 nhóm oxo, hoặc vòng B không được thế bằng R_2 nhóm oxo. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu rằng, đối với nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều nhóm thế, bất kỳ sự thế hoặc mẫu thế mà không thể tồn tại dạng không gian và/hoặc không thể tổng hợp được sẽ không được đưa vào.

C_{m-n} ở đây có nghĩa là gốc có số nguyên của nguyên tử cacbon trong phạm vi được chỉ định. Ví dụ, “ C_{1-6} ” có nghĩa là nhóm có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon.

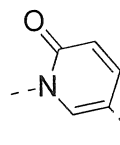
Phạm vi số ở đây có nghĩa là mỗi số nguyên trong phạm vi được chỉ định. Ví dụ, “ C_{1-3} alkyl” có nghĩa là nhóm có thể được chọn từ C_1 , C_2 và C_3 alkyl; “ C_{3-10} xycloalkyl” có nghĩa là nhóm có thể được chọn từ C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 và C_{10} xycloalkyl; “xycloalkyl 5 đến 6 cạnh” có nghĩa là nhóm có thể được chọn từ heteroxycloalkyl 5 và 6 cạnh.

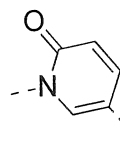
Khi biến thể bất kỳ (ví dụ, R) xuất hiện hơn một lần trong thành phần hoặc cấu trúc của hợp chất, việc xác định nó trong từng trường hợp là độc lập. Do đó, ví dụ, nếu nhóm được thế bằng 0-2 R, nhóm này có thể tùy ý được thế bằng ở ít nhất hai R, và R trong mỗi trường hợp có các tùy chọn độc lập. Ngoài ra, thành phần của các phân tử

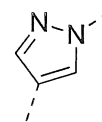
thể và/hoặc biến thể của nó được cho phép chỉ khi thành phần tạo ra hợp chất ổn định.

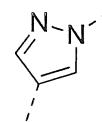
Khi một phần của nhóm có thể được thể hoặc được thể oxo ở đó, phép thể hoặc thể oxo độc lập với nhau, bao gồm trường hợp mà nhóm hoặc là được thể hoặc chỉ được thể oxo, hoặc được thể và được thể oxo đồng thời. Ví dụ, khi vòng A tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 R_a , hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo, nó bao gồm: 1) không có phần tử thể và nhóm oxo trên vòng A, 2) vòng A chỉ được thể bằng 1, 2 hoặc 3 R_a , 3) vòng A chỉ được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo, 4) vòng A được thể bằng R_a và nhóm oxo đồng thời.

Theo vài phương án được ưu tiên của sáng chế, một phần cấu trúc gốc có thể được liên kết với cấu trúc khác ở đầu bên trái và có thể liên kết với cấu trúc khác ở đầu bên phải tại cùng thời điểm. Khi đường nét đứt hoặc đường nét liền thể hiện mối liên kết, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu rằng bằng cách đọc sáng chế mà đường nét đứt hoặc đường nét liền chỉ ra trực tiếp trạng thái của cấu trúc



gốc với cấu trúc khác. Ví dụ, nếu vòng A được chọn từ , đường nét đứt bên chỉ ra rằng nguyên tử N được liên kết với nhóm L của hợp chất có công thức (I), và đường nét đứt bên phải chỉ ra rằng nguyên tử C được liên kết với gốc cacbonyl của



hợp chất có công thức (I); ngoài ra, ví dụ, nếu vòng A được chọn từ , đường nét đứt bên trái chỉ ra rằng nguyên tử C liên kết với nhóm L của hợp chất có công thức (I), và đường nét đứt bên phải chỉ ra rằng nguyên tử N liên kết với gốc cacbonyl của hợp chất có công thức (I). Đường nét đứt hoặc nét liền bên trái thực chất để chỉ sự nhô ra về phía trên bên trái, bên trái hoặc phía dưới bên trái từ cấu trúc gốc; và đường nét đứt hoặc nét liền bên phải thực chất để chỉ sự nhô ra về phía trên bên phải, bên phải hoặc phía dưới bên phải của cấu trúc gốc.

Theo vài phương án được ưu tiên của sáng chế, chiều dài mạch nhánh để chỉ số lượng nguyên tử được sử dụng tạo ra mạch nhánh hở, và các nguyên tử bao gồm nguyên tử C, nguyên tử N, nguyên tử O hoặc nguyên tử S có hóa trị khác nhau. Ví dụ, khi L_2 được chọn từ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, chiều dài mạch nhánh là 3; khi L_2 được chọn từ $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, chiều dài mạch nhánh là 5; khi L_2 được chọn từ $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$, chiều dài mạch nhánh là 6.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “hydroxy” để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “xyano” để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ “thiol” để chỉ nhóm -SH.

Thuật ngữ “amino” để chỉ nhóm -NH₂.

Thuật ngữ “nitro” để chỉ nhóm -NO₂.

Thuật ngữ “alkoxy” để chỉ -O-alkyl.

Thuật ngữ “alkylamino” để chỉ -NH-alkyl.

Thuật ngữ “dialkylamino” để chỉ -N(alkyl)₂.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl” để chỉ -SO₂-alkyl.

Thuật ngữ “alkylthio” để chỉ -S-alkyl.

Thuật ngữ “alkyl” để chỉ hydrocarbyl có công thức chung là C_nH_{2n+1}. Alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” để chỉ alkyl chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3 -metylbutyl, neopentyl, hexyl, 2-metylpentyl, v.v.). Tương tự, gốc alkyl (ví dụ, alkyl) của alkoxy, alkylamino, dialkylamino, alkylsulfonyl và alkylthio có định nghĩa giống như trên.

Thuật ngữ “heteroalkyl” để chỉ cấu trúc alkyl chứa nguyên tử khác loại. Trừ khi trường hợp khác được chỉ ra, heteroalkyl thường là alkyl chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại (tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại) độc lập được chọn từ lưu huỳnh, oxy và/hoặc nitơ.

Thuật ngữ “alkenyl” để chỉ hydrocarbyl béo không no mạch thẳng hoặc phân nhánh có ít nhất một liên kết đôi chứa nguyên tử cacbon và hydro. Ví dụ không hạn chế về alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, isobutenyl, 1,3-butadienyl, v.v. Thuật ngữ “linear alkenyl” để chỉ alkenyl mạch thẳng.

Thuật ngữ “aryl” để chỉ nhóm vòng đơn chứa toàn bộ cacbon có hệ electron liên hợp hoặc nhóm vòng thơm polycyclic dung hợp. Ví dụ, aryl có thể có 6 đến 20, 6 đến 14, hoặc 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn về aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphthyl, anthryl và 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen, v.v.

Thuật ngữ “heteroaryl” để chỉ hệ vòng polycyclic dung hợp hoặc vòng đơn chứa ít nhất một nguyên tử vòng được chọn từ N, O, S với các nguyên tử vòng còn lại là C,

và có ít nhất một vòng thơm. Tốt hơn nữa, heteroaryl có vòng đơn có 4- đến 8- cạnh, cụ thể là có 5- đến 8- cạnh, hoặc có nhiều vòng dung hợp chứa 6 đến 14 nguyên tử vòng, cụ thể là 6 đến 10 nguyên tử vòng. Ví dụ không giới hạn về heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrazolyl, triazolyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, v.v.

Thuật ngữ “xycloalkyl” để chỉ vòng cacboxyclic mà nó hoàn toàn và có thể tồn tại vòng đơn, vòng bắc cầu hoặc vòng xoắn. Trừ khi có trường hợp khác được chỉ ra, vòng cacboxyclic thường là vòng có 3- đến 10- cạnh. Ví dụ không giới hạn về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, norbornyl (bixyclo[2.2.1]heptyl), bixyclo[2.2.2]octyl, adamantyl v.v.

Thuật ngữ “heteroxyclyl không thơm” để chỉ vòng không thơm nó hoàn toàn hoặc không nó một phần (nhưng không phải là vòng dị thơm không nó hoàn toàn) mà có thể được thể hiện là vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng xoắn. Trừ khi có trường hợp khác được chỉ ra, vòng heteroxyclic thường là vòng có 3- đến 6- cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại (tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại) độc lập được chọn từ lưu huỳnh, oxy, và/hoặc nitơ. Ví dụ không giới hạn về heterocyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở oxiranyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, pyrrolidinyl, N-metyl pyrrolidinyl, dihydropyrrolyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, 4H-pyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothienyl, v.v.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được dụng” để chỉ các hợp chất, vật liệu, chế phẩm, và/hoặc liều lượng mà là, trong phạm vi của phán quyết y tế thăm dò, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của con người và động vật mà không có độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ “muối được dụng” để chỉ muối của hợp chất của sáng chế, mà được điều chế từ hợp chất có phần tử thể cụ thể được tìm thấy trong sáng chế và có tính axit hoặc bazơ không độc tương đối. Khi hợp chất của sáng chế chứa nhóm chức có tính axit tương đối, muối bazơ của nó có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với lượng bazơ thích hợp trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Khi hợp chất của sáng chế chứa nhóm chức có tính bazơ tương đối, muối axit của nó có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với lượng axit thích hợp trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Muối được dụng có thể được đề cập đến là muối kim loại, muối amoni, muối được tạo

ra bằng bazơ hữu cơ, muối được tạo ra bằng axit vô cơ, muối được tạo ra bằng axit hữu cơ, muối được tạo ra bằng bazơ hoặc axit amin, v.v.

Tốt hơn là, muối tác dụng với bazơ hoặc axit theo các thông thường và sau đó hợp chất gốc được phân tách, nhờ đó tái tạo ra dạng trung tính của hợp chất. Dạng gốc của hợp chất khác với dạng muối khác nhau của nó về một vài đặc tính vật lý, ví dụ, độ hòa tan khác nhau trong dung môi phân cực.

Vài hợp chất của sáng chế có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm quang học) hoặc liên kết đôi. Tất cả raxemat, chất đồng phân không đối quang, đồng phân hình học, và chất đồng phân riêng lẻ đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Mô tả hình vẽ của hợp chất raxemic, ambiscalemic và scalemic hoặc hợp chất đồng phân đối quang tinh khiết ở đây là từ Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Trừ khi có trường hợp khác được chỉ ra, cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể được thể hiện bằng hình nêm nét liền hoặc nét đứt. Khi hợp chất được mô tả ở đây có liên kết đôi olefin hoặc tâm không đối xứng hình học khác, trừ khi có trường hợp khác được chỉ ra, chúng bao gồm *E*, *Z* đồng phân hình học. Cũng như vậy, tất cả các dạng chất hỗn biến đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất của sáng chế tồn tại dạng hình học hoặc dạng đồng phân lập thể. Tất cả các hợp chất này được dự tính bởi sáng chế bao gồm đồng phân *cis* và *trans*, cặp chất đồng phân đối quang (-)- và cặp chất đồng phân đối quang (+)-, chất đồng phân đối quang (*R*)- và (*S*)-, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân (*D*)-, chất đồng phân (*L*)-, và hỗn hợp raxemic và hỗn hợp khác của nó, như hỗn hợp giàu chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân không đối quang, tất cả chúng đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các nguyên tử cacbon không đối xứng khác có thể được thể hiện trong các phần tử thể như alkyl. Tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Chất đồng phân có tính quang học (*R*)- và (*S*)- cũng như chất đồng phân *D* và *L* có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp bất đối hoặc chất phản ứng bất đối hoặc kỹ thuật thông thường khác. Nếu muốn chất đồng phân đối quang của hợp chất nào đó của sáng chế, nó có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp bất đối hoặc bằng cách tạo dẫn xuất bằng chất phụ trợ không đối xứng, trong đó hỗn hợp chất đồng phân không đối quang tạo ra được phân tách và nhóm phụ được tách ra để tạo ra chất đồng phân đối quang mong muốn tinh khiết. Theo cách khác, khi phân tử chứa nhóm chức bazơ (như amino) hoặc nhóm chức axit (như carboxyl), nó tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang bằng axit hoặc bazơ có tính quang học thích hợp, và

sau đó thực hiện phân tích chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực này, sau đó phục hồi lại để thu được chất đồng phân đối quang tinh khiết. Ngoài ra, sự phân tách chất đồng phân đối quang và chất đồng phân không đối quang thường được thực hiện bằng cách sử dụng phép sắc ký thông qua pha tĩnh không đối xứng, và tùy ý kết hợp với phương pháp tạo dẫn xuất hóa học (ví dụ, tạo carbamate từ amin).

Hợp chất của sáng chế có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của chất đồng vị nguyên tử của một hay nhiều nguyên tử mà tạo nên hợp chất. Ví dụ, hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ, như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc C-14 (^{14}C). Sự chuyển vị chế phẩm đồng vị của hợp chất theo sáng chế sáng chế, dù là phóng xạ hay không, nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” để chỉ chế phẩm hoặc môi trường chất mang bất kỳ có khả năng phân phối lượng có hiệu quả hoạt chất của sáng chế, mà không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học của hoạt chất và không có tác dụng phụ độc hại cho vật chủ hoặc bệnh nhân. Chất mang điển hình bao gồm nước, dầu, thực vật, khoáng chất, chất nền kem, chất nền kem, chất nền thuốc mỡ, v.v. Các chất nền này bao gồm huyền phù, chất dính, chất tăng cường thẩm qua da, v.v. Chế phẩm được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mỹ phẩm hoặc lĩnh vực dược chất dùng tại chỗ. Các thông tin khác về chất mang có thể tham khảo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), các nội dung này được tham khảo kết hợp ở đây.

Thuật ngữ “tá dược” thường để chỉ chất mang, chất pha loãng và/hoặc môi trường mà cần để tạo ra dược phẩm có hiệu quả.

Đối với dược chất hoặc hoạt chất dược lý, thuật ngữ “lượng có hiệu quả” hoặc “lượng có hiệu quả điều trị” để chỉ lượng thích hợp dược chất hoặc chất mà không độc nhưng có thể đạt được hiệu quả mong muốn. Đối với dạng liều lượng dùng theo đường miệng của sáng chế, “lượng có hiệu quả” của một hoạt chất trong chế phẩm có nghĩa là lượng cần để đạt được hiệu quả mong muốn khi được sử dụng kết hợp với hoạt chất khác trong chế phẩm. Việc xác định lượng có hiệu quả khác nhau, phụ thuộc vào tuổi và tình trạng chung của đối tượng, cũng như hoạt chất cụ thể. Lượng có hiệu quả thích hợp trong từng trường hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thông qua thử nghiệm thường xuyên.

Thuật ngữ “thành phần hoạt tính”, “chất điều trị”, “hoạt chất” hoặc “chất có hoạt tính” để chỉ một thực thể hóa học mà có thể điều trị có hiệu quả rối loạn, bệnh hoặc

tình trạng đích.

Khi số lượng nhóm liên kết là 0, như $-(CRR)_0-$, điều này có nghĩa là nhóm liên kết là liên kết đơn.

Khi phần tử thể để là không, nó có nghĩa là không tồn tại phần tử thể. Ví dụ, khi X để trống trong A-X, cấu trúc thực tế là A. Khi liên kết của một phần tử thể có thể liên kết ngang với hai nguyên tử trên một vòng, phần tử thể này có thể liên kết được với nguyên tử bất kỳ trên vòng. Khi không chỉ rõ nguyên tử nào mà phần tử thể được liên kết liên kết được với hợp chất có nhưng không được để cập cụ thể trong công thức cấu trúc hóa học, phần tử thể này có thể được liên kết thông qua nguyên tử bất kỳ của nó. Sự kết hợp phần tử thể và/hoặc biến thể của nó chỉ được cho phép nếu sự kết hợp

này tạo ra hợp chất ổn định. Ví dụ, đơn vị cấu trúc  hoặc  chỉ ra rằng phần tử thể có thể xuất hiện ở vị trí bất kỳ trên xyclohexyl hoặc xyclohexadien.

Trừ khi trường hợp khác được chỉ ra, thuật ngữ “nguyên tố được halogen hóa” hoặc “halogen” *thực chất* hoặc một phần của phần tử thể khác để chỉ nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, thuật ngữ “haloalkyl” được dự định bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ “halo(C₁-C₄)alkyl” được dự định bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflorometyl, 2,2,2-trifloroetyl, 4-clorobutyl, 3-brompropyl, v.v.

Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflorometyl, triclormetyl, pentafloroetyl, và pentacloroetyl. “Alkoxy” để chỉ alkyl ở trên có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể liên kết thông qua cầu oxy. C₁₋₆ alkoxy bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ alkoxy. Ví dụ về alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentoxo và S-pentoxo. “Xycloalkyl” bao gồm nhóm vòng, như xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl. Xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh bao gồm C₃, C₄, C₅, C₆ và C₇ xycloalkyl. “Alkenyl” bao gồm mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon được thể hiện ở vị trí ổn định bất kỳ trên mạch, ví dụ, vinyl và propenyl.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” bao gồm, nhưng không giới hạn ở, “nhóm bảo vệ amino”, “nhóm bảo vệ hydroxy” hoặc “nhóm bảo vệ thiol”. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino” để chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để ngăn phản ứng phụ ở vị trí nitơ của amino. Nhóm bảo vệ amino điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở: formyl; axyl, như alkanoyl (ví dụ, axetyl, tricloraaxetyl hoặc trifloraaxetyl); alkoxycacbonyl, như

tert-butoxycarbonyl (Boc); arylmetoxycarbonyl, như benzyloxycarbonyl (Cbz) và 9-florenylmethyloxycarbonyl (Fmoc); arylmetyl, như benzyl (Bn), trityl (Tr), 1,1-di-(4'-metoxyphenyl)metyl; silyl, như trimetylsilyl (TMS) và tert-butyldimetylsilyl (TBS), v.v. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy” để chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để ngăn phản ứng phụ của hydroxyl. Nhóm bảo vệ hydroxy điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở: alkyl, như metyl, etyl, và tert-butyl; acyl, như alkanoyl (ví dụ, axetyl); arylmetyl, như benzyl (Bn), p-metoxybenzyl (PMB), 9-floenylmetyl (Fm) và diphenylmetyl (benzhydryl, DPM); silyl, như trimetylsilyl (TMS), tert-butyldimetylsilyl (TBS), v.v. Yếu tố xem là quan trọng trong quy trình về con đường tổng hợp trong lĩnh vực này là sự lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp cho các nhóm chức phản ứng (như amino trong sáng chế). Đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991) of Greene and Wuts dùng được trong lĩnh vực này. Tất cả tài liệu tham khảo được viện dẫn trong sáng chế được kết hợp tổng thể ở đây.

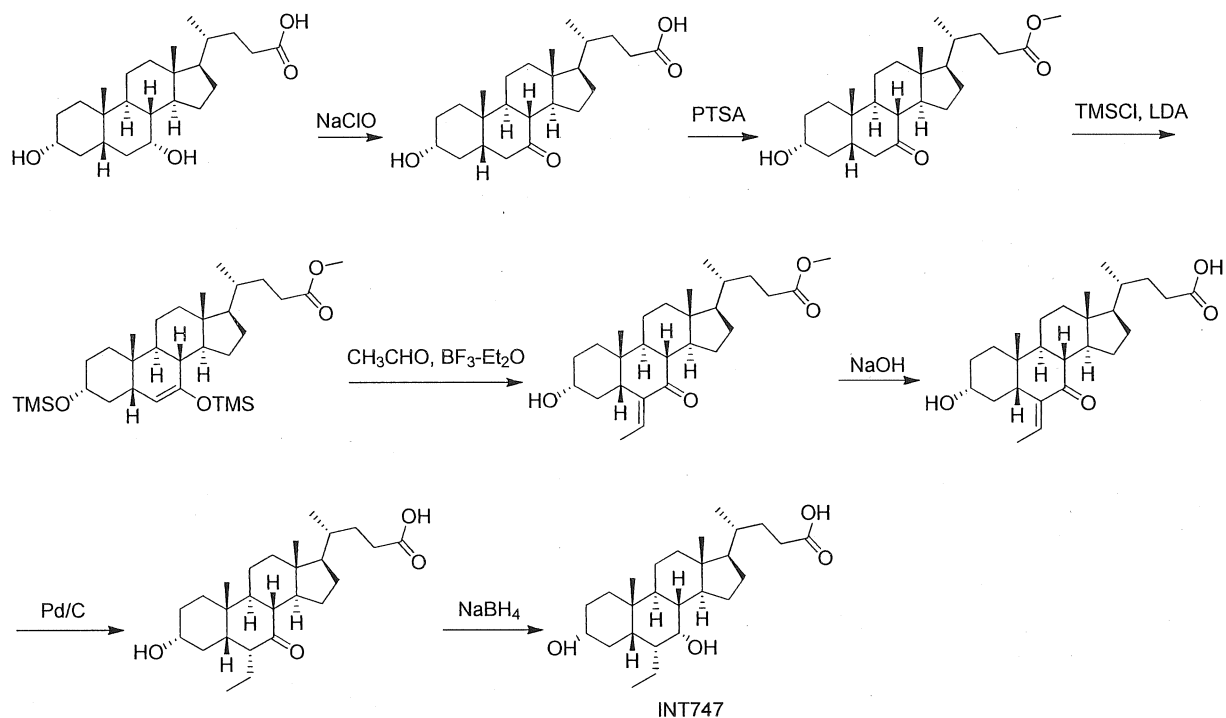
Hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp tổng hợp đã biết rõ trong lĩnh vực này, bao gồm các phương án điển hình sau, các phương án được tạo ra bằng cách kết hợp chúng với phương pháp tổng hợp hóa học và phương pháp tương ứng đã biết khác đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương án điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở các ví dụ của sáng chế.

Dung môi được sử dụng trong sáng chế có sẵn trên thị trường. Sáng chế sử dụng những ký hiệu viết tắt sau: aq là nước (aqua); HATU là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat; EDC là N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua; m-CPBA là axit 3-cloroperoxybenzoic; eq là tương đương, bằng nhau về lượng; CDI là cacbonyl diimidazol; DCM là diclorometan; PE là ete dầu mỏ; DIAD là diisopropyl azodicarboxylat; DMF là N,N-dimetylformamit; DMSO là dimetylsulfoxit; EtOAc là etyl axetat; EtOH là etanol; MeOH là metanol; CBz là carbobenzyloxy, mà là nhóm bảo vệ amin; BOC là t-butyl cacbonyl, mà là nhóm bảo vệ amin; HOAc là axit axetic; NaCNBH₃ là natri xyanobohydrit; r.t. là nhiệt độ trong phòng; O/N là quan đêm; THF là tetrahydrofuran; Boc₂O là di-tert-butyl dicarbonat; TFA là axit trifloroaxetic; DIPEA là diisopropyletylamin; SOCl₂ là thionyl clorua; CS₂ là cacbon disulfit; TsOH là axit p-toluensulfonic; NFSI là N-floro-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit; NCS là 1-cloropyrrolidin-2,5-dion; n-Bu₄NF là tetrabutylamoni florua; iPrOH là 2-propanol; mp là điểm nóng chảy; LDA là liti diisopropylamit.

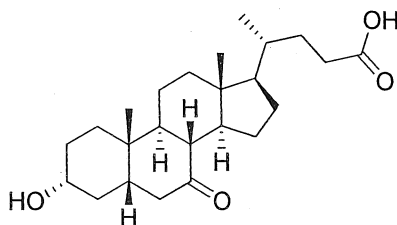
Ví dụ thực hiện sáng chế

Để minh họa sáng chế chi tiết hơn, các ví dụ sau được nêu ra nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ tham khảo 1: Điều chế INT-747

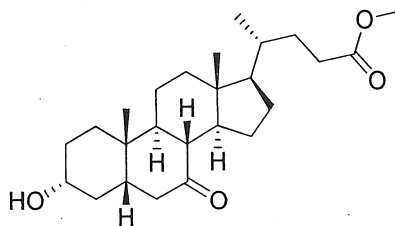


Ví dụ tham khảo 1A



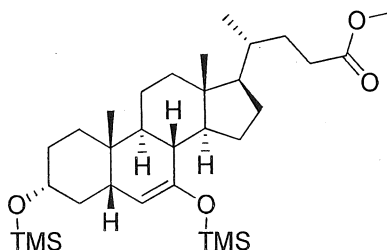
Bổ sung tetrabutylamoni bromua (81,0 g, 251,3 mmol) và natri bromua (9,0 g, 87,5 mmol) vào các phần dung dịch axit chenodeoxycolic (60,0 g, 152,8 mmol) trong metanol/axit axetic/nước/etyl axetat (360/120/30/780 mL), và sau đó bổ sung nhỏ giọt natri hypoclorit (210 mL, 3,4 mol) ở 0°C trong 30 phút. Sau khi khuấy ở 28°C trong 16 giờ, bổ sung dung dịch natri bisulfit bão hòa (500 mL) để làm nguội. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (1000 mL x 2), và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (1000 mL x 5). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Tái kết tinh phần còn lại (diclorometan, 200 mL) để thu được ví dụ tham khảo 1A (chất rắn màu vàng, 41 g, hiệu suất 69%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 3,44-3,60 (m, 1H), 2,99 (dd, $J=5,77, 12,30$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J=11,29$ Hz, 1H), 2,08-2,41 (m, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,75-1,96 (m, 6H), 1,28-1,69 (m, 9H), 1,09-1,27 (m, 8H), 0,97 (d, $J=6,53$ Hz, 3H), 0,71 (s, 3H).

