(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) **1-0033070**

(51)[7] **C07C 237/26**; A61P 31/04; C07D 471/04; C07D 221/18; C07D 295/155; A61K 31/437; C07D 207/08

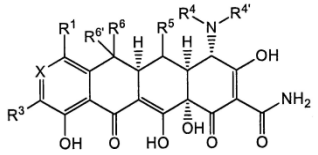
(13) **B**

(21) 1-2018-05348
(22) 30/08/2013
(62) 1-2015-01040
(86) PCT/US2013/057690 30/08/2013
(87) WO2014/036502 06/03/2014
(30) 61/695,947 31/08/2012 US
(45) 25/08/2022 413
(43) 25/02/2019 371A

(73) TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC. (US)
480 Arsenal Street, Suite 110, Watertown, MA 02472, United States of America
(72) XIAO, Xiao-Yi (US); CLARK, Roger, B. (US); HUNT, Diana, Katharine (US); SUN, Cuixiang (CN); RONN, Magnus (US); ZHANG, Wu-Yan (US); HE, Minsheng (CN).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT TETRAXYCLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc (I):



(I),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Các tham số của công thức cấu trúc (I) được xác định trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức cấu trúc (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Các hợp chất và các dược phẩm này là hữu hiệu để điều trị và phòng ngừa nhiễm trùng hoặc sự hình thành khuẩn lạc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tetraxyclin hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm trùng hoặc sự hình thành khuẩn lạc, đặc biệt là nhiễm trùng đường hô hấp và nhiễm trùng da.

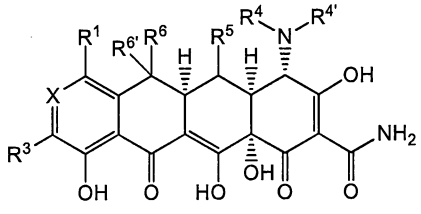
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tetraxyclin là tác nhân kháng khuẩn phổ rộng được sử dụng rộng rãi làm thuốc dùng cho người và dùng trong thú y. Tổng sản lượng tetraxyclin sản xuất bằng kỹ thuật lên men hoặc bán tổng hợp lên tới hàng ngàn tấn mỗi năm.

Việc sử dụng rộng rãi tetraxyclin trong các mục đích điều trị đã dẫn đến sự xuất hiện kháng thuốc đối với các kháng sinh này, ngay cả trong số các loài vi khuẩn nhạy thuốc cao. Do đó, nhu cầu cần phải tìm ra các loại tác nhân tương tự tetraxyclin mới có hoạt tính và hiệu quả kháng khuẩn mạnh hơn đối với các bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tetraxyclin khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

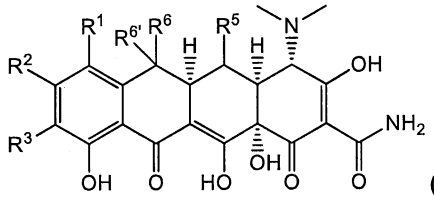
Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I):



(I),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó các ký hiệu khác nhau như được xác định và mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó các ký hiệu khác nhau như được xác định và mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất có công thức cấu trúc (I) hoặc (II), hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Dược phẩm được sử dụng trong liệu pháp điều trị, như điều trị nhiễm trùng (ví dụ, nhiễm trùng do vi khuẩn) ở đối tượng.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị nhiễm trùng (ví dụ, nhiễm trùng do vi khuẩn) ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức cấu trúc (I) hoặc (II), hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp phòng ngừa nhiễm trùng (ví dụ, nhiễm trùng do vi khuẩn) ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức cấu trúc (I) hoặc (II), hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức cấu trúc (I) hoặc (II), hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để điều trị nhiễm trùng (ví dụ, nhiễm trùng do vi khuẩn) ở đối tượng.

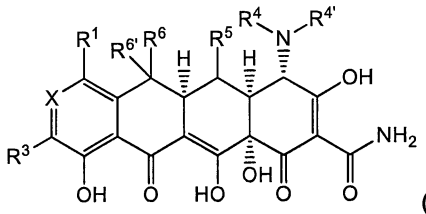
Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức cấu trúc (I) hoặc (II), hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong sản xuất thuốc để phòng ngừa nhiễm trùng (ví dụ, nhiễm trùng do vi khuẩn) ở đối tượng.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức cấu trúc (I) hoặc (II), hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong liệu pháp điều trị, như điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm trùng (ví dụ, nhiễm trùng do vi khuẩn) ở đối tượng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I), hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Các ký hiệu khác nhau trong công thức cấu trúc (I) được mô tả trong bản mô tả này ở các đoạn dưới đây. Có thể hiểu rằng, sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp ký hiệu thay thế khác nhau (tức là, R^1, R^2, R^3, v.v.) được xác định trong bản mô tả này.

Phương án thứ nhất theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I):



(I),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

X được chọn từ N và C(R^2);

mỗi một trong số R^1, R^2, R^3, R^5 và R^6 được chọn độc lập từ hyđro, halo, -(C_1-C_6 alkyl), -OR^A, -C(O)$NR^BR^{B'}$, $NR^BR^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl; hoặc

R^1 và R^2 tùy ý cùng với nguyên tử mà các nhóm này liên kết với nó để tạo ra vòng cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl; hoặc

R^2 và R^3 tùy ý cùng với nguyên tử mà các nhóm này liên kết với nó để tạo ra vòng cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl;

R^4 được chọn từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl;

$R^{4'}$ được chọn từ hyđro, -(C_2-C_6 alkyl), $S(O)_{1-2}R^C$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl) và -C(O)-(C_1-C_6 alkyl)-NR^DR^E; hoặc

R^4 và $R^{4'}$ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm này thường liên kết với nó để tạo ra vòng có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn độc lập từ N, O và S;

$R^{6'}$ được chọn từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl) và -(C_3-C_6 xycloalkyl);

mỗi một R^A được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -C(O)N(R^D)(R^E);

mỗi một R^B và mỗi một $R^{B'}$ được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 haloalkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)H, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-N(R^D)(R^E);

mỗi một R^C được chọn độc lập từ -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl; và

mỗi một R^D và mỗi một R^E được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl,

trong đó, phần alkyl, alkylen, cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{6'}$, R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, hoặc R^E hoặc được tạo ra bằng cách kết hợp R^1 và R^2, R^2 và R^3, hoặc R^4 và $R^{4'}$ với nhau được thế tùy ý và độc lập.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ nhất:

phần alkyl, hoặc alkylen bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, R^6 được thế tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, =O, OR^A, $NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

phần alkyl hoặc alkylen bất kỳ của $R^{6'}$, R^A, hoặc R^C được thế tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều flo;

phần cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của nhóm bất kỳ trong số R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, R^6, hoặc vòng bất kỳ được tạo ra bằng cách kết hợp giữa R^1 và R^2, R^2 và R^3 hoặc R^4 và $R^{4'}$ với nhau được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử cacbon bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

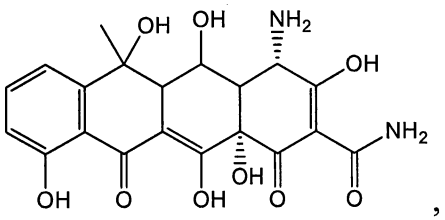
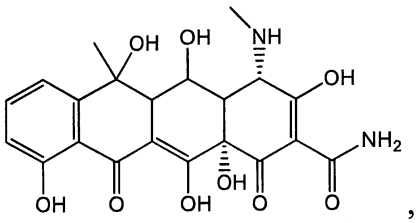
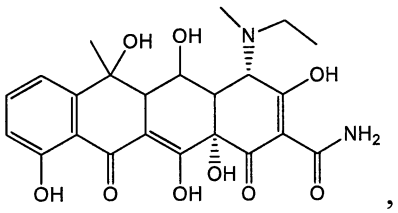
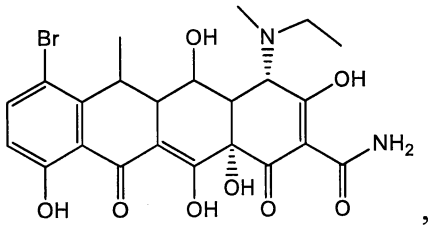
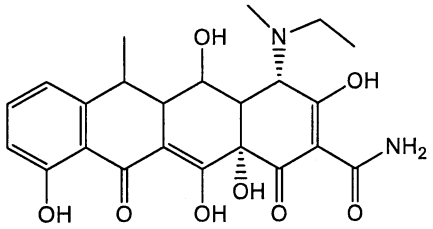
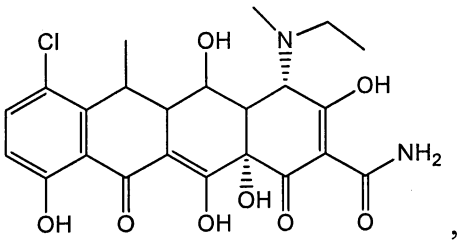
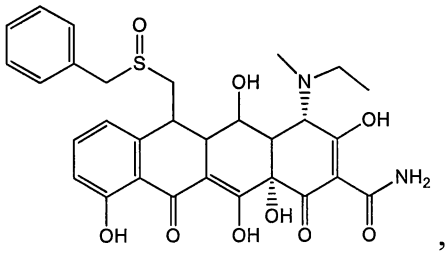
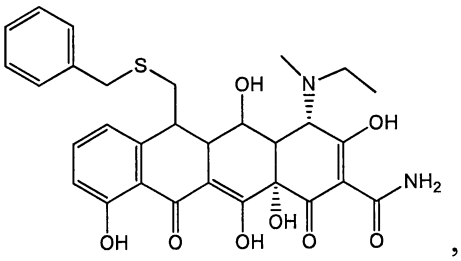
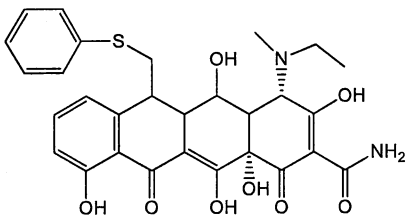
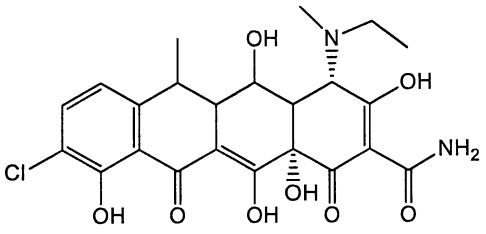
phần heteroxyclyl bất kỳ của nhóm bất kỳ trong số R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, R^6, hoặc vòng bất kỳ được tạo ra bằng cách kết hợp giữa R^1 và R^2, R^2 và R^3 hoặc R^4 và $R^{4'}$ với nhau được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử nitơ có thể thế được bằng R^F;

mỗi một R^F được chọn độc lập từ -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 haloalkyl), -(C_1-C_6 hyđroxyalkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)H, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-$C(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và -C(O)N(R^D)(R^E);

phần cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, R^E, R^F, phần xycloalkyl bất kỳ của $R^{6'}$, hoặc phần tử thế bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, R^6 được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử cacbon bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 floalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, -O-C_1-C_4 floalkyl, =O, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

phần heteroxyclyl bất kỳ của R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, R^E, R^F, hoặc phần tử thế heteroxyclyl bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, hoặc R^6 được thế tùy ý ở nguyên tử nitơ có thể thế được bằng -C_1-C_4 alkyl, hoặc -$S(O)_{1-2}$-(C_1-C_4 alkyl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ nhất, hợp chất không phải là các hợp chất sau:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

hoặc muối của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ nhất, mỗi một trong số R^5, R^6 và $R^{6'}$ là hyđro. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ nhất, X là $C(R^2)$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba của phương án này.

Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ nhất:

X được chọn từ N và $C(R^2)$;

mỗi một trong số R^1, R^2, R^3, R^5 và R^6 được chọn độc lập từ hyđro, halo, -(C_1-C_6 alkyl), -OR^A, $NR^BR^{B'}$, -$C(O)NR^BR^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl; hoặc

R^1 và R^2 tùy ý cùng với nguyên tử mà các nhóm này liên kết với nó để tạo ra vòng cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl; hoặc

R^2 và R^3 tùy ý cùng với nguyên tử mà các nhóm này liên kết với nó để tạo ra vòng cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl;

R^4 được chọn từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl;

$R^{4'}$ được chọn từ hyđro, -(C_2-C_6 alkyl), $S(O)_{1-2}R^C$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl) và -C(O)-(C_1-C_6 alkyl)-NR^DR^E; hoặc

R^4 và $R^{4'}$ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm này thường liên kết với nó để tạo ra vòng có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn độc lập từ N, O và S;

$R^{6'}$ được chọn từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl) và -(C_3-C_6 xycloalkyl);

mỗi một R^A được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -$C(O)N(R^D)(R^E)$;

mỗi một R^B và mỗi một $R^{B'}$ được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)H, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -C(O)N(R^D)(R^E);

mỗi một R^C được chọn độc lập từ -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl; và

mỗi một R^D và mỗi một R^E được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl;

trong đó phần alkyl, alkylen, cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{6'}$, R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, hoặc R^E hoặc được tạo ra bằng cách kết hợp R^1 và R^2, R^2 và R^3, hoặc R^4 và $R^{4'}$ với nhau được thế tùy ý và độc lập. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của phương án này.

Theo khía cạnh thứ sáu của phương án thứ nhất:

phần alkyl hoặc alkylen bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, hoặc R^6 được thế tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, =O, OR^A, $NR^BR^{B'}$ và S(O)$_{0-2}R^C$;

phần alkyl hoặc alkylen bất kỳ của $R^{6'}$, R^A, hoặc R^C được thế tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều flo;

phần cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của nhóm bất kỳ trong số R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, hoặc R^6, hoặc vòng bất kỳ được tạo ra bằng cách kết hợp giữa R^1 và R^2, R^2 và R^3, hoặc R^4 và $R^{4'}$ với nhau được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử cacbon bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_{10} cacboxyclyl, heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh, OR^A, $NR^BR^{B'}$ và S(O)$_{0-2}R^C$;

phần heteroxyclyl bất kỳ của nhóm bất kỳ trong số R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, hoặc R^6, hoặc vòng bất kỳ được tạo ra bằng cách kết hợp giữa R^1 và R^2, R^2 và R^3, hoặc R^4 và $R^{4'}$ với nhau được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử nitơ có thể thế được bằng R^F;

mỗi một R^F được chọn độc lập từ -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -S(O)$_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)H, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -C(O)N(R^D)(R^E);

phần cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, R^E, R^F, phần xycloalkyl bất kỳ của R^6, hoặc phần tử thế bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, hoặc $R^{6'}$ được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử cacbon bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 floalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, -O-C_1-C_4 floalkyl, =O, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$; và

phần heteroxyclyl bất kỳ của R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, R^E, R^F, hoặc phần tử thế heteroxyclyl bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^4, $R^{4'}$, R^5, hoặc R^6 được thế tùy ý ở nguyên tử nitơ có thể thế được bằng -C_1-C_4 alkyl, hoặc -S(O)$_{1-2}$-(C_1-C_4 alkyl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc thứ năm của phương án này.

Theo khía cạnh thứ bảy của phương án thứ nhất, X là N. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tám của phương án thứ nhất, R^1 được chọn từ hyđro, halo, -(C_1-C_6 alkyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, $-NR^BR^{B'}$, $-C(O)NR^BR^{B'}$, $-OR^A$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, trong đó R^A là C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu hoặc thứ bảy của phương án này.

Theo khía cạnh thứ chín của phương án thứ nhất, R^3 được chọn từ hyđro và $-N(R^B)(R^{B'})$, trong đó R^B là hyđro. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy hoặc thứ tám của phương án này.

Phương án thứ hai theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I), trong đó R^4 được chọn từ hyđro và -(C_1-C_6 alkyl); $R^{4'}$ được chọn từ hyđro, -(C_2-C_6 alkyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ hyđroxy và halo, -(C_3-C_6 xycloalkyl), -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_1-C_6 alkylen)-N(R^D)(R^E) và S(O)$_{1-2}R^C$; hoặc R^4 và $R^{4'}$ cùng nhau kết hợp với nguyên tử nitơ mà các nhóm này thường liên kết với nó để tạo ra vòng có 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn độc lập từ N, O và S; R^C là -(C_1-C_6 alkyl); và mỗi một trong số R^D và R^E được chọn độc lập từ hyđro và -(C_1-C_6 alkyl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ hai, R^4 được chọn từ hyđro, metyl, etyl và propyl; và $R^{4'}$ được chọn từ hyđro, etyl, propyl, xyclopropyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ và $-S(O)_2CH_3$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc trong phương án thứ hai.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ hai, R^4 được chọn từ hyđro và $-(C_1$-C_6 alkyl); $R^{4'}$ được chọn từ hyđro, $-(C_2$-C_6 alkyl), $-(C_3$-C_6 xycloalkyl), $-C(O)-(C_1$-C_6 alkyl), $-C(O)-(C_1$-C_6 alkylen)-$N(R^D)(R^E)$ và $S(O)_{1-2}R^C$; R^C là $-(C_1$-C_6 alkyl); và mỗi một trong số R^D và R^E được chọn độc lập từ hyđro và $-(C_1$-C_6 alkyl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ hai, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Phương án thứ ba theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I), trong đó R^1 được chọn từ hyđro, halo, $-(C_1$-C_6 alkyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, $-NR^BR^{B'}$, $-C(O)NR^BR^{B'}$, $-OR^A$, $-(C_0$-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và $-(C_0$-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, trong đó R^A là C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ ba, X là $C(R^2)$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ ba.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ ba, R^1 được chọn từ hyđro, flo, clo, CF_3 và OCF_3. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ ba, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

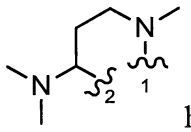
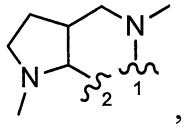
Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ ba, R^1 được chọn từ hyđro, halo, $-(C_1$-C_6 alkyl) được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo và $-OR^A$, trong đó R^A là C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ ba, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ ba, R^1 được chọn từ hyđro, flo, clo, CF_3, OCH_3, OCF_3, $N(CH_3)_2$ và $NHCH_3$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và

xác định như trong phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ ba, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba của phương án này.

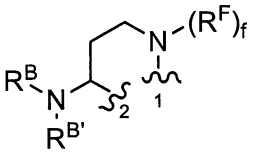
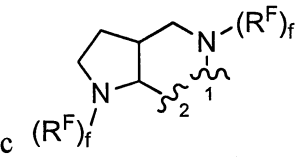
Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ ba, R^1 được chọn từ hyđro, halo, -(C_1-C_6 alkyl) được thế tùy ý bằng halo, -$NR^BR^{B'}$, -$C(O)NR^BR^{B'}$, -OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, trong đó R^A là C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ ba, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của phương án này.

Phương án thứ tư theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I), trong đó R^1 và R^2 cùng nhau kết hợp với các nguyên tử mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra vòng heteroxyclyl chứa nitơ, trong đó vòng bao gồm R^1 và R^2 được thế tùy ý ở nguyên tử nitơ bất kỳ có thể thế được bằng C_1-C_4 alkyl; và được thế tùy ý ở nguyên tử cacbon bằng $NR^BR^{B'}$, trong đó mỗi một trong số R^B và $R^{B'}$ được chọn độc lập từ hyđro và C_1-C_6 alkyl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ tư, R^1 và R^2 cùng nhau kết hợp với các nguyên tử cacbon mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra:  hoặc  , trong đó "∿ 1" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^1 và "∿ 2" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^2. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tư.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ tư, X là $C(R^2)$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tư, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ tư, X là $C(R^2)$; và R^1 và R^2 cùng nhau kết hợp với các nguyên tử cacbon mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra:

hoặc , trong đó "~1" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^1; "~2" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^2; và f bằng 0 hoặc 1. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tư, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Phương án thứ năm theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I), trong đó R^2 là -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl được thế tùy ý ở nguyên tử nitơ bằng -(C_1-C_6 alkyl); -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl; hoặc -(C_1-C_6)alkyl được thế bằng $NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc phương án thứ tư, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

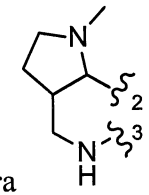
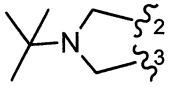
Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ năm, R^2 là pyroliđinyl được thế tùy ý ở nguyên tử nitơ bằng C_1-C_4 alkyl hoặc benzyl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc phương án thứ tư, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ năm.

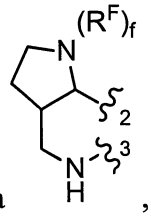
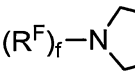
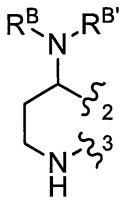
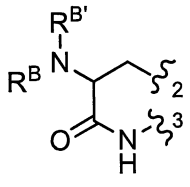
Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ năm, X là C(R^2). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc phương án thứ tư, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ năm, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ năm, R^2 là -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl được thế tùy ý ở nguyên tử nitơ bằng -(C_1-C_6 alkyl) hoặc -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc phương án thứ tư, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ năm, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

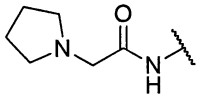
Phương án thứ sáu theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I), trong đó R^2 và R^3 cùng nhau kết hợp với các nguyên tử mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra heteroxyclyl, ví dụ, vòng heteroxyclyl chứa nitơ, trong đó vòng bao gồm R^2 và R^3 được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử nitơ bất kỳ có thể thế được bằng C_1-C_4 alkyl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án

thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc phương án thứ năm, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ sáu, R^2 và R^3 cùng nhau kết hợp với các nguyên tử mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra  hoặc  trong đó "~2" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^2 và "~3" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^3. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc phương án thứ năm, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ sáu.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ sáu, R^2 và R^3 cùng nhau kết hợp với các nguyên tử mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra  ,  ,  hoặc  , trong đó "~2" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^2; "~3" biểu thị điểm gắn vào nguyên tử cacbon liên kết với R^3; và f bằng 0 hoặc 1. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc phương án thứ năm, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ sáu, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Phương án thứ bảy theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I), trong đó R^3 được chọn từ hyđro và $-N(R^B)(R^{B'})$, trong đó R^B là hyđro và $R^{B'}$ là $-C(O)-(C_0-C_6\ alkylen)-heteroxyclyl$ hoặc $-C(O)-(C_0-C_6\ alkylen)-N(R^D)(R^E)$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc phương án thứ sáu, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ bẩy, R^3 được chọn từ hyđro và  . Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong

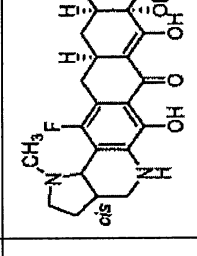
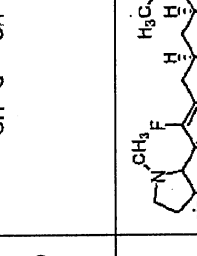
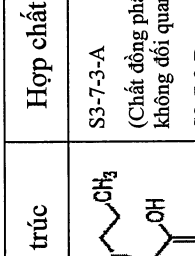
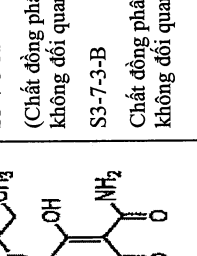
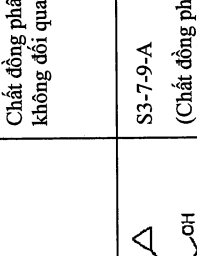
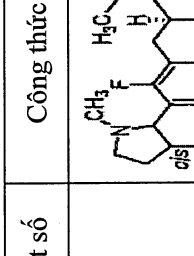
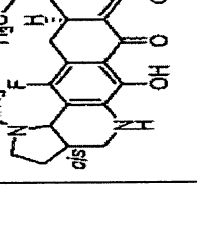
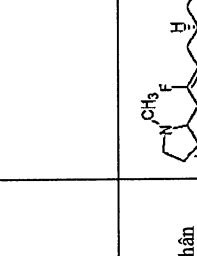
phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc phương án thứ sáu, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ bẩy.

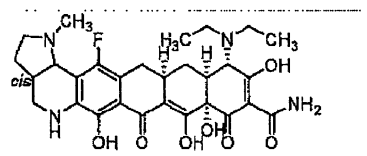
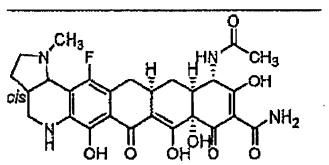
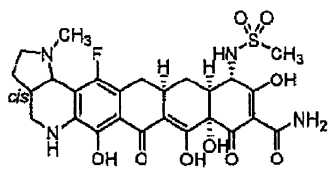
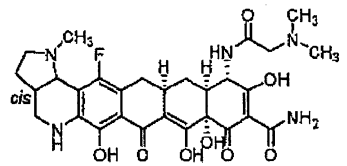
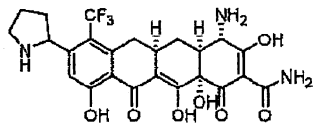
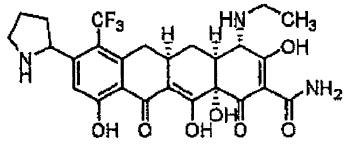
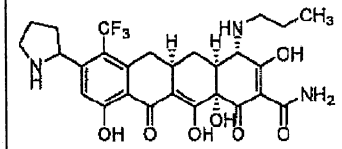
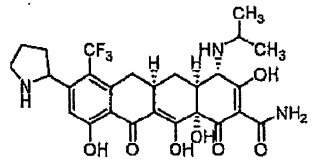
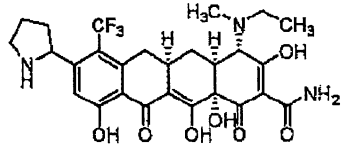
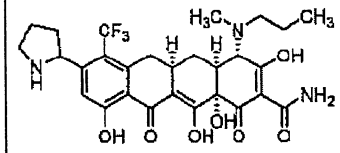
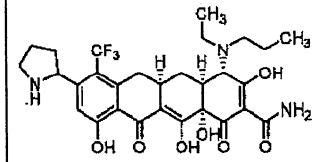
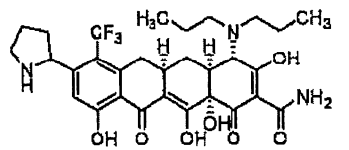
Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ bẩy, X là $C(R^2)$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc phương án thứ sáu, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ bẩy, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

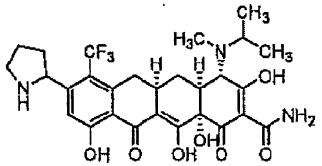
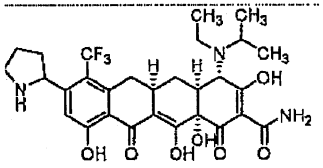
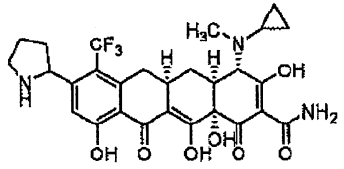
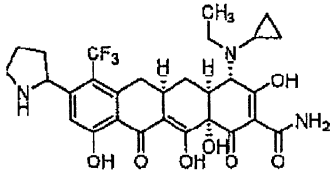
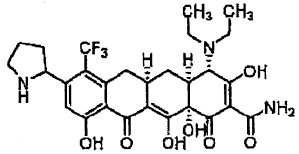
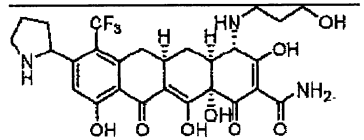
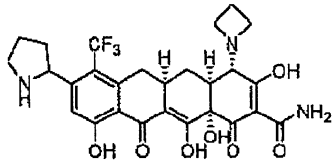
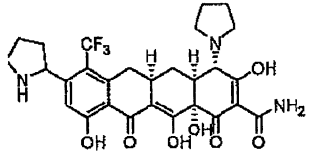
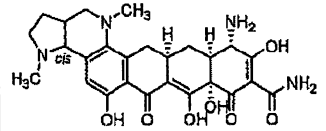
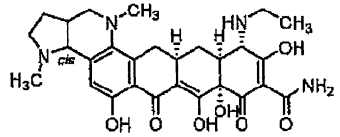
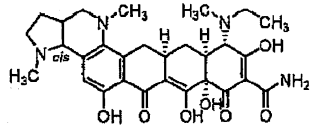
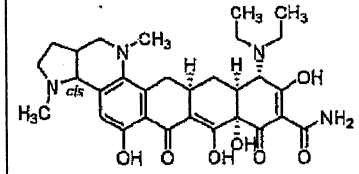
Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ bẩy, R^3 được chọn từ hyđro và $-N(R^B)(R^{B'})$, trong đó R^B là hyđro và $R^{B'}$ là $-C(O)-(C_0-C_6$ alkylen)-heteroxyclyl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc phương án thứ sáu, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ bẩy, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là một trong các hợp chất được nêu trong bảng 1, hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Các ký hiệu hợp chất sử dụng trong bảng 1 chỉ ra sơ đồ được sử dụng để điều chế hợp chất. Ví dụ, hợp chất S8-4-3 được điều chế theo sơ đồ 8 bằng cách lựa chọn lộ trình và các chất phản ứng thích hợp.