Ví dụ tham khảo 1B



Bổ sung axit p-toluensulfonic (10,9 g, 63,0 mmol) vào một phần dung dịch của ví dụ tham khảo 1A (246,0 g, 629,9 mmol) trong metanol (2 L), và sau đó cho phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi chúng đến khô, và làm nguội bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (1500 mL). Sau đó, chiết lớp nước bằng etyl axetat (1500 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng muối (1000 mL x 3), làm khô qua natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Tái kết tinh phần còn lại (etyl axetat, 500 mL) để thu được ví dụ tham khảo 1 B (chất rắn màu trắng, 202 g, hiệu suất 79%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 3,66 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 1H), 2,85 (dd, *J*=6,02, 12,55 Hz, 1H), 2,28-2,43 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 2H), 1,64-2,04 (m, 10H), 1,19-1,51 (m, 11H), 1,00-1,17 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

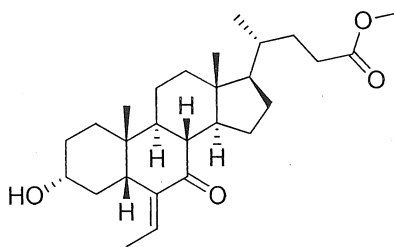
Ví dụ tham khảo 1C



Bổ sung nhỏ giọt liti diisopropylamit (87,4 g, 815,6 mmol) vào dung dịch clorotrimetylsilan (107,5 g, 989,5 mmol) trong tetrahydrofuran (500 mL), ở -78°C trong môi trường nitơ, và sau khi khuấy trong 40 phút, bổ sung thêm từng giọt dung dịch của ví dụ tham khảo 1B (50 g, 123,6 mmol) trong tetrahydrofuran (300 mL). Sau khi hoàn thành việc bổ sung nhỏ giọt, khuấy chúng ở -78°C trong 40 phút nữa, và sau đó bổ sung trietylamin (182,5 g, 1,8 mol). Làm nguội dung dịch thu được bằng natri hydrocacbonat bão hòa (1000 mL) sau 1 giờ, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (1000 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp còn được rửa bằng nước (100 mL x 6) và dung dịch muối bão hòa (1000 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô, sao cho để thu được ví dụ tham khảo 1C (chất dầu màu vàng nâu, 68 g, hiệu suất 100%), mà có thể trực tiếp được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 4,75 (dd, *J*=1,38, 5,90 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,48-3,59 (m, 1H), 2,13-2,42 (m, 2H), 1,52-2,04 (m, 10H), 1,29-1,48 (m, 7H),

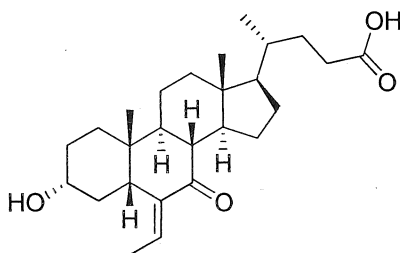
0,99-1,23 (m, 5H), 0,95 (d, $J=6,53$ Hz, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,70 (s, 3H), 0,17-0,20 (m, 9H), 0,13 (s, 9H).

Ví dụ tham khảo 1D



Bổ sung axetaldehyt khan (10,1 g, 229,2 mmol) vào dung dịch của ví dụ tham khảo 1C (68,0 g, 123,9 mmol) trong diclorometan (500 mL). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch bo triflorua-dietyl ete (64,4 g, 453,4 mmol) trong diclorometan (300 mL) ở -78°C trong môi trường nitơ. Cần phải nhỏ giọt để giữ nhiệt độ bên trong là -78°C . Sau khi khuấy trong 1 giờ, làm ấm dung dịch lên 30°C và khuấy trong 2 giờ nữa. Làm nguội dung dịch này bằng natri hydrocacbonat bão hòa (1000 mL). Chiết lớp nước bằng diclorometan (1000 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch muối bão hòa (1000 mL x 2), làm khô qua natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được ví dụ tham khảo 1D (chất rắn màu vàng, 43 g, hiệu suất 81%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 6,12 (q, $J=7,03$ Hz, 1H), 3,52-3,66 (m, 4H), 2,54 (dd, $J=4,02, 13,05$ Hz, 1H), 2,13-2,40 (m, 5H), 1,68-1,98 (m, 7H), 1,65 (d, $J=7,03$ Hz, 3H), 1,00-1,52 (m, 11H), 0,97 (s, 3H), 0,89 (d, $J=6,53$ Hz, 3H), 0,61 (s, 3H).

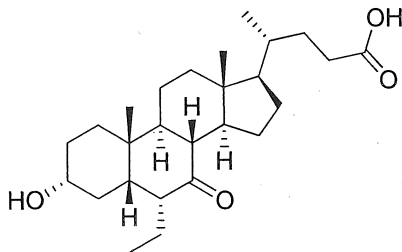
Ví dụ tham khảo 1E



Bổ sung dung dịch NaOH (39,4 g, 984,6 mmol) trong nước (50 mL) vào dung dịch của ví dụ tham khảo 1D (212,0 g, 492,3 mmol) trong metanol (500 mL), và khuấy chúng ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi đến khô, bổ sung nước (500 mL) và sử dụng etyl axetat (500 mL x 2) để chiết. Điều chỉnh pha nước đến độ pH 3 bằng HCl loãng và chiết bằng diclorometan (600 mL x 2). Cô đặc lớp hữu cơ kết hợp. Tinh chế phần còn lại bằng tái kết tinh (etanol, 200 mL) để thu được ví dụ tham khảo 1E (chất rắn màu vàng, 147 g, hiệu suất 72%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*)

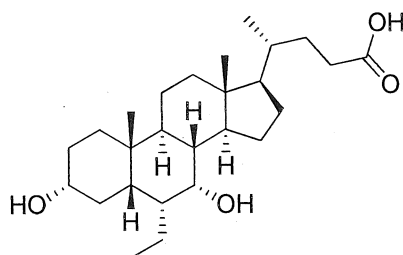
δ 6,19 (q, $J=7,36$ Hz, 1H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,58 (dd, $J=4,02, 13,05$ Hz, 1H), 2,40 (tt, $J=5,02, 10,29$ Hz, 3H), 2,19-2,32 (m, 2H), 1,61-2,06 (m, 10H), 1,04-1,54 (m, 14H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (d, $J=6,53$ Hz, 3H), 0,65 (s, 3H).

Ví dụ tham khảo 1F



Bổ sung Pd-C 10% (19,9 g, 134,4 mmol) vào một phần dung dịch của ví dụ tham khảo 1E (140,0 g, 336,1 mmol) trong dung dịch NaOH (0,5 mol) trong nước (600 mL), và đưa vào hydro 776 mmHg (15 psi), và cho chúng phản ứng ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi lọc hút, điều chỉnh dịch lọc đến độ pH 3 bằng axit hydroclorua loãng. Chiết lớp nước bằng diclorometan (1500 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng muối (1000 mL x 3), và làm khô qua natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô, để thu được ví dụ tham khảo 1F (chất rắn màu trắng, 101 g, hiệu suất 72%), mà có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ 3,49-3,60 (m, 1H), 2,70 (q, $J=6,02$ Hz, 1H), 2,12-2,45 (m, 4H), 1,65-2,02 (m, 9H), 1,29-1,52 (m, 6H), 1,05-1,24 (m, 8H), 0,93 (d, $J=6,53$ Hz, 5H), 0,81 (t, $J=7,53$ Hz, 3H), 0,66 (s, 3H).

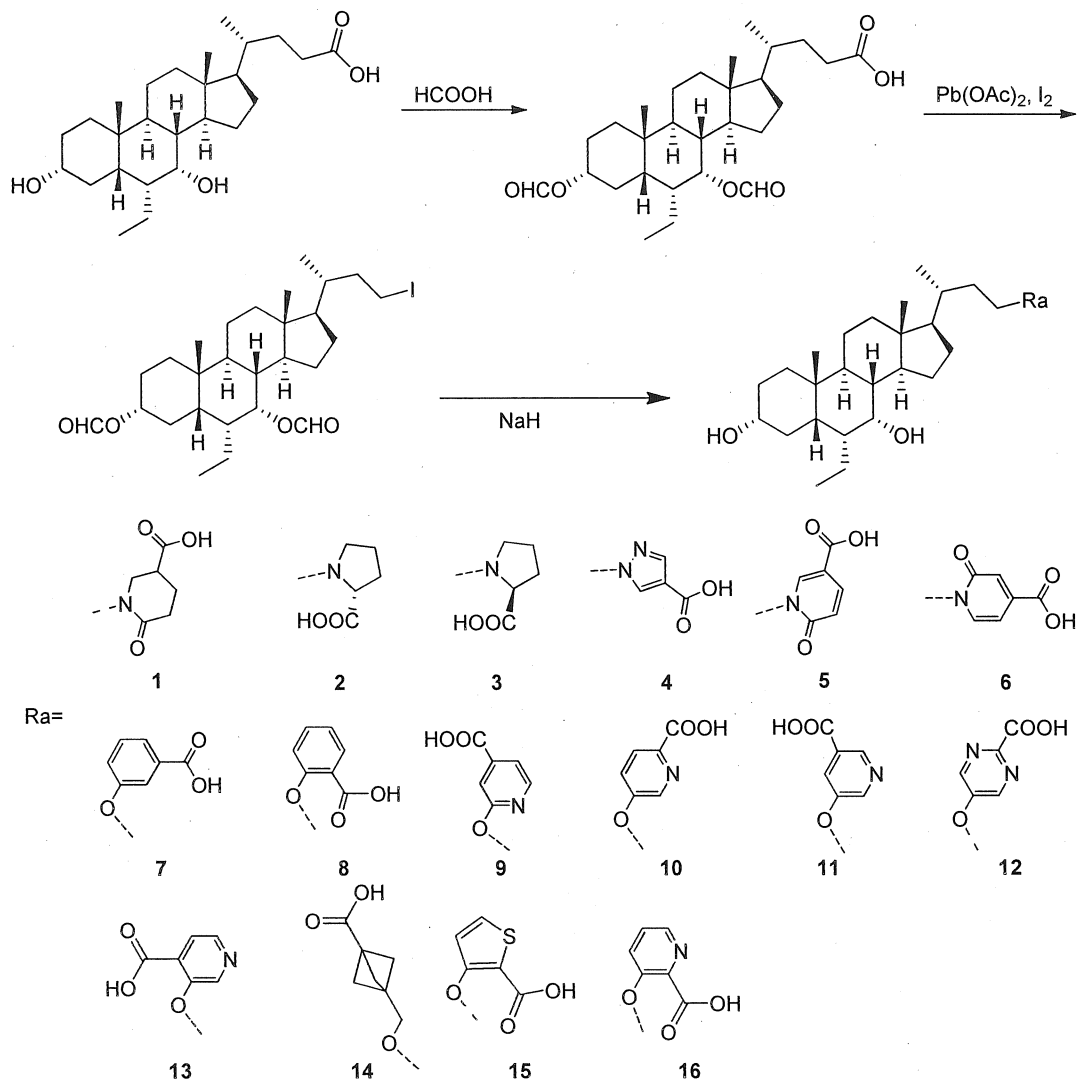
Hợp chất tham khảo INT-747



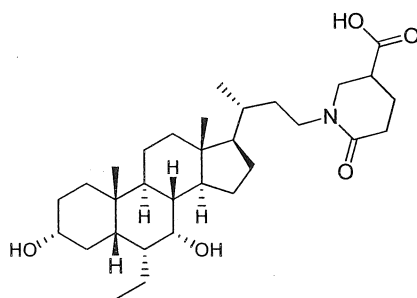
Bổ sung natri bohydrit (8,7 g, 229,3 mmol) vào các phần dung dịch của ví dụ tham khảo 1F (16,0 g, 38,2 mmol) trong natri hydroxit (2 mol, 100 mL), và khuấy chúng ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (150 mL). Điều chỉnh độ pH của nó đến 3 bằng axit clohydric loãng. Chiết lớp nước bằng diclorometan (300 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng muối (200 mL x 3), làm khô qua natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột, để thu được hợp chất tham khảo INT-747 (chất rắn

màu trắng, 14,5 g, hiệu suất 90%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 3,71 (br, s, 1H), 3,36-3,48 (m, 1H), 2,18-2,47 (m, 2H), 1,56-2,01 (m, 10H), 1,06-1,54 (m, 15H), 0,86-0,97 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

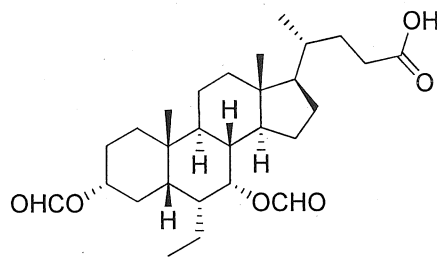
Cách 1



Ví dụ 1

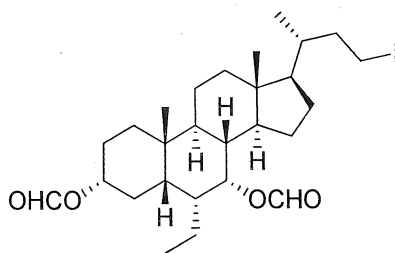


Ví dụ 1A



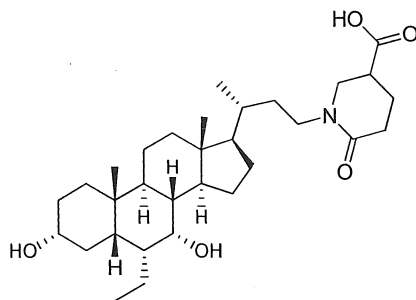
Bổ sung axit perchloric (6,0 g, 60,0 mmol) vào dung dịch của hợp chất tham khảo INT-747 (2,7 g, 6,4 mmol) và axit formic (0,3 g, 6,4 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL) trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy ở 55°C trong 6 giờ và cô đặc trong chân không, pha loãng dung dịch trên bằng nước (100 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (100 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột, để thu được 1A là chất rắn màu trắng (2,8 g, hiệu suất 92%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,20 (br, s., 1H), 4,77-4,65 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 11H), 1,55-1,30 (m, 8H), 1,22-1,05 (m, 6H), 0,97-0,88 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

Ví dụ 1B



Bổ sung iot (106,0 mg, 0,4 mmol) vào dung dịch của ví dụ 1A (100,0 mg, 0,2 mmol) và chì axetat (186,0 mg, 0,4 mmol) trong cacbon tetraclorea (2 mL), và cho phản ứng trong 12 giờ dưới điều kiện chiếu sáng. Làm nguội phản ứng của dung dịch trên bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat (1 mL). Chiết lớp nước bằng diclorometan (10 mL x 3), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được ví dụ 1B (chất rắn nhạt màu, 50,0 mg, hiệu suất 38%). ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,19 (br, s., 1H), 4,62-4,77 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 7H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 5H), 1,09-1,19 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,90-0,93 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

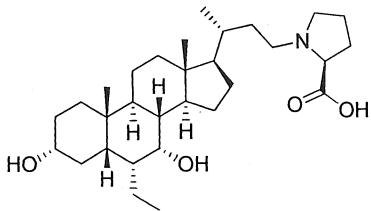
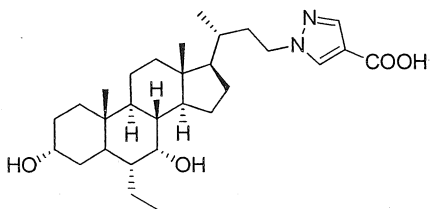
Ví dụ 1

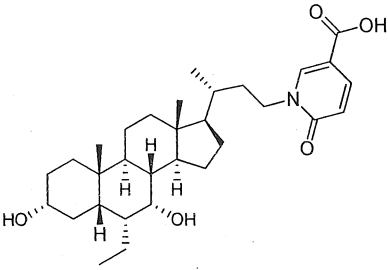
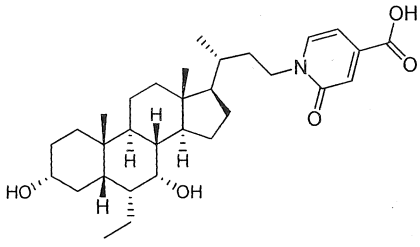
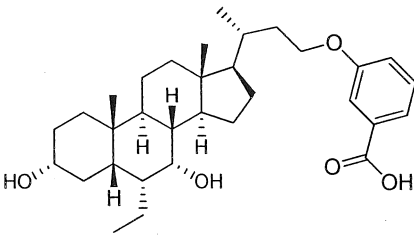
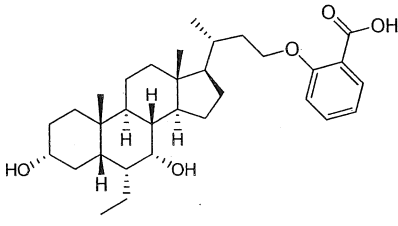


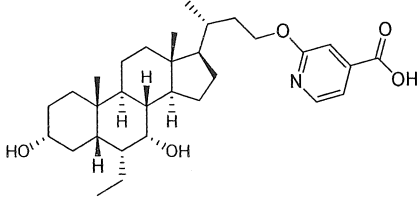
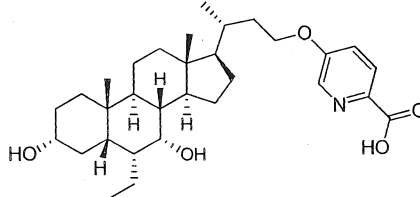
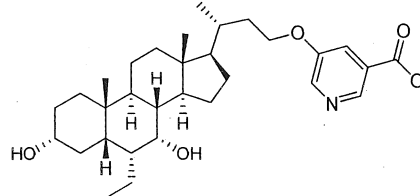
Bổ sung natri hydro (7,0 mg, 179 μmol , 60%) vào dung dịch methyl 6-oxopiperidin-3-carboxylat (21,0 mg, 134 μmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL). Sau nửa giờ, bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch của ví dụ 1B (50,0 mg, 89,5 μmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung nhỏ giọt, làm ấm phản ứng từ từ tới nhiệt độ trong phòng, và cho phản ứng trong 12 giờ. Bổ sung nước (3 mL) và liti hydroxit monohydrat (4 mg, 89,5 mmol) vào hệ phản ứng, và khuấy nó trong 3 giờ. Bổ sung nước (10 mL) và điều chỉnh hệ phản ứng đến độ pH=6 bằng axit clohydric (1M), chiết bằng diclorometan : metanol=10 : 1 (10 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc, và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng tấm lớp mỏng điều chế (diclorometan : metanol=10 : 1), để thu được ví dụ 1 (15 mg, hiệu suất 32,4%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 3,67 (br, s., 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,87 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 2,49-2,29 (m, 2H), 2,11 (br, s., 2H), 2,00-1,35 (m, 19H), 1,30-1,10 (m, 6H), 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

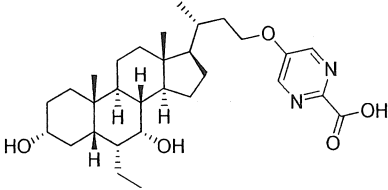
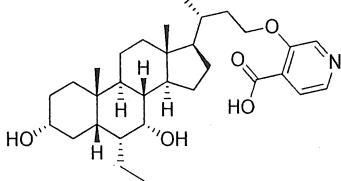
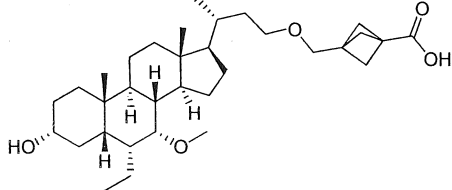
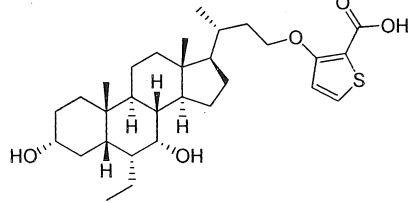
Hợp chất ví dụ 2-16 được tổng hợp qua quy trình giống với ví dụ 1, như được thể hiện như sau:

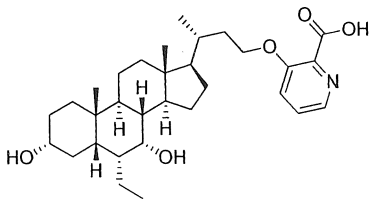
Hợp chất số	Hiệu suất %	Cấu trúc hợp chất	^1H NMR
Ví dụ 2	6%	The structure shows a steroid nucleus with hydroxyl groups at C3 and C14. A side chain at C17 consists of a 2-methylpropyl group attached to the nitrogen of a 5-oxopyrrolidin-2-carboxylate ring.	^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,83 (q, $J=9,1$ Hz, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,08 (d, $J=12,8$ Hz, 7H), 1,93 - 1,79 (m, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 7H), 1,23 - 1,11 (m, 4H), 1,00 (d, $J=4,5$ Hz, 3H).

			3H), 0,92 - 0,90 (m, 8H), 0,88 (d, $J=2,0$ Hz, 4H), 0,68 (s, 3H)
Ví dụ 3	6%		^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ 4,03 - 3,91 (m, 1H), 3,73 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,68 (br, s., 1H), 3,41 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,05 (br, s., 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 6H), 1,77 - 1,76 (m, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,50 (d, $J=5,0$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J=12,3$ Hz, 3H), 1,19 - 1,11 (m, 4H), 1,06 - 1,00 (m, 1H), 0,96 (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 0,91 - 0,89 (m, 1H), 0,90 (br, s., 3H), 0,88 (br, s., 2H), 0,86 (d, $J=2,5$ Hz, 4H), 0,84 (d, $J=3,0$ Hz, 2H), 0,68 - 0,62 (m, 3H)
Ví dụ 4	52,7%		^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,70 (br, s., 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,56 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 5H), 1,34 - 1,30 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,22 - 1,17 (m, 3H), 1,02 (d, $J=6,5$ Hz, 4H), 0,92 (s, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,88 - 0,85 (m, 2H), 0,64 (s, 3H)

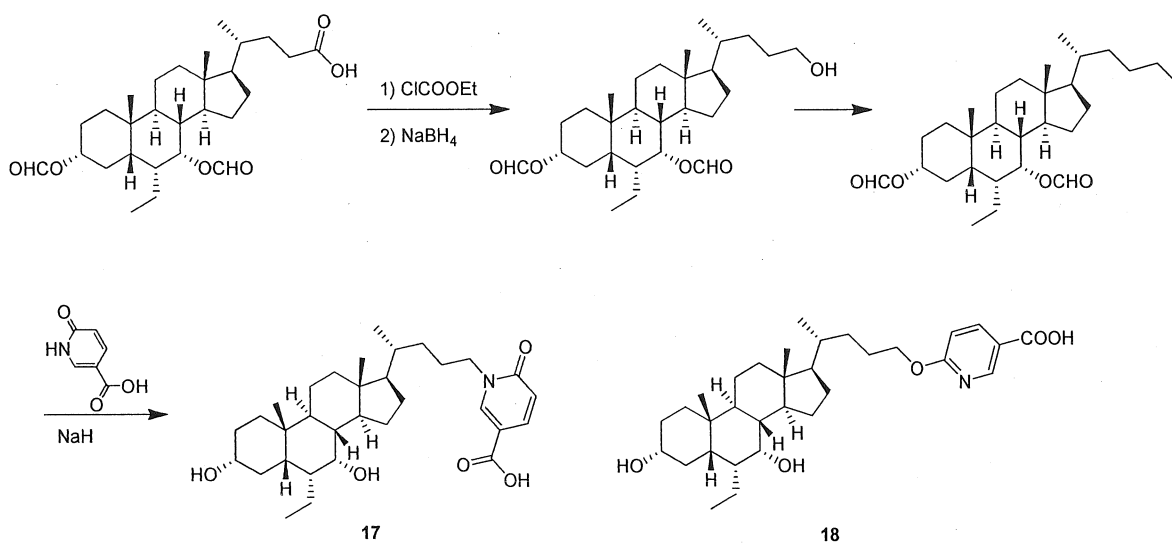
Ví dụ 5	57%		¹ H NMR (400MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,40 (s, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> =2,0, 9,5 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,20 - 3,98 (m, 2H), 3,67 (br, s., 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,05 - 1,73 (m, 8H), 1,63 - 1,21 (m, 16H), 1,12 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 3H), 1,07 - 0,99 (m, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,71 (s, 3H),
Ví dụ 6	10,9%		¹ H NMR (400MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 7,66 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 7,15 - 6,97 (m, 1H), 6,82 (br, s., 1H), 4,17 - 3,92 (m, 2H), 3,66 (br, s., 1H), 3,32 - 3,29 (m, 1H), 2,04 - 1,25 (m, 25H), 1,26 - 1,25 (m, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 6H), 0,70 (s, 3H),
Ví dụ 7	53%		¹ H NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 0,75 (s, 3 H) 0,87 - 0,97 (m, 6 H) 1,07 (d, <i>J</i> =6,53 Hz, 3 H) 1,12 - 2,11 (m, 25 H) 3,27 - 3,32 (m, 1 H) 3,69 (br, s., 1 H) 4,01 - 4,17 (m, 2 H) 7,16 (dd, <i>J</i> =8,16, 2,13 Hz, 1 H) 7,38 (t, <i>J</i> =7,91 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,61 (d, <i>J</i> =7,53 Hz, 1 H),
Ví dụ 8	16%		¹ H NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 0,74 (s, 3 H) 0,90 - 0,96 (m, 6 H) 1,06 (d, <i>J</i> =6,53 Hz, 3 H) 1,21 - 2,13 (m, 25 H) 3,31 (br, s., 1 H) 3,68 (br,

			s., 1 H) 4,07 - 4,27 (m, 2 H) 7,03 (t, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,66 (m, 1 H) 7,82 (dd, $J=7,78, 1,25$ Hz, 1 H),
Ví dụ 9	10,9%		^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,71 (br, s., 1H), 8,37 (br, s., 1H), 7,89 (br, s., 1H), 4,16 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,67 (br, s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,01 - 1,20 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 - 0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H),
Ví dụ 10	16%		^1H NMR (400MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 8,57 (br, s., 1H), 8,47 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,68 (br, s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,03 - 1,28 (m, 25H), 1,10 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,95 - 0,91 (m, 6H), 0,75 (s, 3H),
Ví dụ 11	72%		^1H NMR (400MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 8,71 (br, s., 1H), 8,37 (br, s., 1H), 7,89 (br, s., 1H), 4,16 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,67 (br, s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,01 - 1,20 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 - 0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H),

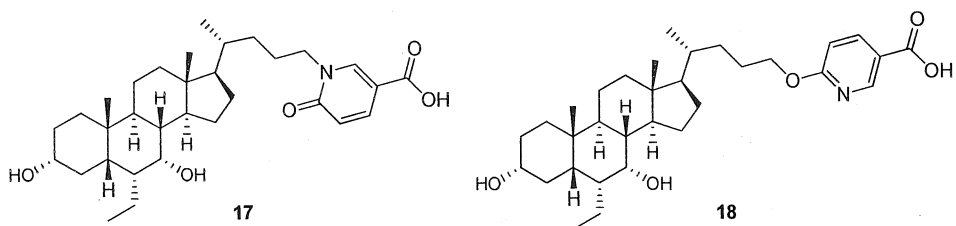
Ví dụ 12	61%		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,62 (s, 2H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 3,68 (br, s., 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 2,13 - 1,67 (m, 9H), 1,65 - 1,14 (m, 15H), 1,12 - 0,98 (m, 4H), 0,96 - 0,89 (m, 6H), 0,75 (s, 3H),
Ví dụ 13	31%		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (br, s., 1H), 7,52 (br, s., 1H), 4,22 (dd, $J=7,5, 15,8$ Hz, 2H), 3,68 (br, s., 1H), 3,35 - 3,34 (m, 1H), 2,01 - 1,37 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,94 - 0,89 (m, 6H), 0,74 (s, 3H),
Ví dụ 14	16%		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 3,72 - 3,63 (m, 3H), 3,54 - 3,39 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,88 - 1,04 (m, 25H), 0,99 - 0,87 (m, 9H), 0,70 (s, 3H)
Ví dụ 15	75%		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 7,67 - 7,48 (m, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 1H), 4,34 - 4,12 (m, 2H), 3,66 (br s, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,06 - 1,14 (m, 25H), 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 - 0,86 (m, 6H), 0,72 (s, 3H)

Ví dụ 16	34%		¹ H NMR (400MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 4,22 (br dd, <i>J</i> =7,5, 15,8 Hz, 2H), 3,68 (br s, 1H), 3,35 - 3,34 (m, 1H), 2,01 - 1,37 (m, 25H), 1,06 (br d, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H), 0,94 - 0,89 (m, 6H), 0,74 (s, 3H)
----------	-----	---	---

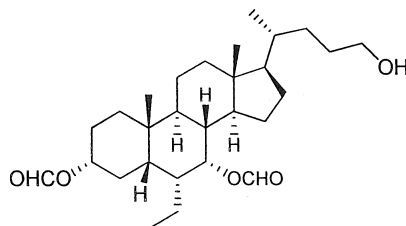
Cách 2



Ví dụ 17 và ví dụ 18



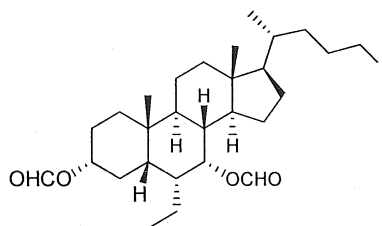
Ví dụ 2A



Bổ sung triethylamin (153,0 mg, 1,5 mmol) và etyl cloroformat (167,0 mg, 1,5 mmol) vào dung dịch của ví dụ 1A (500,0 mg, 1 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL), và cho phản ứng xảy ra ở 25°C trong 2 giờ. Làm mát hệ thống đến 0°C, và bổ sung từ

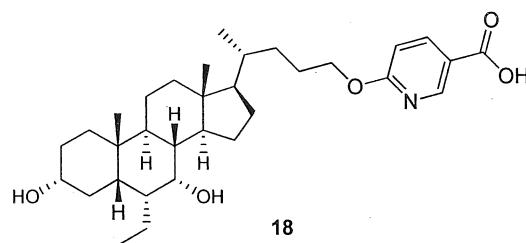
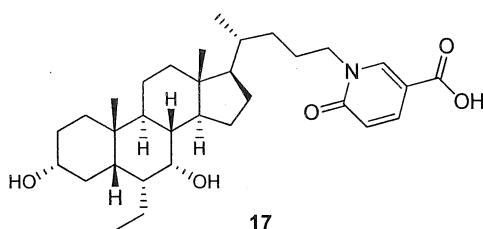
từ natri bohydrit (210,0 mg, 5,6 mmol) trong metanol (5 mL) vào hệ phản ứng, và cho phản ứng ở 0°C trong 15 phút, và cho phản ứng tiếp ở 25°C trong 15 phút. Làm nguội phản ứng bằng axit clohydric loãng 0,2 M (1 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (10 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ : etyl axetat = 4 : 1), để thu được ví dụ 2A (250,0 mg, 70%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 5,19 (br, s., 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 2,06 - 1,77 (m, 7H), 1,45 - 1,06 (m, 21H), 0,97 - 0,88 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

Ví dụ 2B



Bổ sung iot (461,0 mg, 1,8 mmol) vào dung dịch hỗn hợp của ví dụ 2A (280,0 mg, 605 μmol), triphenylphosphin (476,0 mg, 1,8 mmol) và imidazol (124,0 mg, 1,8 mmol) trong toluen (4 mL) và axetonitril (1 mL), và cho hệ phản ứng phản ứng ở 25°C trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch natri sulfit bão hòa (10 mL) vào hệ phản ứng, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (10 mL x 3). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô qua natri sulfat khan, lọc, và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ : etyl axetat = 20 : 1), để thu được ví dụ 2B (250,0 mg, 70%), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 5,20 (br, s., 1H), 4,76 - 4,66 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 1,72 (m, 10H), 1,46 - 1,06 (m, 17H), 0,97 - 0,89 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

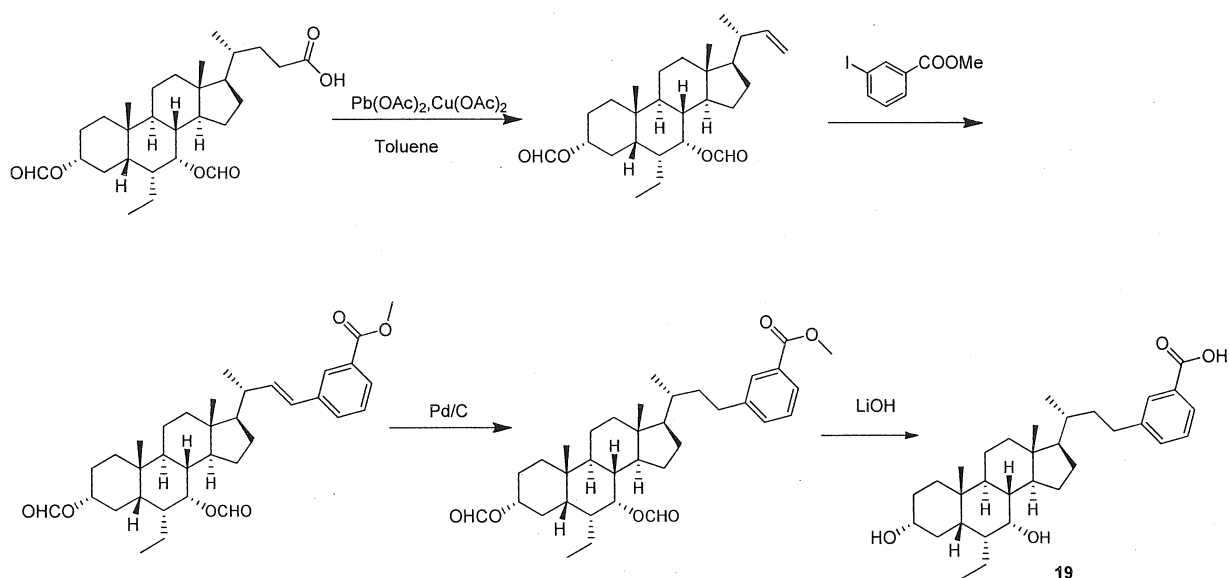
Ví dụ 17 và ví dụ 18



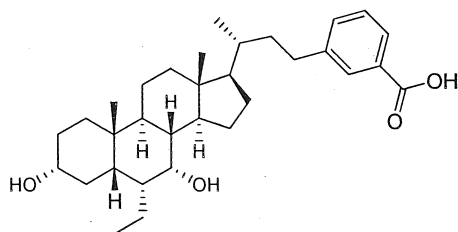
Bổ sung natri hydro (21,0 mg, 523 mmol, 60%) vào dung dịch methyl 6-hydroxynicotinat (80,0 mg, 523 μmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL), ở 0°C. Sau nửa giờ, bổ sung nhỏ giọt dung dịch của ví dụ 2B (150,0 mg, 262 μmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở 0°C. Sau khi hoàn thành bổ sung nhỏ giọt, làm cho hệ phản ứng ấm lên từ từ tới nhiệt độ trong phòng, và cho phản ứng trong 12 giờ. Bổ sung

nước (3 mL) và liti hydroxit monohydrat (55 mg, 1,31 mmol) vào hệ phản ứng, và khuấy trong 3 giờ nữa. Bổ sung nước (10 mL), và điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=6 bằng axit clohydric (1M), chiết bằng diclorometan : metanol=10 : 1 (10 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tách phần còn lại và tinh chế bằng tấm lớp mỏng điều chế (diclorometan : metanol=10 : 1), để thu được ví dụ 17 (40 mg, 29%), ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,44 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=2,5, 9,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 2,02 - 1,11 (m, 27H), 0,98 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 0,95 - 0,88 (m, 6H), 0,71 (s, 3H); và ví dụ 18 (20 mg, 14%), ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,77 (s, 1H), 8,21 (dd, $J=1,8, 8,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J=2,5$ Hz, 2H), 3,78 - 3,58 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,02 - 1,22 (m, 27H), 1,01 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

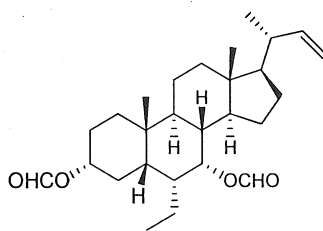
Cách 3



Ví dụ 19

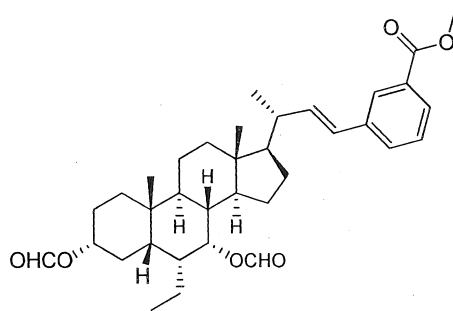


Ví dụ 3A



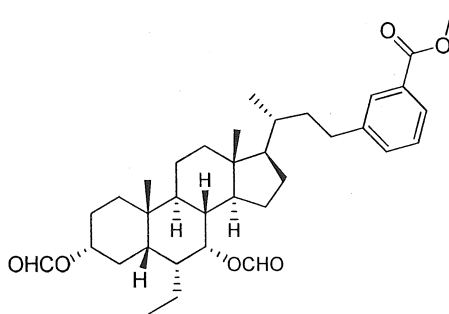
Bổ sung pyridin (980,0 mg, 12,4 mmol) vào dung dịch của ví dụ 2A (500,0 mg, 1,1 mmol), đồng axetat (99,0 mg, 0,6 mmol) và chì axetat (2,4 g, 11,0 mmol) trong toluen (5 mL), và cho phản ứng ở 110°C trong 12 giờ. Lọc hệ phản ứng, và cô đặc nước lọc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ : etyl axetat=20 : 1), để thu được hợp chất đề mục (120,0 mg, 27,0%), ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 1H), 5,19 (br, s., 1H), 4,93 - 4,80 (m, 2H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 2,12 - 1,61 (m, 11H), 1,52 - 1,09 (m, 13H), 1,04 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

Ví dụ 3B



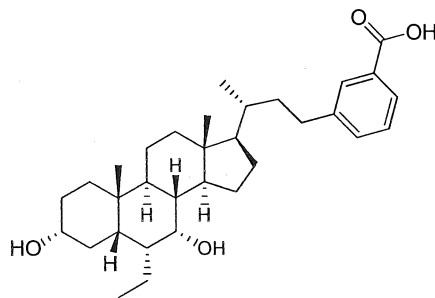
Bổ sung paladi axetat (5,0 mg, 23,0 μmol) và metyl 2-iodobenzoat (60,8 mg, 0,2 mmol) vào dung dịch của ví dụ 3A (100,0 mg, 0,2 mmol), natri carbonat (74,0 mg, 0,7 mmol) và tetrabutylamoni bromua (66,0 mg, 0,2 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL), trong môi trường nitơ, và cho phản ứng ở 85°C trong 12 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô và bổ sung nước (10 mL) vào hệ phản ứng. Chiết lớp nước bằng diclorometan (20 mL x 3). Kết hợp các lớp hữu cơ. Làm khô pha hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ : etyl axetat = 10 : 1), để thu được hợp chất đề mục (80,0 mg, 61.0%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 6,40 - 6,31 (m, 1H), 6,16 (dd, *J*=8,8, 15,8 Hz, 1H), 5,21 (br, s., 1H), 4,79 - 4,63 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,29 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,62 (m, 11H), 1,52 - 1,20 (m, 11H), 1,15 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 3H), 0,74 (s, 3H).

Ví dụ 3C



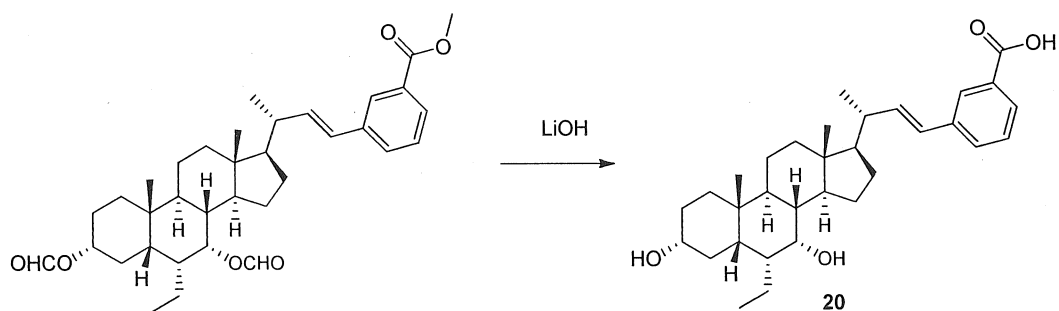
Bổ sung paladi ảm trên cacbon (50 mg, 10%) vào dung dịch của ví dụ 3B (100,0 mg, 0,2 mmol) trong metanol (3 mL) trong môi trường nitơ, và cho phản ứng trong điều kiện hydro (15 psi = 776 mmHg) ở 25°C trong 12 giờ. Lọc hệ phản ứng và làm bay hơi đến khô, để thu được ví dụ 3C (90,0 mg, 90.0 %). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 5,18 (br, s., 1H), 4,76 - 4,51 (m, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 1,95 - 1,20 (m, 25H), 1,01 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 6H), 0,64 (s, 3H).

Ví dụ 19

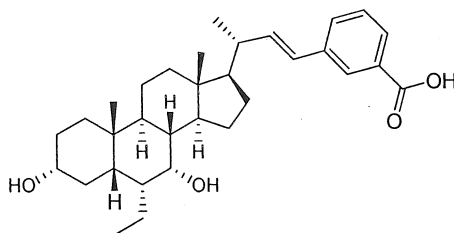


Bổ sung liti hydroxit (59,0 mg, 1,4 mmol) vào dung dịch của ví dụ 3C (160,0 mg, 282,0 μmol) trong tetrahydrofuran (1 mL), metanol (1 mL) và nước (1 mL). Cho phản ứng ở 20°C trong 12 giờ. Bổ sung nước (5 mL) vào hệ phản ứng, và điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=1-2 bằng axit clohydric (1 M). Chiết pha nước bằng etyl axetat (10 mL x 3). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tách phần còn lại và tinh chế bằng tách điều chế (HCl), để thu được ví dụ 19 (80 mg, 57%). ^1H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,93 - 7,76 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 3,67 (br, s., 1H), 3,37 - 3,35 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,60 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 2,06 - 1,27 (m, 25H), 1,09 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,94 - 0,91 (m, 6H), 0,70 (s, 3H).

Cách 4

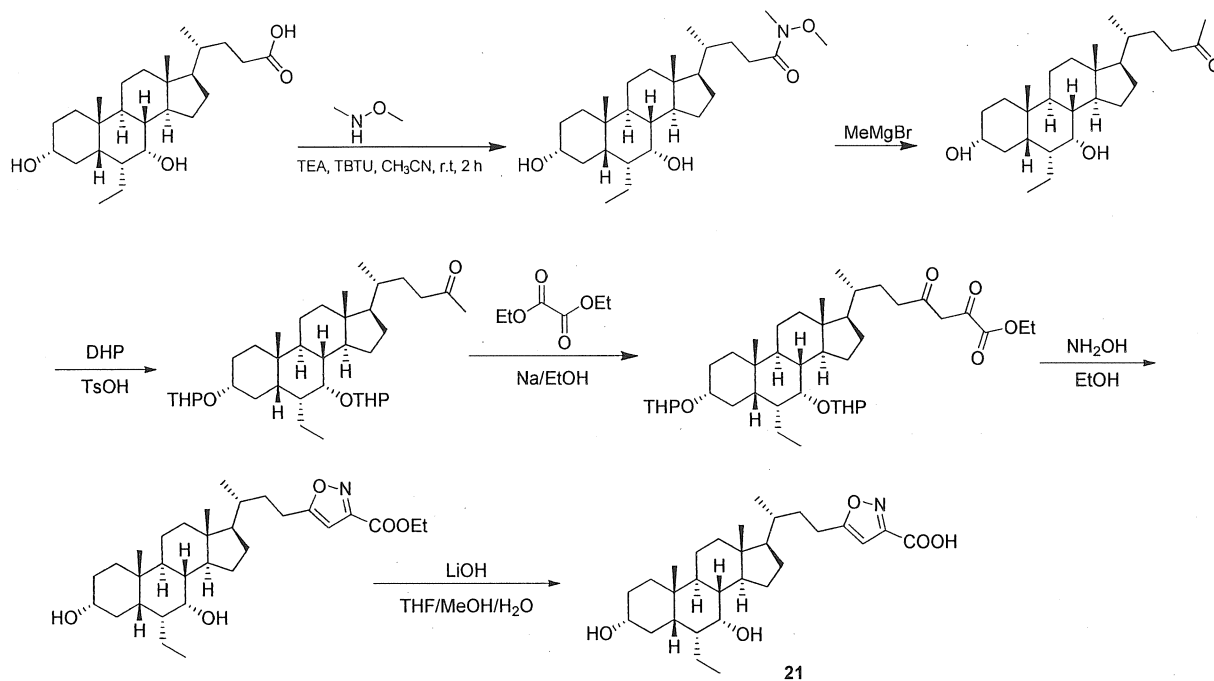


Ví dụ 20

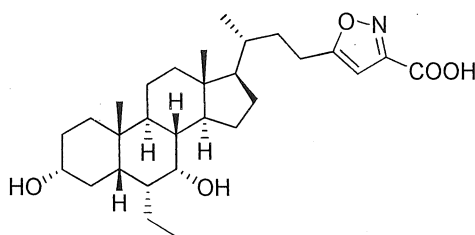


Bổ sung liti hydroxit (15 mg, 0,35 mmol) vào dung dịch của ví dụ 3B (40,0 mg, 70,8 μ mol) trong tetrahydrofuran (0,5 mL), metanol (0,5 mL) và nước (0,5 mL). Cho phản ứng ở 20°C trong 12 giờ. Bổ sung nước (5 mL) vào hệ phản ứng, và điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=1-2 bằng axit clohydric (1 M). Chiết pha nước bằng etyl axetat (10 mL x 3). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (diclorometan : metanol=10 : 1), để thu được ví dụ 20 (25,0 mg, 71,0%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,00 (br, s., 1H), 7,84 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 6,46 - 6,32 (m, 1H), 6,19 (dd, $J=8,8, 15,6$ Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,39 - 3,37 (m, 1H), 2,32 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 2,07 - 1,29 (m, 22H), 1,17 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 6H), 0,78 (s, 3H).

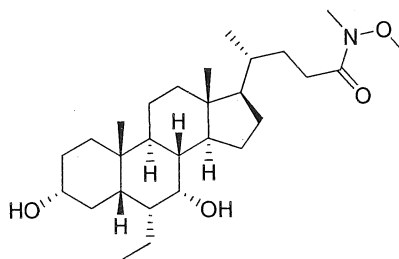
Ví dụ 5



Ví dụ 21



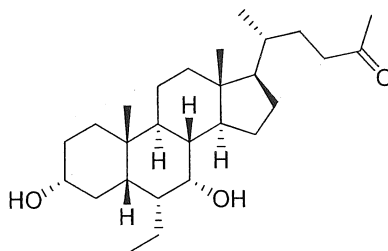
Ví dụ 5A



Sau khi khuấy hỗn hợp của ví dụ tham khảo 1 (100,0 mg, 0,2 mmol), triethylamin (48,0 mg, 0,5 mmol) và O,N-dimethylhydroxylamin hydroclorua (23,0 mg, 0,2 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở 25°C trong 0,5 giờ, bổ sung O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat (95,0 mg, 0,3 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 12 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi bằng làm bay hơi trong chân không, tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột, để thu được ví dụ 5A là chất rắn màu trắng (90 mg, hiệu suất 82%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 3,73 - 3,67 (m, 4H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 5H), 1,71 - 1,56 (m, 5H), 1,53 - 1,31 (m,

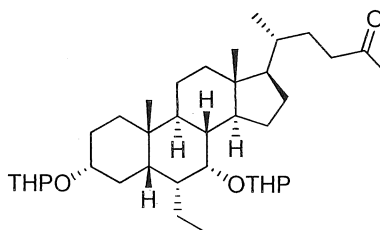
11H), 1,23 - 1,14 (m, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 1H), 0,96 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,93 - 0,88 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

Ví dụ 5B



Bổ sung dung dịch metylmagie bromua (0,4 mL, 1,1 mmol, 3N) trong diethyl ete vào dung dịch của ví dụ 5A (100,0 mg, 0,2 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL), ở 0°C, và khuấy chúng ở 0°C trong 30 phút nữa, và sau đó làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 giờ. Làm nguội phản ứng bằng cách bổ sung nước đá, và sau đó chiết chúng bằng ethyl axetat (60 mL x 2). Sau khi rửa bằng nước, làm khô pha hữu cơ qua natri sulfat khan, và lọc. Sau khi loại bỏ dung môi trong chân không, tinh chế phần còn lại bằng TLC điều chế, để thu được ví dụ 5B là chất rắn màu trắng (6 mg, hiệu suất 66%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 3,71 (br, s., 1H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,99 - 1,79 (m, 5H), 1,76 - 1,56 (m, 5H), 1,51 - 1,30 (m, 10H), 1,22 - 1,11 (m, 3H), 1,00 (dt, $J=3,3, 14,2$ Hz, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

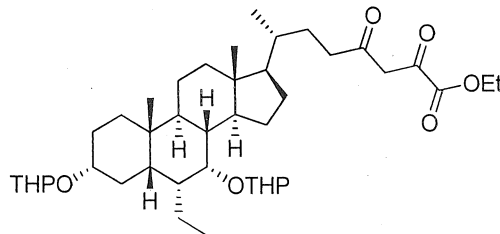
Ví dụ 5C



Hòa tan ví dụ 5B (1,0 g, 2,4 mmol) trong 1,4-dioxan (20,0 mL), và bổ sung 1,4-dihydropyran (2,0 g, 23,9 mmol, 2,2 mL) và axit p-toluensulfonic (90,9 mg, 478,0 μmol) vào đó. Khuấy dung dịch phản ứng ở 30°C trong 36 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách cô đặc, và bổ sung nước (5 mL) vào dung dịch phản ứng, mà được chiết bằng ethyl axetat (10 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (10 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc cô đặc, để thu được sản phẩm thô. Tách sản phẩm thô bằng sắc ký cột, để thu được ví dụ 5C (450,0 mg, hiệu suất 32,1%, dầu màu nhạt). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 4,73 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,76 - 3,72 (m, 1H), 3,55 - 3,31 (m, 4H), 2,52 - 2,41 (m, 1H), 2,34 (ddd, $J=5,8$,

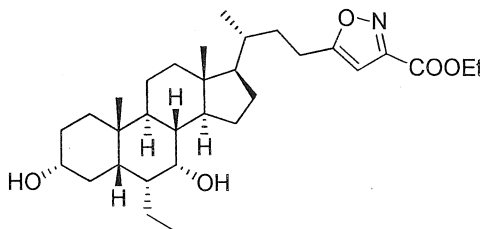
9,9, 16,0 Hz, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 7H), 1,74 - 1,67 (m, 4H), 1,55 (br, s., 4H), 1,41 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,33 - 1,27 (m, 3H), 1,17 - 1,08 (m, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,69 - 0,59 (m, 3H).

Ví dụ 5D



Hòa tan metal natri (68,2 mg, 3,0 mmol) trong etanol khan (5 mL), làm mát đến 0°C, bổ sung từ từ ví dụ 5C (170,0 mg, 296,8 μmol , được hòa tan trong 2 mL etanol khan), và khuấy chúng trong nửa giờ nữa ở 0°C. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt diethyl oxalate (65,0 mg, 445,1 μmol , 60,8 μL , được hòa tan trong 1 mL trong etanol khan). Sau khi khuấy ở 0°C trong nửa giờ, làm ấm dung dịch phản ứng lên 25°C và khuấy trong 35 giờ nữa. Bổ sung etanol (6 mL) vào dung dịch phản ứng, và loại bỏ dung môi bằng cách cô đặc. Bổ sung etyl axetat (40 mL), và bổ sung 2 mol dung dịch axit xitric trong nước khi khuấy trong bể đá (đến độ pH=5-6). Chiết pha nước bằng etyl axetat (10 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (10 mL), dung dịch muối (10 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc, để thu được sản phẩm thô. Tách sản phẩm thô bằng sắc ký cột, để thu được ví dụ 5D (90,0 mg, hiệu suất 44,2%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 4,73 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,36 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,97 - 3,80 (m, 2H), 3,70 (br, s., 1H), 3,52 - 3,34 (m, 3H), 2,54 (ddd, $J=5,1, 10,3, 15,4$ Hz, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,82 (br, s., 3H), 1,74 - 1,67 (m, 4H), 1,53 (br, s., 7H), 1,38 (s, 3H), 1,26 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,16 (d, $J=9,8$ Hz, 2H), 0,95 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,71 - 0,59 (m, 3H).