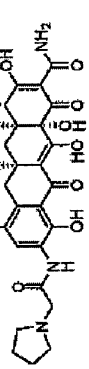
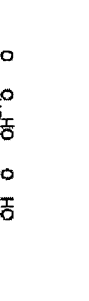
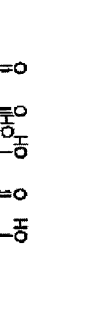
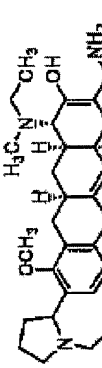
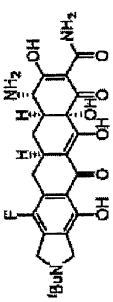
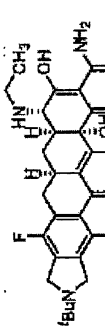
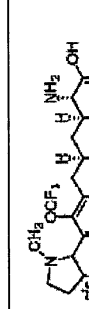
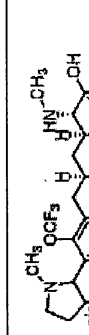
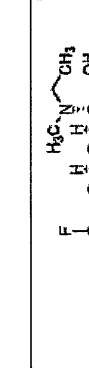
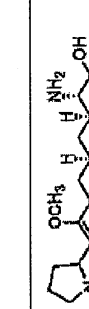
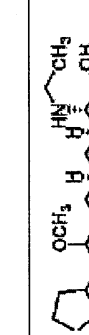
Bảng 1

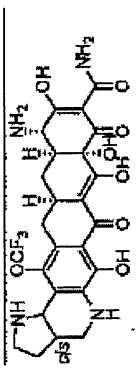
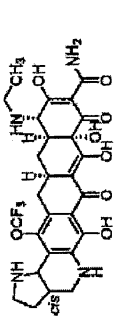
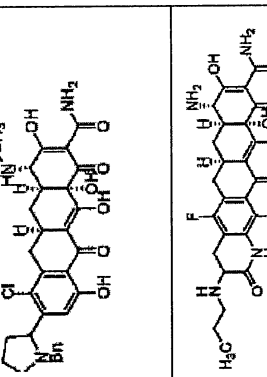
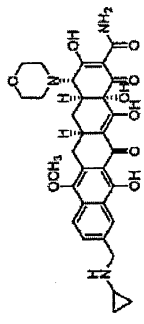
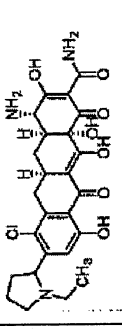
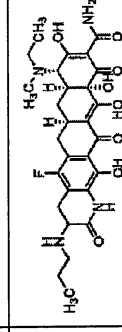
Hợp chất số	Công thức cấu trúc	Hợp chất số	Công thức cấu trúc	Hợp chất số	Công thức cấu trúc
S3-7-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-1-B Chất đồng phân không đối quang B)		S3-7-2		S3-7-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-3-B Chất đồng phân không đối quang B)	
S3-7-4-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-4-B Chất đồng phân không đối quang B)		S3-7-5		S3-7-6-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-6-B Chất đồng phân không đối quang B)	
S3-7-7-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-7-B Chất đồng phân không đối quang B)		S3-7-8-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-8-B Chất đồng phân không đối quang B)		S3-7-9-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-9-B Chất đồng phân không đối quang B)	

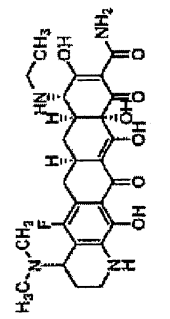
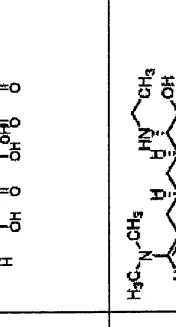
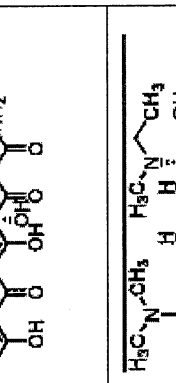
S3-7-10-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-10-B Chất đồng phân không đối quang B)		S3-7-11		S3-7-12	
S3-7-13-A (Chất đồng phân không đối quang A) S3-7-13-B Chất đồng phân không đối quang B)		S4-14-1 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-2 (Chất đồng phân không đối quang A)	
S4-14-3 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-4 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-5-A (Chất đồng phân không đối quang A) S4-14-5-B Chất đồng phân không đối quang B)	
S4-14-7 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-8 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-9 (Chất đồng phân không đối quang A)	

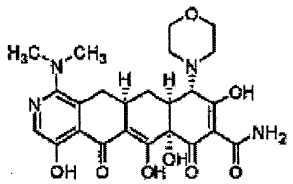
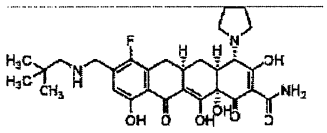
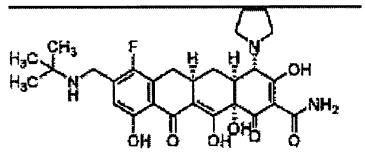
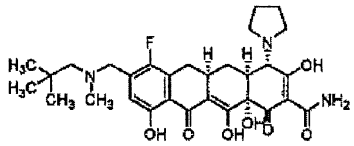
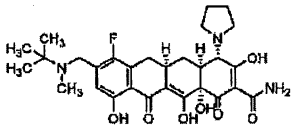
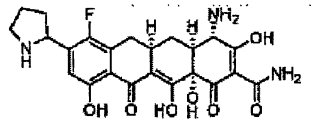
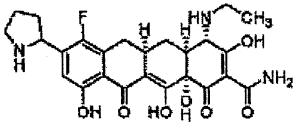
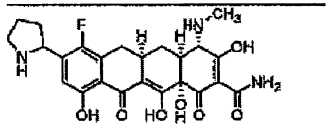
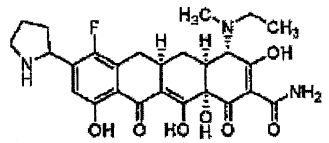
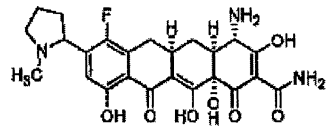
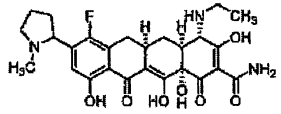
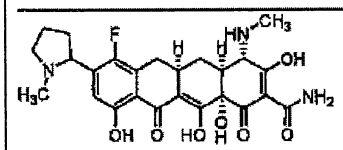
S4-14-10 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-11 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-12 (Chất đồng phân không đối quang A)	
S4-14-13 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-14-A (Chất đồng phân không đối quang A) S4-14-14-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S4-14-16 (Chất đồng phân không đối quang A)	
S4-14-17 (Chất đồng phân không đối quang A)		S4-14-18 (Chất đồng phân không đối quang A)		S5-10-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S5-10-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)	
S5-10-1-2-A (Chất đồng phân không đối quang A) S5-10-1-2-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S5-10-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S5-10-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S5-10-4-A (Chất đồng phân không đối quang A) S5-10-4-B (Chất đồng phân không đối quang B)	

S6-6-1 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S6-6-2 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S6-6-3 (Chất đồng phân không đối quang đơn)	
S7-14-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S7-14-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S7-14-2-A (Chất đồng phân không đối quang A)		S7-14-3-A (Chất đồng phân không đối quang A)	
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	
S9-4-1		S9-5-1		S9-5-2	
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	

S9-5-6		S10-4-1 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S10-4-2 (Chất đồng phân không đối quang đơn)	
S10-4-3 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S12-8-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S12-8-2-A (Chất đồng phân không đối quang đơn)	
S12-8-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S12-8-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S12-8-4-A (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S12-8-5-A (Chất đồng phân không đối quang đơn)	

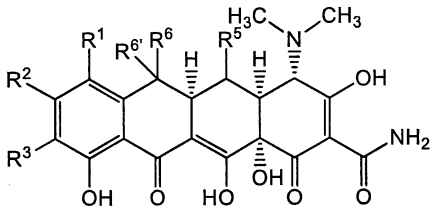
S12-8-6-A (Chất đồng phân không đối quang A) S12-8-6-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S12-8-7-A (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S12-8-8-A (Chất đồng phân không đối quang đơn)	
S13-5-1		S13-5-2		S14-8-1	
S14-8-2		S14-8-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S14-8-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S15-10-1	
S15-10-2		S15-10-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S15-10-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S16-7-1 (Chất đồng phân không đối quang đơn)	

S16-7-2 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S16-7-3 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S16-7-4 (Chất đồng phân không đối quang đơn)	
S16-7-5 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S16-7-6 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S17-3-1	
S17-3-2		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-5		S17-3-6		S17-3-7	
S17-3-8		S17-3-9		S17-3-10	

S17-3-11		S18-5-1-1		S18-5-1-2	
S18-5-2-1		S18-5-2-2		S19-7-1-B (Chất đồng phân không đối quang đơn)	
S19-7-2		S19-7-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S19-7-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S19-7-4-A (Chất đồng phân không đối quang A) S19-7-4-B (Chất đồng phân không đối quang B)	
S19-7-5-A (Chất đồng phân không đối quang A) S19-7-5-B (Chất đồng phân không đối quang B)		S19-7-6		S19-7-7-A (Chất đồng phân không đối quang A) S19-7-7-B (Chất đồng phân không đối quang B)	

S20-4-1 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S20-4-2 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S20-4-3 (Chất đồng phân không đối quang đơn)	
S20-4-4 (Chất đồng phân không đối quang đơn)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

Phương án thứ tám theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



(II),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

R^1 và R^2 kết hợp với các nguyên tử mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra vòng cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl và R^3 được chọn từ hyđro, halo, -(C_1-C_6 alkyl), -OR^A, -C(O)$NR^BR^{B'}$, $NR^BR^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl; hoặc

R^2 và R^3 kết hợp với các nguyên tử mà các nhóm này liên kết với chúng để tạo ra vòng cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl và R^1 được chọn từ hyđro, halo, -(C_1-C_6 alkyl), -OR^A, -C(O)$NR^BR^{B'}$, $NR^BR^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl;

mỗi một trong số R^5 và R^6 được chọn độc lập từ hyđro, halo, -(C_1-C_6 alkyl), -OR^A, -C(O)$NR^BR^{B'}$, $NR^BR^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl;

$R^{6'}$ được chọn từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl) và -(C_3-C_6 xycloalkyl);

mỗi một R^A được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -C(O)N(R^D)(R^E);

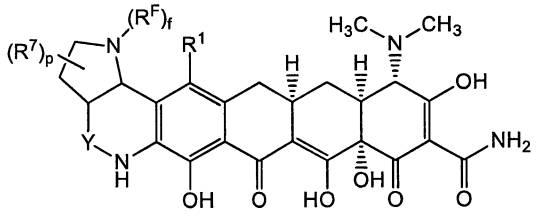
mỗi một R^B và mỗi một $R^{B'}$ được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)H, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-N(R^D)(R^E);

mỗi một R^C được chọn độc lập từ -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl; và

mỗi một R^D và mỗi một R^E được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl và -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, trong đó phần alkyl, alkylen, cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, $R^{6'}$, R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, hoặc R^E hoặc được tạo ra bằng cách kết hợp R^1 và R^2 hoặc R^2 và R^3 với nhau được thế

tùy ý và độc lập. Các giá trị khác của các tham số trong công thức II như được mô tả và xác định trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ tám, hợp chất được biểu thị bằng công thức IIa:



(IIa),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

mỗi một R^7, nếu có mặt, được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

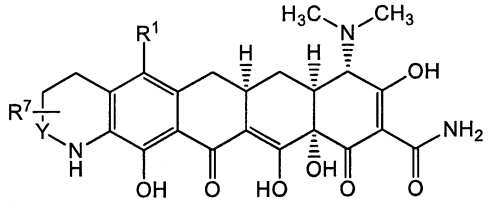
p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

Y là C(O) hoặc $C(R^8)_2$ trong đó mỗi một R^8 được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6)alkyl và -(C_3-C_6 xycloalkyl); và

f bằng 0 hoặc 1. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám.

Theo khía cạnh khác của khía cạnh thứ nhất của phương án thứ tám, p bằng 0. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

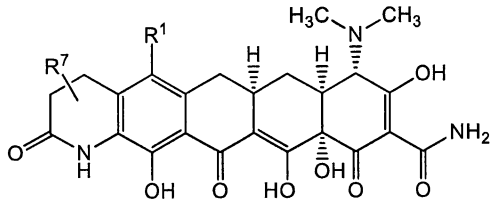
Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ tám, hợp chất được biểu thị bằng công thức IIb:



(IIb),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^7 được chọn từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$; và Y là C(O) hoặc $C(R^8)_2$ trong đó mỗi một R^8 được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6)alkyl và -(C_3-C_6 xycloalkyl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

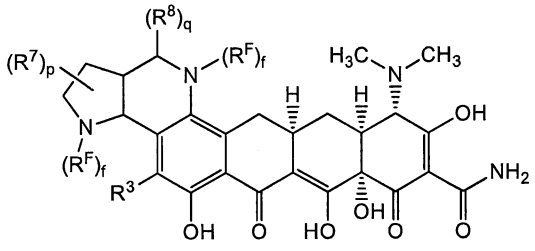
Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ tám, hợp chất được biểu thị bằng công thức IIb-1:



(IIb-1),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^7 được chọn từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ tám, hợp chất được biểu thị bằng công thức IId:



(IId),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

mỗi một R^7 và R^8, nếu có mặt, được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_{10} cacboxyclyl, heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh, OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

q bằng 0, 1 hoặc 2; và

mỗi một f độc lập bằng 0 hoặc 1. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ ba của phương án này.

Theo khía cạnh khác của khía cạnh thứ tư của phương án thứ tám, mỗi một p và q bằng 0. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ tư của phương án này.

Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ tám, mỗi một R^F được chọn độc lập từ -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 haloalkyl), -(C_1-C_6 hyđroxyalkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-$C(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl) và -(C_1-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ tư của phương án này.

Theo khía cạnh thứ sáu của phương án thứ tám, mỗi một f bằng 0. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ năm của phương án này.

Theo khía cạnh thứ bảy của phương án thứ tám, mỗi một f bằng 1. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ sáu của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tám của phương án thứ tám, vòng được tạo ra bởi R^1 và R^2 hoặc R^2 và R^3 cùng với các nguyên tử mà các nhóm này liên kết với chúng là vòng dị vòng không thơm có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bẩy của phương án này.

Theo khía cạnh thứ chín của phương án thứ tám:

phần alkyl, hoặc alkylen bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 được thế tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, =O, OR^A, $NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

phần alkyl hoặc alkylen bất kỳ của $R^{6'}$, R^A, hoặc R^C được thế tùy ý và độc lập bằng một hoặc nhiều flo;

phần cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của nhóm bất kỳ trong số R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, hoặc vòng bất kỳ tạo ra bằng cách kết hợp R^1 và R^2 hoặc R^2 và R^3 với nhau được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử cacbon bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

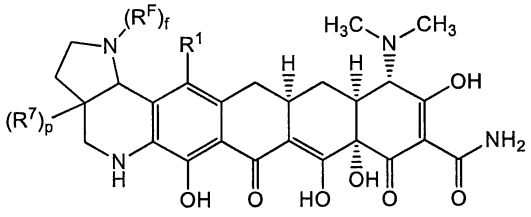
phần heteroxyclyl bất kỳ của nhóm bất kỳ trong số R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, hoặc vòng bất kỳ tạo ra bằng cách kết hợp R^1 và R^2 hoặc R^2 và R^3 với nhau được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử nitơ có thể thế được bằng R^F;

mỗi một R^F được chọn độc lập từ -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 haloalkyl), -(C_1-C_6 hyđroxyalkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -$S(O)_{1-2}$-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)H, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-$C(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và -$C(O)N(R^D)(R^E)$;

phần cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, R^E, R^F, phần xycloalkyl bất kỳ của $R^{6'}$, hoặc phần tử thế bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử cacbon bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 floalkyl, -O-C_1-C_4 alkyl, -O-C_1-C_4 floalkyl, =O, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

phần heteroxyclyl bất kỳ của R^A, R^B, $R^{B'}$, R^C, R^D, R^E, R^F, hoặc phần tử thế heteroxyclyl bất kỳ của R^1, R^2, R^3, R^5, hoặc R^6 được thế tùy ý ở nguyên tử nitơ có thể thế được bằng -C_1-C_4 alkyl, hoặc -$S(O)_{1-2}$-(C_1-C_4 alkyl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bảy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ tám của phương án này.

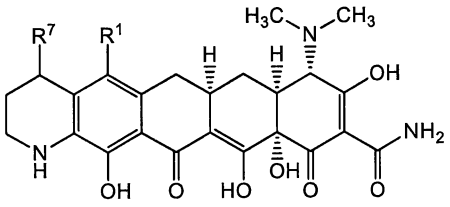
Theo khía cạnh thứ mười của phương án thứ tám, hợp chất được biểu thị bằng công thức IIa-1:



(IIa-1),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^7, nếu có mặt, là -C_1-C_6 alkyl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ chín của phương án này.

Theo khía cạnh thứ mười một của phương án thứ tám, hợp chất được biểu thị bằng công thức IIb-2:

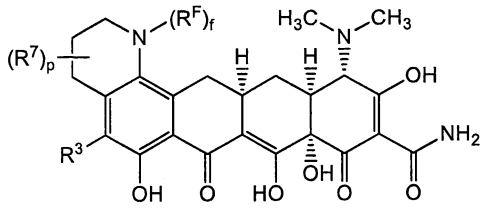


(IIb-2),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^7 được chọn từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười của phương án này.

Theo khía cạnh thứ mười hai của phương án thứ tám, phần cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl bất kỳ của vòng bất kỳ tạo ra bằng cách kết hợp R^1 và R^2 hoặc R^2 và R^3 với nhau được thế tùy ý và độc lập ở nguyên tử cacbon bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh) và -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong phương án từ thứ nhất đến thứ bẩy, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ tám, hoặc khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười một của phương án này.

Phương án thứ chín theo sáng chế đề xuất hợp chất biểu thị bằng công thức IIc:

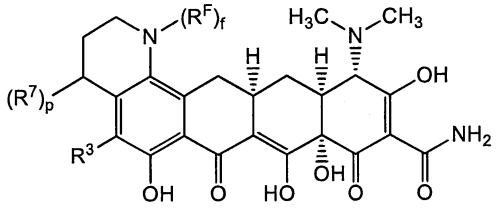


(IIc),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^7, nếu có mặt, được chọn từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$; p bằng 0 hoặc 1; và f bằng 0 hoặc 1. Các giá trị và giá trị lựa chọn của các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ tám, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ chín, p bằng 1. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ tám, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ chín.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ chín, hợp chất được biểu thị bằng công thức IIc-1:



(IIc-1),

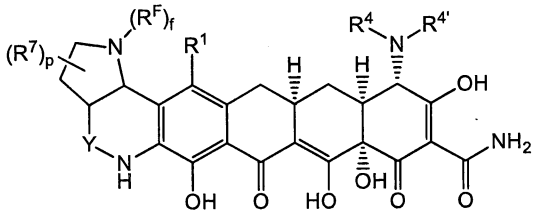
hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Các tham số như được mô tả và xác định trong các phương án từ thứ nhất đến thứ tám, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ chín, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ chín, R^7, nếu có mặt, được chọn từ -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh) và -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ tám, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ chín, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ chín, R^7, nếu có mặt, là -$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ tám, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ chín, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ ba của phương án này.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là một trong số các hợp chất được nêu trong các bảng 2A-2F dưới đây, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Phương án thứ mười theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



(Ia),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

mỗi một R^7, nếu có mặt, được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

Y là C(O) hoặc $C(R^8)_2$ trong đó mỗi một R^8 được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6)alkyl và -(C_3-C_6 xycloalkyl); và

f bằng 0 hoặc 1. Các giá trị và các giá trị lựa chọn của các tham số như được mô tả và xác định trong các phương án từ thứ nhất đến thứ chín, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười, p bằng 0. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ chín, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ mười, mỗi một R^8 là hyđro. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ chín, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Phương án thứ mười một theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó X là $C(R^2)$; R^2 được thế tùy ý -(C_0-C_1 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh). Các giá trị và các giá trị lựa chọn của các tham số như được mô tả và xác định trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

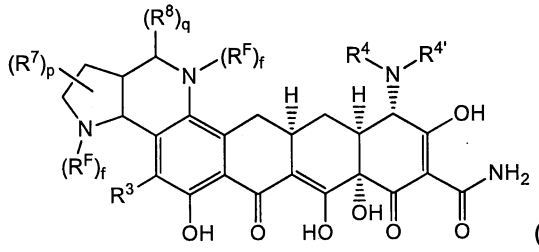
Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười một, R^3 là hyđro. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười một.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ mười một, R^2 được thế tùy ý -(C_0-C_1 alkylen)-pyroliđinyl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười một, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ mười một, R^2 được thế tùy ý pyroliđin-2-yl. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười một, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ mười một, R^2 được thế tùy ý -(C_1 alkylen)-(pyroliđin-1-yl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười một, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ ba của phương án này.

Phương án thứ mười hai theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib:



(Ib),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

mỗi một R^7 và R^8, nếu có mặt, được chọn độc lập từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_{10} cacboxyclyl, heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh, OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$;

p bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

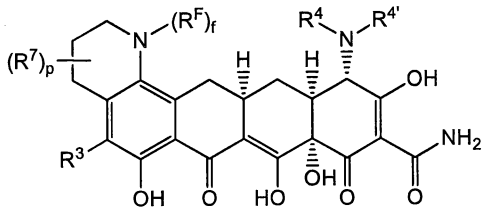
q bằng 0, 1 hoặc 2; và

mỗi một f độc lập bằng 0 hoặc 1. Các giá trị và các giá trị lựa chọn của các tham số như được mô tả và xác định trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười hai, mỗi một p và q bằng 0. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười hai.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ mười hai, R^3 là hyđro. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười hai, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Phương án thứ mười ba theo sáng chế đề xuất hợp chất biểu thị bằng công thức Ic:

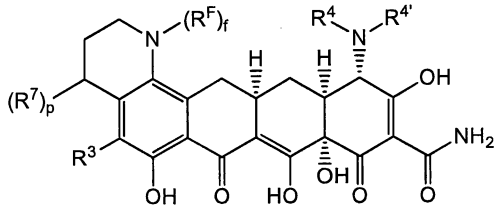


(Ic),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^7, nếu có mặt, được chọn từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$; p bằng 0 hoặc 1; và f bằng 0 hoặc 1. Các giá trị và giá trị lựa chọn của các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười ba, p bằng 1. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười ba.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ mười ba, hợp chất được biểu thị bằng công thức Ic-1:



(Ic-1),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này. Các tham số như được mô tả và xác định trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười ba, hoặc khía cạnh thứ nhất của phương án này.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ mười ba, R^7, nếu có mặt, được chọn từ -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh) và -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười ba, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của phương án này.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ mười ba, R^7, nếu có mặt, là -$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười hai, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười ba, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ ba của phương án này.

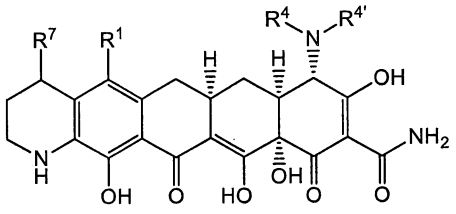
Trong phương án thứ mười bốn theo sáng chế, hợp chất là hợp chất biểu thị bằng công thức I, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó X là N và R^3 là hyđro. Các giá trị và giá trị lựa chọn của các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười bốn, R^1 được chọn từ hyđro và $NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười bốn.

Phương án thứ mười lăm theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó X là $C(R^2)$ và R^2 là (C_1 alkylen)-$NR^BR^{B'}$. Các giá trị và giá trị lựa chọn của các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười lăm, mỗi một R^B và $R^{B'}$ được chọn độc lập từ hyđro và –(C_1-C_6 alkyl). Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười bốn, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười lăm.

Phương án thứ mười sáu theo sáng chế đề xuất hợp chất biểu thị bằng công thức Id:

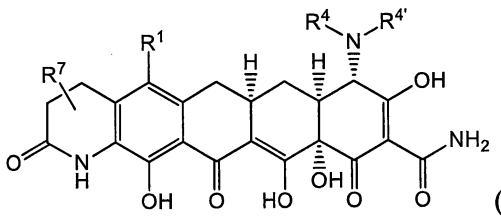


(Id),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^7 được chọn từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$. Các giá trị và các giá trị lựa chọn của các tham số như được xác định trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười lăm, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười sáu, R^7 là heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh hoặc -$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười lăm, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười sáu.

Phương án thứ mười bảy theo sáng chế đề xuất hợp chất biểu thị bằng công thức Ie:



(Ie),

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó R^7 được chọn từ halo, =O, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkyl, -(C_0-C_6 alkylen)-(C_3-C_{10} cacboxyclyl), -(C_0-C_6 alkylen)-(heteroxyclyl có 4 đến 13 cạnh), OR^A, -(C_0-C_6 alkylen)-$NR^BR^{B'}$ và $S(O)_{0-2}R^C$. Các giá trị và các giá trị lựa chọn của các tham số như được xác định trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười sáu, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ mười bảy, R^7 là heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh hoặc -$NR^BR^{B'}$. Các tham số ký hiệu còn lại được mô tả và xác định như trong các phương án từ thứ nhất đến thứ mười sáu, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, hoặc phương án thứ mười bảy.

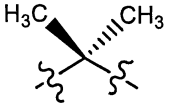
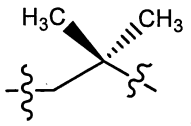
Theo một khía cạnh bổ sung của phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, hoặc khía cạnh bất kỳ của phương án này, mỗi một R^A được chọn độc lập từ hyđro, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl, -S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -S-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl,

-C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-cacboxyclyl, -C(O)-(C_0-C_6 alkylen)-heteroxyclyl và -C(O)N(R^D)(R^E).

Hợp chất trong các bảng 1 và các bảng từ 2A đến 2F chứa các nguyên tử cacbon không đối xứng mà hóa học lập thể không chỉ rõ về các nguyên tử này. Các hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang có thể phát sinh từ tất cả mọi cấu hình có thể tại các nguyên tử cacbon không đối xứng này.

Gốc hóa học chỉ dẫn khi f trong -N(R^F)$_f$- bằng 0 trong các công thức cấu trúc mô tả trong bản mô tả này là -N(H)-. Tương tự, khi q trong -(R^8)$_q$ bằng 0, điều đó có nghĩa rằng, nguyên tử cacbon gắn với -(R^8)$_q$ được gắn với hai nguyên tử hyđro.

"Alkyl" có nghĩa là gốc hyđrocacbon béo no, hóa trị một, mạch nhánh hoặc mạch thẳng được thế tùy ý có số lượng nguyên tử cacbon đặc trưng. Do đó, "(C_1-C_6) alkyl" có nghĩa là gốc có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon theo cách sắp xếp dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh. "(C_1-C_6)alkyl" bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl và hexyl.

"Alkylen" có nghĩa là gốc hyđrocacbon béo no, hóa trị hai, mạch nhánh hoặc mạch thẳng được thế tùy ý có số lượng nguyên tử cacbon đặc trưng. Do đó, "(C_1-C_6)alkylen" có nghĩa là gốc béo no hóa trị hai có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon theo các sắp xếp mạch thẳng, ví dụ, -[(CH_2)$_n$]-, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6, "(C_1-C_6)alkylen" bao gồm metylen, etylen, propylen, butylen, pentylen và hexylen. Theo cách khác, "(C_1-C_6)alkylen" có nghĩa là gốc no hóa trị hai có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon theo cách sắp xếp mạch nhánh, ví dụ: -[($CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$]-, -[($CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2$]-, -[($CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)$)]- và nhóm tương tự. Nhóm C_3-alkylen A mạch nhánh cụ thể là  và nhóm C_4-alkylen cụ thể là  .

"Aryl" hoặc "thơm" có nghĩa là hệ nhân vòng cacbon thơm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng). Theo một phương án, "aryl" là hệ một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 12 cạnh. Các hệ aryl bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, phenyl, naphtalenyl, florenyl, inđenyl, azulenyl và antraxenyl.

"Cacboxyclyl" có nghĩa là nhóm vòng, trong đó tất cả các nguyên tử tạo vòng trên vòng liên kết với phần còn lại của hợp chất (còn được biết là "vòng thứ nhất") là

nguyên tử cacbon. "Cacboxyclyl" bao gồm các vòng hyđrocacbon vòng béo no hoặc không no có 3 đến 12 cạnh hoặc các vòng aryl có 6 đến 12 cạnh. Gốc cacboxyclyl có thể là một vòng, hai vòng ngưng tụ, hai vòng có cầu, hai vòng xoắn hoặc đa vòng.

Các cacboxyclyl một vòng là các vòng hyđrocacbon vòng béo no hoặc không no hoặc các vòng hyđrocacbon thơm có số lượng nguyên tử cacbon đặc trưng. Các cacboxyclyl một vòng bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl và phenyl.

Cacboxyclyl hai vòng ngưng tụ có hai vòng có hai nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau. Vòng thứ nhất là cacboxyclyl một vòng và vòng ngưng tụ với vòng thứ nhất (cũng được biết là "vòng thứ hai") là cacboxyclyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng.

Cacboxyclyl có cầu hai vòng có hai vòng có ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau. Vòng thứ nhất là cacboxyclyl một vòng và vòng thứ hai là cacboxyclyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng.

Cacboxyclyl hai vòng xoắn có hai vòng chỉ có duy nhất một nguyên tử tạo vòng chung nhau. Vòng thứ nhất là cacboxyclyl một vòng và vòng thứ hai là cacboxyclyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng.

Cacboxyclyl đa vòng có nhiều hơn hai vòng (ví dụ, ba vòng dẫn đến hệ nhân ba vòng) và các vòng kế liền có ít nhất một nguyên tử tạo vòng chung nhau. Vòng thứ nhất là cacboxyclyl một vòng và phần còn lại của các cấu trúc vòng là các cacboxyclyl một vòng hoặc heteroxyclyl một vòng. Các hệ nhân đa vòng bao gồm hệ nhân ngưng tụ, có cầu và xoắn. Hệ nhân đa vòng ngưng tụ có ít nhất hai vòng có hai nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau. Hệ nhân đa vòng xoắn có ít nhất hai vòng, hai vòng này chỉ có duy nhất một nguyên tử tạo vòng chung nhau. Hệ nhân đa vòng có cầu có ít nhất hai vòng có ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau.

"Xycloalkyl" có nghĩa là vòng hyđrocacbon vòng béo no. Như vậy, "C_3-C_7 xycloalkyl" có nghĩa là gốc hyđrocacbon của vòng hyđrocacbon vòng béo no (có 3 đến 7 cạnh). C_3-C_7 xycloalkyl bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

"Xycloalken" có nghĩa là vòng hyđrocacbon vòng béo có một hoặc nhiều liên kết đôi trong vòng.

"Xycloalkyn" có nghĩa là vòng hyđrocacbon vòng béo có một hoặc nhiều liên kết ba trong vòng.

Thuật ngữ "khác loại" dùng để chỉ sự thay thế ít nhất một thành phần nguyên tử cacbon trong hệ nhân bằng ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, S và O. Thuật ngữ "khác loại" cùng dùng để chỉ sự thay thế ít nhất một thành phần nguyên tử cacbon ở hệ không vòng. Khi một nguyên tử khác loại là S, nguyên tử này có thể tùy ý được kết hợp một lần hoặc hai lần với oxy (tức là, -S(O)- hoặc -S(O)$_2$-). Hệ vòng khác loại hoặc hệ không vòng khác loại có thể có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần nguyên tử cacbon được thế bởi nguyên tử khác loại.

"Heteroxyclyl" có nghĩa là hệ vòng béo hoặc thơm, no hoặc không no có 4 đến 12 cạnh chứa 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, trong đó vòng thứ nhất chứa nguyên tử khác loại trên vòng. Khi một nguyên tử khác loại là S, nguyên tử này tùy ý có thể được kết hợp một lần hoặc hai lần với oxy (tức là, -S(O)- hoặc -S(O)$_2$-). Heteroxyclyl có thể là một vòng, hai vòng ngưng tụ, hai vòng có cầu, hai vòng xoắn hoặc đa vòng.

"Heteroxyclyl no" có nghĩa là nhóm heteroxyclyl béo không có bất kỳ mức không no nào (tức là, không có liên kết đôi hoặc liên kết ba nào). Vòng này có thể là một vòng, hai vòng ngưng tụ, hai vòng có cầu, hai vòng xoắn hoặc đa vòng.

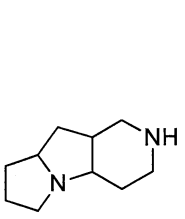
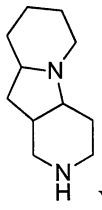
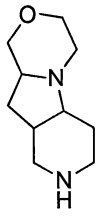
Ví dụ về heteroxyclyl no một vòng bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, azetiđin, pyroliđin, piperiđin, piperazin, azepan, hexahyđropyrimiđin, tetrahyđrofuran, tetrahyđropyran, morpholin, thiomorpholin, thiomorpholin 1,1-đioxit, tetrahyđro-2H-1,2-thiazin, tetrahyđro-2H-1,2-thiazin 1,1-đioxit, isothiazoliđin, isothiazoliđin 1,1-đioxit.

Heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ có hai vòng có hai nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau. Vòng thứ nhất là heteroxyclyl một vòng và vòng thứ hai là vòng cacbon một vòng (như xycloalkyl hoặc phenyl) hoặc heteroxyclyl một vòng. Ví dụ, vòng thứ hai là (C_3-C_6)xycloalkyl, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo cách khác, vòng thứ hai là phenyl. Ví dụ về heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, octahyđroxyclopenta[c]pyrolyl, inđolin, isoinđolin, 2,3-đihyđro-1H-benzo[d]imiđazol, 2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol, 2,3-đihyđrobenzo[d]thiazol, octahyđrobenzo[d]oxazol, octahyđro-1H-benzo[d]imiđazol, octahyđrobenzo[d]thiazol, octahyđroxyclopenta[c]pyrol, 3-azabixyclo[3.1.0]hexan và 3-azabixyclo[3.2.0]heptan.

Heteroxyclyl hai vòng xoắn có hai vòng chỉ có duy nhất một nguyên tử tạo vòng chung nhau. Vòng thứ nhất là heteroxyclyl một vòng và vòng thứ hai là vòng cacbon một vòng (như xycloalkyl hoặc phenyl) hoặc heteroxyclyl một vòng. Ví dụ,

vòng thứ hai là (C_3-C_6)xycloalkyl. Theo cách khác, vòng thứ hai là phenyl. Ví dụ về heteroxyclyl hai vòng xoắn bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, azaspiro[4.4]nonan, 7-azaspiro[4.4]nonan, azasprio[4.5]đecan, 8-azaspiro[4.5]đecan, azaspiro[5.5]unđecan, 3-azaspiro[5.5]unđecan và 3,9-điazaspiro[5.5]unđecan.

Heteroxyclyl hai vòng có cầu có hai vòng có ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau. Vòng thứ nhất là heteroxyclyl một vòng và vòng kia là vòng cacbon một vòng (như xycloalkyl hoặc phenyl) hoặc heteroxyclyl một vòng. Ví dụ về heteroxyclyl hai vòng có cầu bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, azabixyclo[3.3.1]nonan, 3-azabixyclo[3.3.1]nonan, azabixyclo[3.2.1]octan, 3-azabixyclo[3.2.1]octan, 6-azabixyclo[3.2.1]octan và azabixyclo[2.2.2]octan, 2-azabixyclo[2.2.2]octan.

Heteroxyclyl đa vòng có nhiều hơn hai vòng, trong đó vòng thứ nhất là heteroxyclyl (ví dụ, ba vòng dẫn đến hệ nhân ba vòng) và các vòng kế liền có ít nhất một nguyên tử tạo vòng chung và là heteroxyclyl hoặc cacboxyclyl. Các hệ nhân đa vòng bao gồm hệ nhân ngưng tụ, có cầu và xoắn. Hệ nhân đa vòng ngưng tụ có ít nhất hai vòng có hai nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau. Hệ nhân đa vòng xoắn có ít nhất hai vòng chỉ có duy nhất một nguyên tử tạo vòng chung nhau. Hệ nhân đa vòng có cầu có ít nhất hai vòng có ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử tạo vòng kế liền chung nhau. Ví dụ về heteroxyclyl đa vòng bao gồm  ,  và  .

"Vòng heteroaryl" hoặc "nhân dị vòng thơm ring" có nghĩa là gốc vòng một vòng hoặc hai vòng dị vòng thơm hóa trị một có 5 đến 12 cạnh. Heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S. Heteroaryl bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi furan, oxazol, thiophen, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazin, 1,2,4-triazol, 1,2,5-thiađiazol 1,1-đioxit, 1,2,5-thiađiazol 1-oxit, 1,2,5-thiađiazol, 1,3,4-oxađiazol, 1,3,4-thiađiazol, 1,3,5-triazin, imiđazol, isothiazol, isoxazol, pyrazol, pyriđazin, pyriđin, pyriđin-N-oxit, pyrazin, pyrimiđin, pyrol, tetrazol và thiazol. Các vòng heteroaryl hai vòng bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, các hệ nhân ngưng tụ bixyclo[4.4.0] và bixyclo[4.3.0] như inđolizin, inđol, isoinđol, inđazol, benzimiđazol, benzthiazol, purin, quinolin, isoquinolin, xinolin, phtalazin, quinazolin, quinoxalin, 1,8-naphtyriđin và pteriđin.

"Halogen" được sử dụng ở đây dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iôt.

"Alkoxy" có nghĩa là gốc alkyl được gắn thông qua nguyên tử liên kết oxy. "(C_1-C_6)-alkoxy" bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, pentoxy và hexoxy.

Haloalkyl và haloxycloalkyl bao gồm các nhóm mono, poly và perhaloalkyl, trong đó mỗi một halogen được chọn độc lập từ flo, clo và brom.

"Halogen" và "halo" được sử dụng thay đổi lẫn nhau trong bản mô tả này và mỗi một thuật ngữ dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iôt.

"Flo" có nghĩa là -F.

"Clo" có nghĩa là -Cl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "(C_1-C_4)alkyl được thế tại bởi flo" hoặc "C_1-C_4 floalkyl" có nghĩa là (C_1-C_4)alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -F. Ví dụ về (C_1-C_4)alkyl được thế bởi flo bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CH_2F$ và $-CH_2CH_2CF_3$.

"Hyđroxyalkyl," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hyđroxyl. Hyđroxyalkyl bao gồm các nhóm mono, poly và perhyđroxyalkyl. Ví dụ về hyđroxyalkyl bao gồm $-CH_2CH_2OH$ và $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

Theo mô tả trong bản mô tả này, hợp chất theo sáng chế có thể chứa các gốc "được thế tùy ý". Nói chung, thuật ngữ "được thế", có thể có thuật ngữ "tùy ý" đứng trước hoặc không có, có nghĩa là một hoặc nhiều hyđro của gốc chỉ định được thay thế bằng phần tử thế thích hợp. Trừ khi được xác định theo cách khác, nhóm "được thế tùy ý" có thể có phần tử thế thích hợp tại mỗi một vị trí có thể thay thế được của nhóm và khi nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc xác định bất kỳ có thể được thế bởi nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ nhóm cụ thể, phần tử thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau tại mọi vị trí. Hỗn hợp của các phần tử thế theo sáng chế này tốt hơn là các hỗn hợp dẫn đến sự hình thành các hợp chất ổn định hoặc khả thi về mặt hóa học. Thuật ngữ "ổn định", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các hợp chất mà cơ bản không bị biến đổi khi tiếp xúc với các điều kiện cho phép sản xuất, phát hiện chúng và theo một số phương án, cho phép việc thu hồi, tinh chế và sử dụng chúng cho một hoặc nhiều mục đích bộc lộ trong bản mô tả này.

Phần tử thế hóa trị một thích hợp ở nguyên tử cacbon có thể thế được của nhóm "được thế tùy ý" độc lập là halogen; $-(CH_2)_{0-4}R°$; $-(CH_2)_{0-4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R°$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR°$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, các nhóm này

có thể được thế bởi R°; -$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$Ph có thể được thế bởi R°; -CH=CHPh có thể được thế bởi R°; -$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-pyriđyl có thể được thế bởi R°; -NO_2; -CN; -N_3; -$(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$; -$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$; -$N(R°)C(S)R°$; -$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$; -$N(R°)C(S)NR°_2$; -$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$; -$N(R°)N(R°)C(O)R°$; -$N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; -$N(R°)N(R°)C(O)OR°$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)R°$; -$C(S)R°$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$; -$(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$; -$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$-, $SC(S)SR°$; -$(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$; -$C(S)NR°_2$; -$C(S)SR°$; -$SC(S)SR°$, -$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$; -$C(O)N(OR°)R°$; -$C(O)C(O)R°$; -$C(O)CH_2C(O)R°$; -$C(NOR°)R°$;-$(CH_2)_{0-4}SSR°$; -$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$; -$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$; -$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$; -$S(O)_2NR°_2$; -$(CH_2)_{0-4}S(O)R°$; -$N(R°)S(O)_2NR°_2$; -$N(R°)S(O)_2R°$; -$N(OR°)R°$; -$C(NH)NR°_2$; -$P(O)_2R°$; -$P(O)R°_2$; -$OP(O)R°_2$; -$OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; -(C_{1-4} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh)O-$N(R°)_2$; hoặc -(C_{1-4} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh)C(O)O-$N(R°)_2$, trong đó mỗi một R° có thể được thế như được xác định dưới đây và độc lập là hyđro, C_{1-6} béo, -CH_2Ph, -$O(CH_2)_{0-1}$Ph, -CH_2-(vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh), hoặc có 5 đến 6 cạnh no, không no một phần, hoặc vòng aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, hoặc bất luận định nghĩa ở trên, hai lần xuất hiện độc lập của R°, cùng với (các) nguyên tử xen vào giữa của chúng, tạo ra vòng một vòng hoặc 2 vòng no, không no một phần hoặc vòng aryl có 3 đến 12 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, các ngyên tử này có thể được thế như được xác định dưới đây.

Phần tử thế hóa trị một thích hợp trên R° (hoặc vòng được tạo ra bằng cách kết hợp hai lần xuất hiện độc lập của R° với các nguyên tử xen vào giữa của chúng), độc lập là halogen, -$(CH_2)_{0-2}R^•$, -(halo$R^•$), -$(CH_2)_{0-2}OH$, -$(CH_2)_{0-2}OR^•$, -$(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$; -O(halo$R^•$), -CN, -N_3, -$(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$, -$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, -$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$, -$(CH_2)_{0-2}SR^•$, -$(CH_2)_{0-2}SH$, -$(CH_2)_{0-2}NH_2$, -$(CH_2)_{0-2}NHR^•$, -$(CH_2)_{0-2}NR^•_2$, -NO_2, -$SiR^•_3$, -$OSiR^•_3$, -$C(O)SR^•$, -(C_{1-4} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh)$C(O)OR^•$, hoặc -$SSR^•$ trong đó mỗi một $R^•$ là không được thế hoặc trường hợp có "halo" đứng trước chỉ được thế duy nhất bởi một hoặc nhiều halogen và được chọn độc lập từ vòng C_{1-4} béo, -CH_2Ph, -$O(CH_2)_{0-1}$Ph, hoặc vòng no, không no một phần, hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Phần tử thế hóa trị hai trên nguyên tử cacbon no của R° bao gồm =O và =S.

Phần tử thế hóa trị hai thích hợp trên nguyên tử cacbon no của nhóm "được thế tùy ý" bao gồm phần tử thế sau: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, hoặc $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, trong đó mỗi một lần xuất hiện độc lập của R^* được chọn từ hyđro, C_{1-6} béo có thể được thế như được xác định dưới đây, hoặc vòng no, không no một phần hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh không được thế có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Phần tử thế hóa trị hai thích hợp liên kết với các nguyên tử cacbon cận kề có thể thế được của nhóm "được thế tùy ý" bao gồm: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, trong đó mỗi một lần xuất hiện độc lập của R^* được chọn từ hyđro, C_{1-6} béo có thể được thế như được xác định dưới đây, hoặc vòng no, không no một phần hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh không được thế có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Phần tử thế thích hợp trên nhóm béo của R^* bao gồm halogen, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, -OH, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, hoặc $-NO_2$, trong đó mỗi một $R^\bullet$ là không được thế hoặc trong trường hợp có "halo" đứng trước chỉ được thế duy nhất bởi một hoặc nhiều halogen và độc lập là C_{1-4} béo, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng no, không no một phần hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Phần tử thế thích hợp trên nitơ có thể thế được của nhóm "được thế tùy ý" bao gồm $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, hoặc $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; trong đó mỗi một $R^\dagger$ độc lập là hyđro, C_{1-6} béo có thể được thế như được xác định dưới đây, vòng –Oph không được thế hoặc vòng no, không no một phần hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh không được thế có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, hoặc bất luận định nghĩa ở trên, hai lần xuất hiện độc lập của $R^\dagger$, kết hợp với (các) nguyên tử xen vào giữa của chúng tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng no, không no một phần, hoặc vòng aryl không được thế có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Phần tử thế thích hợp trên nhóm béo của $R^\dagger$ độc lập là halogen, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, -OH, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, hoặc $-NO_2$, trong đó mỗi một $R^\bullet$ là không được thế hoặc trường hợp có "halo" đứng trước chỉ được thế duy nhất bởi một hoặc nhiều halogen và độc lập là C_{1-4} béo, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng no, không no một phần hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng và/hoặc chất pha loãng và hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

"Chất mang dược dụng" và "chất pha loãng dược dụng" có nghĩa là các thành phần không trị liệu có độ tinh khiết và chất lượng đủ để sử dụng trong phối chế chế phẩm theo sáng chế mà, khi được dùng một cách thích hợp cho đồng vật hoặc người, tốt hơn không sinh ra phản ứng phụ và được sử dụng làm thể mang cho dược chất (tức là, hợp chất theo sáng chế).

Muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm. Ví dụ, muối axit của hợp chất theo sáng chế chứa nhóm amin hoặc nhóm kiềm khác có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp, dẫn đến các dạng muối anion dược dụng. Ví dụ về muối anion bao gồm các muối axetat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bitartrat, bromua, canxi eđetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, đihyđroclorua, eđetat, eđisylat, estolat, esylat, fumarat, glyxeptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorxinat, hyđrobromua, hyđroclorua, hyđroxynaphtoat, iođua, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, manđelat, mesylat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat, pantotenat, phosphat/điphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, tanat, tartrat, teoclat, tosylat và triethiođit.

Các muối của hợp chất theo sáng chế chứa axit cacboxylic hoặc nhóm chức axit khác có thể được điều chế bằng cách phản ứng với kiềm thích hợp. Muối dược dụng như vậy có thể được tạo ra bởi kiềm mà kiềm này tạo ra cation dược dụng, muối này bao gồm muối kim loại kiềm (đặc biệt là natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (đặc biệt là canxi và magie), muối nhôm và muối amoni, cũng như muối được tạo ra từ kiềm hữu cơ chấp nhận được về mặt sinh lý như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyriđin, piperiđin, picolin, đixyclohexylamin, N,N'-đibenzyletylenđiamin, 2-hyđroxyetylamin, bis-(2-hyđroxyetyl)amin, tri-(2-hyđroxyetyl)amin, procain, đibenzylpiperiđin, đehyđroabietylamin, N,N'-bisđehyđroabietylamin, glucamin, N-metylglucamin, coliđin, quinin, quinolin và các axit amin kiềm như lysin và arginin.

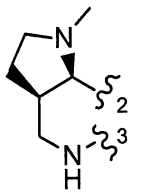
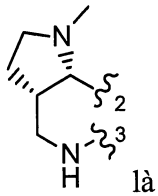
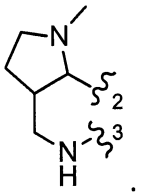
Sáng chế cũng bao gồm các chất đồng phân khác nhau và hỗn hợp của các chất đồng phân này. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Các chất đồng phân lập thể là các hợp chất mà chỉ khác nhau về cách sắp xếp không gian của chúng. Các chất đồng phân đối ảnh là các cặp chất đồng phân lập thể mà ảnh gương của chúng không chồng lên nhau, phổ biến nhất vì chúng chứa

nguyên tử cacbon được thế theo kiểu không đối xứng hoạt động như một tâm không đối xứng. "Chất đồng phân đối ảnh" có nghĩa là một chất trong cặp phân tử là các ảnh gương của nhau và không chồng lên nhau. Chất đồng phân không đối quang là các chất đồng phân lập thể không có quan hệ theo dạng ảnh gương, phổ biến nhất vì chúng chứa hai hoặc nhiều hơn hai nguyên tử cacbon được thế theo kiểu không đối xứng. "*R*" và "*S*" biểu thị cấu hình của phần tử thế xung quanh một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng. Khi tâm không đối xứng không được xác định là R hoặc S, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc hỗn hợp của cả hai cấu hình có mặt.

"Chất triệt quang" hoặc "hỗn hợp triệt quang" có nghĩa là hợp chất của các lượng đẳng mol của hai chất đồng phân đối ảnh, trong đó các hỗn hợp như vậy không thể hiện hoạt tính quang học nào; tức là, chúng không quay trên mặt phẳng ánh sáng phân cực.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng từng chất đồng phân riêng biệt bằng quá trình tổng hợp đặc hiệu chất đồng phân hoặc tách từ hỗn hợp đồng phân. Các kỹ thuật tách thông thường bao gồm kỹ thuật tạo ra muối của kiềm tự do của mỗi một chất đồng phân của cặp chất đồng phân nhờ sử dụng axit hoạt quang (tiếp theo bằng bước kết tinh phân đoạn và phục hồi kiềm tự do), kỹ thuật tạo ra muối của dạng axit của mỗi một chất đồng phân của cặp chất đồng phân nhờ sử dụng amin hoạt quang (tiếp theo bằng bước kết tinh phân đoạn và phục hồi axit tự do), kỹ thuật tạo ra este hoặc amit của mỗi một trong số các chất đồng phân của cặp chất đồng phân nhờ sử dụng axit, amin hoặc rượu tinh khiết quang (tiếp theo bằng kỹ thuật tách sắc ký và loại bỏ phần bổ trợ không đối xứng), hoặc tách hỗn hợp đồng phân của nguyên liệu khởi đầu hoặc sản phẩm cuối cùng nhờ sử dụng các phương pháp sắc ký đã biết khác nhau.

Khi hóa học lập thể của hợp chất bộc lộ được đặt tên hoặc được mô tả theo cấu trúc, chất đồng phân lập thể được đặt tên hoặc mô tả có độ tinh khiết bằng ít nhất 60%, 70%, 80%, 90%, 99% hoặc 99,9% theo khối lượng tinh khiết so với các chất đồng phân lập thể khác. Khi chất đồng phân đối ảnh duy nhất được đặt tên hoặc mô tả theo cấu trúc, chất đồng phân đối ảnh được mô tả hoặc gọi tên có độ tinh khiết ít nhất bằng 60%, 70%, 80%, 90%, 99% hoặc 99,9% tinh khiết quang theo khối lượng. Tỷ lệ % độ tinh khiết quang theo khối lượng là tỷ lệ của khối lượng chất đồng phân đối ảnh có mặt chia cho khối lượng kết hợp của chất đồng phân đối ảnh có mặt và khối lượng của chất đồng phân quang học của nó.

"Cis" có nghĩa là ở cùng phía. "Trans" có nghĩa là ở các phía đối nhau. Ký hiệu "cis" được sử dụng khi hai phần tử thế có mối quan hệ "cùng hướng lên trên" hoặc "cùng hướng xuống dưới". Ký hiệu "trans" được sử dụng khi hai phần tử thế có mối quan hệ "một hướng lên – một hướng xuống" hoặc "một hướng xuống – một hướng lên". Một cách điển hình, hai phần tử thế có cấu hình "cis" với nhau được sắp xếp ở cùng phía của phân tử. Khi thuật ngữ "cis" được sử dụng tham chiếu tới hệ nhân ngưng tụ, no hoặc no một phần, thuật ngữ dự định chỉ ra rằng, hai nguyên tử gắn với các nguyên tử tạo vòng chung là phần tử thế cis. Ví dụ,  và  là các chất đồng phân không đối quang cis của gốc có công thức cấu trúc sau:  .

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa cho đối tượng bị bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

"Bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin" dùng để chỉ bệnh hoặc rối loạn có thể được điều trị, phòng ngừa hoặc theo cách khác, được cải thiện bằng việc sử dụng hợp chất tetraxyclin theo sáng chế. Bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin bao gồm các nhiễm trùng, bệnh ung thư, các rối loạn viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh loét giác mạc, bệnh khí phế thũng, bệnh viêm khớp, bệnh loãng xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh ung thư xương, bệnh viêm xương tủy, bệnh giãn phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, các bệnh ở da và mắt, bệnh viêm quanh răng, bệnh loãng xương, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm tiền liệt tuyến, sự phát triển và xâm nhập khối u, di căn, bệnh tiểu đường, bệnh protein niệu do tiểu đường, viêm toàn bộ tiểu phế quản, phình mạch hoặc động mạch chủ, tổn thương tổ chức da, khô mắt, thoái hóa xương, sụn, bệnh sốt rét, lão hóa, bệnh tiểu đường, đột quị do mạch, các rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh tim, bệnh tiểu đường trẻ em, bệnh viêm phế quản cấp tính và mạn tính, bệnh viêm xoang và các nhiễm trùng đường hô hấp, bao gồm cảm lạnh, bệnh u hạt Wegener; bệnh da tăng bạch cầu trung tính và các bệnh viêm khác như bệnh viêm da dạng ecpet, bệnh viêm mạch máu quá mẫn, lupus ban đỏ thể bọng nước, bệnh vảy nến thể mủ, bệnh hồng ban

Elevatum; bệnh lang ben, bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa; bệnh viêm da mủ hoại thư, bệnh vảy nến thể mủ, bệnh viêm mí mắt, hoặc bệnh viêm tuyến meibomius, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa võng mạc; viêm dạ dày - ruột và viêm đại tràng cấp tính và mạn tính; bệnh viêm bàng quang và niệu đạo cấp tính và mạn tính; bệnh viêm da cấp tính và mạn tính; bệnh viêm kết mạc cấp tính và mạn tính, bệnh viêm thanh mạc cấp tính và mạn tính, bệnh viêm ngoại tâm mạc do tăng ure huyết; bệnh viêm túi mật cấp tính và mạn tính, bệnh xơ nang, bệnh viêm âm đạo cấp tính và mạn tính, bệnh viêm màng bồ đào cấp tính và mạn tính, các phản ứng thuốc, vết côn trùng đốt, bỏng và rám nắng, rối loạn mật độ xương, tổn thương phổi cấp tính, các rối loạn phổi mạn tính, thiếu máu cục bộ, đột quị hoặc đột quị do thiếu máu cục bộ, chấn thương da, phình mạch hoặc động mạch chủ, bệnh võng mạc do tiểu đường, đột quị do xuất huyết não, sự tân tạo mạch và các tình trạng bệnh khác mà hợp chất tetraxyclin được phát hiện là có hoạt tính (ví dụ, xem trong các patent Mỹ số 5,789,395; 5,834,450; 6,277,061 và 5,532,227, mỗi một tài liệu này được kết hợp tham khảo trong tài bản mô tả này).

Ngoài ra, phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ có thể được hưởng lợi từ việc điều biến sự biểu hiện và/hoặc chức năng của nitơ oxit, proteaza kim loại, các chất trung gian tiền viêm và xytokin, các loại oxy phản ứng, các thành phần của đáp ứng miễn dịch, bao gồm hướng hóa chất, chuyển dạng lymphô bào, quá mẫn muộn, sản xuất kháng thể, sự thực bào và chuyển hóa oxy hóa các thực bào. Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ có thể được hưởng lợi từ việc điều biến sự biểu hiện và/hoặc chức năng của protein phản ứng C, các con đường truyền tín hiệu (ví dụ, con đường truyền tín hiệu FAK), và/hoặc tăng cường sự biểu hiện của COX-2 và sự sản xuất PGE_2 được đề cập. Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ có thể được hưởng lợi từ việc ức chế sự tân tạo mạch được đề cập.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở động vật có vú và trong thú ý quan trọng như bệnh tiêu chảy, các nhiễm trùng đường tiết niệu, các nhiễm trùng trên da và cấu trúc da bao gồm các vết thương, các nhiễm trùng viêm mô tế bào và áp xe, nhiễm trùng tai, mũi và họng, viêm vú và bệnh tương tự. Ngoài ra, bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị khối u tân tạo sử dụng hợp chất tetraxyclin theo sáng chế (van der Bozert et al., ung thư Res., 48: 6686-6690 (1988)).

Các bệnh nhiễm trùng có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, nhiễm trùng da, nhiễm trùng đường dạ dày – ruột, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng

đường niệu - dục, nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng các xoang, nhiễm trùng tai giữa, nhiễm trùng hệ thống, nhiễm trùng trong ổ bụng, viêm thận bể thận, bệnh viêm phổi, viêm âm đạo do vi khuẩn, viêm họng do liên cầu, bệnh viêm tiền liệt tuyến do vi khuẩn mạn tính, các nhiễm trùng phụ khoa và vùng chậu, các bệnh do vi khuẩn lây truyền qua đường tình dục, các nhiễm trùng ở mắt và tai, bệnh tả, bệnh cúm, bệnh viêm phế quản, trứng cá, bệnh vẩy nến, trứng cá đỏ, bệnh chốc lở, bệnh sốt rét, bệnh lây truyền qua đường tình dục bao gồm bệnh giang mai và bệnh lậu, bệnh Legionnaires, bệnh Lyme, bệnh sốt phát ban vùng núi đá, sốt Q, sốt phát ban, bệnh dịch hạch, hoại thư sinh hơi, các nhiễm trùng mắc phải ở bệnh viện, bệnh do leptospira, bệnh ho gà, bệnh than và các nhiễm trùng gây ra bởi bởi các tác nhân gây ra bệnh hột xoài lây truyền qua đường tình dục, bao gồm cả bệnh viêm kết mạc, hoặc bệnh virut vẹt. Các nhiễm trùng có thể là nhiễm trùng do vi khuẩn, do nấm, do kí sinh trùng và do virut (bao gồm cả nhiễm trùng kháng lại các hợp chất tetraxyclin khác).

Theo một phương án, nhiễm trùng là nhiễm trùng hô hấp. Theo một khía cạnh cụ thể, nhiễm trùng hô hấp là bệnh viêm phổi do vi khuẩn trong cộng đồng (CABP). Theo một phương án cụ thể hơn nữa, nhiễm trùng hô hấp, ví dụ, CABP gây ra bởi vi khuẩn được chọn từ *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza, M. catarrhalis và Legionella pneumophila.*

Theo phương án khác, nhiễm trùng là nhiễm trùng da. Theo một khía cạnh cụ thể, nhiễm trùng da là nhiễm trùng da và cấu trúc da cấp tính do vi khuẩn (ABSSSI). Theo một phương án cụ thể hơn nữa, nhiễm trùng da, ví dụ ABSSSI gây ra bởi vi khuẩn được chọn từ *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* và *E. faecium*.

Theo một phương án, nhiễm trùng có thể được gây ra bởi vi khuẩn (ví dụ, vi khuẩn kị khí hoặc ưa khí).

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn Gram dương. Theo một khía cạnh cụ thể của phương án này, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn Gram dương được chọn từ lớp Bacilli, bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Listeria* spp.; ngành Actinobacteria, bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Actinobacteria spp.* và lớp Clostridia, bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, *Clostridium* spp.

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn Gram dương được chọn từ *S. aureus*, CoNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* và *E. faecium*.

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn Gram âm. Theo một khía cạnh của phương án này, nhiễm trùng được gây ra bởi ngành Proteobacteria (ví dụ, Betaproteobacteria và Gammaproteobacteria), bao gồm *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacteriaceae khác*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, vi khuẩn axit axetic, *Legionella* hoặc alpha-proteobacteria như *Wolbachia*. Theo khía cạnh khác, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn Gram âm được chọn từ vi khuẩn lam (xyanobacteria), xoắn khuẩn (spirochaetes), vi khuẩn sinh lưu huỳnh màu lục hoặc không sinh lưu hình màu lục. Theo một khía cạnh cụ thể của phương án này, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn Gram âm được chọn từ *Enterobactericeae* (ví dụ, *E. coli, Klebsiella pneumoniae* bao gồm các vi khuẩn chứa β-lactamaza và/hoặc carbapenemaza phổ rộng), *Bacteroidetes* (ví dụ, *Bacteroides fragilis*)., *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellaceae* (ví dụ, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (ví dụ, *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (ví dụ, *Moraxella catarrhalis*), loài bất kỳ trong số *Proteeae, Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp. và *Campylobacter* spp. Theo một phương án cụ thể, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn Gram âm được chọn từ nhóm gồm *Enterobactericeae* (ví dụ, *E. coli, Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas* và *Acinetobacter spp.* Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi sinh vật được chọn từ nhóm gồm *K. pneumoniae, Salmonella, E. hirae, A. baumanii, M. catarrhalis, H. influenzae, P. aeruginosa, E. faecium, E. coli, S. aureus và E. faecalis.*

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi vi khuẩn gram âm được chọn từ *H. influenza, M. catarrhalis và Legionella pneumophila.*

Theo một phương án, nhiễm trùng được gây ra bởi sinh vật phát triển bên trong tế bào như một phần trong quá trình nhiễm trùng của nó.

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi sinh vật được chọn từ nhóm gồm bộ Rickettsiales; ngành Chlamydiae; bộ Chlamydiales; *Legionella* spp.; lớp Mollicutes, bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, *Mycoplasma* spp. (ví dụ, *Mycoplasma pneumoniae*); *Mycobacterium* spp. (ví dụ, *Mycobacterium tuberculosis*); và ngành Spriochaetales (ví dụ, *Borrelia* spp. và *Treponema* spp.).

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi sinh vật Biodefense Loại A được mô tả tại địa chỉ http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp, toàn bộ nội dung bộc lộ được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này. Ví dụ về các sinh vật Loại A bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, *Bacillus anthracis* (bệnh than), *Yersinia pestis* (plague), *Clostridium botulinum* (bệnh ngộ độc thịt) hoặc *Francisella tularensis* (bệnh tularemia). Theo phương án khác, nhiễm trùng là nhiễm trùng do *Bacillus anthracis*. "Nhiễm trung do *Bacillus anthracis*" bao gồm tình trạng, bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được gây ra hoặc phát sinh do bị phơi nhiễm hoặc được cho là bị phơi nhiễm với *Bacillus anthracis* hoặc thành viên khác trong nhóm vi khuẩn *Bacillus cereus*.

Các nhiễm trùng bổ sung có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, bệnh than, bệnh ngộ độc thịt, bệnh dịch hạch và bệnh tularemia.

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi sinh vật Biodefense Loại B được mô tả tại địa chỉ http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp, toàn bộ nội dung bộc lộ được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này. Ví dụ về sinh vật Loại B bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, *Brucella* spp, *Clostridium perfringens, Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella* spp., *Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii, Staphylococcal enterotoxin B, Rickettsia prowazekii, Vibrio cholerae* và *Cryptosporidium parvum*.

Các nhiễm trùng bổ sung có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, Brucellosis, *Clostridium perfringens,* các bệnh nguồn gốc từ thức ăn, Glanders, Melioidosis, bệnh virut vẹt, sốt Q và các bệnh nguồn gốc từ nước.

Theo phương án khác nữa, nhiễm trùng có thể được gây ra bởi một hoặc nhiều hơn một sinh vật mô tả ở trên. Ví dụ về nhiễm trùng như vậy bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, các nhiễm trùng trong ổ bụng (thường kết hợp giữa các loại gram âm như *E. coli* và kị khí như *B. fragilis*), nhiễm trùng ở chân do tiểu đường (sự kết hợp khác nhau giữa *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* và *Enterococcus* spp., vi khuẩn kị khí (S.E. Dowd, et al., PloS one 2008;3:e3326, toàn bộ nội dung bộc lộ được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này) và bệnh hô hấp (đặc biệt là ở bệnh nhân có nhiễm trùng mạn tính như bệnh xơ nang – ví dụ, *S. aureus* cộng thêm *P. aeruginosa* hoặc *H. influenzae,* các tác nhân gây bệnh không điển hình), các vết thương và các áp xe (các vi khuẩn gram âm và gram dương khác nhau, đặc biệt là MSSA/MRSA, staphylococci coagulaza âm tính, enterococci, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa, E. coli, B. fragilis*) và

các nhiễm trùng theo dòng màu (13% là đa vi khuẩn (H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004;39:311-317, toàn bộ nội dung bộc lộ được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này)).

Theo một phương án, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại một hoặc nhiều kháng sinh.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại tetraxyclin hoặc thành viên bất kỳ của thế hệ thứ nhất và thế hệ thứ hai của kháng sinh tetraxyclin (ví dụ, doxyxyclin hoặc minoxyclin).

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại methixilin.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại vancomyxin.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại quinolon hoặc floquinolon.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại tigexyclin hoặc dẫn xuất tetraxyclin khác bất kỳ. Theo một phương án cụ thể, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại tigexyclin.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại kháng sinh dòng β-lactam hoặc xephalosporin hoặc sinh vật kháng lại penem hoặc carbapenem.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại peptit kháng khuẩn hoặc điều trị bằng thuốc tương đương sinh học. Các peptit kháng khuẩn (còn được gọi là peptit bảo vệ vật chủ) là thành phần bảo tồn tiến hóa của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và được phát hiện trong tất cả các loại sinh vật sống. Trong trường hợp này, peptit kháng khuẩn dùng để chỉ một phân tử bất kỳ xuất hiện trong tự nhiên hoặc một phân tử bán tổng hợp/tổng hợp bất kỳ, là các chất tương tự của các peptit anion, các peptit cation xoắn α mạch thẳng, các peptit canion được làm giàu cho của axit amin đặc hiệu (tức là, có nhiều trong prolin, arginin, phenylalanin, glyxin, tryptophan) và các peptit anion và canion chứa xystein và tạo ra các liên kết đisulfit.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại các kháng sinh macrolit, lincosamit, streptogramin, oxazoliđinon và pleuromutilin.

Theo phương án khác, nhiễm trùng gây ra bởi sinh vật kháng lại PTK0796 (7-đimetylamino, 9-(2,2-đimetyl-propyl)-aminometylxyclin).

Theo phương án khác, nhiễm trùng được gây ra bởi tác nhân gây bệnh đa kháng thuốc (có tính kháng vừa hoặc hoàn toàn đối với hai hoặc nhiều hơn hai kháng sinh bất kỳ).

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin không phải bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn. Theo phương án khác, các hợp chất tetraxyclin theo sáng chế về cơ bản không có tính kháng khuẩn. Ví dụ, các hợp chất không kháng khuẩn theo sáng chế có thể có giá trị MIC lớn hơn khoảng 4µg/ml (được xác định bằng các thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực và/hoặc thử nghiệm được nêu trong ví dụ 151). Theo phương án khác, các hợp chất tetraxyclin theo sáng chế có cả tác dụng kháng khuẩn và tác dụng không kháng khuẩn.

Bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin cũng bao gồm các bệnh hoặc rối loạn kết hợp với các tình trạng kết hợp với quá trình viêm (IPAS). Thuật ngữ "tình trạng kết hợp với quá trình viêm" bao gồm các tình trạng trong đó, viêm hoặc các yếu tố gây viêm (ví dụ, các proteinaza kim loại trong chất nền (MMPs), nitơ oxit (NO), TNF, interleukin, protein huyết tương, các hệ thống bảo vệ tế bào, xytokin, các sản phẩm chuyển hóa lipit, proteaza, các gốc độc tính, các phân tử bám dính, v.v.) có liên quan hoặc có mặt trong khu vực với lượng khác thường, ví dụ, với lượng mà có thể có lợi cho sự thay đổi, ví dụ, có lợi cho đối tượng. Quá trình viêm là đáp ứng của mô sống với sự tổn thương. Nguyên nhân của viêm có thể do tổn thương về cơ thể, các chất hóa học, vi sinh vật, hoại tử mô, ung thư hoặc các tác nhân khác. Viêm cấp tính kéo dài trong thời gian ngắn, chỉ kéo dài vài ngày. Tuy nhiên, nếu như kéo dài lâu hơn, thì nó có thể được gọi là viêm mạn tính.

IPAS bao gồm các rối loạn viêm. Các rối loạn viêm thường đặc trưng bởi sốt, đỏ, sưng, đau và mất chức năng. Ví dụ về các nguyên nhân gây ra rối loạn viêm bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, các nhiễm trùng do vi trùng (ví dụ, các nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm), các tác nhân về cơ thể (ví dụ, bỏng, bức xạ và chấn thương), các tác nhân hóa học (ví dụ, độc tố và các chất ăn mòn), hoại tử mô và các loại phản ứng miễn dịch khác nhau.