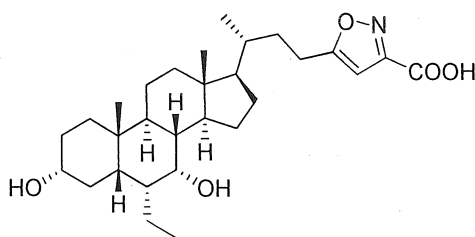
Ví dụ 5E



Hòa tan ví dụ 5D (90,0 mg, 131,0 μmol) trong etanol (3,0 mL), và bổ sung hydroxylamin hydroclorua (27,3 mg, 393,0 μmol) vào đó, và khuấy dung dịch phản ứng ở 80°C trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách cô đặc, và bổ sung nước (5 mL) vào dung dịch phản ứng. Chiết pha nước bằng etyl axetat (10 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ

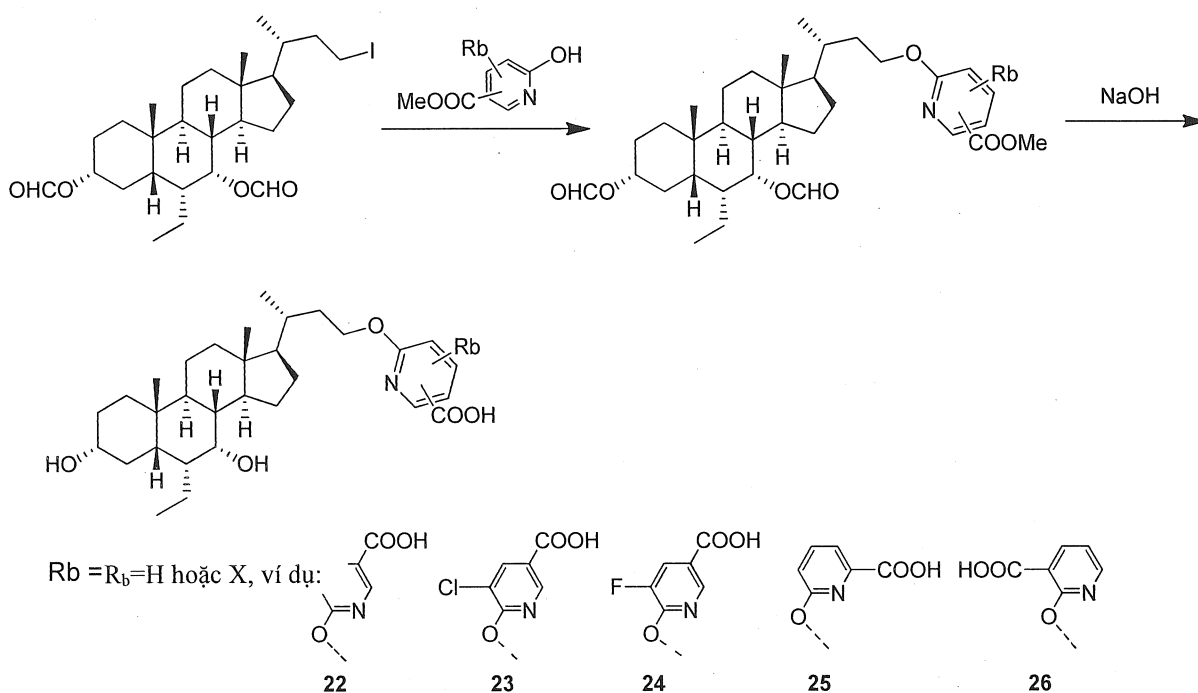
bằng nước (10 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc, và làm bay hơi nước lọc đến khô trong chân không. Thu được ví dụ 5E mà không cần tinh chế sản phẩm thô (86,0 mg, sản phẩm thô, dầu vàng). ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 6,39 (s, 1H), 4,43 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,72 (br, s., 1H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 2,90 - 2,64 (m, 2H), 2,42 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 2H), 1,75 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,69 (br, s., 4H), 1,60 (d, $J=3,3$ Hz, 3H), 1,48 (d, $J=7,5$ Hz, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (br, s., 4H), 1,20 (d, $J=8,5$ Hz, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 - 0,88 (m, 1H), 0,65 (s, 3H).

Ví dụ 21

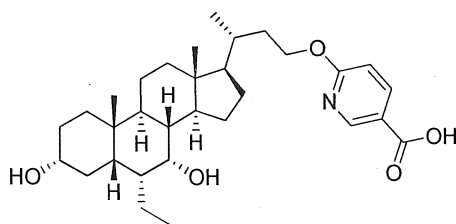


Hòa tan ví dụ 5E (115,0 mg, 222,9 μmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL), nước (1,0 mL) và bổ sung metanol (1,0 mL), và liti hydroxit monohydrat (93,6 mg, 2,2 mmol) vào đó. Khuấy dung dịch phản ứng ở 25°C trong 12 giờ. Axit hóa dung dịch phản ứng bằng 1 mol axit clohydric (đến độ pH=5-6), và chiết bằng ethyl axetat (10 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (10 mL), làm khô qua natri sulfat khan và lọc. Làm bay hơi nước lọc đến khô trong chân không. Tách sản phẩm thô bằng sắc ký lớp mỏng, để thu được ví dụ 21 (28,0 mg, hiệu suất 25,8%). ^1H NMR (400MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 6,41 (s, 1H), 3,67 (br, s., 1H), 3,31 (br, s., 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,03 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 5H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,64 (br, s., 1H), 1,58 - 1,50 (m, 5H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,34 (m, 3H), 1,32 - 1,27 (m, 3H), 1,24 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 1,05 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 - 0,89 (m, 3H), 0,71 (s, 3H).

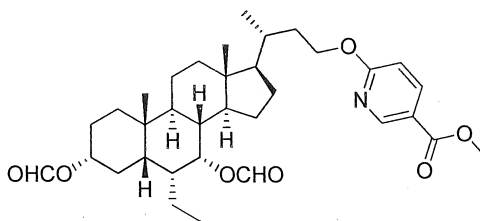
Cách 6



Ví dụ 22

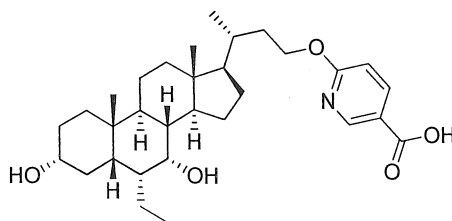


Ví dụ 6A



Bổ sung bạc cacbonat (790 mg, 2,9 mmol) vào dung dịch metyl 6-hydroxynicotinat (438,7 mg, 2,9 mmol), ví dụ 1B (800 mg, 1,4 mmol) trong cloroform (20 mL). Cho phản ứng ở 60°C trong 72 giờ, lọc, và cô đặc. Tách phần còn lại bằng cột (ete dầu mỏ : etyl axetat = 10 : 1), để thu được hợp chất đề mục 6A (400 mg, 47,9%). ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 8,82 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,74 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,21 (br, s., 1H), 4,80 - 4,61 (m, 1H), 4,48 - 4,27 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,02 - 1,63 (m, 11H), 1,46 - 1,09 (m, 14H), 1,02 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 - 0,89 (m, 3H), 0,68 (s, 3H).

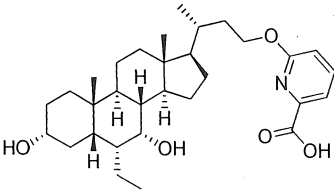
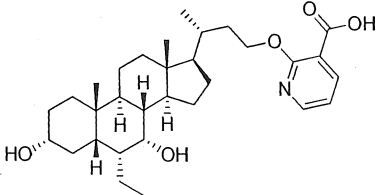
Ví dụ 22



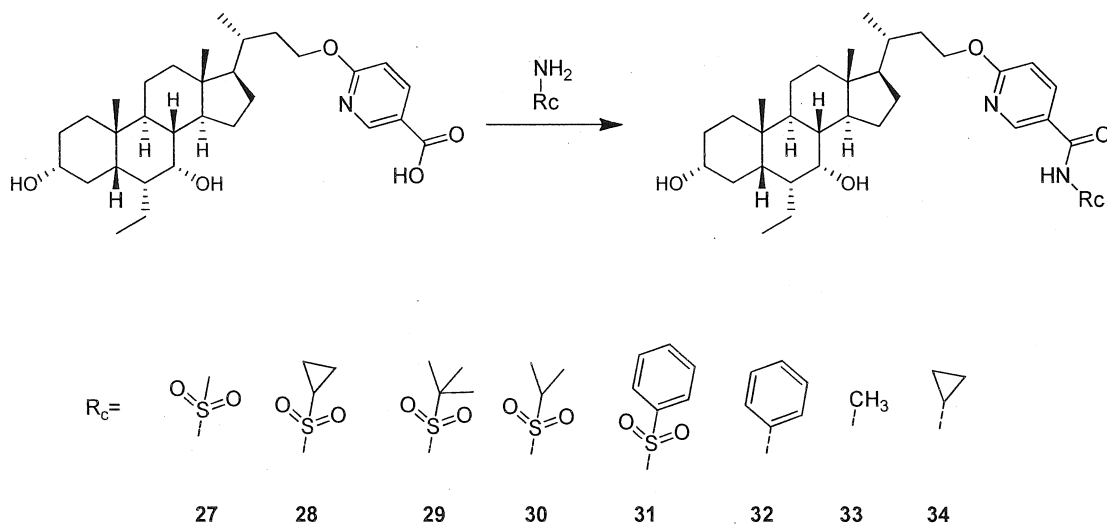
Bổ sung dung dịch natri hydroxit 10% (tỷ lệ thể tích của metanol với nước là 1:1) (600 mg, 15 mmol, 6 mL) vào dung dịch của ví dụ 6A (800 mg, 1,4 mmol) trong metanol (10 mL), và cho phản ứng ở 70°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô. Điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=1-2 bằng axit clohydric loãng (1M) và chiết bằng diclorometan : metanol=10 : 1 (20 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký điều chế, để thu được hợp chất đề mục 22 (460 mg, hiệu suất 64%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,78 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J=2,3, 8,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,56 - 4,23 (m, 2H), 3,68 (br, s., 1H), 3,35 - 3,34 (m, 1H), 2,04 - 1,17 (m, 25H), 1,07 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,96 - 0,89 (m, 6H), 0,74 (s, 3H).

Điều chế các ví dụ 23-26 được đề cập đến quy trình của hợp chất đề mục 22.

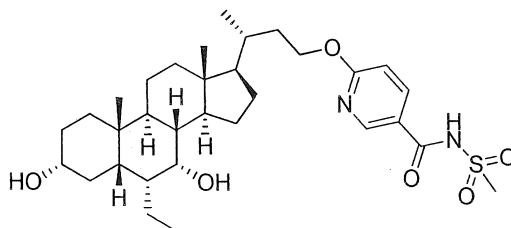
Hợp chất số	Hiệu suất %	Cấu trúc hợp chất	^1H NMR
Ví dụ 23	47,2%	The structure is similar to the parent compound but the pyridine ring is substituted with a chlorine atom at the 5-position.	^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,68 (br, s., 1H), 8,24 (s, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 2H), 3,67 (br, s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,04 - 1,18 (m, 25H), 1,08 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 6H), 0,73 (s, 3H)
Ví dụ 24	56,6%	The structure is similar to the parent compound but the pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position.	^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=1,8, 10,5$ Hz, 1H), 4,66 - 4,37 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,08 - 1,20 (m, 25H), 1,08 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 6H), 0,73 (s, 3H)

Ví dụ 25	56,7%		¹ H NMR (400MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ = 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,73 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 2H), 3,68 (br s, 1H), 2,02 - 1,10 (m, 25H), 1,08 (br d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 6H), 0,74 (s, 3H)
Ví dụ 26	75,6%		¹ H NMR (400MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ = 8,30 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=1,3, 5,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,57 - 4,29 (m, 2H), 3,66 (br s, 1H), 2,08 - 1,10 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 6H), 0,73 (s, 3H)

Cách 7



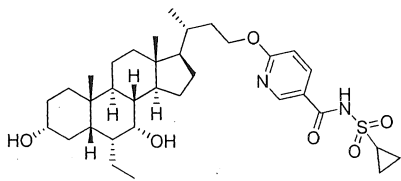
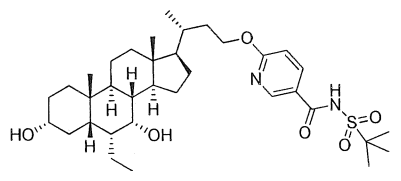
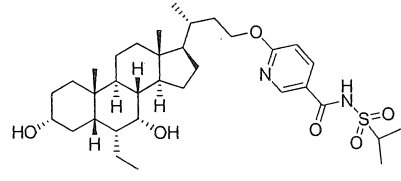
Ví dụ 27

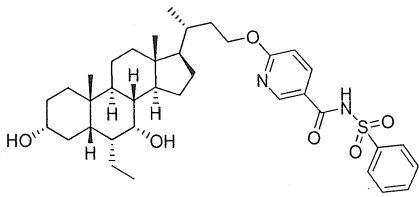
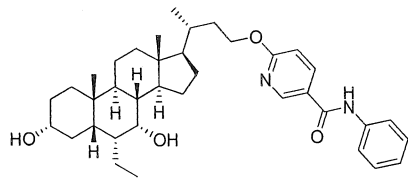
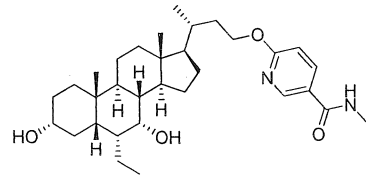


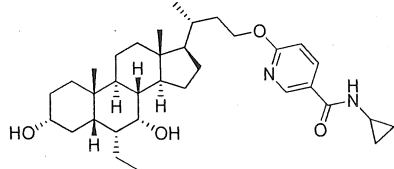
Bổ sung metansulfonamit (37 mg, 389,3 μ mol) vào dung dịch của ví dụ 22 (100,0 mg, 194,7 μ mol), DCC (60,3 mg, 292 μ mol) và DMAP (23,8 mg, 194,7 μ mol)

trong diclorometan (5 mL). Cho phản ứng ở 25°C trong 12 giờ. Bỏ sung nước (5 mL) vào hệ phản ứng. Điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=2 bằng axit clohydric loãng (1 M), và chiết bằng diclorometan (10 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký điều chế, để thu được ví dụ 27 (25 mg, hiệu suất 21,7%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,74 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J=2,3$, 8,8 Hz, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 2H), 3,67 (br s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,03 - 1,27 (m, 25H), 1,07 (br d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).

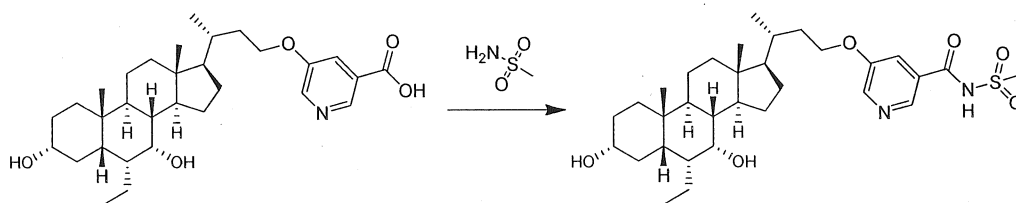
Điều chế ví dụ 28-34 được đề cập đến là quy trình của hợp chất đề mục 27.

Hợp chất số	Hiệu suất %	Cấu trúc hợp chất	^1H NMR
Ví dụ 28	50,0		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,72 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J=2,4$, 8,9 Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 2H), 3,65 (br s, 1H), 3,56 - 3,38 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,02 - 1,15 (m, 29H), 1,05 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 6H), 0,71 (s, 3H)
Ví dụ 29	26,0		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,69 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J=2,4$, 8,9 Hz, 1H), 6,91 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,56 - 4,27 (m, 2H), 3,66 (br s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,05 - 1,57 (m, 15H), 1,50 (s, 9H), 1,33 - 1,09 (m, 10H), 1,05 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 6H), 0,71 (s, 3H)
Ví dụ 30	39,8		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ = 8,70 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=2,5$, 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 3,91 (quin, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,66 (br s, 1H),

			3,50 - 3,34 (m, 1H), 2,05 - 1,49 (m, 16H), 1,42 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 1,39 - 1,08 (m, 9H), 1,05 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 6H), 0,72 (s, 3H)
Ví dụ 31	68,5		^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 8,62 (br s, 1H), 8,09 (br d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,96 (br d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 6,78 - 6,63 (m, 1H), 6,70 (br d, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,41 - 4,21 (m, 2H), 3,64 (br s, 1H), 3,37 (br s, 1H), 1,98 - 1,66 (m, 12H), 1,63 - 1,48 (m, 5H), 1,45 - 1,02 (m, 15H), 0,97 - 0,89 (m, 4H), 0,85 - 0,78 (m, 6H), 0,59 (s, 3H),
Ví dụ 32	76,8		^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 8,74 (br s, 1H), 8,19 - 8,01 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,60 (br d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,30 (br t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,46 - 4,23 (m, 2H), 3,64 (br s, 1H), 3,34 (br s, 1H), 1,97 - 1,68 (m, 15H), 1,63 - 1,49 (m, 5H), 1,46 - 1,03 (m, 15H), 1,00 - 0,88 (m, 4H), 0,86 - 0,79 (m, 7H), 0,62 (s, 3H),
Ví dụ 33	69,6		^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,21 - 8,01 (m, 1H), 6,89 (br s, 1H), 4,52 - 4,30 (m, 2H), 3,68 (br s, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,04 - 1,25 (m, 25H), 1,07 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 - 0,94 (m, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,74 (s,

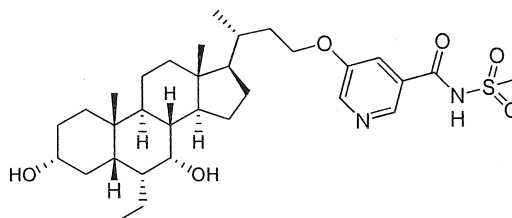
			3H)
Ví dụ 34		¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ 9,12 (br s, 1H), 8,63 - 8,46 (m, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,17 - 6,99 (m, 1H), 4,69 - 4,38 (m, 2H), 3,65 - 3,28 (m, 5H), 3,03 - 2,87 (m, 1H), 2,09 - 1,57 (m, 13H), 1,52 - 1,13 (m, 13H), 1,08 - 0,96 (m, 4H), 0,93 - 0,76 (m, 11H), 0,69 (s, 3H),	

Cách 8



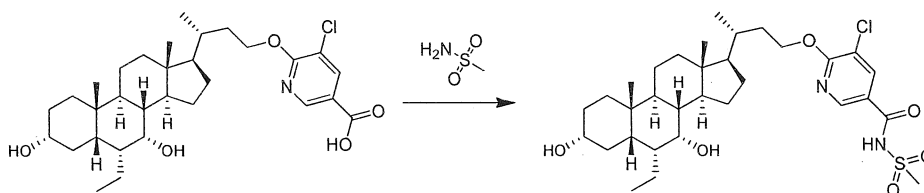
35

Ví dụ 35



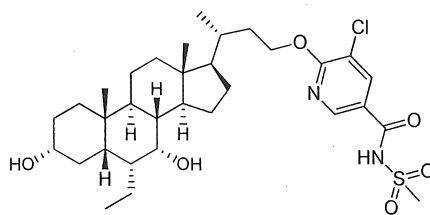
Ví dụ 35 được tổng hợp bằng cách sử dụng ví dụ 11 làm nguyên liệu thô, và quy trình được đề cập đến là tổng hợp ví dụ 27. Hiệu suất là 17,4%. ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,95 - 8,70 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,67 (br s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,33 - 3,32 (m, 1H), 2,02 - 1,16 (m, 25H), 1,08 (d, *J*=6,3 Hz, 3H), 0,94 - 0,88 (m, 6H), 0,74 (s, 3H).

Ví dụ 9



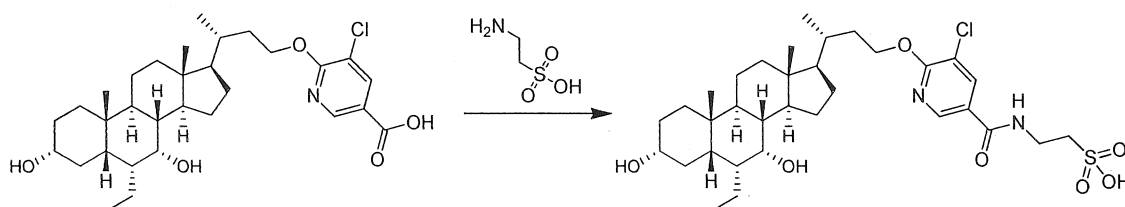
36

Ví dụ 36



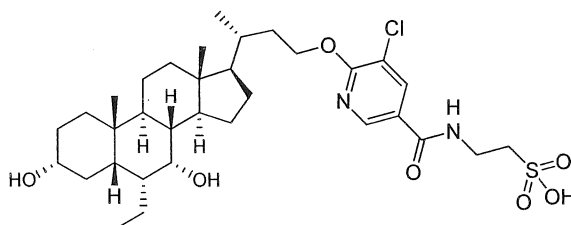
Ví dụ 36 được tổng hợp bằng cách sử dụng ví dụ 23 làm nguyên liệu thô, và quy trình được đề cập đến là sự tổng hợp ví dụ 27. Hiệu suất là 17,5%. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ = 8,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 2H), 3,69 (br s, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,96 - 1,15 (m, 25H), 1,01 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,89 - 0,81 (m, 6H), 0,66 (s, 3H).

Cách 10



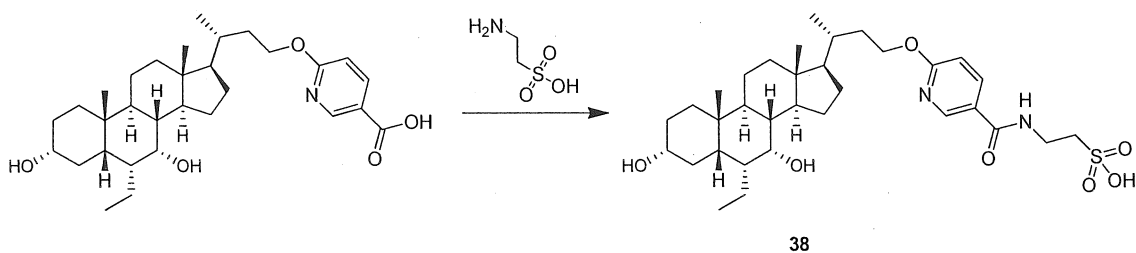
37

Ví dụ 37

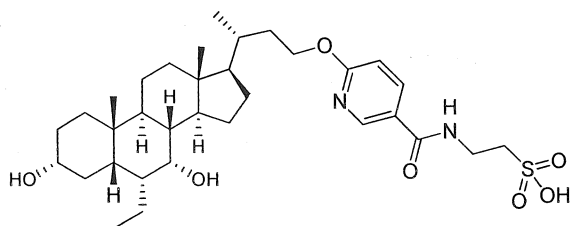


Ví dụ 37 được tổng hợp bằng cách sử dụng ví dụ 23 làm nguyên liệu thô, và quy trình được đề cập đến là sự tổng hợp ví dụ 27. Hiệu suất là 60,8%. ^1H NMR (400MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 8,55 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 2H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,66 (br s, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 3,11 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,06 - 1,23 (m, 25H), 1,06 (br d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 6H), 0,71 (s, 3H).

Cách 11

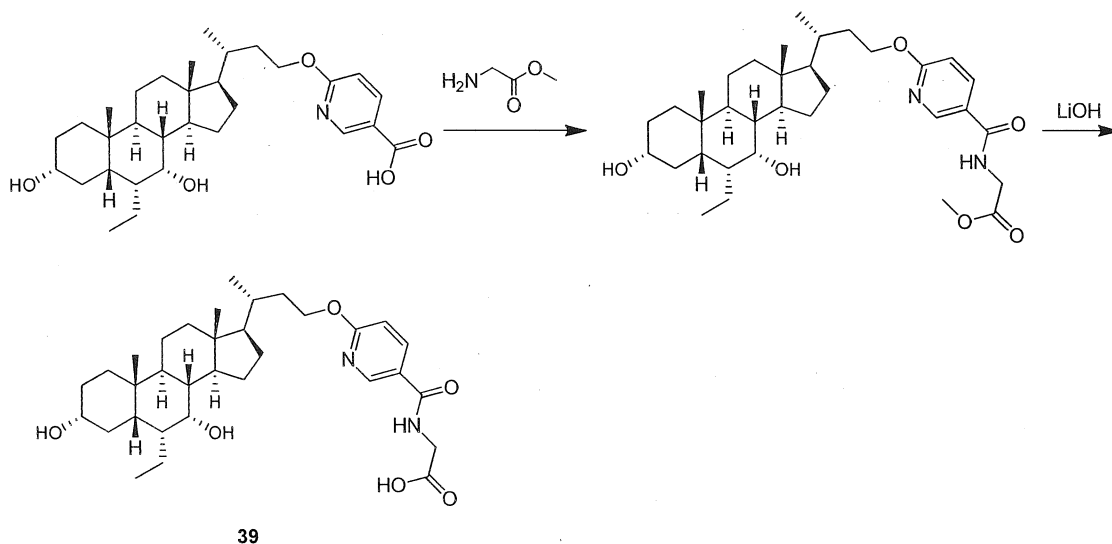


Ví dụ 38

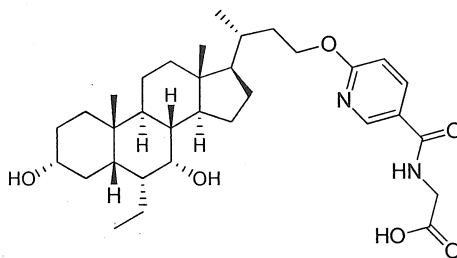


Ví dụ 38 được tổng hợp bằng cách sử dụng ví dụ 22 làm nguyên liệu thô, và quy trình được đề cập đến là sự tổng hợp ví dụ 27. Hiệu suất là 53%. ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) 8,63 – 8,62 (m, 1H), 8,09 – 8,06 (m, 1H), 6,84 – 6,82 (m, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 2H), 3,82 – 3,74 (m, 3H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 3,12 – 3,08 (m, 2H), 1,99 – 1,20 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,94 – 0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).