Ví dụ về các rối loạn viêm có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, các nhiễm trùng cấp tính và mạn tính (vi khuẩn và nấm, bao gồm bệnh bạch hầu và bệnh ho gà); bệnh viêm phế quản cấp tính và mạn tính, bệnh viêm xoang và các nhiễm trùng đường hô hấp trên, bao gồm cảm lạnh; viêm dạ dày - ruột và viêm đại tràng cấp tính và mạn tính; rối loạn

viêm ruột; bệnh viêm bàng quang và bệnh viêm niệu đạo cấp tính và mạn tính; viêm mạch máu; nhiễm trùng huyết; viêm thận cấp; viêm tụy cấp; viêm gan; lupus; rối loạn viêm da bao gồm, ví dụ, eczema, bệnh viêm da, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da mủ hoại thư, trứng cá đỏ và bệnh viêm da cấp tính và mạn tính; bệnh viêm kết mạc cấp tính và mạn tính; bệnh viêm thanh mạc cấp tính và mạn tính (viêm ngoại tâm mạc, viêm phúc mạc, viêm màng hoạt dịch, viêm màng phổi và viêm gân); bệnh viêm ngoại tâm mạc do tăng ure huyết; bệnh viêm túi mật cấp tính và mạn tính; bệnh viêm âm đạo cấp tính và mạn tính; bệnh viêm màng bồ đào cấp tính và mạn tính; các phản ứng thuốc; vết côn trùng đốt; bỏng (nhiệt, hóa chất và điện); và rám nắng.

IPAS cũng bao gồm các tình trạng kết hợp với proteinaza kim loại trong chất nền (MMPAS). MMPAS bao gồm các tình trạng đặc trưng bởi các lượng hoạt tính MMP hoặc MMP bất thường. Ví dụ về các tình trạng kết hợp với proteinaza kim loại trong chất nền ("MMPAS") có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này, bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh loét giác mạc, bệnh khí phế thũng, bệnh viêm xương khớp, bệnh xơ cứng rải rác (Liedtke et al., Ann. Neurol. 1998, 44: 35-46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155-71), bệnh ung thư xương, bệnh viêm xương tủy, bệnh giãn phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, các bệnh ở da và mắt, bệnh viêm quanh răng, bệnh loãng xương, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm loét đại tràng, các rối loạn viêm, sự phát triển và xâm nhập khối u (Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9: 541-73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191-217 ; Li et al., Mol. Carcillog. 1998, 22: 84-89)), di căn, tổn thương phổi cấp tính, đột quị, thiếu máu cục bộ, bệnh tiểu đường, phình mạch hoặc động mạch chủ, tổn thương tổ chức da, khô mắt, thoái hóa xương và khớp (Greenwald et al., Bone 1998,22: 33-38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8: 238- 247). MMPAS khác bao gồm các tình trạng được mô tả trong các patent Mỹ số 5,459,135; 5,321,017; 5,308,839; 5,258,371; 4,935,412; 4,704,383, 4,666,897 và RE 34,656, nội dung đầy đủ của các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, IPAS bao gồm các rối loạn được mô tả trong các patent Mỹ số 5,929,055; và 5,532,227, nội dung đầy đủ của các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin cũng bao gồm các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến các tình trạng kết hợp với NO. Thuật ngữ "tình trạng kết hợp với NO" bao gồm các tình trạng có liên quan hoặc kết hợp với nitơ oxit (NO) hoặc men

tổng hợp nitơ oxit cảm ứng (iNOS). Tình trạng kết hợp với NO bao gồm các tình trạng được đặc trưng bởi các lượng NO và/hoặc iNOS bất thường. Tốt hơn là tình trạng kết hợp với NO có thể được điều trị bằng cách dùng hợp chất tetraxyclin theo sáng chế. Các rối loạn, bệnh và tình trạng được mô tả trong các patent Mỹ số 6,231,894; 6,015,804; 5,919,774; và 5,789,395 cũng được tính là tình trạng kết hợp với NO. Toàn bộ nội dung của mỗi một trong số các patent nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Ví dụ về các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến các tình trạng kết hợp với NO có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, bệnh sốt rét, lão hóa, bệnh tiểu đường, đột quị do mạch, các rối loạn thoái hóa thần kinh (bệnh Alzheimer và bệnh Huntington), bệnh tim (tổn thương liên quan đến tái tưới máu sau nhồi máu), bệnh tiểu đường trẻ em, các rối loạn viêm, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, các nhiễm trùng cấp tính, tái phát và mạn tính (do vi khuẩn, virut và nấm); bệnh viêm phế quản cấp tính và mạn tính, bệnh viêm xoang và các nhiễm trùng đường hô hấp, bao gồm cảm lạnh; viêm dạ dày - ruột và viêm đại tràng cấp tính và mạn tính; bệnh viêm bàng quang và niệu đạo cấp tính và mạn tính; bệnh viêm da cấp tính và mạn tính; bệnh viêm kết mạc cấp tính và mạn tính; bệnh viêm thanh mạc cấp tính và mạn tính (viêm ngoại tâm mạc, viêm phúc mạc, viêm màng hoạt dịch, viêm màng phổi và viêm gân); bệnh viêm ngoại tâm mạc do tăng ure huyết; bệnh viêm túi mật cấp tính và mạn tính; bệnh xơ nang, bệnh viêm âm đạo cấp tính và mạn tính; bệnh viêm màng bồ đào cấp tính và mạn tính; các phản ứng thuốc; vết côn trùng đốt; bỏng (nhiệt, hóa chất và điện); và rám nắng.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin là bệnh ung thư. Ví dụ về bệnh ung thư có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm tất cả các khối u rắn, tức là, caxinom ví dụ, ung thư tuyến và sarcom. Ung thư tuyến là ung thư caxinom xuất phát từ mô tuyến hoặc trong đó các tế bào khối u tạo ra các cấu trúc tuyến có thể nhận dạng được. Sarcom bao gồm nhiều khối u mà tế bào của các khối u này được gắn vào chất dạng sợi hoặc chất đồng nhất dạng mô liên kết phôi. Ví dụ về caxinom mà có thể được điều trị nhờ sử dụng phương pháp trong bản mô tả bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, caxinom của tiền liệt tuyến, vú, buồng trứng, tinh hoàn, phổi, đại tràng và vú. Phương pháp trong bản mô tả không bị giới hạn bởi việc điều trị các loại khối u này, mà còn mở rộng sang khối u rắn bất kỳ xuất phát từ hệ cơ quan bất kỳ. Ví dụ về bệnh ung thư có thể điều trị được bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, bệnh ung thư đại tràng,

bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, u hắc sắc tố, ung thư buồng trứng, ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư phổi và cũng như nhiều bệnh ung thư khác. Phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả cũng dẫn đến ức chế sự phát triển ung thư trong ung thư tuyến, ví dụ như, ung thư tiền liệt tuyến, vú, thận, buồng trứng, tinh hoàn và đại tràng. Theo một phương án, bệnh ung thư được điều trị bằng phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm các bệnh ung thư được mô tả trong các patent Mỹ số 6,100,248; 5,843,925; 5,837,696; hoặc 5,668,122, nội dung đầy đủ của các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Theo cách khác, hợp chất tetraxyclin có thể hữu dụng trong phòng ngừa hoặc làm giảm khả năng tái phát ung thư, ví dụ, để điều trị ung thư còn sót lại sau khi phẫu thuật ngoại khoa hoặc liệu pháp xạ trị. Hợp chất tetraxyclin hữu dụng theo sáng chế đặc biệt có lợi vì chúng cơ bản không độc tính so với các biện pháp điều trị ung thư khác.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được dụng kết hợp với liệu pháp điều trị ung thư chuẩn, như nhưng không bị giới hạn bởi, liệu pháp hóa học điều trị.

Ví dụ về các trạng thái đáp ứng với tetraxyclin có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này cũng bao gồm các rối loạn về thần kinh bao gồm cả rối loạn về thần kinh tâm thần và rối loạn thoái hóa thần kinh, nhưng không bị giới hạn bởi, như bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Alzheimer (như bệnh Pick), bệnh Parkinson và bệnh thể Lewy lan tỏa khác, sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh Huntington, hội chứng Gilles de la Tourette, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh xơ cột bên teo cơ (ALS), liệt trên nhân tiệm tiến, động kinh và bệnh Creutzfeldt-Jakob; các rối loạn chức năng tự động như rối loạn cao huyết áp và giấc ngủ và các rối loạn thần kinh tâm thần, như bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, loạn tâm thần Korsakoff's, cơn hưng cảm, các rối loạn lo âu, hoặc rối loạn ám ảnh sợ hãi; rối loạn học tập hoặc trí nhớ, ví dụ, chứng mất trí nhớ hoặc mất trí nhớ do tuổi tác, rối loạn giảm chú ý, trầm cảm mạn tính, rối loạn trầm cảm nặng, cơn hưng cảm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn do sử dụng chất tác động tâm thần, ám ảnh lo âu, sợ hãi, rối loạn sợ hãi, cũng như rối loạn cảm xúc lưỡng cực, ví dụ, rối loạn cảm xúc lưỡng cực nặng (tâm trạng) (BP-1), rối loạn cảm xúc lưỡng cực thần kinh, ví dụ, chứng đau nửa đầu và béo phì.

Các rối loạn khác về thần kinh bao gồm, ví dụ, các rối loạn được liệt kê trong tài liệu American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical manual of

Mental rối loạn (DSM), phiên bản gần nhất được kết hợp tham khảo đầy đủ trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin là bệnh tiểu đường. Bệnh tiểu đường mà có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, bệnh tiểu đường trẻ em, bệnh đái tháo đường, bệnh tiểu đường typ I, hoặc bệnh tiểu đường typ II. Theo phương án khác, glycosyl hóa protein không bị tác động bởi việc sử dụng các hợp chất tetraxyclin theo sáng chế. Theo phương án khác, hợp chất tetraxyclin theo sáng chế được dùng kết hợp với liệu pháp điều trị tiểu đường chuẩn, như nhưng không bị giới hạn bởi liệu pháp insulin.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin là rối loạn mật độ xương. Rối loạn mật độ xương có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm các rối loạn trong đó xương đối tượng bị các rối loạn và tình trạng, trong đó sự hình thành, sửa chữa hoặc tái tạo xương chiếm ưu thế thuận lợi. Ví dụ, rối loạn mật độ xương bao gồm bệnh loãng xương (ví dụ, giảm về độ chắc và mật độ xương), gãy xương, sự hình thành xương kết hợp với các thủ thuật ngoại khoa (ví dụ, phục hồi mặt), hội chứng xương bất toàn (bệnh xương giòn), bệnh giảm phosphataza, bệnh Paget, loạn sản xơ, xương hóa đá, bệnh u tủy xương và tiêu canxi trong xương, như bệnh có liên quan đến tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát. Rối loạn mật độ xương bao gồm tất cả các tình trạng, trong đó sự hình thành, sửa chữa hoặc tái tạo xương có lợi cho đối tượng, cũng như tất cả các rối loạn khác kết hợp với xương hoặc hệ xương của đối tượng mà có thể được điều trị bằng hợp chất tetraxyclin theo sáng chế. Theo phương án khác, rối loạn mật độ xương bao gồm các rối loạn được mô tả trong các patent Mỹ số 5,459,135; 5,231,017; 5,998,390; 5,770,588; RE 34,656; 5,308,839; 4,925,833; 3,304,227; và 4,666,897, nội dung đầy đủ của mỗi một trong số các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin là tổn thương phổi cấp tính. Tổn thương phổi cấp tính có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn (ARDS), hội chứng sau bơm (PPS) và chấn thương. Chấn thương bao gồm tổn thương bất kỳ đối với mô sống gây ra bởi tác nhân hoặc sự kiện ngoại sinh. Ví dụ về chấn thương bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, các tổn thương do đè, nát, tiếp xúc với bề mặt cứng hoặc bị cắt hoặc tổn thương khác ở phổi.

Bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin theo sáng chế cũng bao gồm các rối loạn phổi mạn tính. Ví dụ về các rối loạn phổi mạn tính có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, hen, bệnh xơ nang, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và bệnh khí phế thũng. Theo phương án khác, các rối loạn phổi cấp tính và/hoặc mạn tính mà có thể được điều trị nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này bao gồm các rối loạn được mô tả trong các patent Mỹ số 5,977,091; 6,043,231; 5,523,297; và 5,773,430, nội dung đầy đủ của mỗi một trong số các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin là thiếu máu cục bộ, đột quị, hoặc đột quị do thiếu máu cục bộ.

Theo phương án khác, các hợp chất tetraxyclin theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn như được mô tả ở trên và trong các patent Mỹ số 6,231,894; 5,773,430; 5,919,775 và 5,789,395, được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, hợp chất tetraxyclin theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị triệu chứng đau, ví dụ, đau do viêm, do nhận cảm đau hoặc do bệnh thần kinh. Triệu chứng đau có thể là cấp tính hoặc mạn tính.

Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin là chấn thương da. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp cải thiện đáp ứng chữa lành của mô được biểu mô hóa (ví dụ, da, niêm mạc) với tổn thương chấn thương (ví dụ, vết cắt, bỏng, cào xước, v.v.). Phương pháp bao gồm bước sử dụng hợp chất tetraxyclin theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này để cải thiện khả năng của mô được biểu mô hóa để chữa lành các vết thương cấp tính. Phương pháp có thể làm gia tăng tốc độ tích tụ colagen của mô lành. Phương pháp cũng có thể làm giảm hoạt tính thủy phân protein ở mô được biểu mô hóa bằng cách làm giảm hoạt tính tiêu colagen và/hoặc tiêu gelatin của các MMP. Theo phương án khác, hợp chất tetraxyclin theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này được dùng trên bề mặt của da (ví dụ, dùng theo đường tại chỗ). Theo phương án khác, hợp chất tetraxyclin theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này được sử dụng để điều trị chấn thương da và các rối loạn khác như được mô tả, ví dụ trong các patent Mỹ số 5,827,840; 4,704,383; 4,935,412; 5,258,371; 5,308,839, 5,459,135; 5,532,227; và 6,015,804; nội dung đầy đủ

của mỗi một trong số các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin là phình mạch hoặc động mạch chủ ở mô mạch máu của đối tượng (ví dụ, đối tượng bị hoặc có nguy cơ bị phình mạch hoặc động mạch chủ, v.v.). Hợp chất tetraxyclin hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể hiệu quả trong việc làm giảm thiểu kích thước của phình mạch hoặc nó có thể được sử dụng cho đối tượng trước khi ập đến phình mạch sao cho, phình mạch máu được ngăn chặn. Theo một phương án, mô mạch máu là động mạch, ví dụ, động mạch chủ, ví dụ, động mạch chủ bụng. Theo phương án khác, hợp chất tetraxyclin theo sáng chế được sử dụng để điều trị các rối loạn được mô tả trong các patent Mỹ số 6,043,225 và 5,834,449, nội dung đầy đủ của các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu trong phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "kết hợp với" tác nhân trị liệu hoặc điều trị khác bao gồm việc dùng đồng thời hợp chất tetraxyclin và cùng với tác nhân trị liệu hoặc điều trị khác ở dạng liều kết hợp duy nhất hoặc ở dạng đa liều tách riêng, dùng hợp chất tetraxyclin trước tiên, sau đó đến tác nhân trị liệu hoặc điều trị khác và dùng tác nhân trị liệu hoặc điều trị khác trước tiên, sau đó đến hợp chất tetraxyclin.

Tác nhân trị liệu khác có thể là tác nhân bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để điều trị, phòng ngừa hoặc làm giảm các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin. Việc lựa chọn (các) tác nhân trị liệu bổ sung dựa vào bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin cụ thể cần điều trị. Việc lựa chọn như vậy nằm trong phạm vi kiến thức của thầy thuốc điều trị. Ngoài ra, tác nhân trị liệu khác có thể là tác nhân bất kỳ có lợi cho bệnh nhân khi được dùng kết hợp với việc dùng hợp chất tetraxyclin.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của hợp chất này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với một hoặc nhiều kháng sinh và/hoặc thuốc điều biến miễn dịch (ví dụ, axit đeoxycholic, Macrokin, Abatacept, Belatacept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Afelimomab, Golimumab và FKBP/Xyclophilin/Canxineurin: Tacrolimus, Xiclosporin, Pimecrolimus).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” có nghĩa là động vật có vú cần được điều trị hoặc phòng ngừa, ví dụ, động vật nuôi trong gia đình (ví dụ, chó, mèo và động vật tương tự), động vật nuôi trong trang trại (ví dụ, bò, lợn,

ngựa, cừu, dê và động vật tương tự) và động vật nuôi trong phòng thí nghiệm (ví dụ, chuột cống, chuột nhắt, chuột lang và động vật tương tự). Tốt hơn, đối tượng là con người cần được điều trị cụ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị" hoặc 'việc điều trị" dùng để chỉ sự đạt được tác dụng dược lý và/hoặc sinh lý mong muốn. Tác dụng có thể bao gồm việc đạt được, một phần hoặc về cơ bản, một hoặc nhiều kết quả sau: làm giảm một phần hoặc hoàn toàn mức độ bệnh, rối loạn hoặc hội chứng; làm thuyên giảm hoặc cải thiện triệu chứng lâm sàng hoặc chỉ số kết hợp với rối loạn; làm chậm, ức chế hoặc làm giảm khả năng tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc hội chứng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "phòng ngừa" hoặc "sự phòng ngừa" dùng để chỉ việc làm giảm khả năng ập đến hoặc sự phát triển của bệnh, rối loạn hoặc hội chứng.

"Lượng hiệu quả" có nghĩa là lượng của tác nhân hoạt chất gây ra đáp ứng sinh học mong muốn ở đối tượng. Theo một phương án, lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg/ngày tới 1000mg/kg/ngày, từ 0,1mg/kg/ngày đến 100mg/kg/ngày, hoặc từ 0,5mg/kg/ngày đến 50mg/kg/ngày.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm qui trình tạo ra chế phẩm bao gồm bước kết hợp một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng tùy ý; và bao gồm các chế phẩm tạo ra từ qui trình nêu trên, quy trình này bao gồm các kỹ thuật dược phẩm thông thường.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm các chế phẩm phối chế dùng theo đường ổ mắt, miệng, mũi, qua da, tại chỗ có hoặc không có bít tắc, tĩnh mạch (cả tiêm nhanh và truyền), xông hít và tiêm (trong phúc mạc, dưới da, trong cơ, trong khối u hoặc theo đường ngoài tiêu hóa). Chế phẩm có thể ở dạng đơn vị liều lượng như viên nén, viên tròn, viên nang, bột, hạt, thể mỡ, nhựa trao đổi ion, dung dịch tra mắt vô trùng, hoặc phương tiện phân phối ở mắt (như kính tiếp xúc và tương tự tạo thuận lợi cho việc giải phóng ngay, giải phóng theo thời gian, hoặc giải phóng chậm), dung dịch hoặc huyền phù dùng ngoài đường tiêu hóa, sol khí định lượng hoặc phun lỏng, nhỏ giọt, ống nhỏ, dụng cụ tiêm tự động hoặc đạn đặt; để dùng theo đường trong mắt, miệng, trong mũi, dưới lưỡi, đường ngoài tiêu hóa hoặc đường trực tràng hoặc bằng cách xông hít hoặc thổi thụt.

Chế phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng theo đường uống bao gồm các dạng rắn như viên tròn, viên nén, viên nhộng, viên nang (mỗi một dạng bao gồm các chế phẩm phối chế giải phóng ngay, giải phóng theo thời gian và giải phóng chậm), dạng

hạt và dạng bột; và, dạng lỏng như dung dịch, xi-rô, cồn ngọt, nhũ tương và huyền phù. Các dạng hữu dụng để dùng trong mắt bao gồm dung dịch vô trùng hoặc phương tiện phân phối ở mắt. Các dạng hữu dụng để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm dung dịch vô trùng, nhũ tương và huyền phù.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thích hợp để dùng mỗi tuần một lần hoặc mỗi tháng một lần. Ví dụ, muối không hòa tan của hợp chất hoạt tính có thể thích hợp để tạo ra chế phẩm chế phẩm dự trữ để tiêm trong cơ (ví dụ, muối đecanoat) hoặc để tạo ra dung dịch để dùng theo đường mắt.

Dạng liều lượng chứa chế phẩm theo sáng chế chứa lượng hiệu quả của thành phần hoạt tính cần thiết để tạo ra hiệu quả điều trị. Chế phẩm có thể chứa từ 5000mg đến 0,5mg (tốt hơn từ 1000mg đến 0,5mg) hợp chất theo sáng chế hoặc dạng muối của nó và có thể được thiết lập thành dạng bất kỳ thích hợp cho phương thức dùng lựa chọn. Chế phẩm có thể được dùng từ 1 đến 5 lần mỗi ngày. Có thể sử dụng hàng ngày hoặc định liều dựa theo chu kỳ.

Để dùng theo đường uống, chế phẩm tốt hơn ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa, ví dụ từ 500 đến 0,5 miligam hợp chất hoạt tính. Liều lượng sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố kết hợp với đối tượng bị bệnh cụ thể cần điều trị (ví dụ, tuổi, thể trọng, chế độ ăn và thời gian sử dụng), mức độ nặng của tình trạng bệnh cần điều trị, hợp chất được sử dụng, phương thức dùng và nồng độ của chế phẩm.

Chế phẩm dùng theo đường miệng tốt hơn được phối chế ở dạng chế phẩm đồng nhất, trong đó thành phần hoạt tính được phân tán đều khắp hỗn hợp, có thể được chia sẵn thành các đơn vị liều lượng chứa các lượng tương đương nhau của hợp chất theo sáng chế. Tốt hơn chế phẩm được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế (hoặc muối dược dụng của hợp chất này) với một hoặc nhiều chất mang dược dụng có mặt tùy ý (như tinh bột, đường, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất trượt, chất kết dính và chất phân hủy), một hoặc nhiều tá dược trơ dược dụng có mặt tùy ý (như nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, chất tạo màu và xi-rô), một hoặc nhiều thành phần tạo viên thông thường có mặt tùy ý (như tinh bột ngô, lactoza, sucroza, sorbitol, bột talc, axit stearic, magie stearat, đicanxi phosphat và loại gôm bất kỳ trong số các loại gôm) và chất pha loãng tùy ý (như nước).

Chất kết dính bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên (ví dụ, glucoza và beta-lactoza), chất tạo ngọt từ ngô và các gôm tự nhiên và tổng hợp (ví dụ, acaxia và tragacan). Chất phân hủy bao gồm tinh bột, metyl xenluloza, thạch aga và bentonit.

Viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều lượng thuận lợi. Viên nén có thể được bọc đường hoặc bọc màng nhờ sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Viên nén cũng có thể được bọc hoặc theo cách khác được kết hợp để tạo ra tác dụng điều trị giải phóng kéo dài, có kiểm soát. Dạng liều lượng có thể bao gồm thành phần liều lượng bên trong và thành phần liều lượng bên ngoài, trong đó liều lượng bên ngoài là ở dạng vỏ bọc bên ngoài thành phần bên trong. Hai thành phần còn có thể được phân tách thêm bằng một lớp chịu được sự phân hủy trong dạ dày (như lớp tan trong ruột) và cho phép thành phần bên trong để chuyển qua nguyên vẹn xuống tá tràng hoặc một lớp làm trì hoãn hoặc kéo dài sự giải phóng. Nhiều lớp hoặc vật liệu bọc tan trong ruột và không tan trong ruột (như axit polymeric, senlac, rượu axetyl và xenluloza axetat hoặc hỗn hợp của chúng) có thể được sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng thông qua chế phẩm giải phóng chậm; trong đó chế phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất mang giải phóng chậm có thể phân hủy sinh học (ví dụ, chất mang polyme) hoặc chất mang giải phóng chậm dược dụng không thể phân hủy sinh học (ví dụ, chất mang trao đổi ion).

Chất mang giải phóng chậm có thể phân hủy sinh học và không thể phân hủy sinh học là đã biết trong lĩnh vực. Chất mang có thể phân hủy sinh học được sử dụng để tạo ra các hạt hoặc cơ chất giữ (các) hoạt chất và phân hủy/hòa tan chậm trong môi trường thích hợp (ví dụ, môi trường nước, axit, kiềm và môi trường tương tự) để giải phóng hoạt chất. Các hạt như vậy phân hủy/hòa tan trong dịch cơ thể để giải phóng (các) hợp chất hoạt tính trong đó. Các hạt tốt hơn là hạt nano hoặc nhũ tương nano (ví dụ, có đường kính nằm trong khoảng từ 1 đến 500nm, tốt hơn có đường kính từ 50 đến 200nm và tốt nhất có đường kính khoảng 100nm). Trong qui trình điều chế chế phẩm giải phóng chậm, chất mang giải phóng chậm và hợp chất theo sáng chế trước tiên được hòa tan hoặc phân tán trong dung môi hữu cơ. Hỗn hợp tạo ra được bổ sung vào dung dịch nước chứa (các) chất hoạt diện tùy ý để tạo ra nhũ tương. Sau đó, dung môi hữu cơ được làm bay hơi ra khỏi nhũ tương để tạo ra huyền phù keo gồm các hạt chứa chất mang giải phóng chậm và hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sáp hợp để dùng theo đường miệng hoặc bằng cách tiêm ở dạng dịch như dung dịch nước, xi-rô được tạo hương vị phù hợp, huyền phù nước hoặc dầu, nhũ tương tạo hương vị bằng các dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa hoặc dầu đậu phộng và dầu tương tự, hoặc trong cồn ngọt hoặc các thể mang dược dụng tương tự. Các tác nhân phân tán hoặc tạo huyền phù thích hợp của huyền phù nước, bao gồm các gôm tổng hợp và tự nhiên như

tragacan, acaxia, alginat, đextran, natri cacboxymetylxenluloza, metylxenluloza, polyvinyl-pyroliđon và gelatin. Dạng dung dịch trong tác nhân tạo huyền phù hoặc phân tán tạo hương thích hợp cũng có thể bao gồm các gôm tổng hợp và tự nhiên. Để dùng theo đường ngoài tiêu hóa, tốt hơn là ở dạng huyền phù và dung dịch vô trùng. Các chế phẩm đẳng trương, thông thường chứa chất bảo quản thích hợp, được sử dụng tốt hơn là theo đường tĩnh mạch.

Hợp chất có thể được dùng theo đường ngoài tiêu hóa thông qua đường tiêm. Chế phẩm phối chế dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể chứa thành phần hoạt tính được hòa tan trong hoặc trộn kết hợp với chất mang lỏng trơ thích hợp. Chất mang lỏng chấp nhận được thông thường bao gồm dung môi nước và các thành phần tùy ý khác để hỗ trợ khả năng hòa tan hoặc bảo quản. Dung môi nước như vậy bao gồm nước vô trùng, dung dịch Ringer, hoặc dung dịch nước muối đẳng trương. Các thành phần tùy ý khác bao gồm dầu thực vật (như dầu đậu phộng, dầu hạt bông và dầu vừng) và dung môi hữu cơ (như solketal, glyxerol và formyl). Dầu vô trùng không bay hơi có thể được sử dụng làm dung môi hoặc tác nhân tạo huyền phù. Chế phẩm phối chế dùng theo đường ngoài tiêu hóa được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong chất mang lỏng, bằng cách đó đơn vị liều lượng cuối cùng chứa từ 0,005 đến 10% theo khối lượng của thành phần hoạt tính. Các chất phụ gia khác bao gồm chất bảo quản, chất tạo đẳng trương, chất hòa tan, chất ổn định và chất làm dịu đau. Huyền phù tiêm được cũng có thể được điều chế, trong đó các chất mang lỏng, tác nhân tạo huyền phù thích hợp và chất tương tự có thể được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường trong mũi sử dụng thể mang trong mũi thích hợp.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trực tiếp cho phổi bằng cách xông hít.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng theo đường tại chỗ hoặc được tăng cường bằng cách sử dụng thể mang tại chỗ qua da thích hợp hoặc tấm dán thấm qua da.

Để dùng theo đường ổ mắt, chế phẩm tốt hơn ở dạng chế phẩm dùng trong nhãn khoa. Chế phẩm dùng trong nhãn khoa tốt hơn được phối chế làm chế phẩm nhỏ mắt và được nạp vào trong đồ chứa thích hợp để tạo thuận lợi cho việc dùng trong nhãn khoa, ví dụ dụng cụ nhỏ giọt nạp bằng ống nhỏ giọt thích hợp. Chế phẩm tốt hơn là vô trùng và ở dạng nước, sử dụng nước tinh khiết. Ngoài hợp chất theo sáng chế, chế phẩm

dùng trong nhãn khoa có thể chứa một hoặc nhiều trong số: a) chất hoạt diện như este của axit béo với polyoxyetylen; b) chất cô đặc như xenluloza, dẫn xuất xenluloza, polyme cacboxyvinyl, polyme polyvinyl và polyvinylpyroliđon, điển hình là ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5,0% (khối lượng/thể tích); c) (theo cách lựa chọn hoặc để bảo quản chế phẩm trong đồ chứa chứa nitơ và tùy ý bao gồm chất hấp thu oxy tự do như Fe), chất chống oxy hóa như hyđroxyanisol butyl hóa, axit ascorbic, natri thiosulfat, hoặc hyđroxytoluen butyl hóa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,00005 đến 0,1% (khối lượng/thể tích); d) etanol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5% (khối lượng/thể tích); và e) các tá dược khác như chất tạo đẳng trương, dung dịch đệm, chất bảo quản và/hoặc chất kiểm soát độ pH. Độ pH của chế phẩm dùng trong nhãn khoa tốt hơn nằm trong khoảng từ 4 đến 8.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều tác nhân bổ sung. Các tác nhân trị liệu khác có thể là tác nhân bất kỳ có khả năng điều trị, phòng ngừa hoặc làm giảm các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với tetraxyclin. Theo cách khác, tác nhân trị liệu khác có thể là tác nhân bất kỳ có lợi cho người bệnh khi được dùng kết hợp với hợp chất tetraxyclin theo sáng chế.

Trong khi sáng chế đã được chứng minh cụ thể và được mô tả kết hợp tham khảo các phương án minh họa của sáng chế này, các chuyên gia trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, các thay đổi khác nhau về hình thức và chi tiết có thể được đưa ra mà không đi trệch khỏi phạm vi bảo hộ của sáng chế được bao gồm trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

ví dụ thực hiện sáng chế

Các thuật ngữ viết tắt sau đây được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả.

Ac	axetyl
aq	nước
9-BBN	9-borabixyclo[3.3.1]nonan
BHT	*t*-butyl hyđroxyl toluen
Bn	benzyl
Boc	*tert*-butoxycacbonyl
Bu	butyl
dba	đibenzyliđenaxeton

DCE	1,2-đicloetan
DCM	điclometan
DEM	đietoxymetan
DIBAL-H	điisobutyl-nhôm hyđrua
DIEA	điisopropyletylamin
DMAP	4-(đimetylamino)pyriđin
DME	đimetoxyetan
DMF	*N,N*-đimetylformamit
DMPU	1,3-đimetyl-3,4,5,6-tetrahyđro-2(1H)-pyrimiđon
DMSO	đimetylsulfoxit
DPPB	1,4-bis(điphenylphosphinbutan)
ESI	Kỹ thuật ion hóa ESI
Et	etyl
eq	đương lượng
h	giờ
HPLC	phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao
i	iso
IBX	axit 2-iođoxybenzoic
LDA	lithi điisopropylamit
LHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
MHz	megahéc
Ms	metylsulfonyl
MS	phổ khối
MTBE	metyl *t*-butyl ete
m/z	tỷ lệ khối lượng/điện tích
MW	phân tử lượng
NCS	*N*-closuxinimit

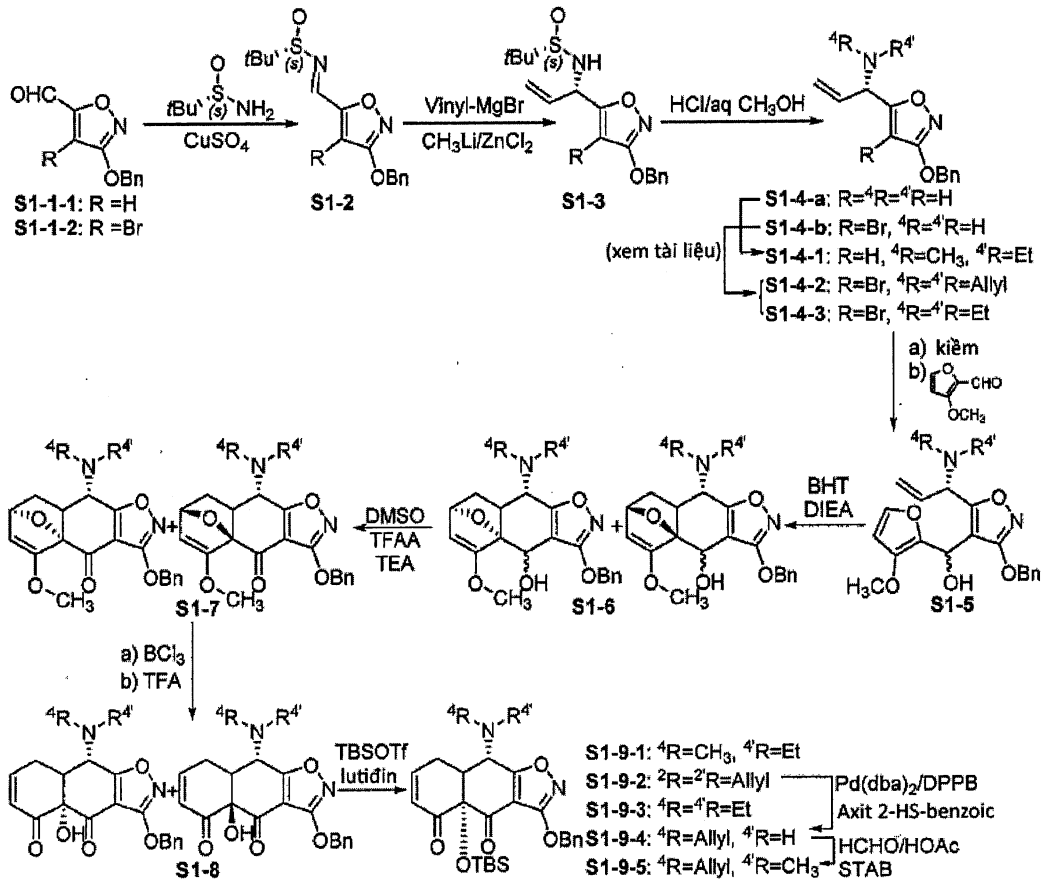
NDMBA	axit 1,3-đimetylbarbituric
NMO	*N*-metylmorpholin *N*-oxit
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Ph	phenyl
Pr	propyl
s	bậc hai
t	bậc ba
TBAF	tetrabutylamoni florua
TEA	trietylamin
Tf	triflometansulfonyl
TFA	axit trifloaxetic
TFAA	trifloaxetic anhyđrit
THF	tetrahyđrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
TMEDA	*N,N,N'N'*-tetrametyletylenđiamin
TMP	2,2,6,6-tetrametylpiperiđin
STAB	natri triaxetoxybohyđrua

Hợp chất mô tả trong bản mô tả này được tổng hợp theo các sơ đồ sau. Phương pháp và hợp chất cụ thể được thể hiện dưới đây không dự định để giới hạn sáng chế. Cấu trúc hóa học trong các sơ đồ dưới đây mô tả về các ký hiệu được xác định trong bản mô tả này tương ứng với định nghĩa về nhóm hóa học (gốc, nguyên tử, v.v.) của vị trí tương ứng trong công thức hợp chất trong bản mô tả này, được nhận diện bằng cùng tên ký hiệu (tức là, R^1, R^2, R^3, v.v.) hoặc không. Tính phù hợp của nhóm hóa học trong công thức hợp chất để sử dụng trong tổng hợp hợp chất khác nằm trong phạm vi kiến thức của người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực.

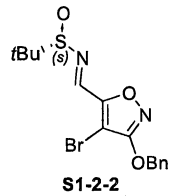
Phương pháp bổ sung để tổng hợp các hợp chất mô tả trong bản mô tả này và tiền chất tổng hợp của chúng, bao gồm cả các hợp chất trong các lộ trình không được thể hiện một cách rõ ràng trong các sơ đồ ở đây, nằm trong phạm vi phương tiện của các nhà hóa học có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực. Những sự biến đổi hóa học

tổng hợp và phương pháp luận về nhóm bảo vệ (bảo vệ và loại bảo vệ) hữu dụng trong tổng hợp các hợp chất có thể ứng dụng được là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu của Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và Paquette, L, ed., *Enxyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) và các ấn bản sau đó của tài liệu này.

Sơ đồ 1

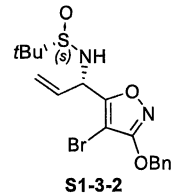


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 1.



S1-2-2

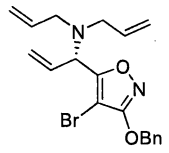
Bổ sung toluen khan (85mL) vào hỗn hợp của alđehyt **S1-1** (12,16g, 43,11mmol, 1,0 đương lượng, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm tài liệu patent Mỹ số 7,763,3735), (*S*)-*tert*-butylsulfinamit (6,27g, 51,73mmol, 1,2 đương lượng) và $CuSO_4$ (4,82g, 30,16mmol, 0,7 đương lượng) trong môi trường nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 40°C qua đêm, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (130mL). Chiết hỗn hợp tạo ra bằng EtOAc (130mL, sau đó 2 × 30mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 5%→15% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-2-2** là dầu đặc màu vàng (15,29g, hiệu suất 92%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1 H), 7,48-7,46 (m, 2 H), 7,42-7,35 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 1,26 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 385,02, 387,05 (M+H).



S1-3-2

Bổ sung dung dịch của MeLi (6,61mL, 3,0M trong DEM, 19,84mmol, 0,5 đương lượng) vào dung dịch của $ZnCl_2$ (5,22mL, 1,9M trong MeTHF, 9,92mmol, 0,25 đương lượng) trong THF (75mL) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn –58°C. Dung dịch vinyl magie clorua (37,2mL, 1,6M trong THF, 59,53mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ thấp hơn –52°C. Dung dịch của imin **S1-2-2** (15,29g, 39,68mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (50mL) được bổ sung từng giọt bằng ống thông trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn –76°C trong thời gian 1 giờ. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 1 giờ nữa và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước axit xitric (8g trong 80mL nước) trong khi cho phép nhiệt độ bên trong gia tăng đến nhiệt độ –3°C. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng EtOAc (150mL, sau đó 30mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 30%→38% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-3-2** (15,46 g) là chất đồng

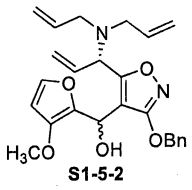
phân không đối quang chính: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,43 (m, 2 H), 7,40-7,34 (m, 3 H), 5,96-5,88 (m, 1 H), 5,39 (d, J = 17,7 Hz, 1 H), 5,34 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 5,11 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 1,23 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 413,05, 415,05 (M+H).



S1-4-2

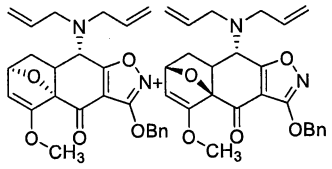
Bổ sung dung dịch nước axit clohyđric đậm đặc (6,23mL, 74,8mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S1-3-2** (15,46g, 37,4mmol, 1 đương lượng) trong metanol (122mL). Sau thời gian 50 phút ở nhiệt độ trong phòng, sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu được chỉ ra bằng LC/MS. Làm bay hơi dung môi và phần còn lại được phân chia thành EtOAc (150mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (150mL). Tách riêng pha hữu cơ. Tiến hành chiết thêm lớp nước bằng EtOAc (2 × 50mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô **S1-4-b**: MS (ESI) *m/z* 309,07, 311,04 (M+H), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bổ sung alyl bromua (14,6mL, 168,3mmol, 4,5 đương lượng) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian **S1-4-b** nêu trên, NaI (560mg, 3,74mmol, 0,1 đương lượng) và K_2CO_3 (12,9g, 93,5mmol, 2,5 đương lượng) trong THF (110mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 65°C qua đêm. Sau đó, bổ sung thêm lượng alyl bromua khác (7mL, 80,7mmol, 2,2 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 65°C qua đêm và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (300mL), rửa bằng nước và nước muối. Sau đó, làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→10% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-4-2** (11,32g, hiệu suất 74% trong 3 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,45 (m, 2 H), 7,41-7,34 (m, 3 H), 6,02-5,94 (m, 1 H), 5,84-5,73 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,31-5,28 (m, 1 H), 5,24-5,16 (m, 3 H), 5,14-5,11 (m, 2 H), 4,60-4,59 (m, 1 H), 3,29 (dd, J = 7,3, 14,6 Hz, 2 H), 3,04 (dd, J = 6,7, 14,6 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 389,16, 391,15 (M+H).



S1-5-2

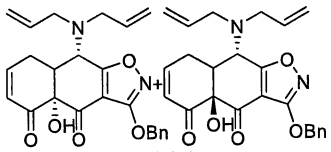
Bổ sung dung dịch Turbo Grignard (1,3M trong THF, 26,8mL, 34,89mmol, 1,2 đương lượng) từng giọt vào dung dịch của bromua **S1-4-2** (11,32g, 29,08mmol, 1 đương lượng) trong THF (110mL) ở nhiệt độ xấp xỉ –10°C. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ đó trong thời gian 30 phút và dung dịch làm lạnh được loại ra. Làm ấm phản ứng tới nhiệt độ 0°C và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ –30°C. Sau đó, dung dịch của 3-metoxy-2-furalđehyt (4,40g, 34,89mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (20mL) được bổ sung trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ từ –30°C đến –40°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ –30°C trong thời gian 30 phút và làm ấm lên nhiệt độ –15°C. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào đó và chiết hỗn hợp phản ứng tạo ra bằng EtOAc (120mL, sau đó 50mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→20% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-5-2** (các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~1:1): MS (ESI) *m/z* 437,25 (M+H).



S1-7-2

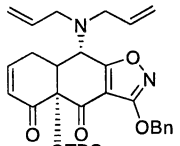
Hòa tan sản phẩm **S1-5-2** của bước nêu trên trong 60mL DMSO. Bổ sung điisopropyletylamin (5,57mL, 31,99mmol, 1,1 đương lượng) và BHT (~100mg, 0,454mmol, 0,016 đương lượng) vào hỗn hợp. Hỗn hợp được tạo áp suất chân không và sau đó được nạp bằng nitơ. Và thao tác loại bỏ khí được lặp lại 4 lần. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 92°C trong thời gian 23 giờ để tạo ra các hợp chất trung gian **S1-6-2**. Làm nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung etyl axetat (120mL) và trietyl amin (12,97mL, 93,06mmol, 3,2 đương lượng) vào hỗn hợp. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C. TFAA (6,47mL, 46,53mmol, 1,6 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ từ 0 đến 4°C trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 35 phút, bổ sung thêm TFAA (1,4mL, 10,07mmol, 0,35 đương lượng) ở nhiệt độ từ 0 đến 4°C và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút nữa. Nước (120mL) được bổ sung vào phản ứng. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, hai lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng etyl

axetat (150mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (150mL) và nước muối (150mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 5%→50% EtOAc/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-7-2** (các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~3:1, 10,8g, 86% trong 3 bước) là chất rắn màu nâu sáng: MS (ESI) *m/z* 435,24 (M+H).



S1-8-2

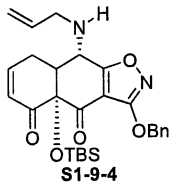
Hòa tan hợp chất **S1-7-2** nêu trên trong DCM (70mL) và làm lạnh dung dịch tạo ra xuống nhiệt độ –30°C. Dung dịch của BCl_3 trong DCM (1M, 29,83mL, 29,83mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ từ –20°C đến –30°C. Sau khi khuấy trong thời gian 40 phút ở cùng nhiệt độ, bổ sung thêm BCl_3 trong DCM (1M, 0,5 đương lượng) ở nhiệt độ từ –20°C đến –30°C. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút ở cùng nhiệt độ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch $K_3PO_4 \cdot 7H_2O$ 20% (100mL). Tách riêng hai lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (30mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50mL). Cô đặc lớp hữu cơ tạo ra tới thể tích ~100mL và bổ sung TFA (9,6mL, 124,3mmol, 5,0 đương lượng) vào đó. Khuấy dung dịch phản ứng màu nâu sẫm tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch nước K_3PO_4 20% (250mL) để điều chỉnh độ pH tới ~8. Tách riêng hai lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (2×20mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô **S1-8-2**: MS (ESI) *m/z* 421,21 (M+H).



S1-9-2

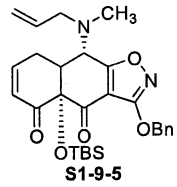
Hòa tan sản phẩm thô **S1-8-2** của bước nêu trên trong EtOAc (80mL). Làm lạnh dung dịch phản ứng bằng bể nước đá/nước. Bổ sung 2,6-Lutiđin (4,62mL, 39,8mmol, 1,6 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó bằng TBSOTf (7,42mL, 32,32mmol, 1,3 đương lượng). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch làm lạnh được loại ra. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 50 phút. Làm dừng phản ứng bằng nước. Tách riêng lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→10% EtOAc/hexan để tạo ra chất rắn màu da cam sáng, sản

phẩm này sau đó được khuấy trộn cùng với hexan (50mL) qua đêm và được lọc ra. Sấy khô bánh lọc trong điều kiện chân không cao để thu được sản phẩm mong muốn **S1-9-2** (7,07g, hiệu suất 53% trong 2 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,29 (m, 3 H), 6,87-6,83 (m, 1 H), 6,03-6,00 (m, 1 H), 5,73-5,63 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,15 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 5,10 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 4,05 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,24-3,17 (m, 4 H), 2,87-2,66 (m, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 535,33 (M+H).



S1-9-4

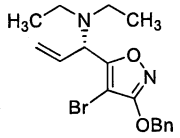
Hòa tan hỗn hợp của $Pd(dba)_2$ (98mg, 0,171mmol, 0,1 đương lượng) và DPPB (73mg, 0,171mmol, 0,1 đương lượng) trong THF (1,5mL). Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút và bổ sung vào dung dịch của enon **S1-9-2** (915mg, 1,71mmol, 1 đương lượng) và axit 2-mercaptobenzoic (343mg, 2,22mmol, 1,3 đương lượng) trong THF (8mL). Khuấy dung dịch phản ứng màu da cam tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong thời gian 3 đêm. Sau đó, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng EtOAc (40mL, sau đó 20mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→30% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-9-4** (196mg, hiệu suất 23%) cùng với SM (138mg, 15%) và sản phẩm khử alyl hóa hai lần (239mg, hiệu suất 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,46 (m, 2 H), 7,38-7,32 (m, 3 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,09 (dt, J = 10,4, 1,8 Hz, 1 H), 5,85-5,84 (br m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,25 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,55 (dd, J = 5,5, 13,4 Hz, 1 H), 3,42 (br s, 1 H), 2,78 (br s, 3 H), 0,76 (s, 9 H), 0,14 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 495,24 (M+H).



S1-9-5

Bổ sung HCHO (37% khối lượng trong nước, 88µL, 1,19mmol, 3,0 đương lượng), HOAc (34µL, 0,594mmol, 1,5 đương lượng) và STAB (126mg, 0,594mmol,

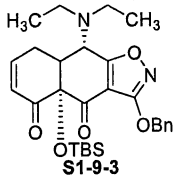
1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S1-9-4** (196mg, 0,396mmol, 1 đương lượng) trong DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và bổ sung thêm STAB (0,5 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (20mL, sau đó 10mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→10% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-9-5** (155mg, hiệu suất 77%) là chất rắn dạng xốp màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,44 (m, 2 H), 7,35-7,28 (m, 3 H), 6,89-6,86 (m, 1 H), 6,03 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 5,73-5,63 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,17 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,89 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,34-3,26 (m, 2 H), 2,83-2,71 (m, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 509,24 (M+H).



S1-4-3

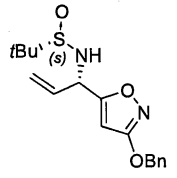
Bổ sung dung dịch nước axit clohyđric đậm đặc (1,59mL, 19,11mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S1-3-2** (3,93g, 9,51mmol, 1 đương lượng) trong metanol (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút để thu được hợp chất trung gian **S1-4-b**. Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung NaOAc (2,44g, 29,77mmol, 3,13 đương lượng), axetalđehyt (4,75mL, 84,64mmol, 8,9 đương lượng) và picolin-boran (2,00g, 18,73mmol, 1,97 đương lượng) theo trình tự vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và 30 phút. Nước (10mL) được bổ sung và sau đó làm bay hơi dung môi. Bổ sung dung dịch nước axit clohyđric đậm đặc (3,38mL) và nước (10mL) vào phần cặn còn lại. Chiết dung dịch tạo ra bằng MTBE và pha hữu cơ được loại bỏ. Bổ sung toluen (40mL) tiếp theo bằng dung dịch nước NaOH (6*N*, 7,9mL) vào lớp nước để khiến cho lớp nước có độ pH = ~9. Tách riêng pha hữu cơ và chiết lớp nước bằng toluen (20mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 0%→25% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-4-3** (3,09g, hiệu suất 89%) là chất lỏng không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,32 (m, 3 H), 6,05-5,97 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 5,29-5,21 (m, 2 H), 4,52 (d, J

= 6,7 Hz, 1 H), 2,73-2,64 (m, 2 H), 2,54-2,46 (m, 2 H), 1,02 (t, J = 6,7 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 365,17, 367,17 (M+H).



S1-9-3

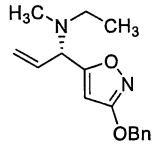
Hợp chất **S1-9-3** được điều chế sử dụng trình tự tổng hợp tương tự (bổ sung vào furalđehyt, phản ứng cộng vòng Diels-Alder, oxy hóa, mở cầu BCl_3 oxo và bảo vệ TBS) của hợp chất **S1-9-2** từ isoxazol **S1-4-3** (3,09g) với tổng hiệu suất là 42%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,43 (m, 2 H), 7,34-7,27 (m, 3 H), 6,90-6,86 (m, 1 H), 6,05 (dd, J = 3,0, 10,4 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,89 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 2,91-2,56 (m, 7 H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 6 H), 0,78 (s, 9 H), 0,21 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 511,34 (M+H).



S1-3-1

Bổ sung dung dịch của MeLi (13,6mL, 3,0M trong DEM, 40,80mmol, 0,5 đương lượng) vào dung dịch của $ZnCl_2$ (12,13mL, 1,85M trong MeTHF, 22,44mmol, 0,275 đương lượng) trong THF (125mL) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn –55°C. Dung dịch vinyl magie clorua (76,5mL, 1,6M trong THF, 122,4mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ thấp hơn –61°C. Dung dịch của imin **S1-2-1** (25g, 81,60mmol, 1,0 đương lượng, điều chế từ **S1-1-1** bằng phương thức tương tự được sử dụng cho **S1-2-2**) trong THF (75mL) được bổ sung từng giọt bằng ống thông trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn –74°C trong thời gian 1 giờ và 20 phút. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 35 phút nữa và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước axit xitric (12,5g trong 125mL nước), cho phép nhiệt độ bên trong gia tăng đến –35°C. Làm ấm hỗn hợp tạo ra tới nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc (200mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn **S1-3-1** (dr=~99,3:0,7) với sản lượng định lượng là dầu màu vàng sáng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,33 (m, 5 H), 5,96-5,87 (m, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,43 (d, J = 17,1

Hz, 1 H), 5,37 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,03 (dt, J = 1,2, 6,1 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 1,23 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 335,20 (M+H).

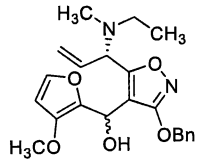


S1-4-1

Bổ sung dung dịch nước axit clohyđric đậm đặc (13,7mL, 164mmol, 2,01 đương lượng) vào dung dịch của nguyên liệu thô **S1-3-1** nêu trên trong metanol (200mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ để thu được hợp chất trung gian amin bậc nhất **S1-4-a**. Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C. Sau đó, NaOAc (20,08g, 244,8mmol, 3,0 đương lượng) và picolin-boran (8,37g, 81,60mmol, 1 đương lượng) được bổ sung theo trình tự vào đó. Sau đó, dung dịch của axetalđehyt trong EtOH (50% khối lượng, 8,15mL, 81,60mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và 50 phút. Bổ sung dung dịch nước axit clohyđric (1 *N*, 280mL) vào hỗn hợp và sau đó làm bay hơi dung môi. Bổ sung dung dịch nước axit clohyđric (1*N*, 50mL) vào phần cặn còn lại. Chiết dung dịch tạo ra bằng MTBE (400mL) và pha hữu cơ được loại bỏ. Kiềm hóa lớp nước bằng dung dịch nước NaOH (6*N*, 58mL) tới độ pH = ~8. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng toluen (300mL, sau đó 150mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 5%→30% EtOAc/hexan thu được hợp chất trung gian mono-etylamin mong muốn (15,24g, hiệu suất 72% trong 2 bước) là dầu màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,31 (m, 5 H), 5,91-5,82 (m, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 5,31-5,22 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 2,69-2,56 (m, 2 H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 259,14 (M+H).

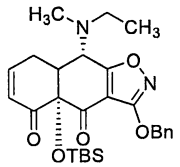
Bổ sung HCHO (13,2mL, 177mmol, 3 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng HOAc (6,75mL, 118mmol, 2 đương lượng) và natri triaxetoxybohyđrua (15,0g, 70,8mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch của mono-etyl amin nêu trên (15,24g, 59,0mmol, 1 đương lượng) trong MeCN (90mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (320mL). Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và chiết bằng EtOAc (150mL, sau đó 100mL). Làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký

nhanh trên silicagel sử dụng 10%→25% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S1-4-1** (15,89g, hiệu suất 99%) là dầu màu vàng nhạt: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,33 (m, 5 H), 5,98-5,89 (m, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,30-5,24 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 2,51-2,40 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 273,15 (M+H).



S1-5-1

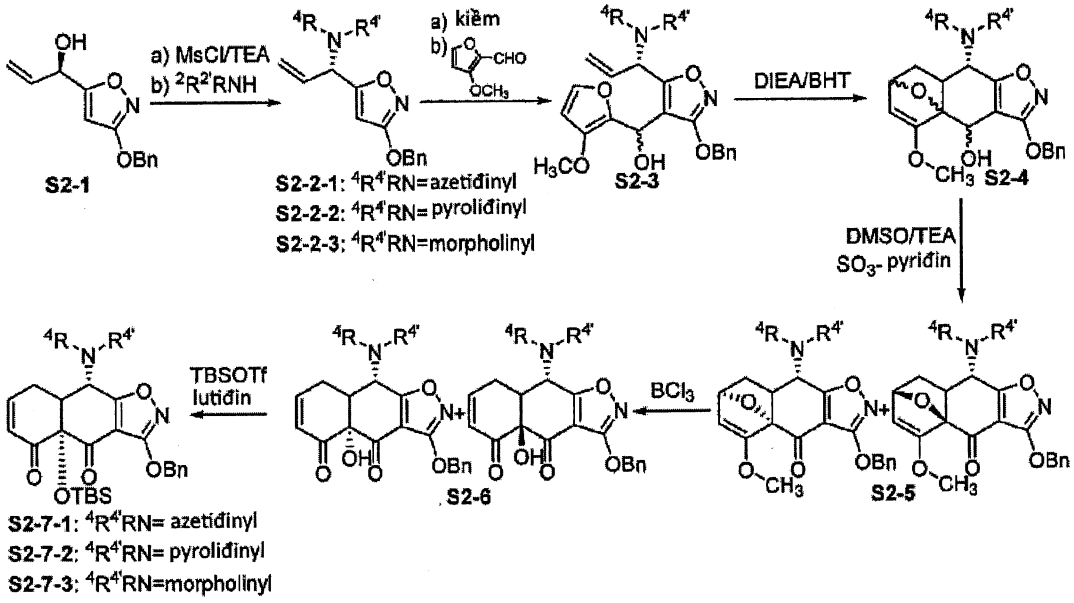
Bổ sung dung dịch của TMPMgCl·LiCl trong THF (0,97M, 81,67mL, 79,22mmol, 1,45 đương lượng) vào dung dịch của isoxazol **S1-4-1** (14,88g, 54,64mmol, 1 đương lượng) trong DME (29,8mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5°C đến –2°C trong thời gian 10 phút. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Bổ sung từng giọt dung dịch của furalđehyt (10,34g, 81,96mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (65mL) vào hỗn hợp phản ứng bằng ống thông ở nhiệt độ thấp hơn –71°C trong thời gian 25 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được để làm ấm lên nhiệt độ –17°C trong thời gian 3,5 giờ và làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (300mL). Chiết hỗn hợp tạo ra bằng etyl axetat (350mL). Tách riêng pha hữu cơ, rửa bằng NH_4Cl bão hòa (2×150mL) và nước muối (100mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô **S1-5-1** (các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~1:1) được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.



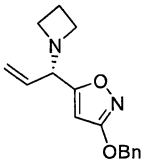
S1-9-1

Hợp chất **S1-9-1** được điều chế sử dụng trình tự tổng hợp tương tự (phản ứng cộng vòng Diels-Alder, oxy hóa, mở cầu BCl_3 oxo và bảo vệ TBS) của hợp chất **S1-9-2** từ sản phẩm cộng thô **S1-5-1** với hiệu suất 26% trong 5 bước: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,43 (m, 2 H), 7,35-7,28 (m, 3 H), 6,90-6,87 (m, 1 H), 6,06-6,03 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,81 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 2,84-2,63 (m, 5 H), 2,28 (s, 3 H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 497,18 (M+H).

Sơ đồ 2



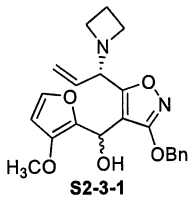
Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 2.



S2-2-1

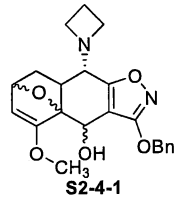
Trộn kết hợp Azetiđin (8,31g, 88,82mmol, muối HCl) và natri hyđroxit (3,375g, 84,38mmol) trong 25mL etanol trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó pha loãng bằng 10mL điclometan. Trong một bình thót cổ khác, rượu alylic **1** (3,42g, 14,8mmol, 1,0 đương lượng) và trietylamin (1,94g, 19,24mmol, 1,3 đương lượng) được hòa tan trong điclometan (34mL). Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ –20 đến –15°C. Tại nhiệt độ này, MsCl (2,03g, 17,76mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 0,5 giờ. Kiềm tự do azetiđin nêu trên (6 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –20°C trong thời gian 20 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được đặt vào trong tủ lạnh trong thời gian 1 tuần. Nước (100mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Lọc hỗn hợp

qua đệm Xelit. Tách riêng lớp hữu cơ và cô đặc để thu được 5g sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô trong 35mL etyl axetat. Chiết dung dịch etyl axetat hóa bằng dung dịch nước axit clohyđric (1N, 20mL và 0,5N, 10mL). Rửa dung dịch nước kết hợp bằng 10mL MTBE và sau đó kiềm hóa bằng dung dịch nước natri hyđroxit (2N, 15mL). Chiết hỗn hợp bằng MTBE (30mL và 20mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối và cô đặc để thu được 2,2g sản phẩm. Sản phẩm này được nạp lên cột silicagel 10g, rửa giải bằng hexan và etyl axetat (tỷ lệ 2:1, 150mL) để thu được 1,6g sản phẩm **2-2-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,30 (m, 5 H), 5,78 (s, 1 H), 5,75-5,66 (m, 1 H), 5,29 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 5,23 (d, J = 8,72 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,85 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 3,21 (m, 4 H), 2,06 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 271,1 (M+H).



S2-3-1

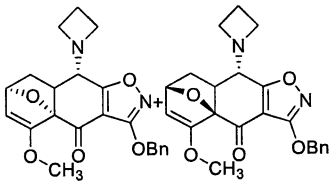
Hòa tan hợp chất **2-2-1** (1,6g, 5,93mmol) trong 16mL THF, làm lạnh xuống nhiệt độ –100°C sử dụng bể nitơ lỏng/etanol. Dung dịch của *n*-BuLi (2,5 M, 2,84mL, 7,11mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –101°C đến –99°C để thu được dung dịch có màu vàng. Làm ấm dung dịch từ từ tới nhiệt độ –64°C. Sau đó, làm lạnh dung dịch màu tía xuống nhiệt độ –70°C. Bổ sung dung dịch của 3-metoxy-2-furalđehyt (0,90g, 7,11mmol, 1,2 đương lượng) trong 3,5mL THF vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ thấp hơn –62°C. Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ tới nhiệt độ –5°C. Làm dừng phản ứng bằng 20mL dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng MTBE (30mL và 20mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và cô đặc để thu được 2,5g sản phẩm thô. Sản phẩm thô được nạp lên cột silicagel 8g và rửa giải bằng hexan và etyl axetat (tỷ lệ 5:1) để thu được 1,8g hợp chất **S2-3-1** là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang ở dạng (dầu đặc).



S2-4-1

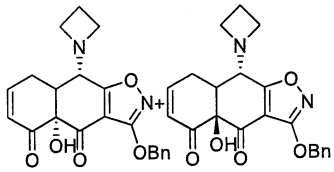
Hòa tan hợp chất **2-3-1** (2,5g, 6,31mmol) trong 30mL đioxan. Bổ sung điisopropyletylamin (0,90g, 6,94mmol, 1,1 đương lượng) và BHT (25mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 1 tuần. Hỗn hợp được

làm bay hơi tới trạng thái khô để thu được 1,94g sản phẩm thô **S2-4-1** là hỗn hợp của 4 chất đồng phân không đối quang. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.



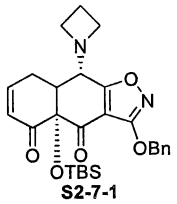
S2-5-1

Hòa tan hợp chất **2-4-1** (1,94g, 4,90mmol) trong 20mL điclometan. Bổ sung DMSO (1,53g, 19,6mmol, 4,0 đương lượng) và trietylamin (1,98g, 19,6mmol, 4,0 đương lượng) vào dung dịch. Làm lạnh hỗn hợp bằng bể nước đá lạnh. Phức lưu huỳnh trioxit pyriđin (1,95g, 12,25mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi bổ sung, bể làm lạnh đươc loại bỏ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung thêm 0,3g phức lưu huỳnh trioxit pyriđin nữa vào hỗn hợp. Sau khi khuấy thêm trong thời gian 0,5 giờ nữa, làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng bể nước đá lạnh và làm dừng phản ứng bằng nước. Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối và cô đặc để thu được 1,05g hợp chất **S2-5-1** là hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang: MS (ESI) *m/z* 395,1 (M+H).



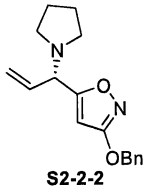
S2-6-1

Hòa tan hợp chất **2-5-1** (1,0g, 2,54mmol) trong 20mL điclometan. Làm lạnh dung dịch. Dung dịch 1M của BCl_3 trong điclometan (3,81mL, 3,81mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –13°C đến –15°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút và sau đó, làm dừng phản ứng bằng 20mL dung dịch nước kali phosphat ba lần 20%. Tách riêng hai lớp. Chiết lớp nước bằng 10mL điclometan. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và cô đặc để thu được 0,7g sản phẩm thô **S2-6-1** (hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang) là dầu màu vàng: MS (ESI) *m/z* 381,1 (M+H).



S2-7-1

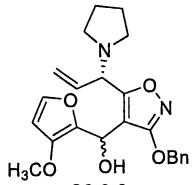
Hòa tan hợp chất **S2-6-1** (0,7g, 1,84mmol) trong 10mL điclometan. Làm lạnh dung dịch bằng bể nước đá. Bổ sung 2,6-lutiđin (0,34mL, 2,94mmol, 1,6 đương lượng) vào dung dịch, tiếp theo bằng TBSOTf (0,55mL, 2,39mmol, 1,3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng cùng với làm lạnh bằng nước đá trong thời gian 1 giờ và sau đó, làm dừng phản ứng bằng 10mL nước. Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối và cô đặc để thu được 1g sản phẩm thô. Sản phẩm thô được nạp lên cột silicagel 20g, rửa giải bằng hexan và etyl axetat (tỷ lệ 6 trên 1, 280mL) để thu được 140mg sản phẩm **S2-7-1** là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,26 (m, 3 H), 6,91-6,83 (m, 1 H), 6,04-5,99 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H) 3,66-3,56 (m, 3 H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 2,88-2,70 (m, 2 H), 2,44-2,38 (m, 1 H), 2,12-2,04 (m, 2 H), 0,77 (s, 9 H), 0,22 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 495,2 (M+H).