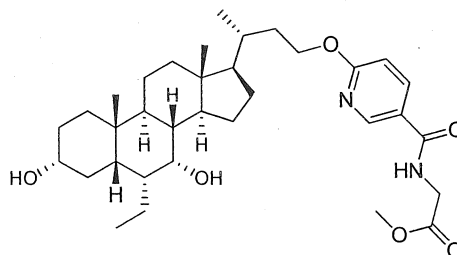
Cách 12



Ví dụ 39

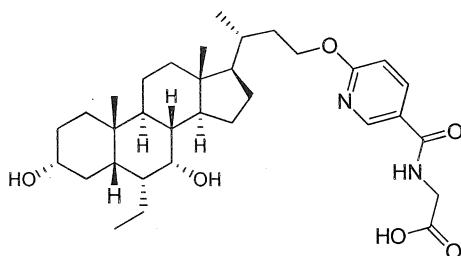


Ví dụ 12A



Cho glyxin hydroclorua (14 mg, 112 μmol) phản ứng với dung dịch triethylamin (20,0 μL , 146 μmol) trong etyl axetat (5 mL) ở 20°C trong 0,5 giờ. Bổ sung ví dụ 22 (50 mg, 97 μmol) và 2-etoxy-1-etoxyacetyl-1,2-dihydroquinolin (36 mg, 146 μmol) vào hệ phản ứng. Cho phản ứng ở 65°C trong 10 giờ. Bổ sung nước (5 mL) vào hệ phản ứng, và chiết pha nước bằng etyl axetat (15 mL x 2). Kết hợp pha hữu cơ và lần lượt rửa bằng dung dịch natri hydroxit trong nước 0,5N (15 mL), nước (15 mL), axit clohydric 0,5N (15 mL) và nước (15 mL). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tách sản phẩm thô và tinh chế bằng phân tách điều chế (TFA), để thu được ví dụ 12A (25 mg, 43,9 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8,66 – 8,65 (m, 1H), 8,08 – 8,05 (m, 1H), 6,81 – 6,67 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42 – 4,24 (m, 2H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 – 3,71 (m, 1H), 3,46 – 3,44 (m, 1H), 1,99 – 1,20 (m, 25H), 1,03 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,92 – 0,88 (m, 6H), 0,68 (s, 3H).

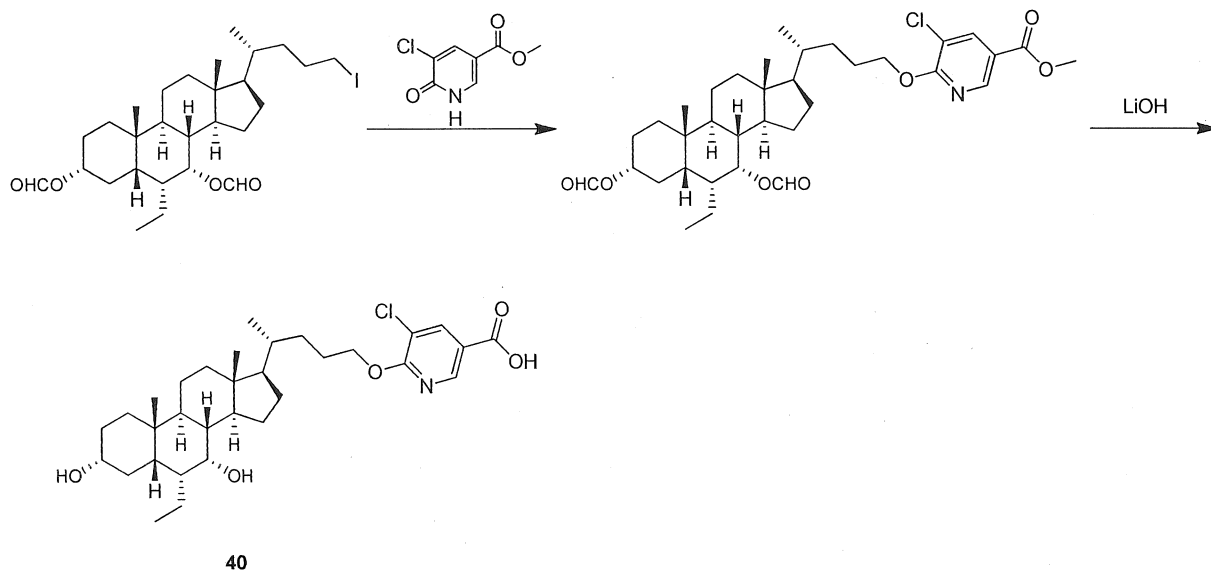
Ví dụ 39



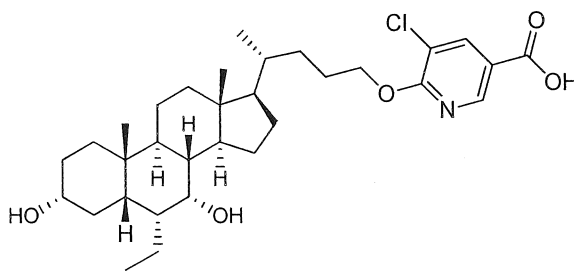
Bổ sung liti hydroxit (8,9 mg, 213,7 μmol) vào dung dịch của ví dụ 12A (25,0 mg, 42,7 μmol) trong tetrahydrofuran (3 mL), metanol (1 mL) và nước (2 mL). Cho phản ứng ở 30°C trong 4 giờ. Điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=5 bằng axit clohydric (1M), và chiết pha nước bằng etyl axetat (20 mL x 2). Kết hợp các lớp hữu cơ, và làm khô

qua natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Tách phần còn lại bằng TLC điều chế, để thu được ví dụ 39 (24 mg, 98%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) 8,66 – 8,65 (m, 1H), 8,11 – 8,02 (m, 1H), 6,84 – 6,82 (m, 1H), 4,48 – 4,29 (m, 2H), 4,09 – 4,08 (m, 3H), 3,66 – 3,65 (m, 1H), 1,99 - 1,20 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,92 - 0,88 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

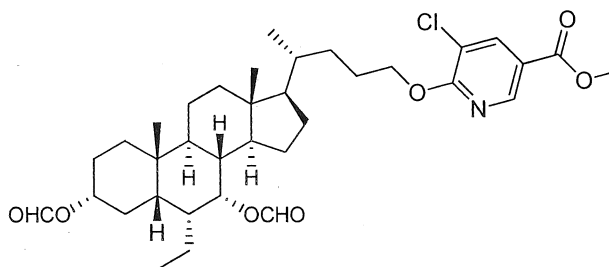
Cách 13



Ví dụ 40



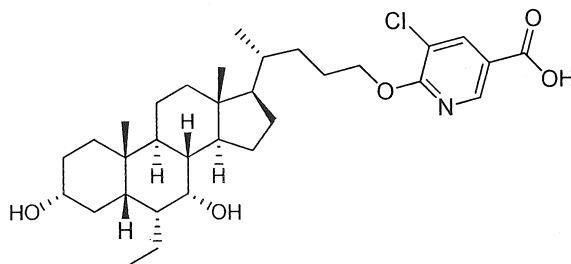
Ví dụ 13A



Sử dụng ví dụ 2B làm nguyên liệu thô, quy trình của ví dụ 13A được đề cập là sự tổng hợp ví dụ 6A. Hiệu suất là 16,3%. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ 8,69 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,20 (br s, 1H),

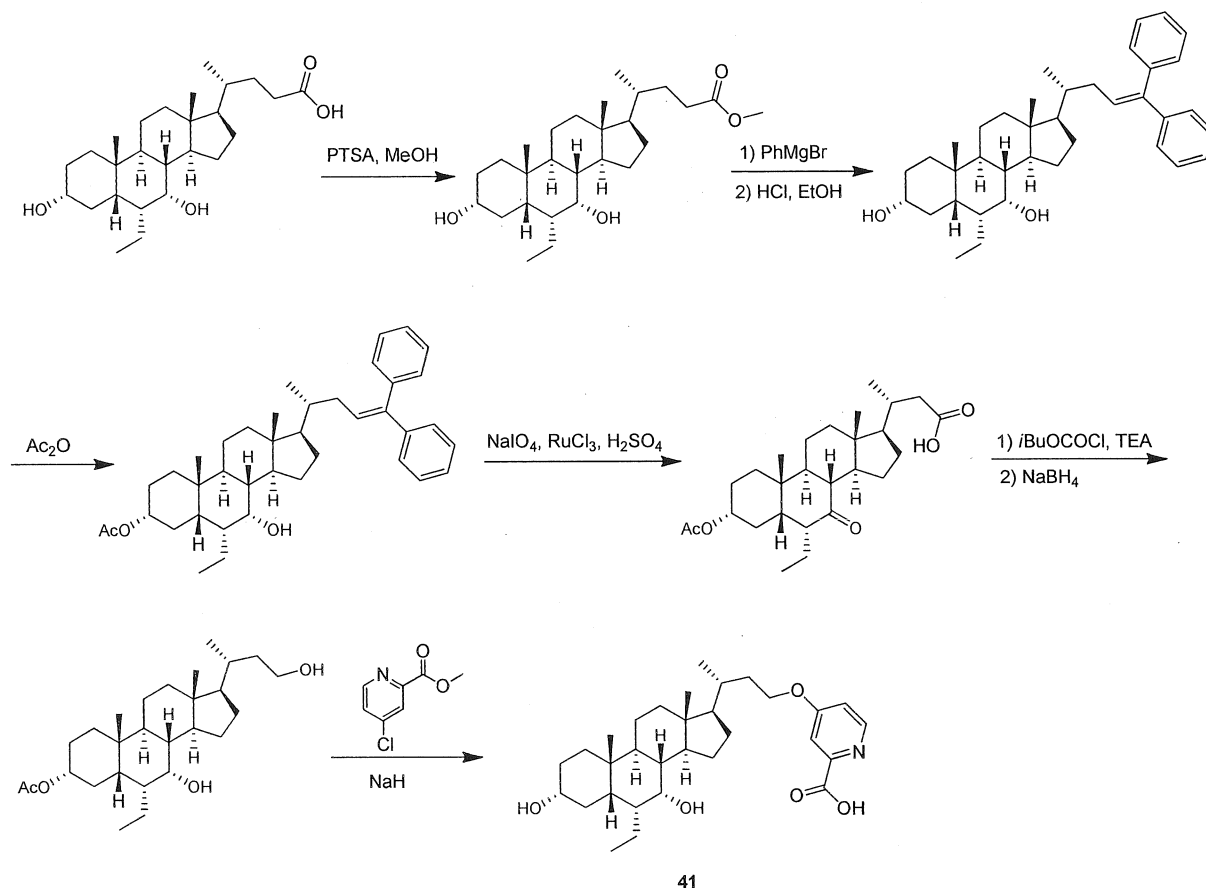
4,72 (br s, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,06 - 1,66 (m, 15H), 1,31 - 1,04 (m, 10H), 0,97 - 0,81 (m, 9H), 0,67 (s, 3H).

Ví dụ 40

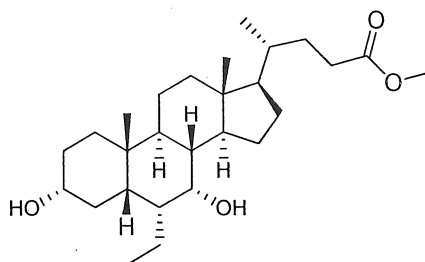


Quy trình của ví dụ 40 được đề cập là sự tổng hợp ví dụ 22. Hiệu suất là 96,4%.
 ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ = 8,74 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,72 (br s, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 2,11 - 1,23 (m, 27H), 1,07 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,00 - 0,93 (m, 6H), 0,77 (s, 3H).

Ví dụ 14

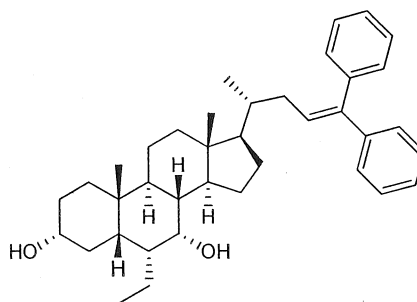


Ví dụ 14A



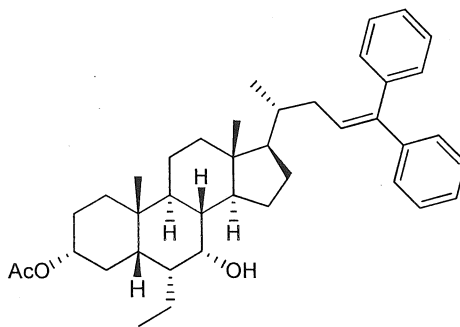
Bổ sung axit p-toluensulfonic (4,0 g, 21,0 mmol) vào dung dịch của ví dụ tham khảo 1 (40,0 g, 95,1 mmol) trong metanol (500 mL). Cho phản ứng ở 70°C trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô, và pha loãng hệ phản ứng bằng diclorometan (500 mL). Lần lượt rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa trong nước (3 x 100 mL), dung dịch nước (100 mL) và dung dịch muối bão hòa (100 mL), và làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Thu được ví dụ 14A (41 g, hiệu suất 100%) mà không cần tinh chế thêm, và có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 14B



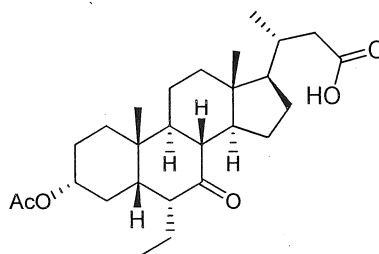
Hoàn tan ví dụ 14A (41 g, 95,1 mmol) trong dung dịch tetrahydrofuran khan (300 mL), và làm ấm lên đến 50°C trong môi trường nitơ, và bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch metylmagie bromua (800 mL, 1 M) trong tetrahydrofuran. Sau khi hoàn thiện bổ sung nhỏ giọt, làm mát dung dịch phản ứng tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung xyclohexan (25 mL) và lọc. Hòa tan phần còn lại sau lọc trong dung dịch hỗn hợp của dung dịch axit clohydric trong nước 3N (800 mL) và diclorometan (200 mL). Khuấy chúng trong 30 phút nữa. Sau khi hoàn thành phản ứng, tách pha hữu cơ khỏi pha nước. Chiết pha nước thêm bằng diclorometan (2 x 200 mL). Kết hợp pha hữu cơ và lần lượt rửa bằng nước (100 mL) và dung dịch muối bão hòa (100 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Thu được ví dụ 14B (51 g, hiệu suất 100%) mà không cần tinh chế thêm, và có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 14C



Bổ sung axetic anhydrit (9,9 mL, 105,1 mmol), pyridin (1,6 mL, 19,8 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (0,8 g, 6,6 mmol) vào dung dịch của ví dụ 14B (51 g, 95,1 mmol) trong tetrahydrofuran khan (300 mL). Khuấy dung dịch phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng nó bằng dung dịch nước (100 mL). Chiết pha nước bằng diclorometan (3 x 150 mL). Kết hợp pha hữu cơ, và rửa bằng dung dịch muối bão hòa (100 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc, và cô đặc. Thu được ví dụ 14C (55 g, hiệu suất 100%) mà không cần tinh chế, và có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,66 (3H, s, CH_3 -18); 0,77 (3H, s, CH_3 -26); 1,00 (3H, d, CH_3 -21); 1,20 (3H, s, CH_3 -19); 1,96 (3H, s, AcO), 2,18-2,31 (1H, m, CH-22); 3,70 (1H, m, CH-7); 4,55 (1H, m, CH-3); 6,11 (1H, dd, $J=6,2$ Hz, $J=8,3$ Hz; CH-23); 7,14-7,36 (10H, m, Ph).

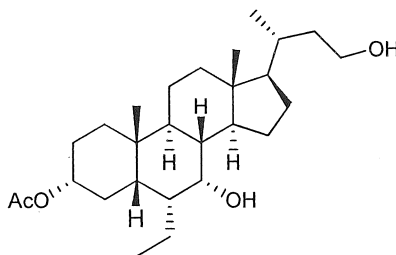
Ví dụ 14D



Hòa tan natri periodat (13,2 g, 61,9 mmol) trong nước (13 mL) và dung dịch axit sulfuric trong nước 2N (1,7 mL). Sau khi khuấy trong 15 phút, làm mát dung dịch phản ứng tới 0°C , và bổ sung ruteni trichlorua (71,3 mg, 0,4 mmol) vào đó. Tiếp tục khuấy dung dịch đến khi màu của nó trở thành màu vàng sáng. Bổ sung etyl axetat (27 mL) và axetonitril (20 mL) vào dung dịch phản ứng, và khuấy chúng trong 5 phút nữa. Bổ sung ví dụ 14C (4 g, 6,9 mmol) vào dung dịch phản ứng trên ở 0°C , và lọc sau khi hoàn thành phản ứng. Rót nước lọc vào nước và chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Kết hợp pha hữu cơ và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa (200 mL), làm khô qua natri sulfat khan and lọc. Làm bay hơi nước lọc đến khô, và sau đó phân tách bằng sắc ký cột qua gel silic, để thu được ví dụ 14D (2,7 g, hiệu suất 89%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (3H, s, CH_3 -18); 0,86-1,07 (9H, m, CH_3 -19, CH_3 -21, C-24); 2,03 (3H, s,

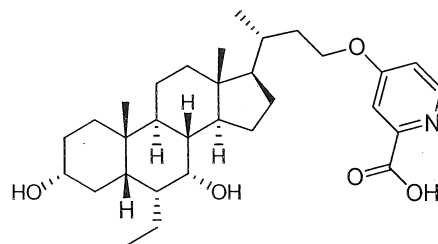
AcO); 4,48-4,61 (1H, m, CH-3).

Ví dụ 14E



Bổ sung triethylamin (6,7 mL, 3,4 mmol) vào dung dịch của ví dụ 14D (1 g, 2,2 mmol) và isobutyl cloroformat (3,5 mL, 2,7 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL), và phản ứng được hoàn thành sau 1 giờ. Lọc dung dịch phản ứng, và bổ sung natri bohdyrit (847 mg, 22,4 mmol) vào các phần nước lọc ở 0°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước (3 mL) để làm nguội phản ứng, và khuấy chúng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa, sau đó axit hóa bằng axit clohydric pha loãng trong nước 3N, và chiết bằng etyl axetat (3 x 15 mL). Kết hợp pha hữu cơ và rửa bằng dung dịch muối bão hòa (15 mL), làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Sau khi làm bay hơi nước lọc đến khô, thu được ví dụ 14E (800 mg, hiệu suất 85%) bằng cách phân tách bằng sắc ký cột qua gel silic. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,67 (3H, s, CH₃-18); 0,86-0,97 (9H, m, CH₃-19, CH₃-21, CH₃-24); 2,03 (3H, s, AcO); 3,72 (3H, m, (2H, m, CH-7, CH-23); 4,48-4,61 (1H, m, CH-3).

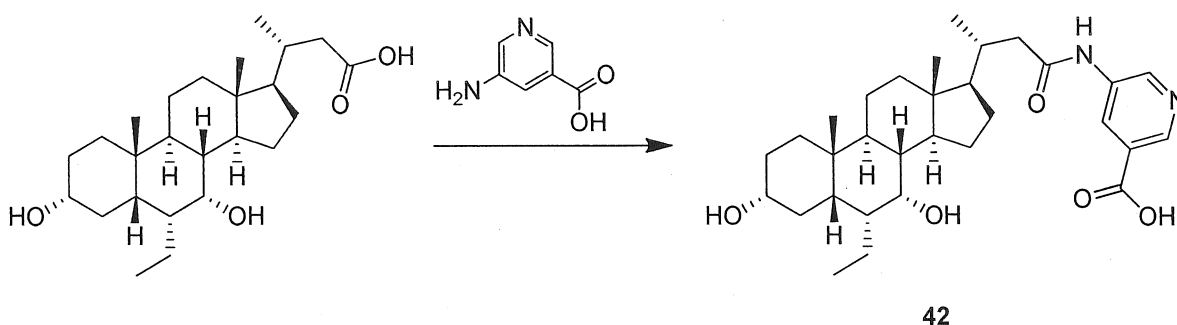
Ví dụ 41



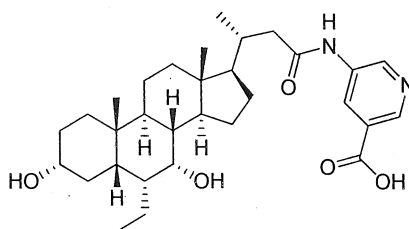
Bổ sung natri hydro (18,4 mg, 460,1 μmol, 60%) vào dung dịch của ví dụ 14E (100 mg, 230,1 μmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở 0°C. Sau nửa giờ, bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch metyl 4-cloropicolinat (78,9 mg, 460,1 μmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL) ở 0°C. Sau khi hoàn thành bổ sung nhỏ giọt, làm hệ phản ứng ấm lên từ từ tới nhiệt độ trong phòng và cho phản ứng trong 12 giờ. Bổ sung nước (10 mL), và điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=6 bằng axit clohydric (1M), và chiết bằng diclorometan (10 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Bổ sung dung dịch natri hydroxit 10% (thể tích dung dịch của metanol với nước là 1 : 1) (50 mg, 1,3 mmol, 0,5 mL) vào dung dịch của phần còn lại

trong metanol (1 mL), và cho phản ứng ở 70°C trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô. Điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=1-2 bằng axit clohydric loãng (1 M), và chiết bằng diclorometan : metanol=10 : 1 (10 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký điều chế, để thu được ví dụ 41 (5 mg, hiệu suất 4%). ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,67 (br d, *J*=6,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,69 (br d, *J*=6,5 Hz, 1H), 4,50 (br d, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,78 - 3,59 (m, 1H), 3,32 - 3,30 (m, 1H), 2,18 - 1,17 (m, 25H), 1,10 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 6H), 0,76 (s, 3H).

Cách 15

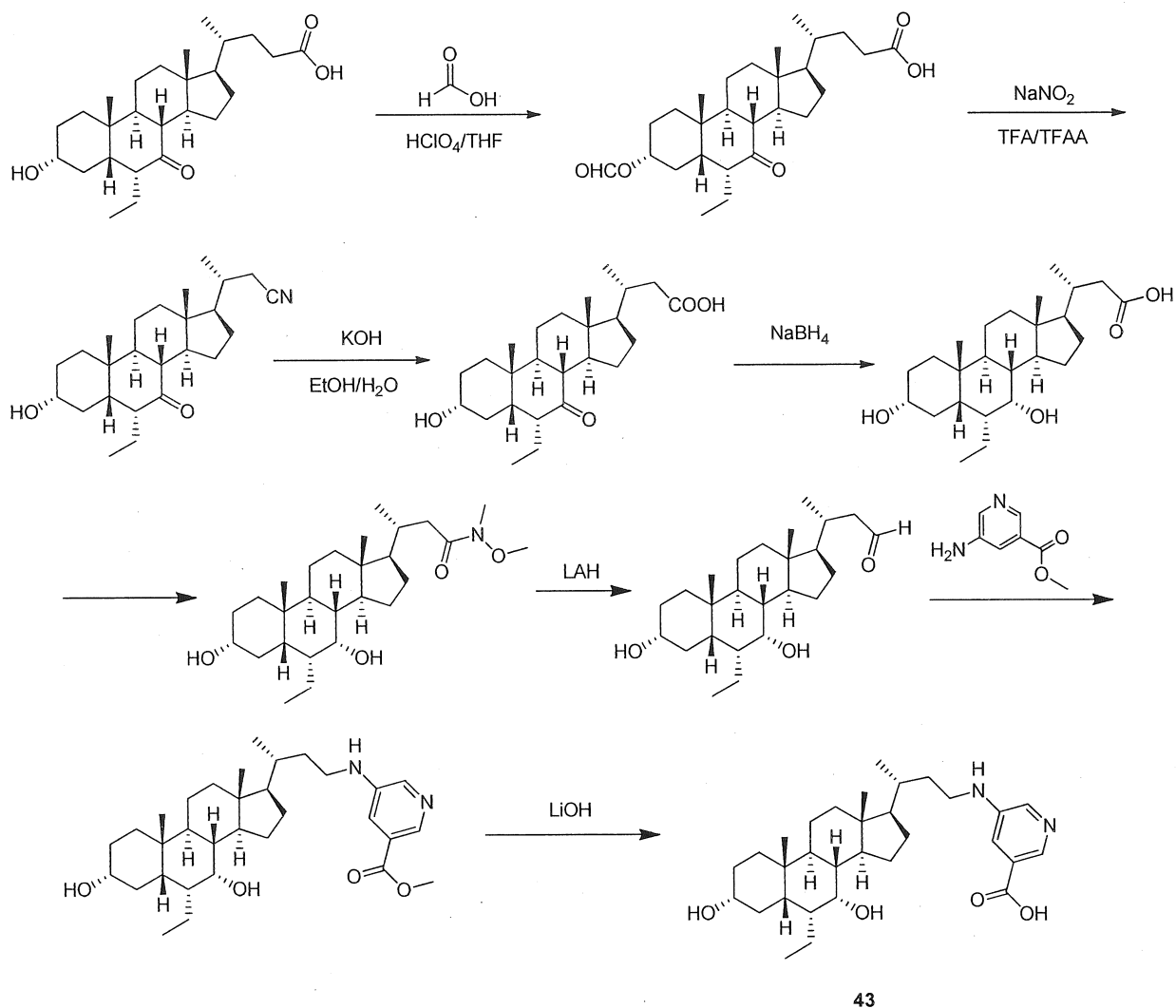


Ví dụ 42

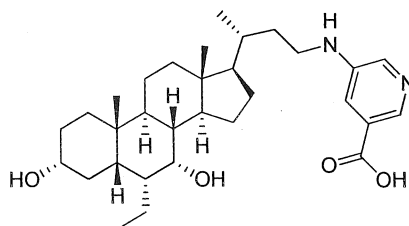


Bổ sung 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (101,5 mg, 492 μmol) và 4-dimethylaminopyridin (1,5 mg, 12,3 μmol) vào dung dịch của ví dụ 16D (100,0 mg, 245,9 μmol) và axit 5-aminopyridin-3-carboxylic (50,0 mg, 295 μmol) trong DMF (5 mL). Cho phản ứng ở 30°C trong 16. Bổ sung dung dịch liti hydroxit (10,3 mg, 246 μmol) trong nước (2,0 mL) vào hệ phản ứng. Cho phản ứng ở 30°C trong 2 giờ. Điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH = 4 bằng axit clohydric (1M), và chiết pha nước bằng diclorometan/metanol (10:1) (20 mL x 3). Kết hợp các lớp hữu cơ, và làm khô qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tách phần còn lại và tinh chế bằng phân tách điều chế (HCl), để thu được ví dụ 42 (20 mg, 15,4%). ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) 9,14 – 9,13 (m, 1H), 8,90 – 8,89 (m, 1H), 8,71 – 8,70 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 2,64 – 2,61 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,20 (m, 25H), 1,07 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,95 - 0,91 (m, 6H), 0,78 (s, 3H).