S2-2-2

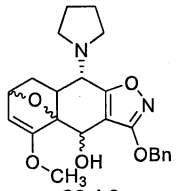
Trộn kết hợp hợp chất **S2-1** (10g, 43,3mmol, 1,0 đương lượng) và trietylamin (7,85mL, 56,3mmol, 1,3 đương lượng) trong 150mL điclometan. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –27°C. Bổ sung MsCl tinh khiết (3,85mL, 49,8mmol, 1,15 đương lượng) từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ dưới –20°C. Sau khi khuấy thêm trong thời gian 30 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh thêm và 2,2,2-trifloetanol (24mL) được bổ sung ở nhiệt độ dưới –32°C. Pyroliđin (22,4mL, 259,8mmol, 6,0 đương lượng) được bổ sung từng giọt trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ –32°C đến –25°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 phút và sau đó bảo quản trong tủ lạnh (-23°C) qua đêm. Nước (100mL) được bổ sung để làm dừng phản ứng. Tách riêng hai lớp. Lớp hữu cơ được cô tới trạng thái khô. Hòa tan phần cặn còn lại trong 200mL MTBE. Sau khi rửa bằng 100mL nước 3 lần, làm lạnh dung dịch MTBE bằng bể nước đá/nước. Dung dịch nước HCl (1M, 100mL) được bổ sung ở nhiệt độ dưới 10°C. Tách riêng hai lớp. Bổ sung NaOH 2N vào lớp nước ở nhiệt độ dưới 10°C để điều chỉnh độ pH tới trạng thái kiềm. Chiết hỗn

hợp bằng 200mL MTBE. Dung dịch MTBE được cô tới trạng thái khô để thu được 10g sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô sử dụng cột silicagel 40g để thu được 7g sản phẩm **2-2-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,32 (m, 5 H), 6,04-5,95 (m, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 5,34-5,21 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,96 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 2,52-2,49 (m, 4 H), 1,85-1,74 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 285,1 (M+H).



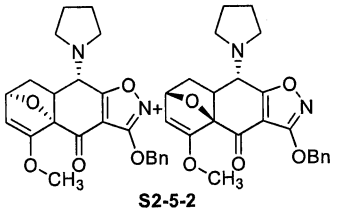
S2-3-2

Hòa tan hợp chất **2-2-2** (7,0g, 24,6mmol, 1,0 đương lượng) trong THF. Làm lạnh dung dịch bằng bể nước/nước đá/metanol. Bổ sung TMPMgCl-LiCl (1,0M, 34,4mL, 1,4 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 0,5 giờ nữa và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ –50°C. Bổ sung 3-metoxy-2-uralđehyt (3,42g, 27,1mmol, 1,1 đương lượng) ở nhiệt độ –50°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ tới nhiệt độ –7°C trong thời gian 2,5 giờ và sau đó, làm dừng phản ứng bằng 70mL dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Tách riêng hai lớp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat hai lần (mỗi lần 30mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp lần lượt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (30mL), nước (30mL) và nước muối (30mL). Sau khi cô, sản phẩm thô được nạp lên cột silicagel 230g, rửa giải bằng hexan và etyl axetat để thu được 5,8g sản phẩm **S2-3-2** là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang: MS (ESI) *m/z* 411,2 (M+H).



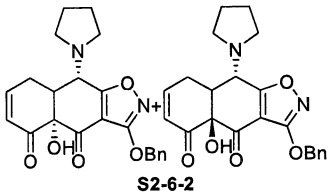
S2-4-2

Hòa tan hợp chất **2-3-2** (5,8g, 14,15mmol) trong 60mL đioxan. Bổ sung điisopropyletylamin (2,01g, 15,56mmol, 1,1 đương lượng) và BHT (50mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 1 tuần. Cô đặc hỗn hợp và sau đó sấy khô trong điều kiện chân không cao để thu được 6,2g sản phẩm thô **S2-4-2** là hỗn hợp của 4 chất đồng phân không đối quang: MS (ESI) *m/z* 411,2 (M+H).



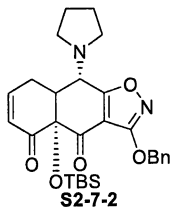
S2-5-2

Trộn kết hợp hợp chất **S2-4-2** thô nêu trên (14,15mmol), DMSO (4,42g, 56,6mmol, 4,0 đương lượng) và trietylamin (5,72g, 56,6mmol, 4,0 đương lượng) trong 60mL điclometan. Sau khi làm lạnh hỗn hợp bằng bể làm lạnh bằng nước đá/nước, phức lưu huỳnh trioxit pyriđin (4,73g, 29,7mmol, 2,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi bổ sung, bể làm lạnh đươc loại bỏ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, bổ sung thêm 1g lưu huỳnh trioxit pyriđin và phản ứng được khuấy trong thời gian 1 ngày nữa. Làm lạnh phản ứng bằng bể nước đá/nước và sau đó, làm dừng phản ứng bằng 40mL nước. Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối và cô đặc để thu được 6,8g sản phẩm thô **S2-5-2** là hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang: MS (ESI) *m/z* 409,2 (M+H).



S2-6-2

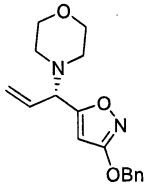
Hòa tan hợp chất **S2-5-2** thô nêu trên (~14mmol) trong 70mL điclometan. Làm lạnh dung dịch bằng bể nước đá khô/axeton/nước. Dung dịch của BCl_3 (1M, 19,6mL, 1,4 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –17°C đến –14°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút và sau đó, làm dừng phản ứng bằng 30mL dung dịch nước K_3PO_3 20%. Tách riêng hai lớp. Chiết lớp nước bằng 10mL điclometan. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối và cô đặc để thu được 5,7g hợp chất **S2-6-2** thô là chất rắn màu nâu (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang): MS (ESI) *m/z* 395,2 (M+H).



S2-7-2

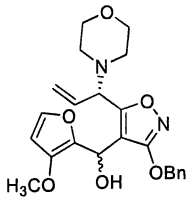
Hòa tan hợp chất **S2-6-2** thô nêu trên (~14mmol) trong 60mL DCM. Làm lạnh dung dịch bằng bể nước đá/nước. Bổ sung 2,6-lutiđin (2,4g, 22,4mmol, 1,6 đương

lượng), tiếp theo bằng TBSOTf (4,9g, 18,5mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng cùng với làm lạnh bể trong thời gian 1 giờ và sau đó, làm dừng phản ứng bằng 50mL nước. Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được nạp lên cột silicagel 50g, rửa giải bằng hexan và etyl axetat (tỷ lệ 9:1, 500mL) để thu được 2,1g hợp chất **S2-7-2** là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2 H), 7,34-7,24 (m, 3 H), 6,91-6,84 (m, 1 H), 6,06-6,02 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,05 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,00-2,94 (m, 2 H), 2,82-2,72 (m, 3 H), 2,60-2,54 (m, 2 H), 0,77 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 509,3 (M+H).



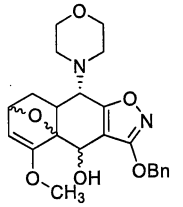
S2-2-3

Trộn kết hợp hợp chất **S2-1** (10g, 43,3mmol, 1,0 đương lượng) và trietylamin (7,85mL, 56,3mmol, 1,3 đương lượng) trong 150mL điclometan. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ dưới –20°C. Bổ sung từng giọt MsCl tinh khiết (3,85mL, 49,8mmol, 1,15 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ dưới –20°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Làm lạnh thêm hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ –28°C. Bổ sung từng giọt morpholin (22,7mL, 259,8mmol, 6,0 đương lượng) trong khi duy trì nhiệt độ dưới –25°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ tới nhiệt độ 5°C trong thời gian 5 giờ. Nước (150mL) được bổ sung để làm dừng phản ứng. Tách riêng lớp hữu cơ và cô tới trạng thái khô. Hòa tan phần cặn còn lại trong 200mL toluen, rửa bằng nước (100mL x 2) và nước muối (100mL) và lại cô tiếp tới trạng thái khô. Sản phẩm thô được nạp lên cột silicagel 80g và rửa giải bằng hexan và etyl axetat (tỷ lệ từ 2:1 đến 3:2). Kết hợp các phần chứa sản phẩm và sau đó, cô tới thể tích 200mL. Sau khi làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ 0°C, bổ sung HCl 1N (60mL) vào hỗn hợp. Tách riêng hai lớp. Bổ sung MTBE (300mL) và NaOH 2N (40mL) vào lớp nước trong khi làm lạnh bằng bể nước đá/nước. Tách riêng lớp hữu cơ và cô tới trạng thái khô để thu được 8,9g sản phẩm **S2-2-3**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,32 (m, 5 H), 5,95-5,85 (m, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 5,35-5,29 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 3,98 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,69 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 2,55-2,41 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 301,1 (M+H).



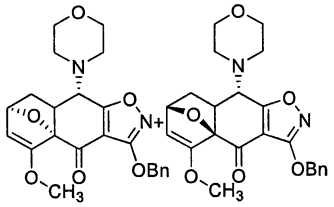
S2-3-3

Hòa tan hợp chất **S2-2-3** (8,9g, 29,6mmol, 1,0 đương lượng) trong 150mL THF. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –102°C sử dụng bể nitơ lỏng/etanol. Bổ sung *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 15,4mL, 38,48mmol, 1,3 đương lượng) một cách từ từ trong khi duy trì nhiệt độ dưới –98°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –102°C đến –80°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung $MgBr_2$-Et_2O rắn (9,94g, 35,52mmol, 1,2 đương lượng) bằng phễu bổ sung chất rắn trong thời gian 10 phút trong khi duy trì nhiệt độ dưới –70°C. Khuấy huyền phù đặc tạo ra ở nhiệt độ –70°C trong thời gian 30 phút. Ở cùng nhiệt độ, bổ sung 3-metoxy-2furalđehyt rắn (4,48g, 38,48mmol, 1,3 đương lượng) vào hỗn hợp. Làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ tới nhiệt độ –20°C trong thời gian 1,5 giờ và sau đó, làm dừng phản ứng bằng 80mL dung dịch NH_4Cl bão hòa. Tách riêng lớp hữu cơ và cô tới trạng thái khô. Hòa tan phần cặn còn lại trong 200mL etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối và lại cô tiếp tới trạng thái khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột silicagel (300g), rửa giải bằng hexan và etyl axetat (tỷ lệ từ 4:1 đến 3:1) để thu được 4,84g hợp chất **S2-3**-3 là hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang tỷ lệ 1:1: MS (ESI) *m/z* 427,2 (M+H).



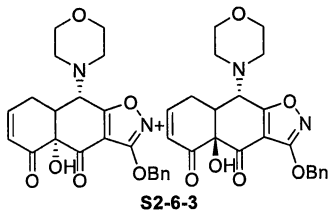
S2-4-3

Trộn kết hợp hợp chất **S2-3-3** (4,84g, 11,4mmol), điiospropyletylamin (4,5mL, 25,8mmol) và BHT (10mg) trong 150mL 2-propanol. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 tuần. Hỗn hợp được cô tới trạng thái khô. Tinh chế phần còn lại bằng cột silicagel, rửa giải bằng hexan và axeton (tỷ lệ từ 4:1 đến 2:1) để thu được 0,93g sản phẩm **S2-4-3** là hỗn hợp của 4 chất đồng phân không đối quang: MS (ESI) *m/z* 427,2 (M+H).



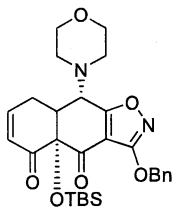
S2-5-3

Hòa tan hợp chất **S2-4-3** (0,9g, 2,11mmol, 1,0 đương lượng) trong 4mL điclometan. Bổ sung trietylamin (1,2mL, 8,44mmol, 4,0 đương lượng) vào dung dịch. Làm lạnh dung dịch bằng bể nước đá/nước. Bổ sung hỗn hợp của phức lưu huỳnh trioxit pyriđin (705mg, 4,43mmol, 2,1 đương lượng) trong DMSO (2,33mL) vào đó ở nhiệt độ dưới 5°C. Bể nước được loại bỏ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh phản ứng bằng bể làm lạnh bằng nước đá/nước và làm dừng phản ứng bằng 20mL nước. Tách riêng lớp hữu cơ và cô tới trạng thái khô. Hòa tan phần cặn còn lại trong 100mL etyl axetat, rửa bằng nước (25mL x 3) và nước muối (25mL) và cô tới trạng thái khô. Hòa tan phần cặn còn lại trong 20mL toluen và sau đó làm bay hơi tới trạng thái khô để thu được 0,86g sản phẩm thô **s2-5-3** là hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang: MS (ESI) *m/z* 425,2 (M+H).



S2-6-3

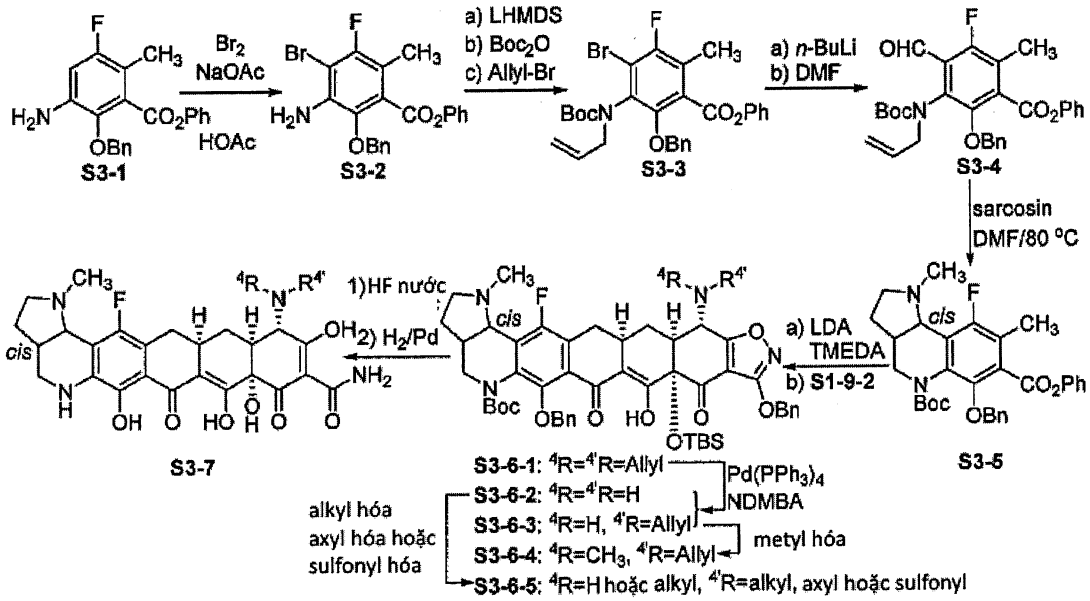
Hòa tan hợp chất **S2-5-3** (0,86g, 2mmol, 1,0 đương lượng) trong 12mL điclometan. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –17°C. Bổ sung BCl_3 (1M, 3mL, 3mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch ở nhiệt độ dưới –15°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –16°C đến –13°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch nước K_3PO_4 15% để làm dừng phản ứng. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng 100mL điclometan, rửa bằng nước (30mL x 3) và nước muối. Sau khi cô tới trạng thái khô, thu được 0,83g sản phẩm thô **S2-6-3**: MS (ESI) *m/z* 411,2 (M+H).



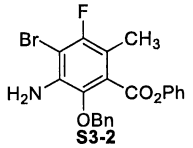
S2-7-3

Hòa tan hợp chất **S2-6-3** (0,83g, 3mmol, 1,0 đương lượng) trong 10mL điclometan. Bổ sung 2,6-lutiđin (0,46mL, 4mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch này. Sau khi làm lạnh dung dịch bằng bể nước đá/nước, bổ sung TBSOTf (0,69mL, 3mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Nước (10mL) được bổ sung để làm dừng phản ứng. Chiết hỗn hợp bằng 100mL toluen. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước (20mL x 3) và nước muối (20mL) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột silicagel (20g), rửa giải bằng toluen, tiếp theo bằng điclometan và axeton (tỷ lệ 9:1) để thu được 0,66g sản phẩm **S2-7-3** là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,28 (m, 3 H), 6,92-6,86 (m, 1 H), 6,06 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,71 (d, J = 11 Hz, 1 H), 2,98-2,92 (m, 2 H), 2,86-2,74 (m, 3 H), 2,56-2,50 (m, 2), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 525,2 (M+H).

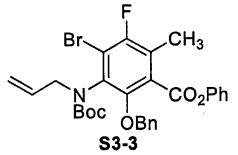
Sơ đồ 3



Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 3.



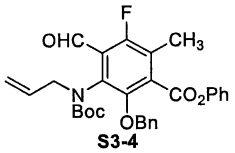
Bổ sung từng giọt dung dịch của Br_2 (2,20mL, 42,69mmol, 1 đương lượng) trong HOAc (10mL) bằng bơm tiêm vào dung dịch của anilin **S3-1** (15,0g, 42,69mmol, 1 đương lượng, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 606-622) và NaOAc (10,5g, 128,07mmol, 3 đương lượng) trong HOAc (100mL) ở nhiệt độ 17→19°C trong khi được làm lạnh trong bể nước lạnh. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 20 phút, bổ sung thêm Br_2 (66µL) trong HOAc (1mL) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, phản ứng được rót vào nước đá/nước. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng EtOAc (600mL). Tách riêng pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10%, nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô pha hữu cơ tạo ra bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 5%→6% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S3-2** là dầu đặc màu vàng nhạt (15,59g, hiệu suất 85%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,35 (m, 7 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 4,27 (br s, 2 H), 2,32 (d, J = 2,4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 429,94, 431,92 (M+H).



S3-3

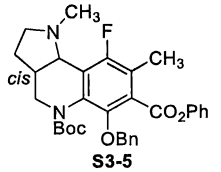
Bổ sung dung dịch của LHMDS trong THF (4,43mL, 1,0M, 4,43mmol, 2,1 đương lượng) vào dung dịch của anilin **S3-2** (908mg, 2,11mmol, 1 đương lượng) trong THF khan (8mL) ở nhiệt độ dưới –70°C trong thời gian 7 phút. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 15 phút. Dung dịch của Boc_2O (484mg, 2,22mmol, 1,05 đương lượng) trong THF (1mL) được bổ sung ở nhiệt độ dưới –71°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút và sau đó, loại bỏ nước đá khô ra khỏi bể làm lạnh. Sau đó, làm ấm phản ứng tới nhiệt độ –50°C và bổ sung alyl bromua (0,201mL, 2,32mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Làm ấm phản ứng tới nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó gia nhiệt phản ứng tới nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung thêm lượng alyl bromua (0,201mL, 2,32mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Gia nhiệt phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc (40mL), rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (2×30mL) và nước muối (30mL). Làm khô pha hữu cơ tạo ra bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 2%→5% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S3-3** (1,06g, hiệu suất 88%, các chất đồng

phân quay tỷ lệ ~3:1): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,34 (m, 7 H), 7,29-7,25 (m, 1 H), 7,04-7,00 (m, 2 H), 6,00-5,90 (m, 1 H), 5,09-5,04 (m, 1 H), 5,03-5,00 (m, 2,25 H), 4,92 (d, J = 10,4 Hz, 0,75 H), 4,50 (dd, J = 6,1, 14,6 Hz, 0,75 H), 4,24 (dd, J = 6,1, 15,3 Hz, 0,25 H), 4,04-3,97 (m, 1 H), 2,42 (d, J = 2,4 Hz, 2,25 H), 2,40 (d, J = 2,4 Hz, 0,75 H), 1,54 (s, 2,25 H), 1,44 (s, 6,75 H); MS (ESI) *m/z* 591,99, 593,98 (M+Na).



S3-4

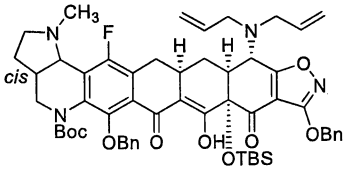
Bổ sung tựng giọt dung dịch của ^{n}BuLi trong hexan (1,16mL, 1,6 M, 1,86mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch của bromua **S3-3** (1,06g, 1,86mmol, 1 đương lượng) trong THF khan (30mL) ở nhiệt độ dưới –100°C. Sau khi khuấy trong thời gian 3 phút, dung dịch của DMF (0,215mL, 2,79mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (1mL) được bổ sung ở nhiệt độ dưới –100°C. Sau đó, làm ấm dung dịch phản ứng tới nhiệt độ –78°C và khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 35 phút. Sau đó, bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp. Làm ấm hỗn hợp tạo ra tới nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc (40mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 3%→12% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S3-4** (0,91g, hiệu suất 94%, các chất đồng phân quay tỷ lệ ~2:1): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,22 (s, 1 H), 7,38-7,33 (m, 7 H), 7,28-7,24 (m, 1 H), 7,02-6,99 (m, 2 H), 5,93-5,79 (m, 1 H), 5,04-4,96 (m, 3,35 H), 4,89 (d, J = 9,8 Hz, 0,65 H), 4,64 (dd, J = 5,5, 14,6 Hz, 0,65 H), 4,32 (dd, J = 5,5, 14,6 Hz, 0,35 H), 3,97 (dd, J = 7,9, 14,6 Hz, 0,35 H), 3,90 (dd, J = 8,5, 14,6 Hz, 0,65 H), 2,40 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 2,37 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 542,11 (M+Na).



S3-5

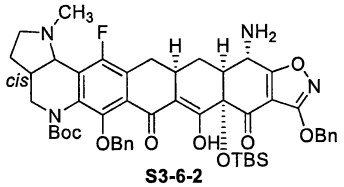
Bổ sung DMF (72mL) vào hỗn hợp của hợp chất **S3-4** (4,52g, 8,71mmol, 1 đương lượng) và sarcosin (1,16g, 13,06mmol, 1,5 đương lượng) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ 30 phút và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó, phân chia hỗn hợp phản ứng thành EtOAc

(500mL) và nước (720mL). Tách riêng pha hữu cơ, rửa bằng nước (2×500mL), nước muối (250mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 10%→60% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S3-5** là chất rắn màu trắng (4,68g, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,28 (m, 7 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,06-7,04 (m, 2 H), 4,96-4,84 (m, 2 H), 4,25 (br s, 1 H), 3,60 (br s, 1 H), 2,98 (br t, J = 7,3 Hz, 1 H), 2,78-2,64 (m, 2 H), 2,35 (d, J = 1,8 Hz, 3 H), 2,26 (br s, 4 H), 2,17-2,02 (m, 2 H), 1,32 (br s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 547,14 (M+H).



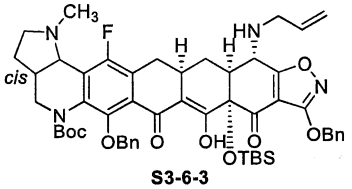
S3-6-1

Phương thức chung **A** (tạo vòng Michael-Dieckmann). Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (170µL, 1,6M trong hexan, 0,272mmol, 1,4 đương lượng) vào dung dịch của điisopropylamin (41µL, 0,291mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (1mL) ở nhiệt độ –50°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ –20°C và lại làm lạnh xuống nhiệt độ dưới –70°C. Bổ sung TMEDA (44µL, 0,291mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 5 phút. Dung dịch của hợp chất triệt quang **S3-5** (106mg, 0,194mmol, 1 đương lượng) trong THF (1mL) được bổ sung từng giọt bằng ống thông ở nhiệt độ dưới –72°C. Khuấy dung dịch màu đỏ da cam tạo ra ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút và làm lạnh xuống nhiệt độ –100°C sử dụng bể EtOH/N_2 lỏng. Bổ sung dung dịch của enon **S1-9-2** (104mg, 0,194mmol, 1 đương lượng) trong THF (1mL) vào hỗn hợp phản ứng. Làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng và sau đó bổ sung LHMDS (194µL, 1,0M trong THF, 0,194mmol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ ~ –90°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ tới nhiệt độ –10°C. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20mL) vào phản ứng. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (40mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→50% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S3-6-1** là chất rắn màu vàng (179mg, hiệu suất 94%, các chất đồng phân không đối quang tỷ lệ ~1:1 cộng thêm các chất đồng phân quay của mỗi một chất đồng phân không đối quang): MS (ESI) *m/z* 987,52 (M+H).



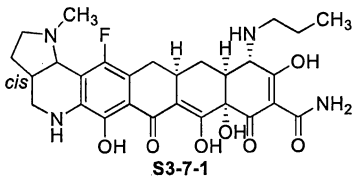
S3-6-2

Phương thức chung **B** (khử alyl hóa). Bổ sung DCM (5mL) vào hỗn hợp của hợp chất **S3-6-1** (234mg, 0,237mmol, 1 đương lượng), axit 1,3-đimetylbarbituric (370mg, 2,37mmol, 10 đương lượng) và $Pd(PPh_3)_4$ (14mg, 0,024mmol, 0,1 đương lượng) trong môi trường nitơ. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (sủi bọt). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và chiết bằng điclometan (3×10mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 20%→100% EtOAc/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn **S3-6-2** (159mg, hiệu suất 74%, các chất đồng phân không đối quang tỷ lệ ~1:1 cộng thêm các chất đồng phân quay của mỗi một chất đồng phân không đối quang) là chất rắn màu vàng: MS (ESI) *m/z* 907,51 (M+H).

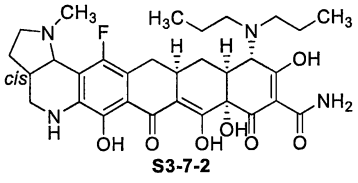


S3-6-3

Hợp chất **S3-6-3** cũng được tách với hiệu suất 15% cùng với hợp chất **S3-6-2** (hiệu suất 41%) và nguyên liệu khởi đầu (18% được thu hồi) bằng cách sử dụng phương thức chung **B** khi chỉ có một nửa lượng chất phản ứng được sử dụng. **S3-6-3**: MS (ESI) *m/z* 947,49 (M+H).



S3-7-1



S3-7-2

Phương thức chung **C** (khử silyl hóa và hyđro hóa HF). Bổ sung dung dịch HF nước (48-50%, 0,5mL) vào dung dịch của hợp chất **S3-6-1** (27mg, 0,028mmol, 1 đương lượng) trong đioxan (0,5mL) ở trong bình phản ứng polypropylen ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy đều hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và rót từ từ vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15mL) (sủi bọt nhiều). Chiết hỗn hợp tạo ra

bằng EtOAc (30mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (MS (ESI) *m/z* 773,35 (M+H)).

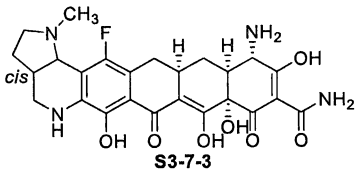
Bổ sung Pd-C (10% khối lượng, 10mg) theo một phần vào dung dịch của sản phẩm thô nêu trên trong hỗn hợp của CH_3OH (1mL) và HCl/nước (1*N*, 84µL, 0,084mmol, 3 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và làm sạch bằng hyđro bằng cách rút nhanh chân không bình thót cổ, tiếp theo bằng cách phun xối bằng khi hyđro (1 atm). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện môi trường hyđro (1 atm) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút và lọc qua đệm Xelit nhỏ. Rửa bánh lọc bằng MeOH. Dịch lọc được cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Phenomenex Polymerx 10µ RP-γ 100A [10µm, 150 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N/nước; Dung môi B: CH_3CN; thể tích bơm: 3,0mL (HCl 0,05N/nước); gradien: 0→35% B trong A trong thời gian 20 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được tập hợp và sấy khô đông lạnh để thu được hợp chất **S3-7-1** (6,63mg) và hợp chất **S3-7-2** (3,33mg). Hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất **S3-7-1** được tách riêng bằng phương pháp tinh chế HPLC lần hai (5→30% B trong A trong thời gian 20 phút). Chất đồng phân không đối quang rửa giải đầu tiên là **S3-7-1-A** và chất sau đó là **S3-7-1-B**.

S3-7-1-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 5,5, 13,3 Hz, 1 H), 3,35-3,17 (m, 3 H), 3,12-3,04 (m, 5 H), 2,99-2,93 (m, 1 H), 2,84 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,57-2,47 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 2 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,83-1,72 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,28 (M+H).

S3-7-1-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,45 (dd, J = 5,5, 13,3 Hz, 1 H), 3,36-3,19 (m, 3 H), 3,12-3,04 (m, 5 H), 3,00-2,93 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,23-2,14 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 1 H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,28 (M+H).

S3-7-2: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,53-3,17 (m, 5 H), 3,14-2,93 (m, 8 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,25-

2,15 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,89-1,76 (m, 4 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,02 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 599,37 (M+H).

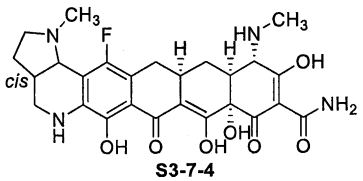


S3-7-3

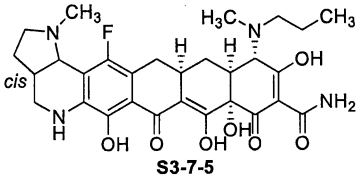
Hợp chất **S3-7-3** được điều chế từ hợp chất **S3-6-2** bằng cách sử dụng phương thức chung **C**.

S3-7-3-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 3,13-3,02 (m, 5 H), 2,97-2,87 (m, 1 H), 2,80-2,71 (m, 1 H), 2,65-2,62 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 1 H), 2,26-2,19 (m, 2 H), 2,08-2,03 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 515,25 (M+H).

S3-7-3-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,45 (dd, J = 5,5, 13,3 Hz, 1 H), 3,37-3,29 (m, 1 H), 3,12-3,02 (m, 5 H), 2,98-2,91 (m, 1 H), 2,76-2,70 (m, 1 H), 2,65-2,62 (m, 1 H), 2,56-2,50 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 2 H), 2,07-2,00 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 515,25 (M+H).



S3-7-4



S3-7-5

Phương thức chung **D-1** (Alkyl hóa khử). Bổ sung lần lượt dung dịch của HCHO trong nước (37% khối lượng, 5,2μL, 0,070mmol, 3 đương lượng), HOAc (2,6μL, 0,046mmol, 2 đương lượng) và natri triaxetoxybohyđrua (10mg, 0,046mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S3-6-3** (22mg, 0,023mmol, 1 đương lượng) trong DCM (1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm HCHO trong nước (37% khối lượng, 5,2μL, 0,070mmol, 3 đương lượng), HOAc (2,6μL, 0,046mmol, 2 đương lượng) và natri triaxetoxybohyđrua (10mg, 0,046mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp tạo ra thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ và làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch đệm kali phosphat (pH=7). Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (2×20mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan,

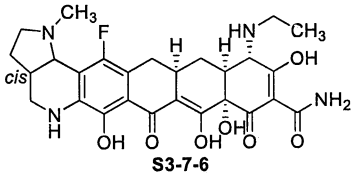
lọc và cô đặc để thu được sản phẩm alkyl hóa khử thô **S3-6-4**: MS (ESI) *m/z* 961,52 (M+H).

Sản phẩm alkyl hóa khử thô **S3-6-4** được đưa vào phương thức chung **C** để khử silyl hóa và hyđro hóa HF để thu được hợp chất mong muốn **S3-7-4-A** (3,50mg, 24% trong 3 bước), **S3-7-4-B** (2,59mg, 18% trong 3 bước) và **S3-7-5** (2,12mg, 14% trong 3 bước, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang).

S3-7-4-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 6,4, 12,8 Hz, 1 H), 3,35-3,31 (m, 1 H), 3,11-3,04 (m, 5 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,82-2,72 (m, 2 H), 2,57-2,50 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 2 H), 2,08-2,01 (m, 1 H), 1,59-1,49 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 529,29 (M+H).

S3-7-4-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,80 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,45 (dd, J = 5,0, 12,8 Hz, 1 H), 3,35-3,30 (m, 1 H), 3,12-3,03 (m, 5 H), 3,01-2,94 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,76-2,71 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,22-2,15 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 1 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 529,29 (M+H).

S3-7-5: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,20 (s, 0,5 H), 4,11 (s, 0,5 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,48-3,43 (m, 1 H), 3,36-3,29 (m, 2 H), 3,13-2,91 (m, 11 H), 2,79-2,71 (m, 1 H), 2,56-2,50 (m, 1 H), 2,26-2,16 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,89-1,76 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,05-0,99 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 571,33 (M+H).

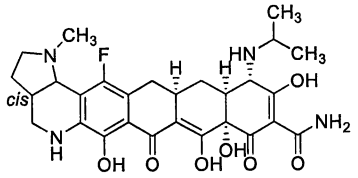


S3-7-6

Hợp chất **S3-7-6** được điều chế từ hợp chất **S3-6-2** bằng cách sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**.

S3-7-6-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,47-3,40 (m, 2 H), 3,36-3,29 (m, 2 H), 3,12-3,04 (m, 5 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,83 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,55-2,49 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 2 H), 2,07-2,00 (m, 1 H), 1,58-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 543,26 (M+H).

S3-7-6-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,48-3,41 (m, 2 H), 3,36-3,29 (m, 2 H), 3,13-3,04 (m, 5 H), 3,00-2,92 (m, 1 H), 2,84 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,76-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,22-2,15 (m, 2 H), 2,07-0,99 (m, 1 H), 1,59-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 543,26 (M+H).

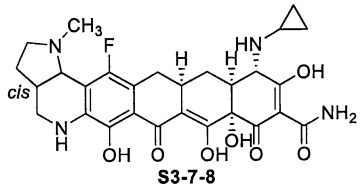


S3-7-7

Hợp chất **S3-7-7** được điều chế từ hợp chất **S3-6-2** bằng cách sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axeton) và **C**. Hai chất đồng phân không đối quang được tách bằng phương pháp HPLC.

S3-7-7-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 3,86-3,71 (m, 2 H), 3,45 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1 H), 3,38-3,29 (m, 1 H), 3,13-3,02 (m, 5 H), 2,96-2,92 (m, 1 H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 2 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,61-1,51 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,27 (M+H).

S3-7-7-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 3,86-3,71 (m, 2 H), 3,45 (dd, J = 5,5, 12,8 Hz, 1 H), 3,35-3,29 (m, 1 H), 3,12-2,92 (m, 6 H), 2,83 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,26-2,15 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,27 (M+H).



S3-7-8

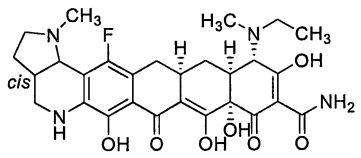
Phương thức chung **D-2** (xyclopropyl hóa). Bổ sung rây phân tử 4Å, HOAc (7,6µL, 0,132mmol, 6 đương lượng), [(1-etoxyxyclopropyl)oxy]trimetylsilan (26,4µL, 0,132mmol, 6 đương lượng) và sau đó natri xyanobohyđrua (5,6mg, 0,088mmol, 4 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S3-6-2** (20mg, 0,022mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 55°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp tạo ra xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Xelit. Rửa bánh lọc

bằng DCM. Rửa phần dịch lọc bằng hỗn hợp của dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch đệm kali phosphat (pH=7). Làm khô pha hữu cơ tạo ra bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19 × 50 mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; thể tích bơm: 3,0mL (CH_3CN); građien: 20→100% B trong A trong thời gian 13 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được tập hợp và sấy khô đông lạnh để tạo ra sản phẩm mong muốn (7,8mg, 37%). MS (ESI) *m/z* 947,53 (M+H).

Sản phẩm nêu trên được đưa vào phương thức chung C để khử silyl hóa và hyđro hóa HF để thu được hợp chất mong muốn **S3-7-8**.

S3-7-8-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,75 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 5,0, 10,3 Hz, 1 H), 3,38-3,29 (m, 1 H), 3,12-2,95 (m, 8 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 2 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,61-1,51 (m, 1 H), 1,10-0,95 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 555,26 (M+H).

S3-7-8-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,77-3,70 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 6,6, 13,3 Hz, 1 H), 3,35-3,24 (m, 1 H), 3,11-2,95 (m, 8 H), 2,76-2,69 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 2 H), 2,06-1,98 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,08-0,93 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 555,26 (M+H).

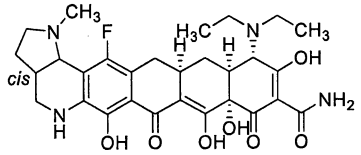


S3-7-9

Hợp chất **S3-7-9** được điều chế từ hợp chất **S3-6-2** bằng cách sử dụng các phương thức chung **D-1** hai lần (bằng axetalđehyt tiếp theo bằng formalđehyt) và phương thức chung **C**.

S3-7-9-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,21 (s, 0,5 H), 4,12 (s, 0,5 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,53-3,42 (m, 2 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,12-2,90 (m, 10 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,57-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 2 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,68-1,54 (m, 1 H), 1,43-1,34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,31 (M+H).

S3-7-9-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,21 (s, 0,5 H), 4,12 (s, 0,5 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,52-3,43 (m, 2 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,13-2,94 (m, 10 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,16 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,31 (M+H).

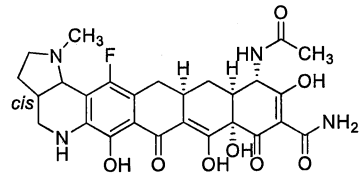


S3-7-10

Hợp chất **S3-7-10** được điều chế từ hợp chất **S3-6-2** bằng cách sử dụng các phương thức chung D (bằng lượng axetalđehyt dư) và **C**.

S3-7-10-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,61-3,54 (m, 1 H), 3,48-3,42 (m, 3 H), 3,34-3,30 (m, 1 H), 3,14-2,96 (m, 7 H), 2,92 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 571,31 (M+H).

S3-7-10-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,24 (s, 1 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,62-3,57 (m, 1 H), 3,50-3,43 (m, 3 H), 3,34-3,30 (m, 1 H), 3,12-2,98 (m, 7 H), 2,92 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,22-2,16 (m, 2 H), 2,06-1,99 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 571,31 (M+H).

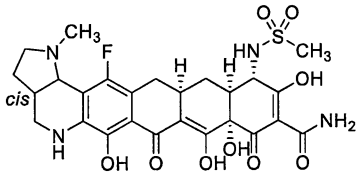


S3-7-11

Bổ sung axetyl clorua (2,5µL, 0,035mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S3-6-2** (21mg, 0,023mmol, 1 đương lượng) và ^{i}Pr$_2$NEt (11,9µL, 0,069mmol, 3 đương lượng) trong DCM (1mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 25 phút. Bổ sung dung dịch đệm kali phosphat (pH=7) vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (3×10mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc và cô. LC-MS thể hiện hỗn hợp của sản phẩm mong muốn và sản phẩm phụ điaxyl hóa. Hòa tan phần cặn còn lại trong MeOH (0,5mL). Bổ sung kali cacbonat (6,4mg, 0,46mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản

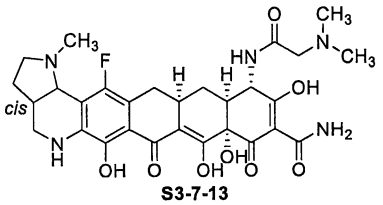
ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và dung dịch đệm kali phosphat (pH=7). Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (3×10mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc và cô.

Sản phẩm thô nêu trên, MS (ESI) *m/z* 949,56 (M+H), được đưa vào phương thức chung C để khử silyl hóa và hyđro hóa HF để thu được hợp chất mong muốn **S3-7-11** (3,95mg, 27% trong 3 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) δ 4,75 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,70-4,65 (m, 1 H), 3,77-3,70 (m, 1 H), 3,46-3,41 (m, 1 H), 3,35-3,29 (m, 2 H), 3,12-3,00 (m, 5 H), 2,96-2,89 (m, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,54-2,46 (m, 1 H), 2,41-2,33 (m, 2 H), 2,07-2,04 (m, 4 H), 1,60-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 557,26 (M+H).



S3-7-12

Bổ sung metan sulfonic anhyđrit (6mg, 0,035mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S3-6-2** (21mg, 0,023mmol, 1 đương lượng) và ^{i}Pr$_2$NEt (11,9µL, 0,069mmol, 3 đương lượng) trong DCM (1mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và 35 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm ^{i}Pr$_2$NEt (11,9µL, 0,069mmol, 3 đương lượng) và metan sulfonic anhyđrit (6mg, 0,035mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ đó trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và dung dịch đệm kali phosphat (pH=7) vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (3×10mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô: MS (ESI) *m/z* 985,52 (M+H). Sản phẩm thô này được đưa vào phương thức chung **C** để khử silyl hóa và hyđro hóa HF để thu được hợp chất mong muốn **S3-7-12** (3,39mg, 22% trong 3 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) δ 4,77-4,75 (m, 1 H), 4,08 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 3,76-3,70 (m, 1 H), 3,44 (d, J = 5,5, 13,3 Hz, 1 H), 3,33-3,29 (m, 1 H), 3,18-3,01 (m, 8 H), 2,96-2,92 (m, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,53-2,38 (m, 3 H), 2,29-2,23 (m, 1 H), 2,08-2,00 (m, 1 H), 1,70-1,62 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 593,17 (M+H).



S3-7-13

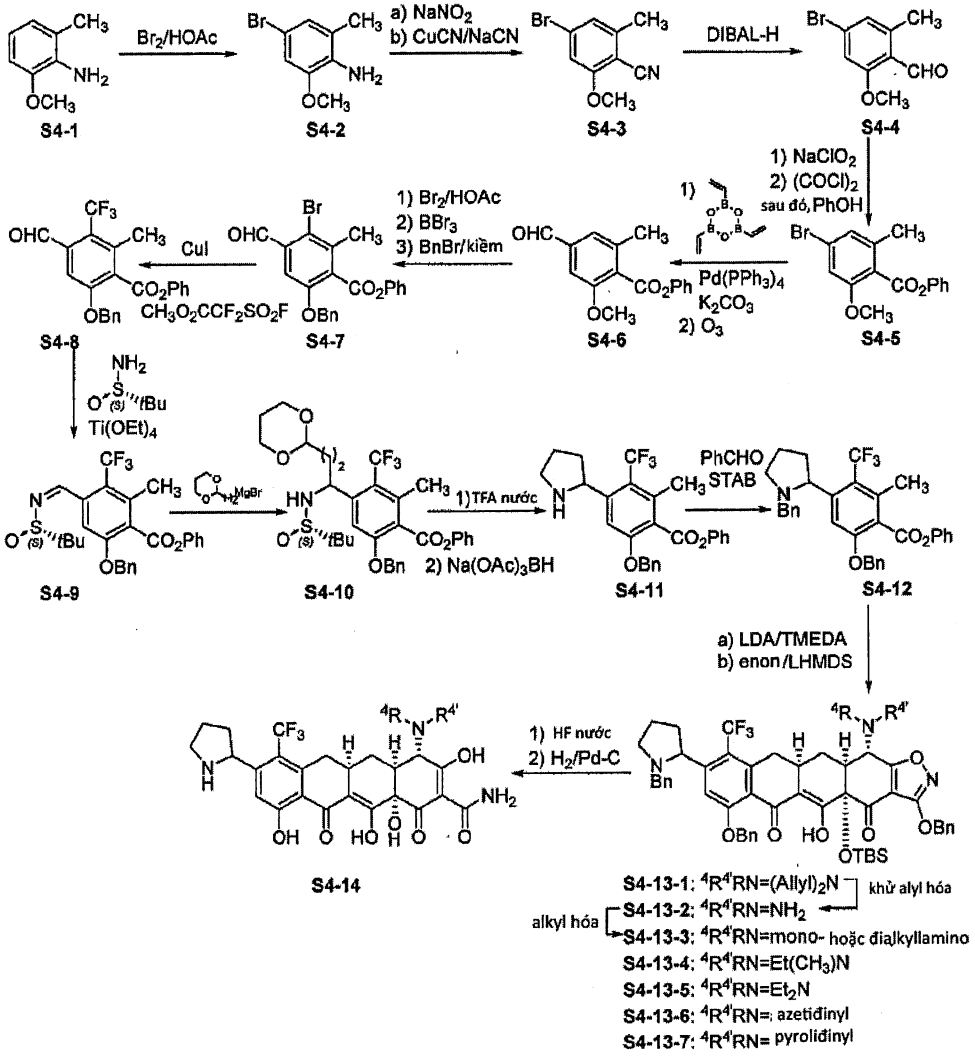
Bổ sung đimetylaminoaxetyl clorua hyđroclorua (26mg, 0,165mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S3-6-2** (30mg, 0,033mmol, 1 đương lượng) và $^{i}Pr_2NEt$ (40µL, 0,23mmol, 7 đương lượng) trong DCM (1,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch đệm kali phosphat (pH=7) vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (3×10mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô: MS (ESI) *m/z* 992,59 (M+H).

Phương thức chung **E** (loại bỏ bảo vệ hoàn toàn). Bổ sung đimetyl sulfit (7,3µL, 0,099mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch của sản phẩm thô nêu trên trong DCM (0,2mL) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng axit metan sulfonic (0,1mL). Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và làm bay hơi DCM bằng cách thổi nitơ vào phản ứng cùng với khuấy. Sau đó, bổ sung DCM (50µL) và đimetyl sulfit (10µL) vào hỗn hợp và khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Lại làm bay hơi dung môi và pha loãng phần còn lại bằng HCl 0,05*N* trong dung dịch nước. Tinh chế dung dịch tạo ra bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Phenomenex Polymerx 10µ RP-γ 100A [10µm, 150 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N/nước; Dung môi B: CH_3CN; thể tích bơm: 3,0mL (HCl 0,05N/nước); gradien: 0→30% B trong A trong thời gian 20 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được tập hợp và sấy khô đông lạnh để thu được hợp chất **S3-7-13-A** (3,25mg, 15% trong 2 bước) là chất đồng phân không đối quang rửa giải trước và hợp chất **S3-7-13-B** (8,02mg, 36% trong 2 bước) là chất đồng phân không đối quang rửa giải sau.

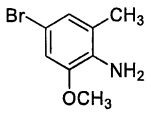
S3-7-13-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các chất đồng phân quay) δ 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,71-4,70 (m, 1 H), 4,08, 4,03 (ABq, J = 15,6 Hz, 2 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 3,09-3,04 (m, 5 H), 2,99-2,90 (m, 7 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,57-2,47 (m, 2 H), 2,39-2,32 (m, 2 H), 2,08-2,00 (m, 1 H), 1,64-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 600,31 (M+H).

S3-7-13-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các chất đồng phân quay) δ 4,77-4,76 (m, 1 H), 4,72-4,71 (m, 1 H), 4,14-4,03 (m, 2 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 5,0, 12,8 Hz, 1 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 3,14-2,91 (m, 12 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 2 H), 2,36-2,34 (m, 2 H), 2,07-1,98 (m, 1 H), 1,64-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 600,31 (M+H).

Sơ đồ 4

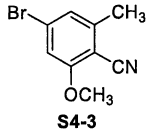


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 4.



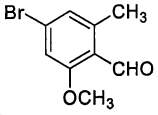
S4-2

Bổ sung từng giọt dung dịch của brom (9,41mL, 183,10mmol, 1 đương lượng) trong HOAc (79mL) bằng phễu bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá của 2-metoxy-6-metylanilin (**S4-1**, 25,12g, 183,10mmol, 1 đương lượng) trong CH_3OH (79mL) và HOAc (25mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ sau khi hoàn thành việc bổ sung. Bổ sung EtOAc (150mL) vào hỗn hợp và chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và rửa bằng lượng EtOAc khác tạo ra 37,20g hợp chất **S4-2** là chất rắn màu trắng nhạt (muối HBr).



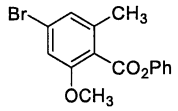
S4-3

4-Bromo-2-metoxy-6-metylanilin (**S4-2**, HBr salt, 20,00g, 92,70mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong dung dịch nước HCl đặc (22mL) và đá nghiền (76g) để làm lạnh trong bể nước đá. Dung dịch của $NaNO_2$ (6,52g, 94,60mmol, 1,02 đương lượng) trong H_2O (22mL) được bổ sung từng giọt. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 nước. Trộn kết hợp huyền phù của CuCN (10,40g, 115,90mmol, 1,25 đương lượng) trong H_2O (44mL) với dung dịch của NaCN (14,40g, 294,80mmol, 3,18 đương lượng) trong 22mL H_2O và làm lạnh trong bể nước đá. Sau đó, bổ sung hỗn hợp muối điazoni ban đầu vào hỗn hợp CuCN và NaCN cùng với khuấy đều trong khi duy trì nhiệt độ ở 0°C (toluen (180mL) cũng được bổ sung theo từng phần trong khi bổ sung). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ nữa. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng toluen. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô. Phần còn lại được đưa qua nút silicagel, rửa bằng toluen và cô để tạo ra 14,50g hợp chất **S4-3** là chất rắn màu vàng sáng.



S4-4

Bổ sung từ từ DIBAL-H 1,5M trong toluen (40,10mL, 60,20mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch của **S4-3** (11,34g, 50,20mmol, 1 đương lượng) trong THF (100mL) ở nhiệt độ –78°C. Lám ấm phản ứng từ từ tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau khi làm lạnh lại xuống nhiệt độ 0°C, làm dừng phản ứng một cách cẩn thận bằng dung dịch nước HCl 1N. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và chiết ba lần bằng EtOAc. Rửa các lớp EtOAc kết hợp bằng H_2O, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô để thu được hợp chất **S4-4** là chất rắn màu vàng, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

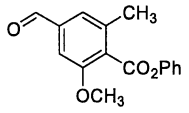


S4-5

Bổ sung bằng phễu bổ sung dung dịch của $NaClO_2$ (11,34g, 100,30mmol, 2 đương lượng) và NaH_2PO_4 (34,6g, 250,80mmol, 5 đương lượng) trong H_2O (100mL) vào huyền phù của **S4-4** (50,20mmol, 1 đương lượng) trong *t*-BuOH (200mL). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, 2-metyl-2-buten (42,40mL, 0,40mol, 8 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Khuấy dung dịch đồng nhất thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và loại bỏ các chất dễ bay hơi. Phần cặn được tạo huyền phù trong 150mL H_2O. Dung dịch được axit hóa tới độ pH = 1 bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết ba lần bằng *t*-butyl metyl ete. Chiết dung dịch hữu cơ kết hợp ba lần bằng dung dịch nước NaOH 1N. Dung dịch nước kết hợp được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 6N và chiết ba lần bằng EtOAc. Rửa các phần chiết EtOAc kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô để tạo ra 8,64g hợp chất trung gian axit benzoic (**4-4-a**) là chất rắn màu trắng nhạt, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bổ sung oxalyl clorua (3,76mL, 42,30mmol, 1,2 đương lượng), tiếp theo bằng hai giọt DMF (thận trọng: thoát khí) vào dung dịch của axit benzoic nêu trên (8,64g, 35,20mmol, 1 đương lượng) trong điclometan (70mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sấy khô thêm trong điều kiện chân không cao để thu được benzoyl clorua thô. Benzoyl clorua thô được hòa tan lại trong điclometan (70mL). Bổ sung trietylamin (12,3mL, 88,10mmol, 2,5 đương lượng), phenol (3,98g, 42,30mmol, 1,2 đương lượng) và DMAP (0,43g, 3,52mmol, 0,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm bay hơi dung

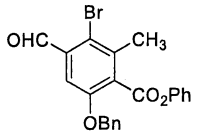
môi. Phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc và chất kết tủa được lọc ra. Sau đó, rửa dung dịch hữu cơ bằng dung dịch nước HCl 1N (ba lần), H_2O, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh thu được hợp chất **S4-5** (10,05g, hiệu suất 89%) là chất rắn màu trắng nhạt: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,45 (m, 2 H), 7,22-7,27 (m, 3 H), 7,04 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 319,0 (M-H).



S4-6

Bổ sung hợp chất **S4-5** (20g, 62,5mmol, 1,0 đương lượng), phức 2,4,6-trivinylxyclotriboroxan-pyriđin (7,8g, 31,25mmol, 0,50 đương lượng), $Pd(PPh_3)_4$ (2,2g, 1,88mmol, 0,030 đương lượng) và K_2CO_3 (17,25g, 125mmol, 2,0 đương lượng) vào trong bể trong 1,4mL đioxan:H_2O (tỷ lệ 3: 1, thể tích:thể tích). Thổi N_2 vào hỗn hợp để loại bỏ O_2 trong 6 lần. Gia nhiệt hỗn hợp tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 19 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Phân chia phần cặn thành EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi tới trạng thái khô. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng (ete dầu mỏ:EtOAc = građien từ 200:1 đến 100:1 đến 50:1). Bước này tạo ra 14,8g (88,3%) hợp chất **S4-5-a** là chất rắn màu vàng sáng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,34 (m, 2 H), 7,27-7,16 (m, 3 H), 6,83-6,76 (m, 2 H), 6,65-6,60 (m, 1 H), 5,72 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 269,1 (M+H).

Thổi luồng hơi oxy giàu ozon qua dung dịch làm lạnh (-78°C) của hợp chất **S4-5-a** (21g, 78,3mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 khác cho tới khi nó chuyển sang màu xanh sáng. Phản ứng được tiến hành tiếp theo bằng TLC. Làm sạch dung dịch bằng argon ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 10 phút để loại bỏ O_3 dư. Bổ sung CH_3SCH_3 (50mL) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến 25°C. Cô đặc phản ứng. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng (ete dầu mỏ:EtOAc = građien từ 100:1 đến 50:1 đến 30:1) để tạo ra 13g (61,6%) hợp chất **S4-6** là chất rắn màu vàng sáng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,36-7,22 (m, 5 H), 3,92 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 271,1 (M+H).

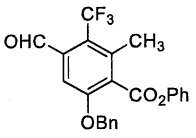


S4-7

Hòa tan hợp chất **S4-6** (1,8g, 6,62mmol, 1 đương lượng) trong HOAc. Bổ sung từng giọt brom (1,6mL, 26,5mmol, 4 đương lượng) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc hỗn hợp. Hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và nước. Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô tới trạng thái khô để thu được 1,9g hợp chất bromo **S4-6-a** là chất rắn màu vàng sáng.

Bổ sung BBr_3 (4,9g, 1,9mL, 19,5mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch CH_2Cl_2 (30mL) của **S4-6-a** (3,5g, 13,0mmol, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ –78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến 25°C trong thời gian 1,5 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Sấy khô các phần chiết EtOAc kết hợp (Na_2SO_4) và cô để tạo ra 3,3g phenol thô **S4-6-b**.

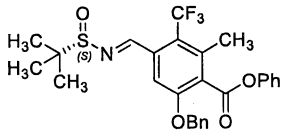
Bổ sung K_2CO_3 (3,6g, 26,0mmol, 2,0 đương lượng) và benzylbromua (4,2g, 26,0mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S4-6-b** (3,3g, 13,0mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng (rửa bằng EtOAc). Nước (150mL) được bổ sung và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng (ete dầu mỏ:EtOAc = građien từ 100:1 đến 50:1). Bước này thu được 3,5g (61,7% trong 3 bước) hợp chất **S4-7** là chất rắn màu vàng sáng: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1 H), 7,46-7,30 (m, 9 H), 7,08-7,05 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 425,1 (M+H).



S4-8

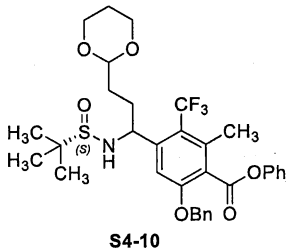
Bổ sung $CH_3O_2CCF_2SO_2F$ (11,3g, 59mmol, 5,0 đương lượng) và CuI (4,5g, 23,6mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S4-7** (5g, 11,8mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF khan. Gia nhiệt phản ứng tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp được lọc và rửa bằng EtOAc. Dung dịch được cô đặc và chiết bằng

EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô đặc để thu được 7g hợp chất thô **S4-8** là dầu màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,35-10,32 (m, 1 H), 7,40-7,28 (m, 9 H), 7,02-6,83 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 2,55-2,51 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 415,1 (M+H).



S4-9

Bổ sung dung dịch của $Ti(OEt)_4$ (độ kỹ thuật, Ti ~20%; 20,1mL, 19,4mmol, 2,0 đương lượng) trong môi trường N_2, tiếp theo bằng (*S*)-tert-butansulfinamit (1,76g, 14,6mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của **S4-8** (4,02g, 9,70mmol) trong THF (39mL). Dung dịch màu vàng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và việc chuyển đổi được tiếp tục bằng LC-MS. Khi hoàn thành, rót hỗn hợp phản ứng vào 80mL nước muối trong khi khuấy nhanh và tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút nữa. Lọc huyền phù tạo ra qua nút Xelit và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Phần dịch lọc được chuyển sang phễu tách, trong đó rửa lớp hữu cơ được bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh Biotage thu được hợp chất **S4-9** là bọt màu trắng nhạt (4,07g, hiệu suất 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (br. s, 1 H), 7,23-7,45 (m, 9 H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 2,58 (q, J = 3,2 Hz, 3 H), 1,24 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 518,5 (M+H).

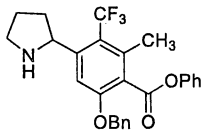


S4-10

Bình thót cổ sấy khô bằng ngọn lửa được nạp bằng các phoi magie (10,94g, 450mmol) và lượng xúc tác của I_2 (761,4mg, 3mmol), gia nhiệt hỗn hợp bằng máy quạt gió nóng trong môi trường N_2 trong thời gian 2 phút. Khi hỗn hợp đã được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung THF (150mL) vào hỗn hợp. Một phần nhỏ dung dịch của 2-(2-bromoetyl)-1,3-đioxan (20,3mL, 150mmol) trong THF (50mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi phản ứng bắt đầu, phần còn lại của dung dịch 2-(2-bromoetyl)-1,3-đioxan được bổ sung bằng ống thông. Hỗn hợp phản ứng định kỳ được làm nguội trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng để ngăn chặn sự hồi lưu. Sau khi hoàn

thành việc bổ sung dung dịch 2-(2-bromoetyl)-1,3-đioxan, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, chuyển dung dịch sang chai gắn kín chắc chắn để loại bỏ Mg còn lại và được bảo quản trong tủ lạnh để dùng sau này.

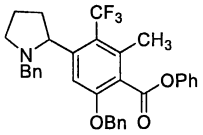
Bổ sung dung dịch Grignard (11,2mL) điều chế ở trên vào dung dịch của hợp chất **S4-9** (2,32g, 4,49mmol) trong THF (18mL) ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 10 phút. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ 30 phút, dung dịch làm lạnh được loại ra. Khi nhiệt độ bên trong đạt tới –48°C, dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (30mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (x2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô là chất rắn màu trắng, chất rắn này được tạo huyền phù trong 25mL heptan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ 30 phút, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và rửa bằng phần nhỏ heptan. Sấy khô thêm trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất **S4-10** là chất rắn màu trắng (2,70g, hiệu suất 95%, chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,31-7,37 (m, 5 H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 4,88 (dd, J = 7,8, 11,2 Hz, 1 H), 4,47 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,04-4,09 (m, 2 H), 3,71-3,75 (m, 3 H), 2,52 (q, J = 3,2 Hz, 3 H), 1,98-2,09 (m, 1 H), 1,81-1,90 (m, 2 H), 1,62-1,71 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,30 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 1,17 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 634,6 (M+H).



S4-11

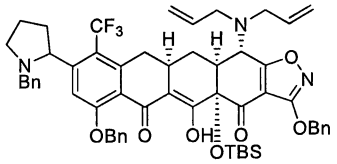
Bổ sung hợp chất **S4-10** (2,70g, 4,26mmol) vào hỗn hợp của TFA – H_2O (21mL – 21mL) được làm lạnh trong một bể nước đá. Sau đó, khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ 6°C và việc chuyển đổi được tiếp tục bằng LC-MS. Khi hoàn thành, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ –20°C và bổ sung $NaBH(OAc)_3$ vào hỗn hợp. Sau đó, nâng nhiệt độ tới nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, lại làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 0°C. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh tới ~8 bằng dung dịch nước KOH 45%. Chiết dung dịch nước bằng MTBE (x3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh Biotage thu được hợp chất **S4-11** là dầu màu vàng sáng (1,29g, hiệu suất 66%, chất đồng phân đối ảnh đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1 H), 7,22-7,46

(m, 8 H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,22 (ABq, J = 11,4, 18,4 Hz, 2 H), 4,64-4,69 (m, 1 H), 3,02-3,16 (m, 2 H), 2,53 (q, J = 3,2 Hz, 3 H), 2,21-2,30 (m, 1 H), 1,85 (br s, 1 H), 1,73-1,80 (m, 2 H), 1,44-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 456,5 (M+H).



S4-12

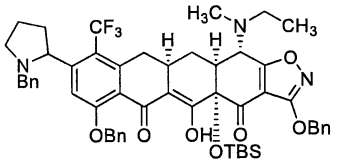
Bổ sung HOAc (82µL, 1,44mmol, 4,0 đương lượng), tiếp theo bằng benzalđehyt (109µL, 1,08mmol, 3,0 đương lượng) và STAB (229mg, 1,08mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S4-11** (164mg, 0,36mmol, 1 đương lượng) trong MeCN (1,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng EtOAc. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa vào hỗn hợp. Tách riêng pha hữu cơ và rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ tạo ra bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 0%→10% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S4-12** (194mg, hiệu suất 99%, chất đồng phân đối ảnh đơn A) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1 H), 7,47-7,45 (m, 2 H), 7,40-7,35 (m, 5 H), 7,30-7,24 (m, 6 H), 7,11-7,09 (m, 2 H), 5,25, 5,21 (ABq, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,95 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,19-3,13 (m, 2 H), 2,57 (q, J = 1,8 Hz, 3 H), 2,35-2,26 (m, 2 H), 1,84-1,78 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 546,30 (M+H).



S4-13-1

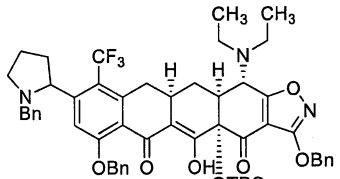
Hợp chất **S4-13-1** được điều chế với hiệu suất 98% từ **S4-12** (chất đồng phân đối ảnh đơn A) và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S4-13-1** (chất đồng phân không đối quang đơn A, chất rắn màu vàng sáng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,76 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,53-7,48 (m, 4 H), 7,42-7,34 (m, 5 H), 7,31-7,19 (m, 6 H), 5,88-5,78 (m, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 5,24 (d, J = 17,7 Hz, 2 H), 5,15 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 4,13 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,84 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,65 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,36 (br d, J = 11,0 Hz, 2 H), 3,28-3,10 (m, 5 H), 3,00 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,87-2,81 (m, 1 H), 2,55-2,45 (m, 2 H), 2,35-2,29 (m, 2 H), 2,15 (d, J =

14,0 Hz, 1 H), 1,81-1,50 (m, 3 H), 0,86 (s, 9 H), 0,29 (s, 3 H), 0,17 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 986,55 (M+H).



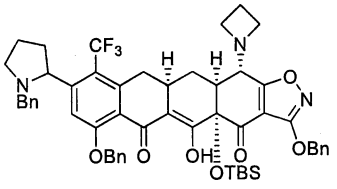
S4-13-4

Hợp chất **S4-13-4** được điều chế với hiệu suất 79% từ hợp chất triệt quang **S4-12** và *N*-metyletyl enon **S1-9-1** sử dụng phương thức chung **A**. **S4-13-4** (hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1, bọt màu vàng sáng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,78 (br s, 1 H), 7,94 (s, 0,5 H), 7,84 (s, 0,5 H), 7,52-7,44 (m, 4 H), 7,41-7,19 (m, 11 H), 5,37 (s, 2 H), 5,29-5,27 (m, 2 H), 4,06-4,03 (m, 0,5 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 0,5 H), 3,31-3,15 (m, 4 H), 2,92-2,65 (m, 4 H), 2,58-2,44 (m, 2 H), 2,379 (s, 1,5 H), 2,376 (s, 1,5 H),2,34-2,27 (m, 2 H), 2,18 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 1,79-1,72 (m, 2 H), 1,55-1,48 (m, 1 H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,85 (s, 4,5 H), 0,29 (s, 3 H), 0,18 (s, 1,5 H), 0,17 (s, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 948,56 (M+H).



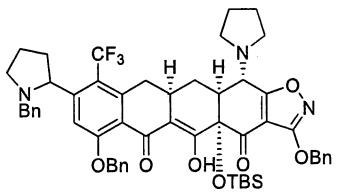
S4-13-5

Hợp chất **S4-13-5** được điều chế với hiệu suất 64% từ hợp chất triệt quang **S4-12** và *N*-đietyl enon **S1-9-3** sử dụng phương thức chung **A**. **S4-13-5:** (hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1, bọt màu vàng sáng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,73 (s, 0,5 H), 15,72 (s, 0,5 H), 7,90 (s, 0,5 H), 7,80 (s, 0,5 H), 7,51-7,45 (m, 4 H), 7,40-7,19 (m, 11 H), 5,37 (s, 2 H), 5,37-5,27 (m, 2 H), 4,19 (t, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 4,05 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,00 (t, J = 7,9 Hz, 0,5 H), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 0,5 H), 3,76 (d, J = 13,4 Hz, 0,5 H), 3,60 (d, J = 12,8 Hz, 0,5 H), 3,48 (t, J = 7,3 Hz, 0,5 H), 3,41 (d, J = 13,4 Hz, 0,5 H), 3,36 (t, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 3,28 (d, J = 15,9 Hz, 0,5 H), 3,16 (d, J = 12,8 Hz, 0,5 H), 2,93-2,73 (m, 6 H), 2,54-2,46 (m, 3 H), 2,37-2,31 (m, 1 H), 2,26-2,22 (m, 1 H), 1,99-1,64 (m, 3 H), 1,13-1,09 (m, 6 H), 0,87 (s, 4,5 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,30 (s, 1,5 H), 0,29 (s, 1,5 H), 0,18 (s, 1,5 H), 0,17 (s, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 962,57 (M+H).