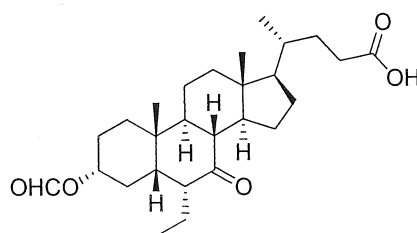
Cách 16



Ví dụ 43



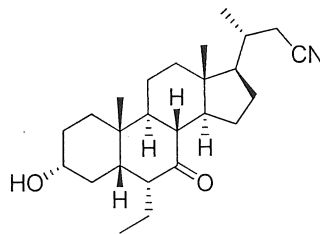
Ví dụ 16A



Hòa tan ví dụ tham khảo 1F (10,0 g, 23,9 mmol) trong tetrahydrofuran (60,0 mL). Bổ sung perchloric (240,0 mg, 2,4 mmol, 144,6 μ L) (khoảng 10 giọt) vào đó. Bổ sung nhỏ giọt axit formic (40,3 g, 874,7 mmol, 33,0 mL) trong nửa giờ ở 30°C, và khuấy

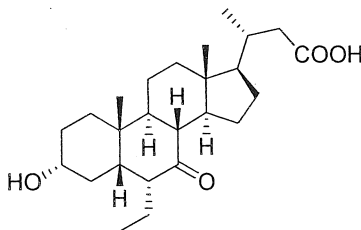
dung dịch phản ứng ở 50 °C trong 11,5 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách cô đặc. Bổ sung nước (35,0 mL) vào dung dịch phản ứng, mà được chiết bằng ethyl axetat (30,0 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (10,0 mL x 2), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc, để thu được sản phẩm thô. Tách sản phẩm thô bằng sắc ký cột, để thu được ví dụ 16A (7,0 g, 15,7 mmol, hiệu suất 65,6%, chất rắn màu trắng). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 8,01 (s, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,33 - 2,16 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,89 (d, J =13,1 Hz, 2H), 1,82 (dd, J =5,5, 16,8 Hz, 2H), 1,75 (dd, J =6,5, 14,1 Hz, 3H), 1,71 (br, s., 1H), 1,58 - 1,30 (m, 7H), 1,26 (s, 3H), 1,23 - 1,02 (m, 4H), 0,95 (d, J =6,5 Hz, 3H), 0,83 (t, J =7,4 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

Ví dụ 16B



Hòa tan ví dụ 16A (5,8 g, 13,0 mmol) trong trifloroaxit axetic (40,0 mL) và trifloroaxetic anhydrit (20,5 g, 97,4 mmol) ở 0°C. Sau khi hòa tan chất rắn, bổ sung natri nitrit (2,7 g, 39,0 mmol) thành nhiều phần, mà được khuấy ở 0°C trong 1 giờ nữa, và làm ấm tới 40°C và khuấy trong 1 h nữa. Làm mát dung dịch phản ứng tới 30°C, và trung hòa bằng 0,5 mol dung dịch natri hydroxit trong nước (độ pH = 7-8) ở 0°C. Chiết dung dịch phản ứng bằng ethyl axetat (40 mL x 3), và rửa lớp hữu cơ bằng nước (10 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tách sản phẩm thô bằng sắc ký cột (qua gel silic), để thu được ví dụ 16B (3,5 g, 8,5 mmol, hiệu suất 93,0%, dầu màu vàng nhạt). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 3,59 - 3,47 (m, 1H), 2,69 (q, J =6,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 7H), 1,61 - 1,45 (m, 6H), 1,26 (t, J =7,2 Hz, 5H), 1,19 - 1,12 (m, 5H), 1,02 - 0,91 (m, 1H), 0,80 (t, J =7,4 Hz, 3H), 0,71 - 0,64 (m, 3H).

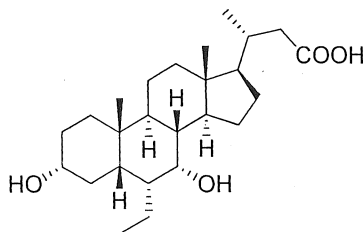
Ví dụ 16C



Hòa tan ví dụ 16B (3,5 g, 8,5 mmol) trong metanol (100,0 mL). Bổ sung dung

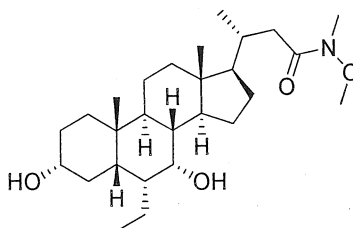
dịch kali hydroxit trong nước (70,0 g, 1,3 mol, hòa tan trong 100,0 mL nước) vào đó, và khuấy dung dịch phản ứng ở 100°C trong 12 giờ. Loại bỏ một phần dung môi bằng cách cô đặc, và chiết bằng diclorometan (30 mL x 3). Axit hóa pha nước bằng 1 mol axit clohydric (pH = 3-4), và chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc, để thu được sản phẩm thô. Thu được ví dụ 16C (3,2 g, 7,9 mmol, hiệu suất 93,5%, dầu màu vàng) mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 3,65 - 3,50 (m, 1H), 2,71 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J=2,6, 14,9$ Hz, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 6H), 1,53 - 1,46 (m, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 6H), 1,02 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J=10,3$ Hz, 5H), 0,69 (s, 3H).

Ví dụ 16D



Bổ sung ví dụ 16C (3,2 g, 7,9 mmol) vào dung dịch natri hydroxit trong nước (949,2 mg, 23,7 mmol, hòa tan trong 10,00 mL nước). Làm ấm dung dịch lên tới 80°C, và bổ sung natri bohdyrit (1,8 g, 47,5 mmol) trong nhiều phần. Khuấy dung dịch phản ứng ở 100°C trong 12 giờ. Bổ sung nhỏ giọt metanol (6 mL), và cô đặc để loại bỏ phần dung môi. Axit hóa dung dịch bằng 1 mol axit clohydric (pH = 5-6), chiết bằng etyl axetat (40 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Thu được ví dụ 16D (3,1 g, 7,6 mmol, hiệu suất 96,4%, chất rắn màu trắng) mà không cần tách sản phẩm thô. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 3,70 (br, s., 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 4H), 1,71 - 1,59 (m, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,41 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 4H), 1,24 - 1,13 (m, 4H), 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,92 - 0,88 (m, 6H), 0,73 - 0,69 (m, 3H).

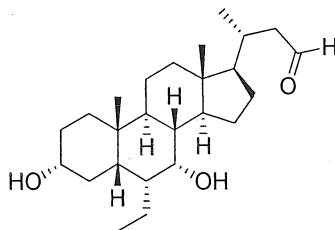
Ví dụ 16E



Bổ sung trietylamin (49,8 mg, 491,9 mmol, 68,2 μL) và

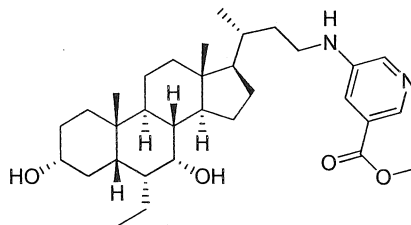
N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (24,0 mg, 245,9 μmol) vào dung dịch của ví dụ 16D (100 mg, 245,8 μmol) trong axetonitril (2 mL) trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, rồi bổ sung O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafloroborat (98,7 mg, 307,4 μmol) và khuấy trong 11,5 giờ nữa. Rót dung dịch phản ứng vào nước lạnh (30 mL), và chiết bằng etyl axetat (40 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (20 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Thu được ví dụ 16E (90 mg, hiệu suất 91,4%, chất rắn màu trắng) mà không cần phân tách sản phẩm phụ. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 3,76 (s, 3H), 3,70 (br, s., 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,43 - 2,39 (m, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 41H), 1,03 - 0,88 (m, 10H), 0,73 (s, 3H).

Ví dụ 16F



Bổ sung ví dụ 16E (50 mg, 111,2 μmol) vào dung dịch liti nhôm hydrit (6,3 mg, 168,9 μmol) trong tetrahydrofuran (2 mL), ở -78°C, và khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước (0,006 mL) và lọc dung dịch phản ứng. Sấy khô bánh lọc để thu được ví dụ 16F (50 mg, 100%, chất rắn màu trắng). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ = 9,76 (s., 1H), 3,70 (br, s., 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,43 - 2,39 (m, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 41H), 1,03 - 0,88 (m, 10H), 0,73 (s, 3H).

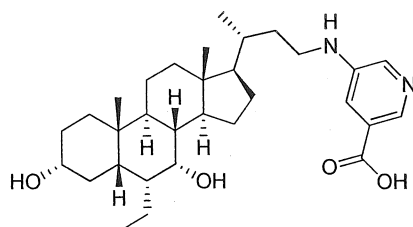
Ví dụ 16G



Bổ sung axit trifloro axetic (57 μL , 0,8 mmol) và natri triacetoxibohydrit (146,0 mg, 0,7 mmol) vào dung dịch của ví dụ 16F (150,0 mg, 0,3 mmol) và methyl 5-aminopyridin-3-carboxylat (64,0 mg, 0,4 mmol) trong etyl axetat (5 mL). Cho phản ứng ở 20°C trong 16 giờ. Bổ sung etyl axetat (30 mL) vào hệ phản ứng. Rửa hệ phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (20 mL x 2) và dung dịch muối bão hòa (20 mL x 1). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô, để

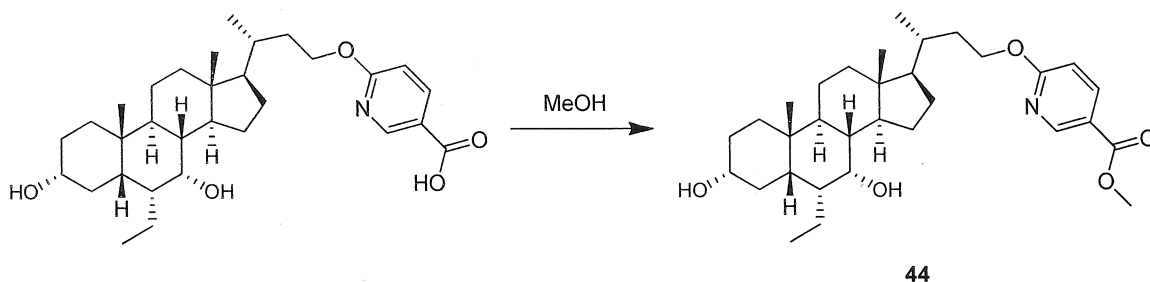
thu được sản phẩm thô. Tách sản phẩm thô bằng phân tách điều chế (TFA) để thu được ví dụ 16G (60,0 mg, 29,7%). ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) 8,44 - 8,43 (m, 1H), 8,43 - 8,42 (m, 1H), 7,92 - 7,91 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,72 - 3,71 (m, 1H), 3,49 - 3,48 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 1,99 - 1,20 (m, 25H), 1,01 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

Ví dụ 43

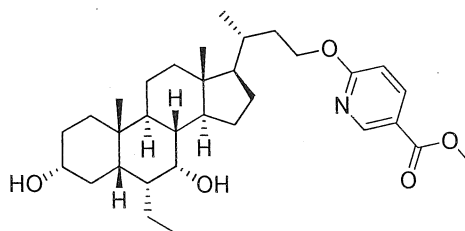


Bổ sung liti hydroxit (60,0 mg, 1,43 mmol) vào dung dịch của ví dụ 16G (60,0 mg, 113,9 μmol) trong tetrahydrofuran (2 mL), metanol (1 mL) và nước (2 mL). Cho phản ứng ở 40°C trong 1 giờ. Điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=4 bằng axit clohydric (1M), và chiết pha nước bằng diclorometan/metanol (10:1) (20 mL x 3). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô qua natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phân tách phần còn lại và tinh chế bằng phân tách điều chế (HCl) để thu được ví dụ 43 (40 mg, 68%). ^1H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) 8,30 - 8,29 (m, 1H), 8,03 - 8,02 (m, 1H), 7,59 - 7,58 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 3,12 - 3,07 (m, 2H), 1,99 - 1,20 (m, 25H), 1,05 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

Cách 17



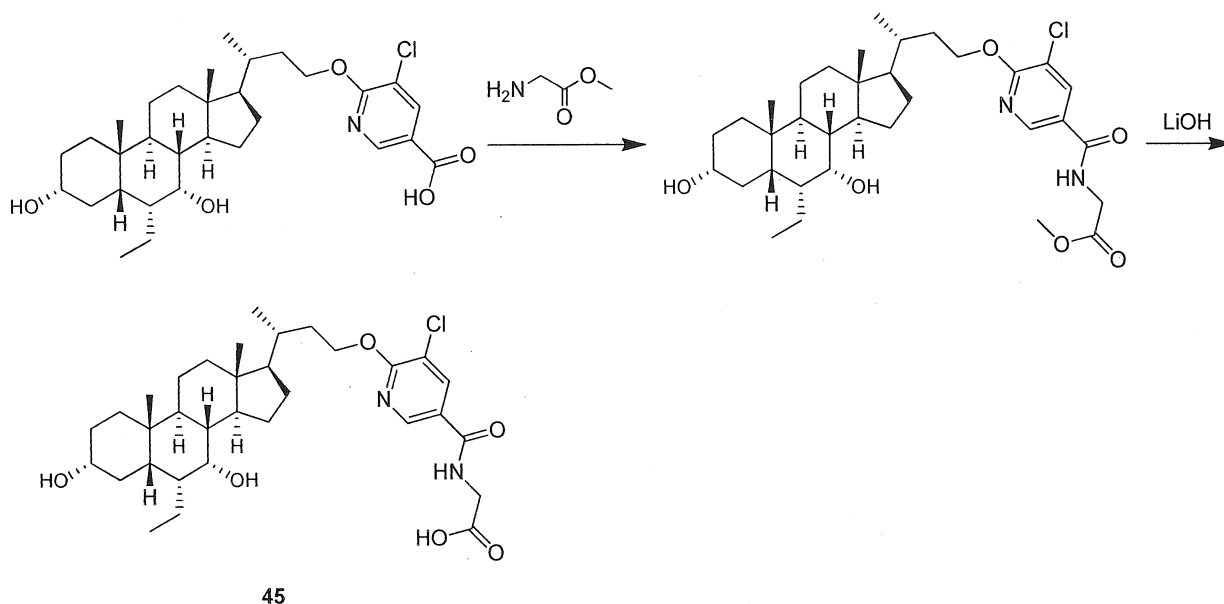
Ví dụ 44



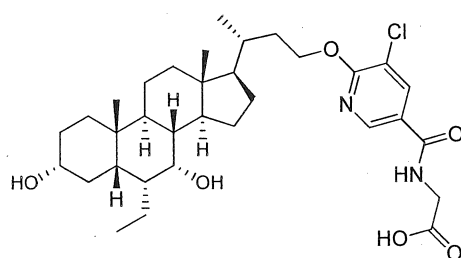
Bổ sung dung dịch axit sulfuric đậm đặc (368,0 mg, 3,8 mmol) vào dung dịch

của ví dụ 22 (50,0 mg, 97,3 μmol) trong metanol (5 mL). Cho phản ứng ở 70°C ở 12 giờ. Bổ sung nước (5 mL) vào hệ phản ứng. Điều chỉnh hệ phản ứng tới độ pH=7 bằng natri hydroxit (1M), và chiết bằng diclorometan (10 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký điều chế, để thu được hợp chất đề mục 44 (15 mg, hiệu suất 29,2%). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,76 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=2,5, 8,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,49 - 4,28 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,03 - 1,15 (m, 25H), 1,04 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 6H), 0,71 (s, 3H).

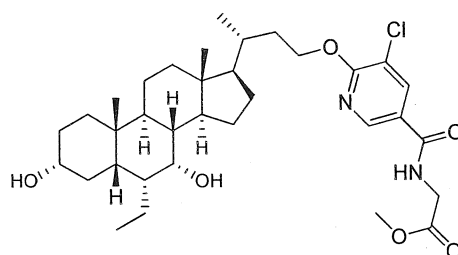
Cách 18



Ví dụ 45

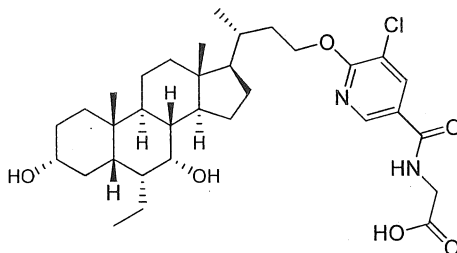


Ví dụ 18A



Ví dụ 18A được tổng hợp bằng cách sử dụng ví dụ 23 làm nguyên liệu thô, và quy trình được đề cập đến là sự tổng hợp ví dụ 12A. Hiệu suất là 79,7%. ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ 8,48 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,55 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 2H), 4,24 (d, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,05 - 1,12 (m, 33H), 1,06 - 0,84 (m, 14H), 0,68 (s, 3H).

Ví dụ 45



Quy trình của ví dụ 45 được đề cập đến là sự tổng hợp ví dụ 39. Hiệu suất là 56,8%. ^1H NMR (400MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ 8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,48 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 3,99 (d, $J=4,5$ Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 1,98 - 1,03 (m, 31H), 1,01 - 0,87 (m, 5H), 0,84 - 0,74 (m, 10H), 0,62 (s, 3H).

Ví dụ 1: đánh giá *in vitro*

Thử nghiệm hóa sinh FXR

Mục đích thử nghiệm:

Hiệu quả hoạt tính của hợp chất lên phản ứng gắn kết FXR được phát hiện bằng AlphaScreen.

Nguyên liệu thử nghiệm:

1. Protein: protein người FXR dán nhãn glutathion-S-transferaza (Invitrogen)
2. Chất đồng hoạt hóa: chất đồng hoạt hóa thụ thể steroid dán nhãn biotin (Anaspec)
3. Chất dò: Kit dò AlphaScreen (PerkinElmer)

Phương pháp thử nghiệm:

1. Pha loãng hợp chất: Hợp chất được thử nghiệm được điều chế dưới dạng dung dịch DMSO 40 μM , sau đó pha loãng ba lần ở 10 mức nồng độ. Hợp chất tham khảo được điều chế là dung dịch DMSO 400 μM , và sau đó pha loãng 1,5-lần ở 10 mức

nồng độ. Bổ sung dung dịch DMSO được pha loãng vào các giếng của khay 384 giếng với thể tích 150 nL mỗi giếng.

2. Protein người FXR dán nhãn glutathion-S-transferaza và chất đồng hoạt hóa thụ thể steroid dán nhãn biotin dưới dạng dung dịch đã được trộn với nồng độ tương ứng là 0,4 nM và 30 nM, được bổ sung vào các giếng của khay 384 giếng với thể tích 15µL mỗi giếng, và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

4. Dung dịch hỗn hợp của các hạt chất nhận trong kit dò AlphaScreen được pha loãng 125 lần, và được bổ sung vào các giếng của khay 384 giếng với thể tích 7,5µL mỗi giếng. Hoạt động trong quy trình thử nghiệm được bảo vệ khỏi ánh sáng. Tiến hành ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

5. Dung dịch hỗn hợp của các hạt chất cho trong kit dò AlphaScreen được pha loãng 125 lần, và được bổ sung vào các giếng của khay 384 giếng với thể tích 7,5µL mỗi giếng. Hoạt động trong quy trình thử nghiệm được bảo vệ khỏi ánh sáng. Tiến hành ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

6. Thử nghiệm EC50: Hình ảnh tương tượng được sử dụng với kích thích ở bước sóng 680 nm để đọc tín hiệu hấp thụ tại bước sóng 520-620 nm.

7. Phân tích dữ liệu: Phân tích dữ liệu thông qua sử dụng Prism 5.0, và trị số EC50 về hiệu quả hoạt tính của hợp chất được tính toán. Sau đó, tỷ lệ về giá trị tín hiệu cao nhất của hợp chất với giá trị tín hiệu cao nhất của hợp chất tham khảo được sử dụng để thu được tỷ lệ phần trăm về hiệu quả hoạt tính của hợp chất.

Thử nghiệm tế bào FXR

Mục đích thử nghiệm:

Hiệu quả của hợp chất lên hoạt tính chức năng của tế bào được phát hiện bằng kỹ thuật gen báo cáo β -lactamaza.

Nguyên liệu thử nghiệm:

1. Dòng tế bào: FXR HEK 293T DA
2. Môi trường nuôi cấy tế bào: môi trường DMEM được bổ sung huyết tương 10% và Penixilin/Streptomycin (1x)
3. Chất dò: Kit gò gen báo cáo GeneBLAzer® (Invitrogen)

Phương pháp thử nghiệm:

1. Pha loãng hợp chất: Hợp chất được thử nghiệm được điều chế dưới dạng dung dịch DMSO 100 μM , và sau đó hợp chất được pha loãng 3 lần ở 10 mức nồng độ. Hợp chất tham khảo được điều chế dưới dạng dung dịch DMSO 100 μM , và sau đó được pha loãng 1,3 lần ở 10 mức nồng độ. Dung dịch DMSO pha loãng được bổ sung vào các giếng của khay 384 giếng với thể tích 200 nL mỗi giếng.

2. Cấy truyền tế bào: Tế bào FXR HEK 293T DA được khôi phục lại, tái tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy, pha loãng đến mật độ 5×10^5 tế bào/mL, và bổ sung vào các giếng của khay 384 giếng với thể tích 40 μL mỗi giếng.

3. Ủ khay vi phiên 384 giếng ở 37°C, CO₂ 5% trong 16 giờ.

4. 6 μL chất nền LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) 1 mM với 60 μL dung dịch B và 934 μL dung dịch C, và được bổ sung vào các giếng của khay 384 giếng với thể tích 8 μL mỗi giếng.

5. Ủ khay vi phiên 384 giếng trong bóng tối trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

6. Thử nghiệm EC₅₀: Hình ảnh tương tượng được sử dụng với sự kích thích ở bước sóng 409 nm để đọc tín hiệu hấp thụ ở bước sóng 460 và 530 nm.

7. Phân tích dữ liệu: Dữ liệu được phân tích thông qua sử dụng Prism 5.0, và giá trị EC₅₀ hiệu quả hoạt hóa của hợp chất được tính toán. Sau đó, tỷ lệ của giá trị tín hiệu cao nhất của hợp chất thử nghiệm với giá trị tín hiệu cao nhất của hợp chất tham khảo (axit chenodeoxycolic, CDCA) được sử dụng để thu được tỷ lệ phần trăm về hiệu quả hoạt hóa của hợp chất.

Bảng 1: Kết quả thử nghiệm EC₅₀ đối với thử nghiệm hóa sinh và thử nghiệm tế bào:

Mẫu thử nghiệm (Hợp chất tiêu đề)	Hoạt tính enzym FXR		Hoạt tính tế bào FXR	
	EC ₅₀ (μM)	Hiệu quả	EC ₅₀ (μM)	Hiệu quả
Axit chenodeoxycolic, CDCA	12,14	100%	10,22	100%
Ví dụ 1	0,9	320%	17,9	134%
Ví dụ 2	1,46	114%		

Ví dụ 3	2,62	106%		
Ví dụ 4	0,72	334%	1,87	131%
Ví dụ 5	0,09	134%	0,57	190%
Ví dụ 6	0,36	375%	5,16	132%
Ví dụ 7	0,03	360%	0,06	140%
Ví dụ 8	0,11	264%		
Ví dụ 9	0,16	407%	0,14	130%
Ví dụ 10	0,06	188%	0,2	138%
Ví dụ 11	0,03	241%	0,1	132%
Ví dụ 12	0,07	240%		
Ví dụ 13	0,39	270%		
Ví dụ 14	0,73	195%		
Ví dụ 16	0,31	247%		
Ví dụ 17	0,60	313%	2,50	131%
Ví dụ 18	0,07	187%		
Ví dụ 19	0,15	251%	0,37	143%
Ví dụ 20	0,06	287%		
Ví dụ 22	0,006	249%		
Ví dụ 23	0,0025	248%	0,003	150%
Ví dụ 24	0,0025	138%		
Ví dụ 25	0,011	233%		
Ví dụ 26	0,13	280%		

Ví dụ 27	0,006	212%		
Ví dụ 28	0,007	219%		
Ví dụ 29	0,012	190%		
Ví dụ 30	0,056	150%		
Ví dụ 31	0,027	204%		
Ví dụ 32	0,650	140%		
Ví dụ 33	0,141	194%		
Ví dụ 34	0,093	191%		
Ví dụ 38	0,02	210%		
Ví dụ 39	0,02	205%		
Ví dụ 40	0,045	197%		
Ví dụ 41	0,08	127%		
Ví dụ 42	1,43	121%		
Ví dụ 43	0,37	193%		
Ví dụ 44	0,330	140%		

Kết luận: Hiệu quả chủ vận của hợp chất theo sáng chế lên thụ thể FXR là đáng kể và hiệu quả chủ vận lên thụ thể FXR ở mức độ tế bào cũng đáng kể.

Ví dụ thử nghiệm 2: nghiên cứu *in vivo*

Dược động học ở chuột được sử dụng duy nhất hợp chất:

12 chuột đực (C57BL/6J) được chia ngẫu nhiên vào hai nhóm, tức là mỗi nhóm 6 chuột. Nhóm thử nhất là nhóm sử dụng theo đường tĩnh mạch, bao gồm sử dụng liều 2 mg/kg, 2 mL/kg bằng cách tiêm qua tĩnh mạch ở đuôi (tá dược là dung dịch HPbCD trong nước 10%, và nếu độ hòa tan của dược chất không đạt yêu cầu, sử dụng đồng dung môi); Nhóm thứ hai là nhóm sử dụng theo đường miệng, bao gồm dùng trong dạ dày với liều 10 mg/kg, 10 mL/kg (tá dược là dung dịch HPMC trong nước 0,5%). Mẫu

huyết tương (sử dụng K₂-EDTA làm chất chống đông) được lấy tại thời điểm 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ trong nhóm dùng theo đường tĩnh mạch; và mẫu huyết tương được lấy ở thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ ở nhóm dùng theo đường miệng sau khi sử dụng. Đối với 6 động vật ở mỗi nhóm, mẫu máu được thu ở 3 động vật tại một thời điểm. Mẻ thứ nhất của 3 động vật được lấy mẫu luân phiên với mẻ thứ hai của 3 động vật. Thực hiện phân tích mẫu huyết tương bằng cách sử dụng LC-MS/MS. Nồng độ huyết tương thu được được vẽ theo thời gian, và tính toán thông số PK bằng cách sử dụng Phoenix WinNonlin 6.3.

Bảng 2

Hợp chất		INT-747	Ví dụ 11	Ví dụ 22	Ví dụ 23
Liều (mg/kg)		10	10	10	10
Thông số PK trong huyết tương	C _{max} (nM)	1013	1433	936	1777
	T _{max} (giờ)	0,3	2	0,5	0,5
	AU (nM.giờ)	993	5173	2337	1109
	F%	13%	-	34%	20%

Kết luận: Như được thể hiện trong bảng 2, sau khi sử dụng qua đường miệng ở liều lượng giống nhau, nồng độ đỉnh và mức độ bộc lộ tính được chất của hợp chất 11 cao hơn so với hợp chất đối chứng INT-747. Sau khi sử dụng qua đường miệng ở liều giống nhau, nồng độ đỉnh của hợp chất 22 gần với của hợp chất đối chứng INT-747, và mức độ bộc lộ tính được chất của hợp chất 22 cao hơn so với hợp chất đối chứng INT-747. Sau khi sử dụng qua đường miệng với liều giống nhau, nồng độ đỉnh của hợp chất 23 cao hơn so với nồng độ đỉnh của hợp chất đối chứng INT-747, và mức độ bộc lộ tính được chất của hợp chất 23 cũng cao hơn so với hợp chất đối chứng INT-747.

Thử nghiệm về tỷ lệ trong gan-máu của chuột thông qua thử nghiệm liều catxet

6 chuột đực (C57BL/6J) được chia nhóm vào nhóm sử dụng theo đường miệng. 5 loại dược chất được phát triển chứa trong chế phẩm, và tiến hành sử dụng theo đường trong dạ dày ở liều lượng 2 mg/kg/hợp chất (tá dược là dung dịch HPMC trong nước 0,5%). Năm hợp chất được pha loãng trước tiên và lần lượt trong tá dược, và lần lượt được tác dụng sóng âm hoặc xoay để tạo ra dung dịch 1 mg/mL (dung dịch sạch hoặc

huyền phù); và sau đó trộn dung dịch của năm hợp chất với thể tích bằng nhau (1:1:1:1:1, v:v:v:v:v) vào chai thủy tinh. Sau khi sử dụng theo đường miệng trong dạ dày, mẫu huyết tương và mô gan được thu lại từ 3 động vận ở thời điểm 0,5 h sau khi sử dụng; các mẫu tương ứng được thu từ 3 động vận khác ở thời điểm 3 h sau khi sử dụng. Sau khi thu thập, mô gan được đồng nhất hóa bằng cách sử dụng đệm đồng nhất trong nước đá lạnh (metanol: đệm PBS 15 mM (độ pH 7,4) = 1:2, v:v) căn cứ vào tỷ lệ trọng lượng gan : thể tích đệm đồng nhất = 1 : 3. Mẫu huyết tương và mô gan được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích LC-MS/MS nằm trong một đã được phát triển trước. Thu được nồng độ đồng nhất của huyết tương và mô gan và tỷ lệ nồng độ của mô gan với huyết tương được tính bằng cách sử dụng excel.

Bảng 3

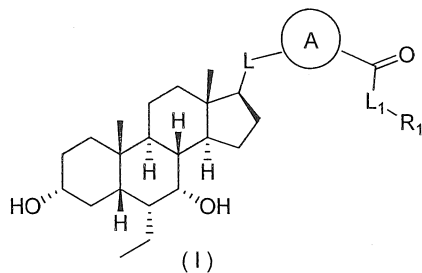
Hợp chất		INT-747	Ví dụ 22	Ví dụ 26
Liều lượng (mg/kg)		2	2	2
Thông số PK	Nồng độ trong gan (nM) 0,5 giờ / 3 giờ	711 / 625	1959 / 701	3904 / 358
	Nồng độ trong huyết tương (nM) 0,5 giờ / 3 giờ	151 / 63	83 / 45	387 / 18
	Tỷ lệ nồng độ trong gan so với huyết tương 0,5 giờ / 3 giờ	5 / 10	24 / 16	10 / 20

Lưu ý: ND thể hiện là “không phát hiện”.

Kết luận: Như được thể hiện trong bảng 3, sau khi sử dụng hợp chất của sáng chế theo đường miệng ở liều giống nhau, nồng độ được chất của ví dụ 22 trong gan ở thời điểm 0,5 giờ và 3 giờ cao hơn so với hợp chất đối chứng, và tỷ lệ nồng độ gan/máu cũng cao hơn so với hợp chất đối chứng ở thời điểm 0,5 giờ và 3 giờ. Nồng độ được chất của ví dụ 26 trong gan ở 0,5 giờ cao hơn so với hợp chất đối chứng, và tỷ lệ nồng độ gan/máu của ví dụ 26 cao hơn so với hợp chất đối chứng 0,5 giờ và 3 giờ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I),



trong đó,

vòng A được chọn từ m-phenyl, p-phenyl, heteroaryl có 5 đến 8 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại, heterocyclyl không thơm có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại hoặc xycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, và vòng A tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_a , hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo, và nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

L được chọn từ C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, C_{1-2} alkyl-C(=O)NH-, C_{2-3} alkenyl hoặc C_{1-3} alkyl-O- C_{1-3} alkyl, và L tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_b ;

L_1 được chọn từ O, $N(R_d)$, $N(R_d)S(=O)_2$ hoặc $N(R_d)S(=O)$;

R_1 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 4 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_c , hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm oxo;

mỗi R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , NH_2 , $COOH$, $S(=O)_2OH$, C_{1-3} alkylamino, N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy hoặc C_{1-3} alkylthio, và C_{1-3} alkylamino, N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy hoặc C_{1-3} alkylthio tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R' ;

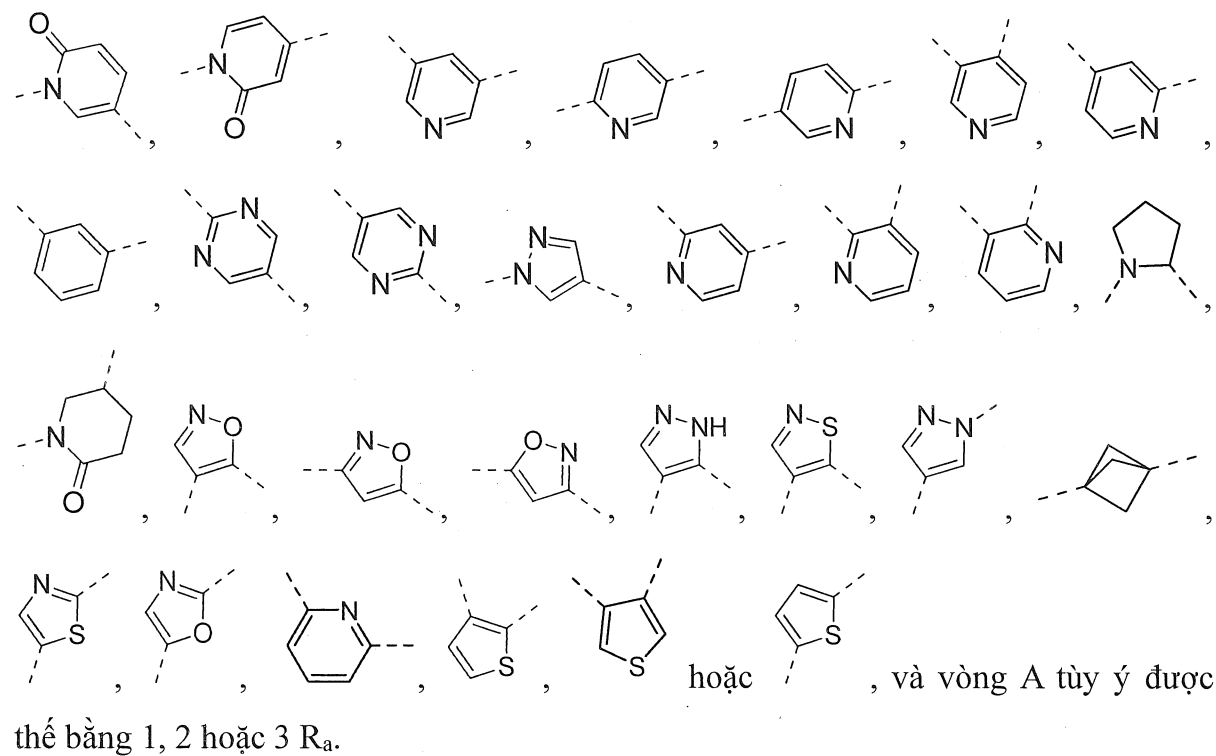
R' được chọn từ F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , NO_2 , CN, $COOH$, Me, Et, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_3O , CH_3S , $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

hoặc muối được dụng của nó.

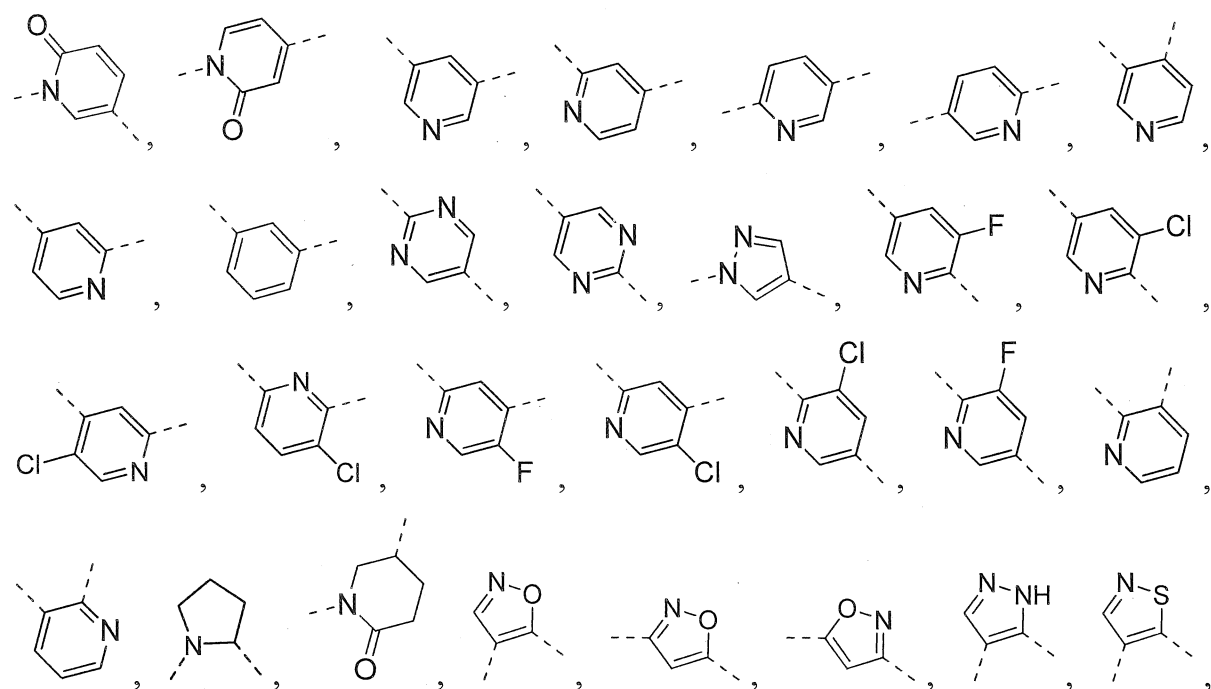
2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $COOH$, $S(=O)_2OH$, Me, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Et, OMe, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$.

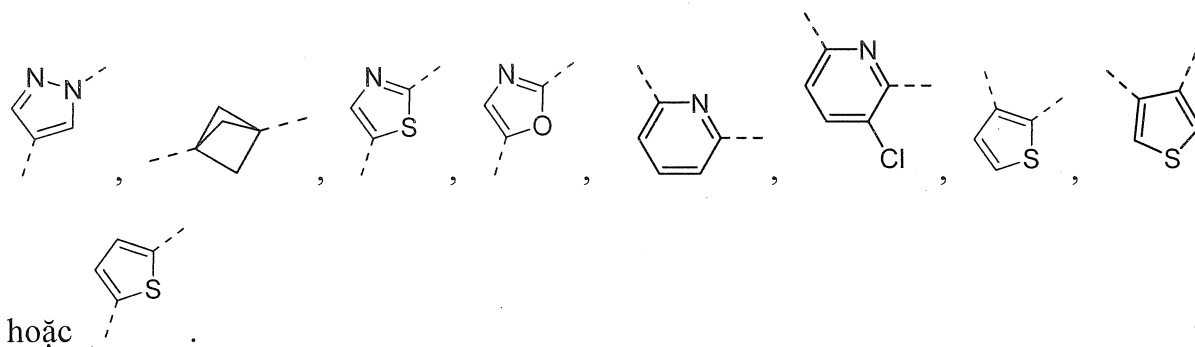
3. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó vòng A được chọn từ m-phenyl, p- phenyl, p-pyridyl, pyridin-2(1H)-onyl, pyrimidyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, isoxazolyl, hoặc isothiazolyl, và vòng A tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_a.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó vòng A được chọn từ

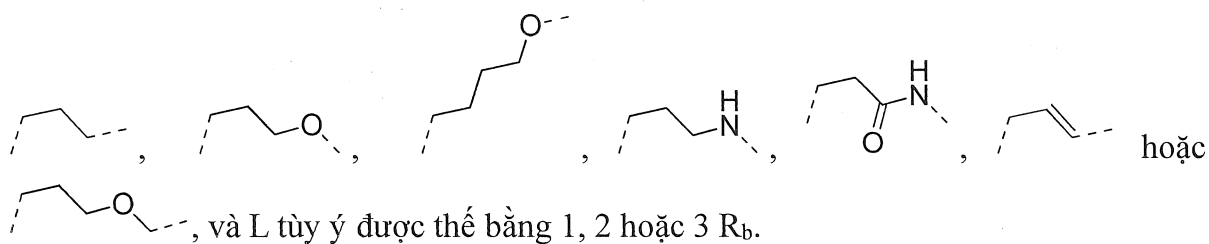


5. Hợp chất hoặc muối được dung của nó theo điểm 4, trong đó vòng A được chọn từ

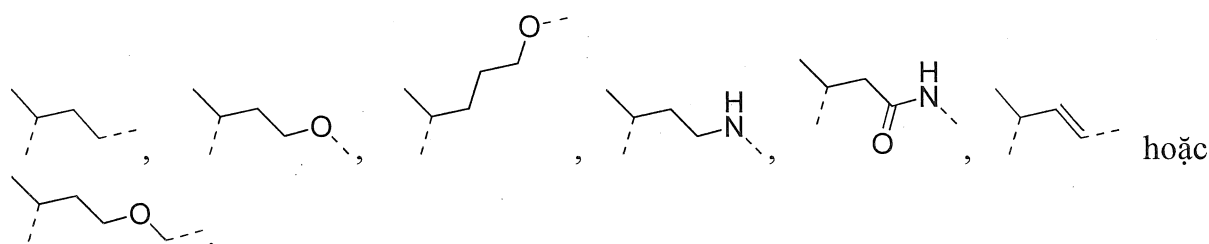




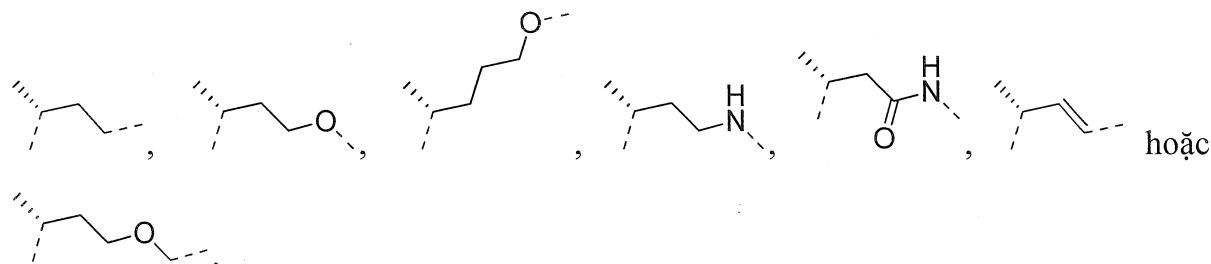
6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó L được chọn từ



7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 6, trong đó L được chọn từ



8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 7, trong đó L được chọn từ

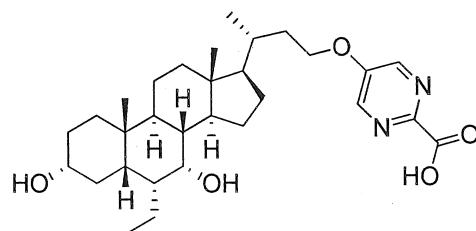
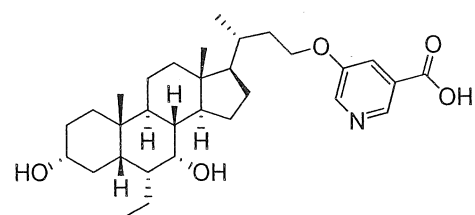
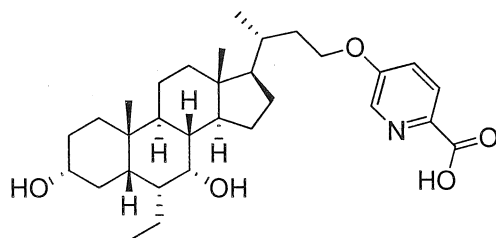
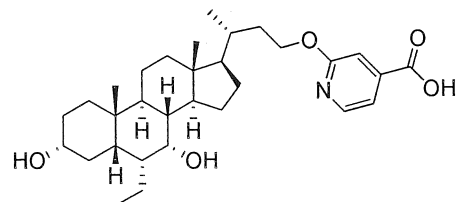
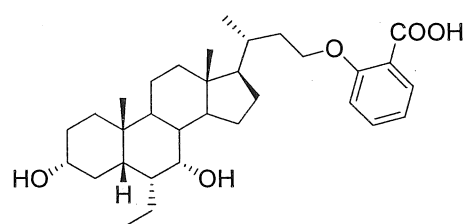
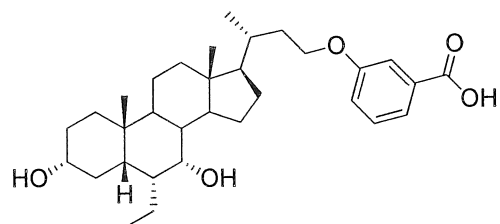
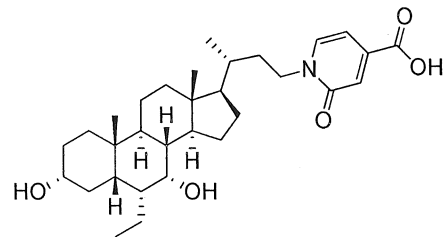
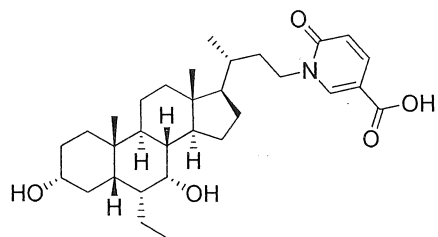
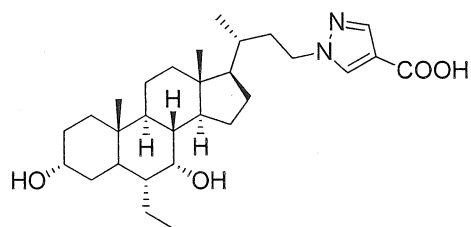
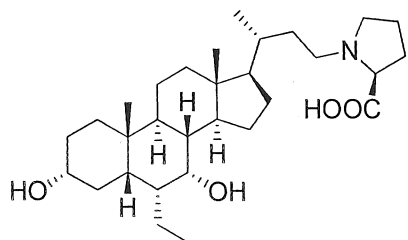
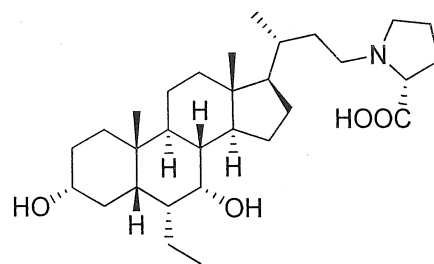


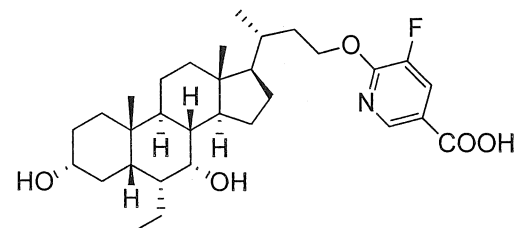
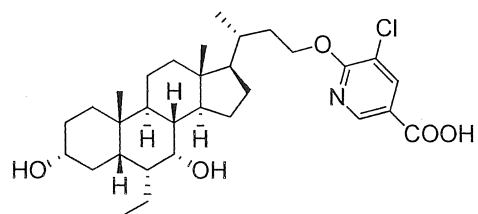
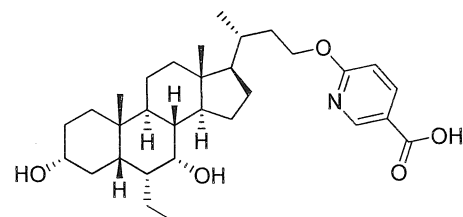
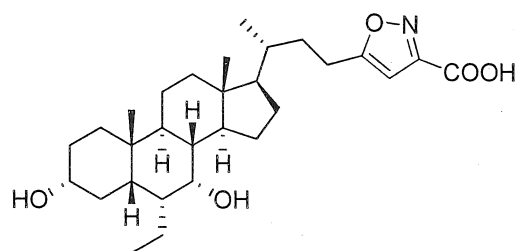
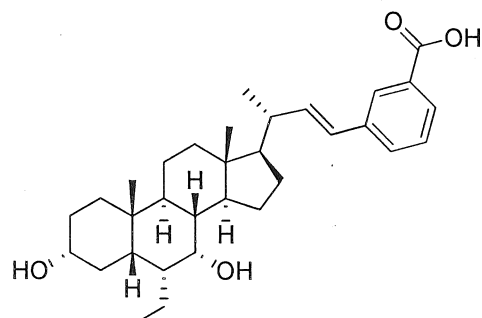
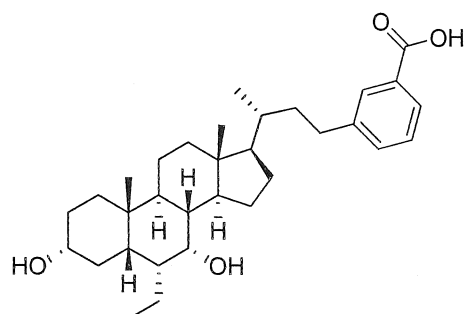
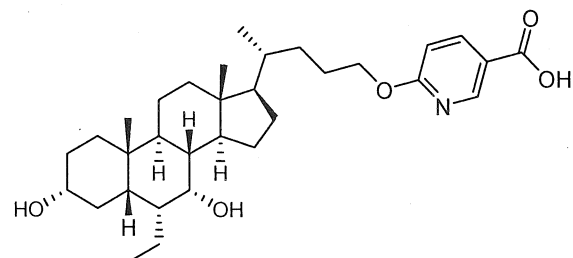
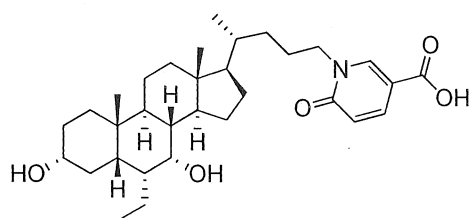
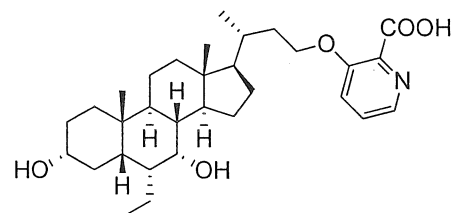
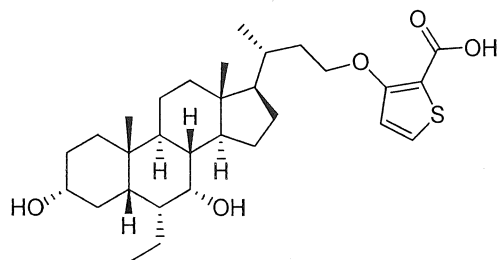
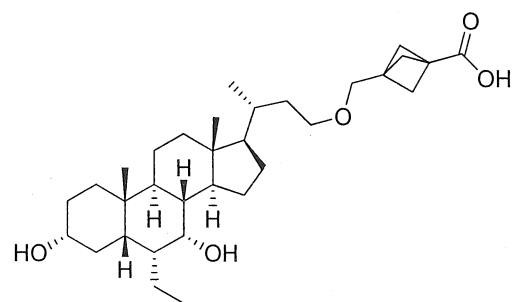
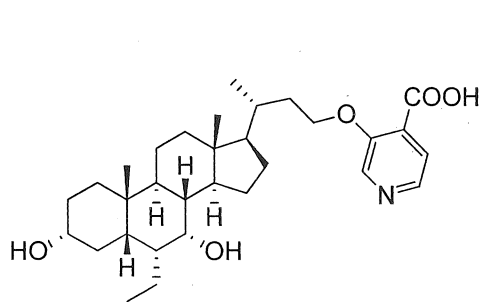
9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó L₁ được chọn từ O, NH, NHS(=O)₂ hoặc NHS(=O).

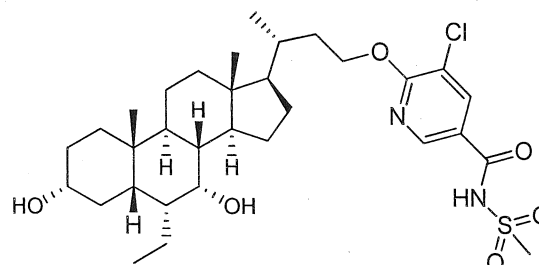
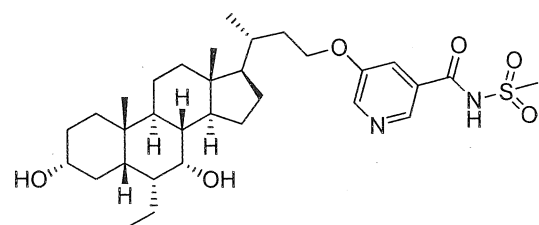
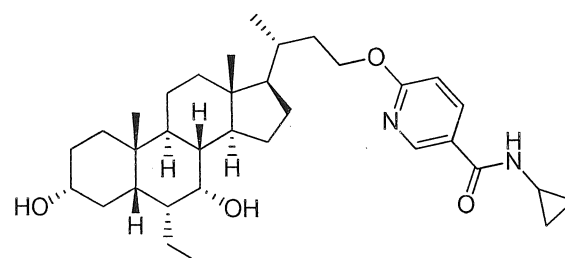
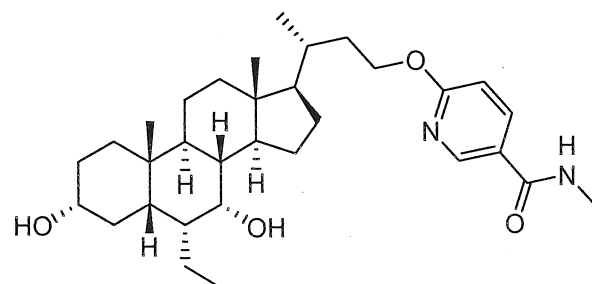
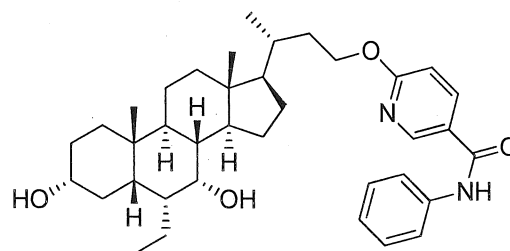
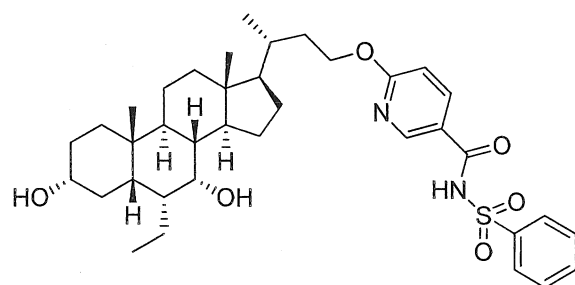
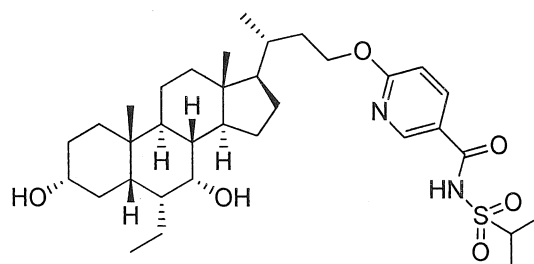
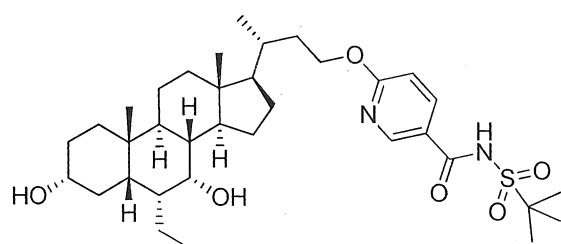
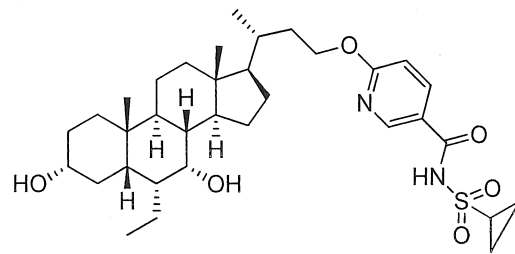
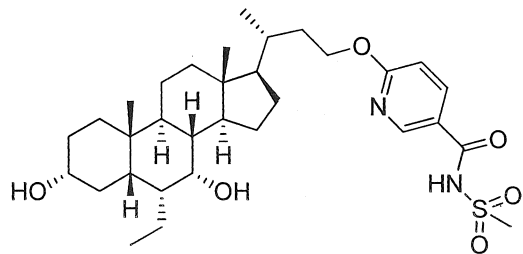
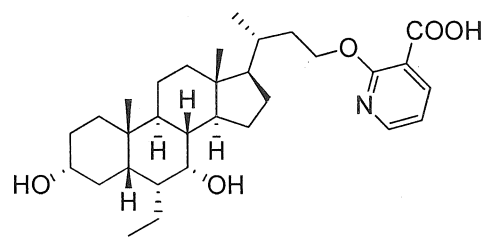
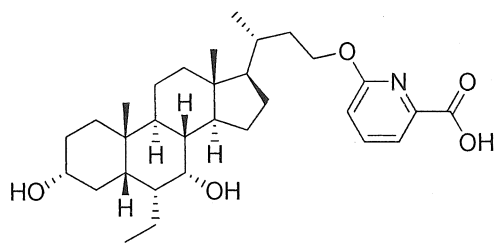
10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R₁ được chọn từ H, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl hoặc thienyl, và C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl hoặc thienyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R_c.

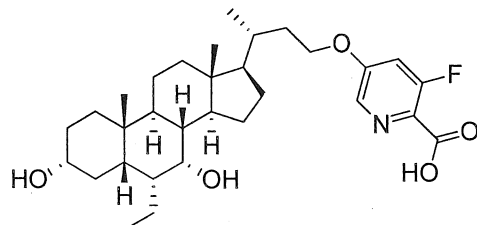
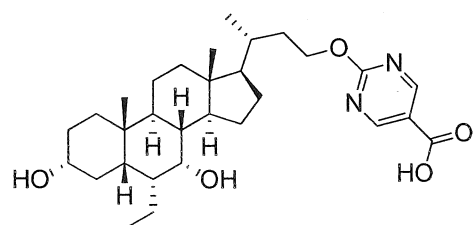
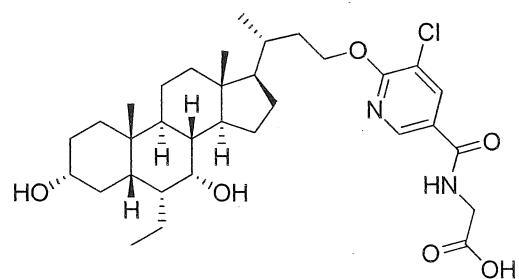
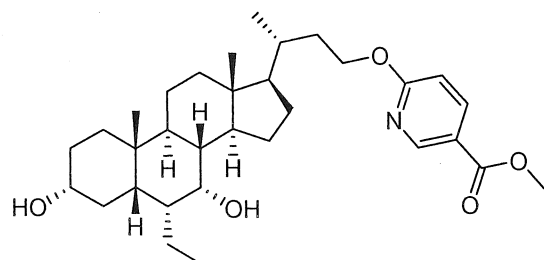
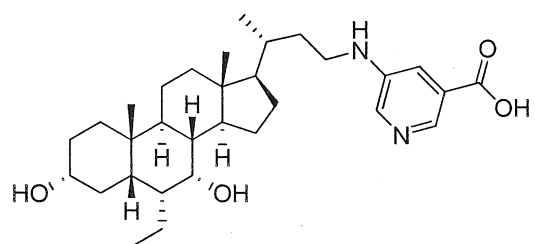
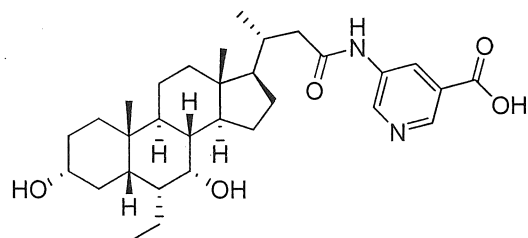
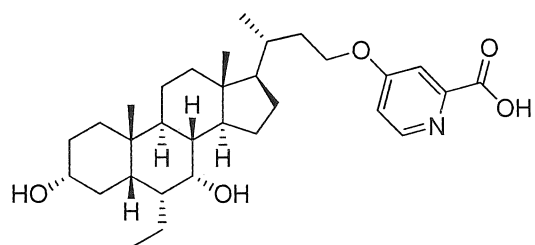
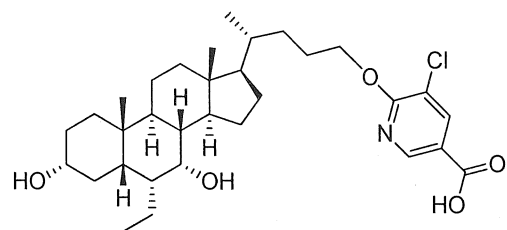
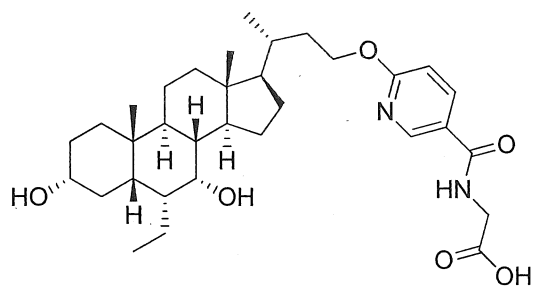
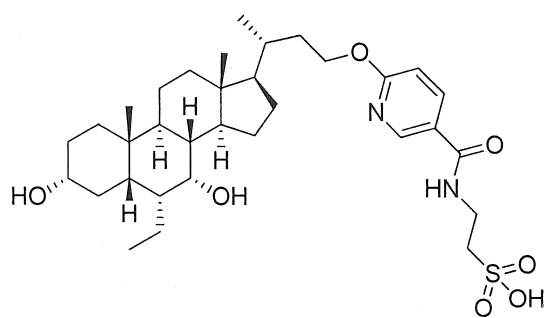
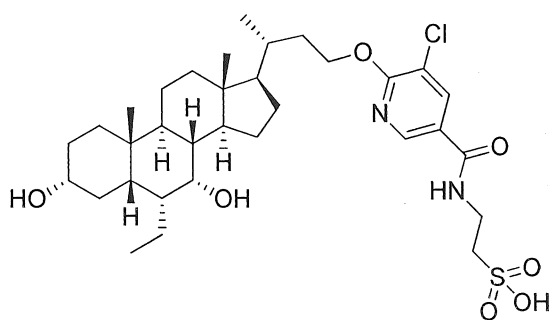
11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 10, trong đó R₁ được chọn từ H,

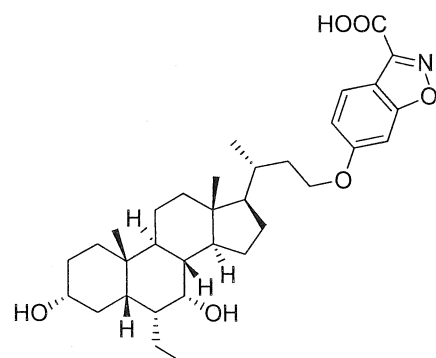
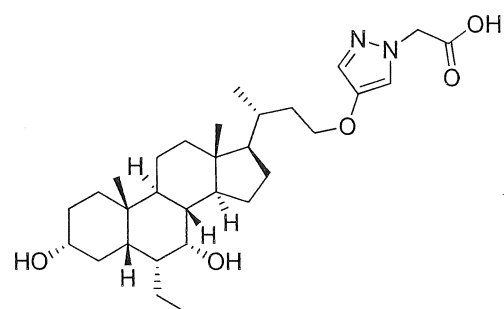
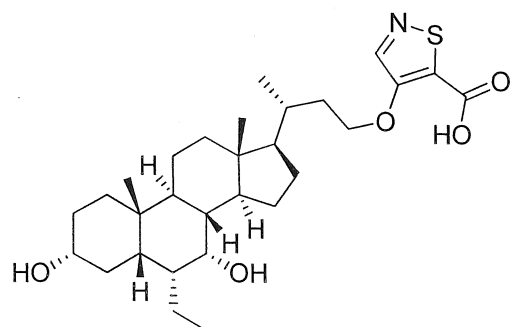
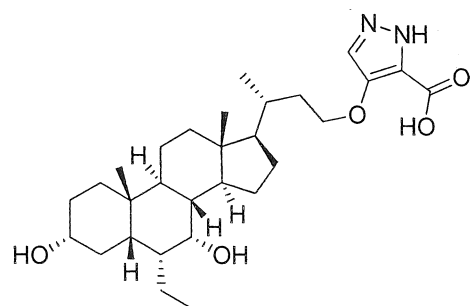
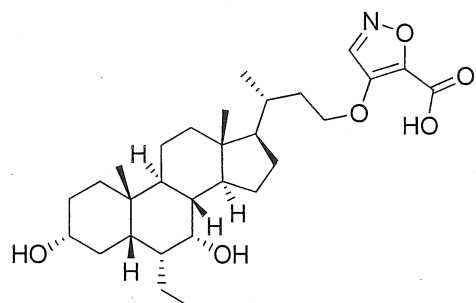
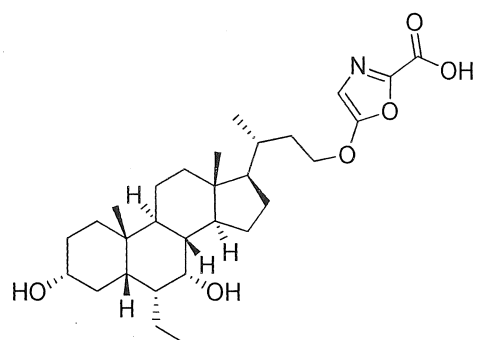
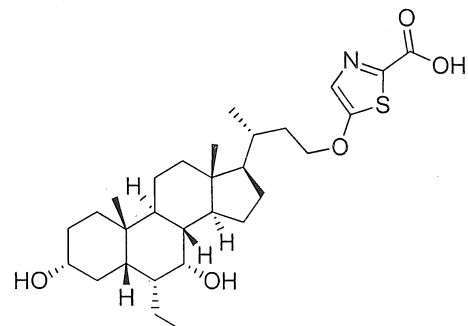
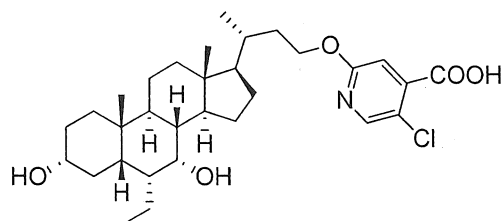
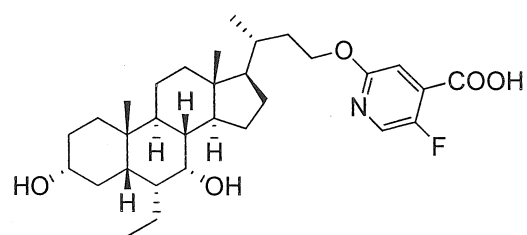
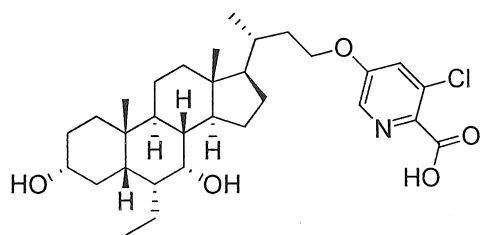
The chemical structure shows a steroid nucleus with four fused rings (A, B, C, D). The A ring has a hydroxyl group at C3 (dashed bond). The B ring has a methyl group at C10 (wedged bond). The C ring has a methyl group at C13 (wedged bond) and a hydroxyl group at C14 (dashed bond). The D ring has a methyl group at C14 (wedged bond) and a side chain at C17. The side chain consists of a propyl group attached to the C17 position (wedged bond), which is further connected to a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring has a carbonyl group at C6 (wedged bond) and a carboxylic acid group at C3 (wedged bond). The stereochemistry is indicated by wedged and dashed bonds.

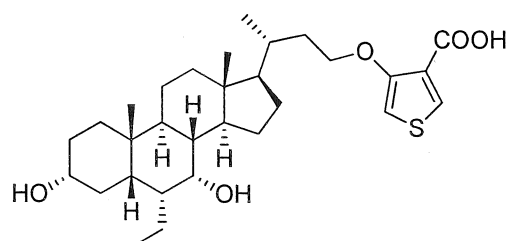
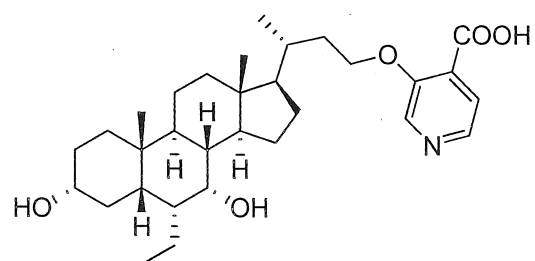
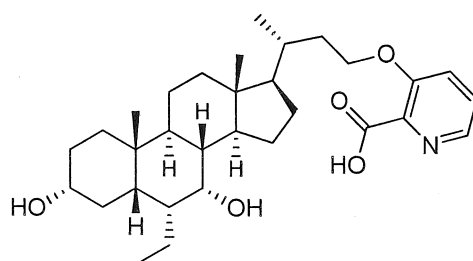
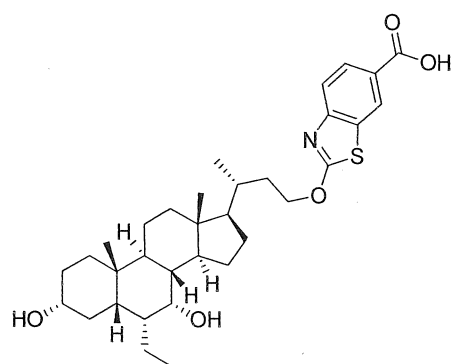
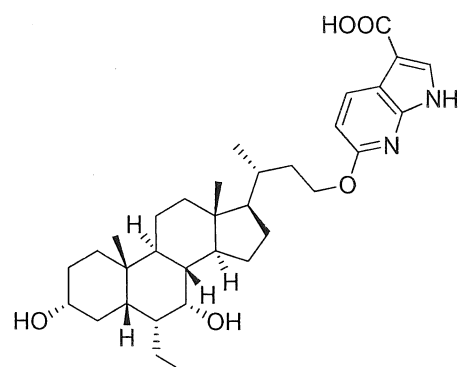
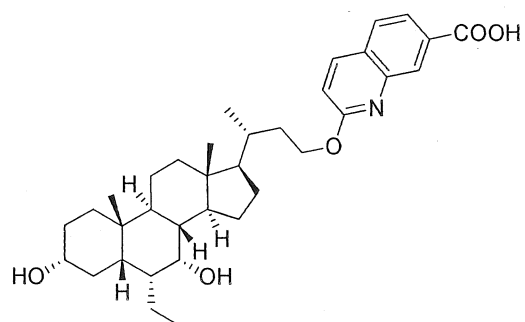
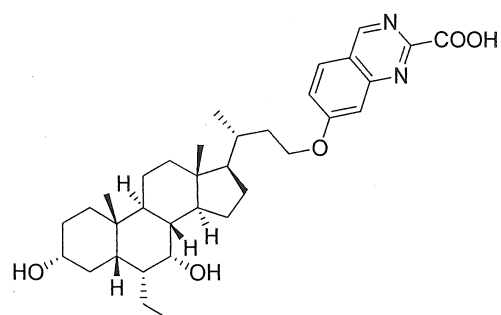
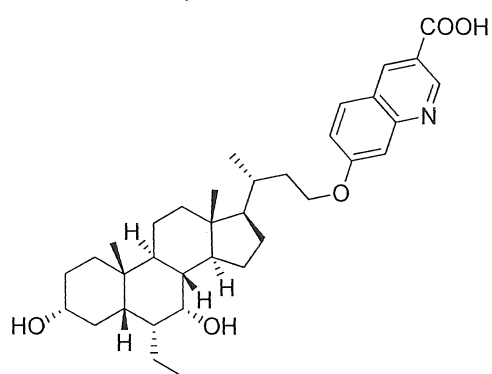
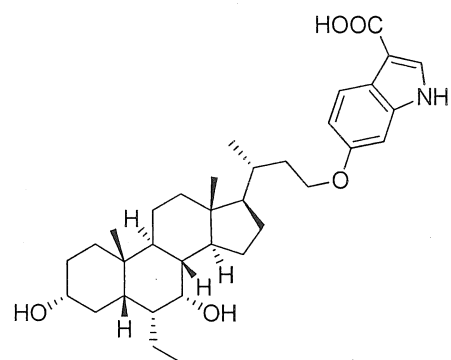
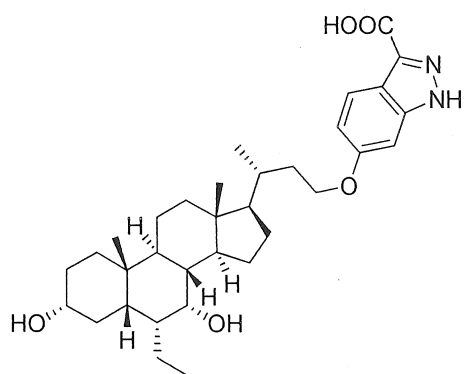


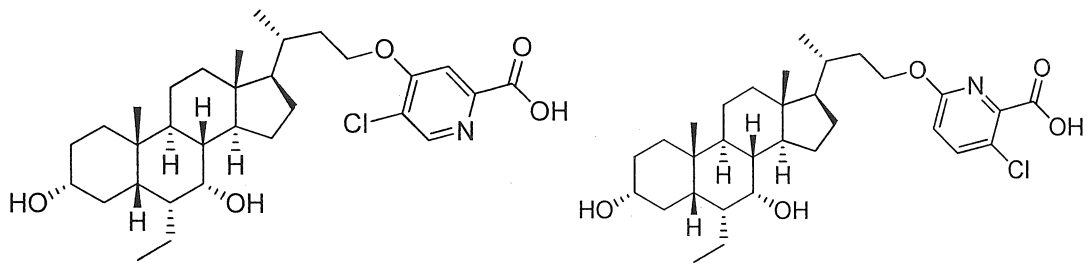




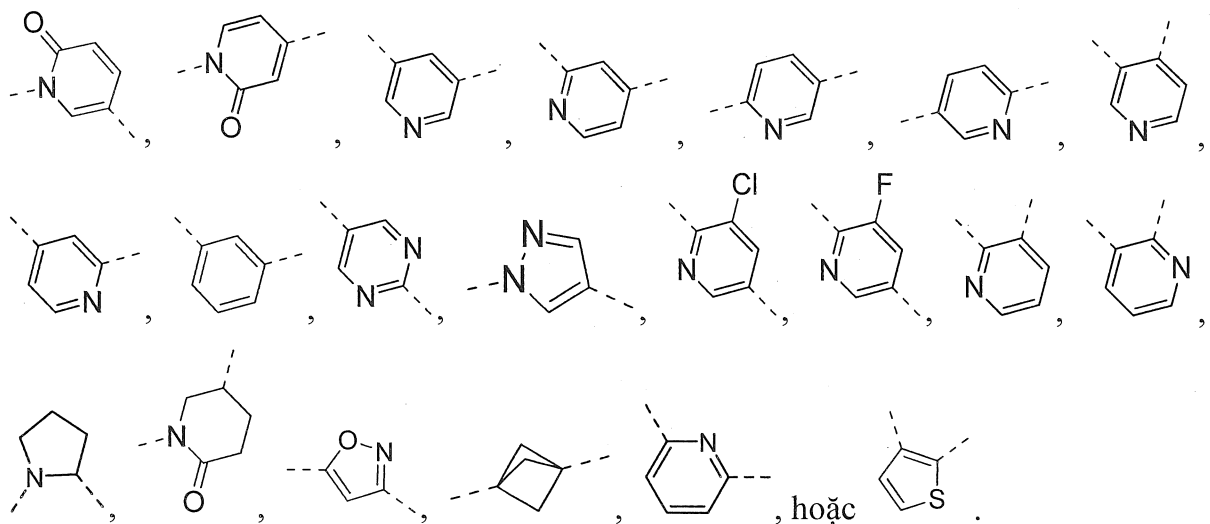




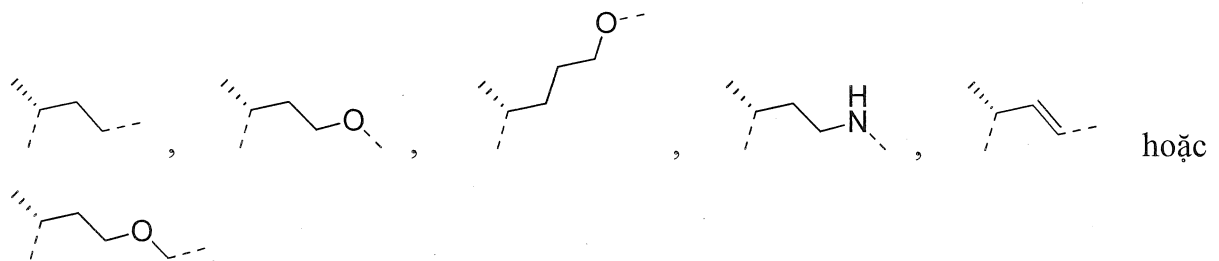




13. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 5, trong đó vòng A được chọn từ:



14. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 8, trong đó L được chọn từ



15. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 9, trong đó L1 được chọn từ O, NH, hoặc NHS(=O)₂.

16. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, và chất mang dược dụng.