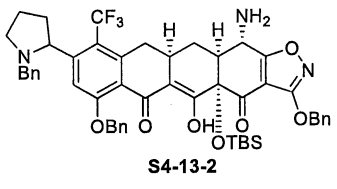
S4-13-6

Hợp chất **S4-13-6** được điều chế với hiệu suất 33% từ **S4-12** (chất đồng phân không đối quang đơn A) và azetiđinyl enon **S2-7-1** sử dụng phương thức chung **A**. **S4-13-6** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,94 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,41-7,37 (m, 4 H), 7,31-7,15 (m, 8 H), 7,12-7,10 (m, 3 H), 5,32-5,13 (m, 4 H), 3,72 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,56-3,51 (m, 2 H), 3,40 (q, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,27 (q, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,12 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,05-2,97 (m, 2 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,47 (t, J = 15,8 Hz, 1 H), 2,25-2,16 (m, 3 H), 2,10-1,98 (m, 3 H), 1,73-1,64 (m, 3 H), 1,46-1,39 (m, 1 H), 0,71 (s, 9 H), 0,07 (s, 3 H), 0,06 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 946,14 (M+H).



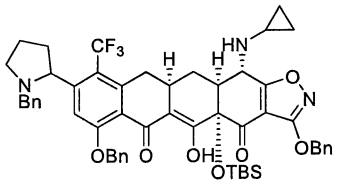
S4-13-7

Hợp chất **S4-13-7** được điều chế với hiệu suất 60% từ **S4-12** (chất đồng phân không đối quang đơn A) và pyroliđinyl enon **S2-7-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S4-13-7** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,82 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,52-7,47 (m, 4 H), 7,41-7,33 (m, 5 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 7,21-7,19 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,81 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,64 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,24 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,17-3,14 (m, 2 H), 3,06-3,01 (m, 2 H), 2,88-2,77 (m, 2 H), 2,71-2,66 (m, 2 H), 2,62-2,58 (m, 1 H), 2,49-2,41 (m, 1 H), 2,32-2,26 (m, 2 H), 2,12 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,87-1,84 (m, 4 H), 1,79-1,75 (m, 2 H), 1,56-1,48 (m, 1 H), 0,85 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,17 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 960,18 (M+H).



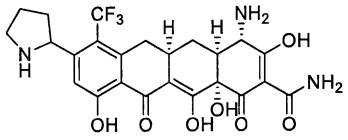
S4-13-2

Hợp chất **S13-2** được điều chế với hiệu suất 88% từ hợp chất **S4-13-1** bằng cách sử dụng phương thức chung **B**. **S4-13-2** (chất đồng phân không đối quang đơn A, chất rắn màu vàng sáng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,14 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,42-7,37 (m, 4 H), 7,30-7,21 (m, 6 H), 7,18-7,15 (m, 2 H), 7,12-7,08 (m, 3 H), 5,30, 5,26 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,21, 5,14 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,71 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,54 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,11 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,06-3,02 (m, 1 H), 2,91 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,63-2,50 (m, 2 H), 2,36 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,21-2,15 (m, 2 H), 2,04-1,98 (m, 1 H), 1,67-1,62 (m, 2 H), 1,46-1,38 (m, 2 H), 0,64 (s, 9 H), 0,11 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 906,50 (M+H).



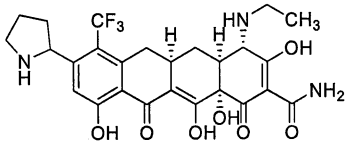
S4-13-3-1

Hợp chất **S4-13-3-1** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng phương thức chung **D-2**. **S4-13-3-1** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,24 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,53-7,47 (m, 4 H), 7,40-7,30 (m, 6 H), 7,28-7,18 (m, 5 H), 5,40, 5,37 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,32, 5,26 (ABq, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,87-3,83 (m, 2 H), 3,68 (d J = 13,4 Hz, 1 H), 3,34-3,24 (m, 2 H), 2,78 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,69-2,62 (m, 2 H), 2,48-2,42 (m, 2 H), 2,36-2,26 (m, 2 H), 2,10-2,04 (m, 1 H), 1,86-1,77 (m, 2 H), 1,62-1,55 (m, 1 H), 1,51-1,41 (m, 1 H), 0,76 (s, 9 H), 0,57-0,52 (m, 2 H), 0,47-0,42 (m, 2 H), 0,22 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 946,06 (M+H).



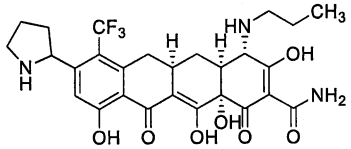
S4-14-1

Hợp chất **S4-14-1** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng phương thức chung **C**. **S4-14-1** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,22 (s, 1 H), 4,97 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 1 H), 3,52-3,45 (m, 1 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 2,98-2,89 (m, 1 H), 2,68-2,55 (m, 3 H), 2,34-2,12 (m, 4 H), 1,63-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 524,24 (M+H).



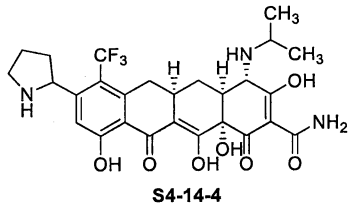
S4-14-2

Hợp chất **S4-14-2** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**. **S4-14-2** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,22 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 1 H), 3,51-3,41 (m, 2 H), 3,35-3,32 (m, 1 H), 3,27-3,23 (m, 1 H), 2,98-2,92 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 2,65-2,55 (m, 2 H), 2,34-2,11 (m, 4 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 552,26 (M+H).



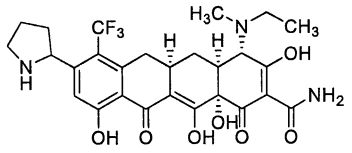
S4-14-3

Hợp chất **S4-14-3** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng propionalđehyt) và **C**. **S4-14-3** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,30-3,17 (m, 3 H), 2,98-2,86 (m, 2 H), 2,65-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,11 (m, 4 H), 1,82-1,72 (m, 2 H), 1,61-1,51 (m, 1 H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566,04 (M+H).



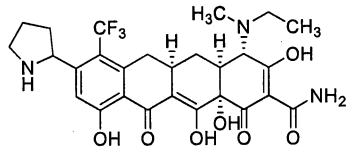
S4-14-4

Hợp chất **S4-14-4** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axeton) và **C**. **S4-14-4** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 3,86-3,79 (m, 1 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,44 (m, 1 H), 3,30-3,24 (m, 1 H), 3,00-2,91 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,65-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,11 (m, 4 H), 1,62-1,53 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566,26 (M+H).



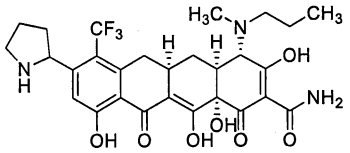
S4-14-5-A

Hợp chất **S4-14-5-A** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** bằng cách sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, với axetalđehyt tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S4-14-5-A** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,23 (s, 1 H), 4,97 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,16 (s, 0,5 H), 3,64-3,57 (m, 1 H), 3,51-3,46 (m, 2 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,02-2,93 (m, 5 H), 2,67-2,56 (m, 2 H), 2,34-2,12 (m, 4 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566,28 (M+H).



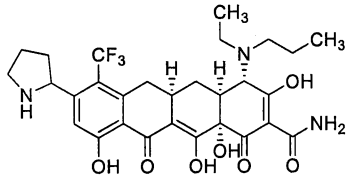
S4-14-5-B

Hợp chất **S4-14-5-B** được điều chế từ hợp chất **S4-13-4** sử dụng phương thức chung **C** và được tách từ hợp chất **S4-14-5-A** bằng phương pháp HPLC điều chế. **S4-14-5-B** (chất đồng phân không đối quang đơn B): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,34 (s, 1 H), 5,05 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,24 (s, 0,5 H), 4,19 (s, 0,5 H), 3,65-3,59 (m, 1 H), 3,52-3,46 (m, 2 H), 3,36-3,31 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,04-2,94 (m, 5 H), 2,61-2,46 (m, 2 H), 2,31-2,14 (m, 4 H), 1,74-1,62 (m, 1 H), 1,42-1,37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566,36 (M+H).



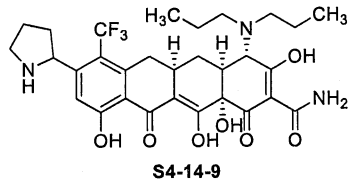
S4-14-7

Hợp chất **S4-14-7** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng propionalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S4-14-7** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,22 (s, 1 H), 4,97 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,15 (s, 0,5 H), 3,63-3,57 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,29-3,15 (m, 1 H), 3,03-2,94 (m, 5 H), 2,66-2,55 (m, 2 H), 2,36-2,12 (m, 4 H), 1,87-1,73 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H), 1,05-0,98 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 580,05 (M+H).



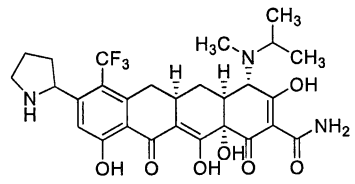
S4-14-8

Hợp chất **S4-14-8** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng propionalđehyt, tiếp theo bằng axetalđehyt) và **C**. **S4-14-8** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,21 (s, 1 H), 4,97 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,26 (s, 0,5 H), 4,23 (s, 0,5 H), 3,63-3,56 (m, 2 H), 3,51-3,45 (m, 2 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,05-2,93 (m, 2 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,34-2,11 (m, 4 H), 1,88-1,78 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H), 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,04-0,96 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 594,33 (M+H).



S4-14-9

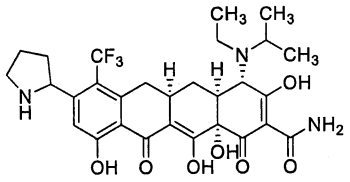
Hợp chất **S4-14-9** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng lượng propionalđehyt dư) và **C**. **S4-14-9** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,34-3,24 (m, 5 H), 3,05-2,96 (m, 1 H), 2,92 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 3 H), 1,86-1,76 (m, 4 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 608,35 (M+H).



S4-14-10

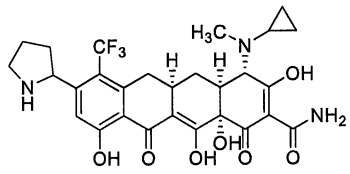
Hợp chất **S4-14-10** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axeton, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S4-14-10** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, ~2:3 các đồng phân cấu dạng) δ 7,22 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,32 (s, 0,4 H), 4,16-4,14 (m, 0,6 H), 4,04 (0,6 H), 3,83-3,80 (m, 0,4 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45

(m, 1 H), 3,29-3,23 (m, 1 H), 3,03-2,90 (m, 5 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,36-2,12 (m, 4 H), 1,68-1,53 (m, 1 H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 4 H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 580,31 (M+H).



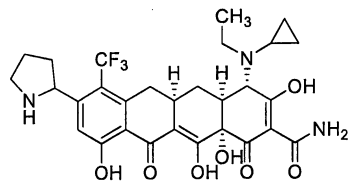
S4-14-11

Hợp chất **S4-14-11** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axeton, tiếp theo bằng axetalđehyt) và **C**. **S4-14-11** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, ~1:3 các đồng phân cấu dạng) δ 7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,32 (s, 0,25 H), 4,14 (m, 0,75 H), 4,04-3,97 (m, 1 H), 3,62-3,38 (m, 4 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 3,00-2,85 (m, 2 H), 2,66-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 2 H), 2,24-2,11 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,37 (m, 6,75 H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 2,25 H); MS (ESI) *m/z* 594,30 (M+H).



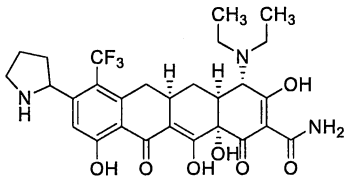
S4-14-12

Hợp chất **S4-14-12** được điều chế từ hợp chất **S4-13-3-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng formalđehyt) và **C**. **S4-14-12** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,12-3,05 (m, 5 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,33-2,25 (m, 2 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,72-1,62 (m, 1 H), 1,30 (br s, 1 H), 1,09-0,99 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 578,07 (M+H).



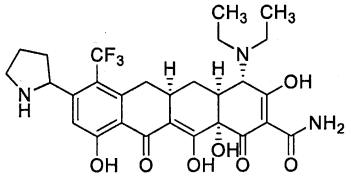
S4-14-13

Hợp chất **S4-14-13** được điều chế từ hợp chất **S4-13-3-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**. **S4-14-13** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 3,62-3,44 (m, 4 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,11-3,01 (m, 2 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,33-2,25 (m, 2 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,72-1,62 (m, 1 H), 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41-1,00 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 592,11 (M+H).



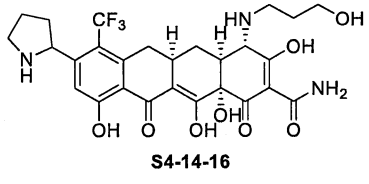
S4-14-14-A

Hợp chất **S4-14-14-A** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng lượng axetalđehyt dư) và **C**. **S4-14-14-A** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,21 (s, 1 H), 4,98 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,63-3,54 (m, 2 H), 3,51-3,43 (m, 3 H), 3,34-3,26 (m, 2 H), 3,04-2,92 (m, 2 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,36-2,10 (m, 4 H), 1,68-1,59 (m, 1 H), 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 580,08 (M+H).



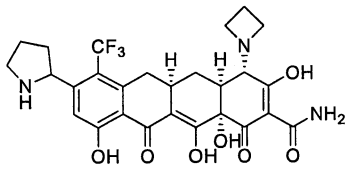
S4-14-14-B

Hợp chất **S4-14-14-B** được điều chế từ hợp chất **S4-13-5** sử dụng phương thức chung **C** và được tách từ hợp chất **S4-14-14** bằng phương pháp HPLC điều chế. **S4-14-14-B** (chất đồng phân không đối quang đơn B): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,30 (s, 1 H), 5,05 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,63-3,58 (m, 2 H), 3,52-3,46 (m, 3 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,02-2,94 (m, 2 H), 2,59 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,52-2,46 (m, 1 H), 2,31-2,18 (m, 4 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 1,42 (t, J = 6,4 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 580,37 (M+H).



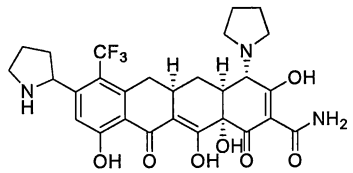
S4-14-16

Hợp chất **S4-14-16** được điều chế từ hợp chất **S4-13-2** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng 3-[(tert-butylđimetylsilyl)oxy]-1-propanal) và **C**. **S4-14-16** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,20 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,78-3,69 (m, 2 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,52-3,41 (m, 3 H), 3,27-3,23 (m, 1 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,85 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,66-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 1 H), 2,24-2,09 (m, 3 H), 1,98-1,92 (m, 2 H), 1,61-1,52 (m, 1 H), 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 582,05 (M+H).



S4-14-17

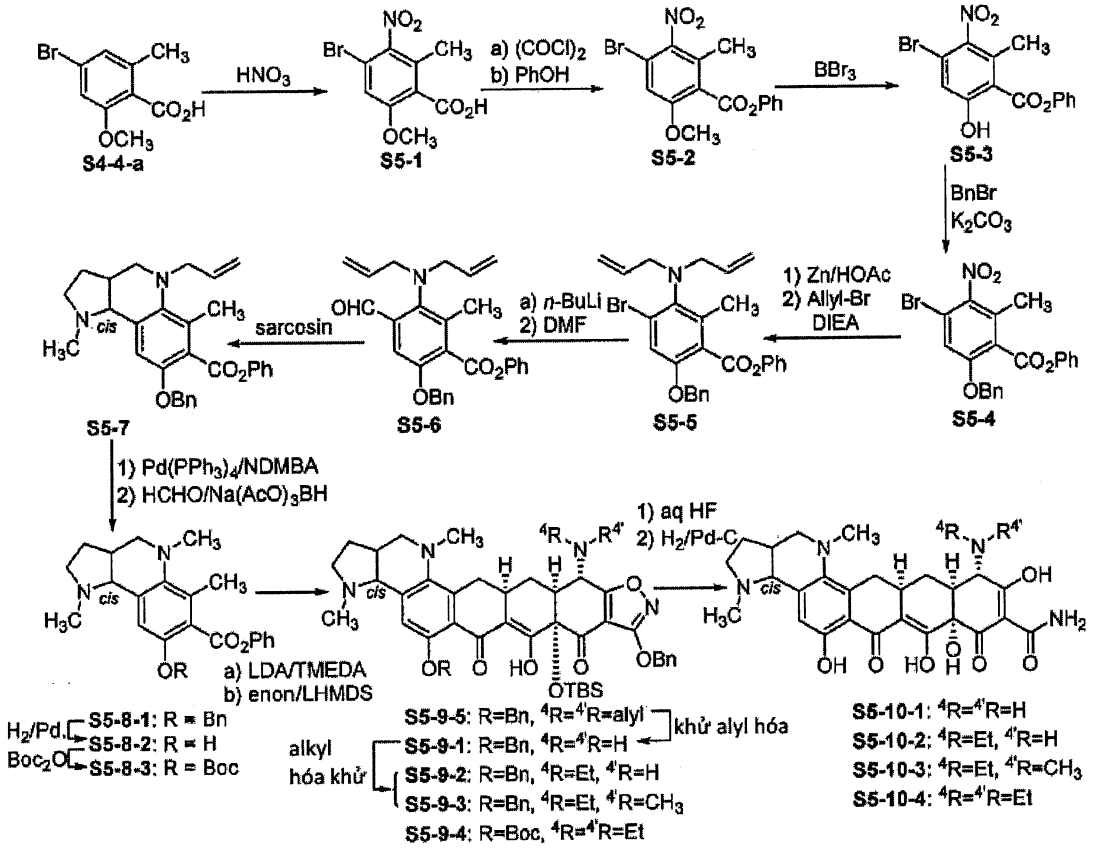
Hợp chất **S4-14-17** được điều chế từ hợp chất **S4-13-6** sử dụng phương thức chung **C**. **S4-14-17** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối axit trifloaxetic) δ 7,19 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,60-4,25 (m, 4 H), 4,05 (s, 1 H), 3,62-3,55 (m, 1 H), 3,51-3,44 (m, 1 H), 3,25-3,22 (m, 1 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,68-2,54 (m, 4 H), 2,34-2,11 (m, 5 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 564,08 (M+H).



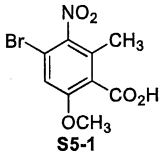
S4-14-18

Hợp chất **S4-14-18** được điều chế từ hợp chất **S4-13-7** sử dụng phương thức chung **C**. **S4-14-18** (chất đồng phân không đối quang đơn A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,22 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 5 H), 3,51-3,47 (m, 1 H), 3,26-3,22 (m, 1 H), 3,01-2,94 (m, 2 H), 2,65-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 1 H), 2,22-2,09 (m, 7 H), 1,63-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 578,11 (M+H).

Sơ đồ 5

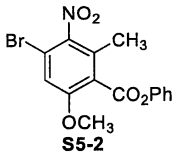


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 5.



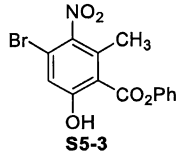
S5-1

Bổ sung từng giọt dung dịch của HNO_3 (68-70%, 0,56mL, 8,57mmol, 1,05 đương lượng) trong H_2SO_4 đặc (2mL) vào dung dịch của hợp chất **S4-4-a** (2,00g, 8,16mmol, 1,0 đương lượng) trong H_2SO_4 đặc (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và rót lên nước đá (~200mL). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (150mL). Tách riêng pha hữu cơ, rửa bằng nước muối (2 x 50mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô đặc để thu được hợp chất **S5-1** thô là chất rắn màu da cam: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,5 (br s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 288,01, 289,99 (M-H).



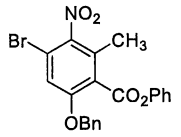
S5-2

Hòa tan hợp chất **S5-1** trong điclometan (16mL). Bổ sung oxalyl clorua (0,85mL, 9,79mmol, 1,2 đương lượng), tiếp theo bằng vài giọt DMF vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, cô và sấy khô thêm trong điều kiện chân không cao. Phần cặn được hòa tan lại trong điclometan (16mL). Bổ sung phenol (0,92g, 9,79mmol, 1,2 đương lượng), trietylamin (2,84mL, 20,40mmol, 2,5 đương lượng) và DMAP (100mg, 0,82mmol, 0,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn còn lại trong EtOAc (150mL), rửa bằng dung dịch nước HCl 1N (50mL), nước muối (50mL), dung dịch nước NaOH 1N (50mL) và sau đó bằng nước muối (50mL), làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn **S5-2** là chất rắn màu vàng sáng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,21-7,16 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 364,05, 366,06 (M-H).



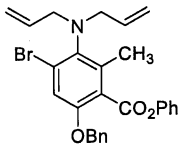
S5-3

Bổ sung từ từ dung dịch của BBr_3 trong điclometan (1,0M, 8,16mL, 8,16mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S5-2** trong điclometan (32mL) ở nhiệt độ –78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 15 phút và sau đó làm ấm tới nhiệt độ 0°C trong thời gian 50 phút và duy trì ở nhiệt độ đó trong thời gian 10 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Điclometan được làm bay hơi. Chiết phần cặn bằng EtOAc (100mL, sau đó 30mL). Kết hợp các phần chiết hữu cơ và làm khô bằng magie sulfat khan. Lọc dung dịch sấy khô và cô phần dịch lọc để thu được hợp chất **S5-3** thô (2,20 g): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,2 (br s, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,18-7,16 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 350,01, 352,03 (M-H).



S5-4

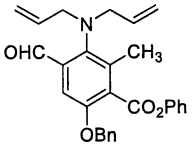
Bổ sung benzylbromua (0,78mL, 6,56mmol, 1,05 đương lượng) và bột K_2CO_3 (1,73g, 12,50mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S5-3** (2,20g, 6,25mmol, 1,0 đương lượng) trong axeton (12mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc chất rắn và rửa thêm bằng EtOAc (30mL). Cô phần dịch lọc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (2-20% EtOAc/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn **S5-4** là chất rắn màu trắng (1,68g, hiệu suất 47% trong 4 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,32 (m, 8 H), 7,15 (s, 1 H), 7,03-7,01 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 2,39 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 440,09, 442,06 (M-H).



S5-5

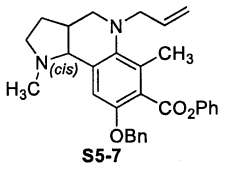
Bổ sung bụi kẽm (12,1g, 186mmol) theo từng phần vào dung dịch của hợp chất **S5-4** (8,24g, 18,6mmol) trong THF (70mL) và axit axetic (20mL). Sau thời gian 1 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit (dịch rửa EtOAc) và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng nguyên liệu bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3 x) và nước muối (1 x). Làm khô lớp EtOAc bằng Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 7,30g (hiệu suất 95%) anilin thô **S5-4-a** là dầu đặc.

Tiến hành gia nhiệt dung dịch DMF (15mL) của hợp chất anilin thô **S5-4-a** (4,52mmol), điisopropyletylamin (3,94mL, 22,6mmol, 5 đương lượng) và alylbromua (1,62mL, 18,1mmol, 4 đương lượng) trong ống gắn kínat ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 4 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (100mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (50 mL×2) và dung dịch nước NH_4Cl (50mL), làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất **S5-5**: MS (ESI) *m/z* 492,04, 494,04 (M+H). Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.



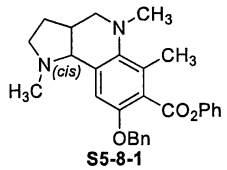
S5-6

Bổ sung từng giọt dung dịch của *n*-BuLi trong hexan (4,22mL, 2,5M, 1,2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S5-5** (4,33g, 8,8mmol, 1 đương lượng) trong THF (30mL) ở nhiệt độ –78°C trong môi trường N_2. Khuấy dung dịch màu đỏ tạo ra ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 5 phút và sau đó bổ sung DMF (2,04mL, 3 đương lượng) từng giọt vào đó. Làm ấm dần dần phản ứng tới nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào đó. Chiết hỗn hợp tạo ra ba lần bằng EtOAc. Rửa các phần chiết EtOAc kết hợp bằng nước muối, sấy khô (natri sulfat) và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh (5% đến 15%, EtOAc/hexan) thu được hợp chất **S5-6** (1,92g, hiệu suất 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (s, 1 H), 7,44-7,30 (m, 8 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 5,86-5,75 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 5,15-5,06 (m, 4 H), 3,73 (d, J = 6,4 Hz, 4 H), 2,41 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 440,14 (M-H).



S5-7

Hòa tan hợp chất **S5-6** (577mg, 1,31mmol, 1 đương lượng) trong 6mL DMF khô. Bổ sung sarcosin (202mg, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp. Gia nhiệt huyền phù tạo ra đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ cho tới khi nó trở thành dung dịch màu vàng sẫm đồng nhất. Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô (natri sulfat) và cô để thu được hợp chất **S5-7** (727mg, thô): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,19 (m, 10 H), 6,66 (s, 1 H), 6,02-5,86 (m, 1 H), 5,36-4,99 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 3,19-2,78 (m, 3 H), 2,42-2,31 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2 24 (s, 3 H), 2,09-1,95 (m, 1 H), 1,70-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 469,15 (M+H).

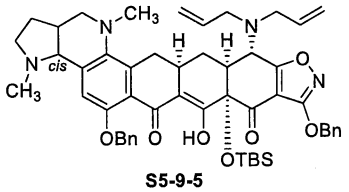


S5-8-1

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin) paladi (75mg, 0,05 đương lượng) và axit 1,3-đimetylbarbituric (609mg, 3 đương lượng) trong môi trường nitơ vào dung dịch của hợp chất **S5-7** (727mg, thoo, 1,3mmol, 1 đương lượng) trong 6mL DCM khô. Làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, pha loãng bằng 25mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (25mL x

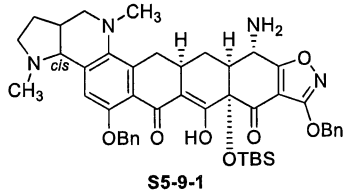
3). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được hợp chất trung gian anilin **S5-7-a** (thô): MS (ESI) *m/z* 429,10 (M+H).

Lần lượt bổ sung formalđehyt (290µL, dung dịch nước 37%, 3 đương lượng), natri triaxetoxybohyđrua (551mg, 2 đương lượng) và axit axetic (223µL, 3 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian **S5-7-a** trong điclometan (5mL) ở nhiệt độ 25°C. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL) và chiết bằng điclometan (3 x 10mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh (15% đến 50%, EtOAc/hexan) thu được hợp chất **S5-8-1** (441mg, hiệu suất 41% trong 3 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,42 (m, 2 H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 7,28-7,20 (m, 1 H), 7,19-7,13 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,12-3,00 (m, 2 H), 2,92-2,81 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,54-2,46 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,33-2,22 (m, 1 H), 2,12-2,00 (m, 1 H), 1,45-1,32 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 443,16 (M+H).



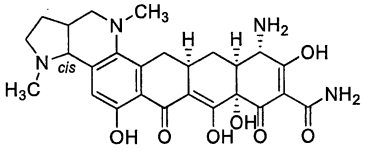
S5-9-5

Hợp chất **S5-9-5** được điều chế với hiệu suất 50% từ **S5-8-1** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S5-9-5** (hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~ 1:1, bọt màu vàng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,90 (br s, 1 H), 7,42-7,18 (m, 10 H), 6,59 (s, 0,5 H), 6,53 (s, 0,5 H), 5,75-5,67 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 5,13-4,96 (m, 6 H), 4,06 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,31-3,08 (m, 6 H), 3,02-2,92 (m, 2 H), 2,80-2,69 (m, 4 H), 2,48-2,28 (m, 6 H), 2,22-2,14 (m, 1 H), 2,09-2,03 (m, 4 H), 1,53-1,48 (m, 1 H), 0,722 (s, 4,5 H), 0,718 (s, 4,5 H), 0,163 (s, 1,5 H), 0,156 (s, 1,5 H), 0,026 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 883,56 (M+H).



S5-9-1

Hợp chất **S5-9-1** được điều chế với hiệu suất 95% từ hợp chất **S5-9-5** sử dụng phương thức chung **B**. **S5-9-1** (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang): MS (ESI) *m/z* 803,48 (M+H).

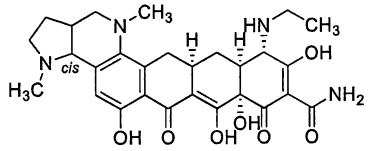


S5-10-1

Hợp chất **S5-10-1** được điều chế từ hợp chất **S5-9-1** sử dụng phương thức chung **C** và hai chất đồng phân không đối quang được tách riêng bằng phương pháp HPLC điều chế.

S5-10-1-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,17 (s, 1 H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,88-3,81 (m, 1 H), 3,64-3,38 (m, 4 H), 3,19-3,05 (m, 8 H), 2,70-2,47 (m, 3 H), 2,34-2,24 (m, 1 H), 2,03-1,96 (m, 1 H), 1,66-1,57 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 511,30 (M+H).

S5-10-1-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,12 (s, 1 H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,43-3,34 (m, 4 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,69-2,60 (m, 2 H), 2,42 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,28-2,24 (m, 1 H), 1,91-1,84 (m, 1 H), 1,69-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 511,30 (M+H).

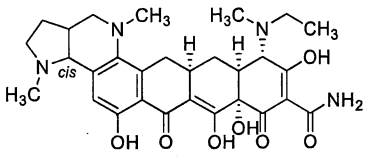


S5-10-2

Hợp chất **S5-10-2** được điều chế từ hợp chất **S5-9-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C** và hai chất đồng phân không đối quang được tách riêng bằng phương pháp HPLC điều chế.

S5-10-2-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,16 (s, 1 H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,54-3,52 (m, 1 H), 3,48-3,33 (m, 5 H), 3,17-3,07 (m, 8 H), 2,86 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,68-2,62 (m, 1 H), 2,47 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,33-2,30 (m, 1 H), 2,00-1,93 (m, 1 H), 1,64-1,55 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 539,33 (M+H).

S5-10-2-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,16 (s, 1 H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,87-3,80 (m, 1 H), 3,49-3,32 (m, 7 H), 3,15 (s, 3 H), 3,03-2,94 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,71-2,62 (m, 1 H), 2,45 (t, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,28-2,24 (m, 1 H), 1,94-1,88 (m, 1 H), 1,67-1,58 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 539,33 (M+H).

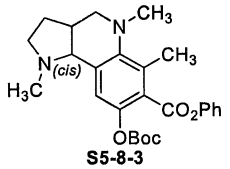


S5-10-3

Hợp chất **S5-10-3** được điều chế từ hợp chất **S5-9-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C** và hai chất đồng phân không đối quang được tách riêng bằng phương pháp HPLC điều chế.

S5-10-3-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,15 (s, 1 H), 4,67 (br s, 1 H), 4,26 (s, 0,5 H), 4,17 (s, 0,5 H), 3,86-3,79 (m, 1 H), 3,54-3,37 (m, 7 H), 3,18-2,94 (m, 11 H), 2,67-2,62 (m, 1 H), 2,46 (t, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,34 (br t, J = 11,0 Hz, 1 H), 1,99-1,92 (m, 1 H), 1,72-1,61 (m, 1 H), 1,45-1,37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 553,34 (M+H).

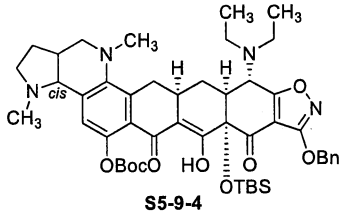
S5-10-3-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,12 (s, 1 H), 4,56 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,16 (s, 0,5 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,53-3,26 (m, 7 H), 3,14 (s, 3 H), 3,02-2,94 (m, 5 H), 2,82 (s, 3 H), 2,68-2,59 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,29-2,22 (m, 1 H), 1,91-1,84 (m, 1 H), 1,75-1,63 (m, 1 H), 1,44-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 553,34 (M+H).



S5-8-3

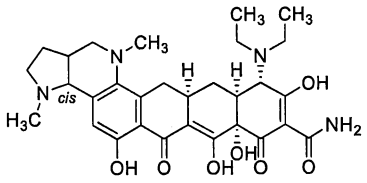
Bổ sung paladi trên cacbon (Degussa, 10% khối lượng, 161mg) vào dung dịch của **S5-8-1** (1,63g, 3,67mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (18mL). Môi trường hyđro được đưa vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 30 phút, bóng hyđro đã xẹp khí, do đó phần chất xúc tác paladi khác (50mg) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách lại đưa vào môi trường hyđro. Sau thời gian 1 giờ nữa, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Xelit nhỏ và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian **S5-8-2**. Bổ sung đi-*tert*-butyl đicacbonat (890mg, 4,08mmol, 1,1 đương lượng) và đimetylaminopyriđin (54mg, 0,44mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch của dầu thô **S5-8-2** ở trên trong điclometan (20mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau thời gian 50 phút, cô hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Biotage, cột silicagel 50g, 20% đến 90% axetonitril theo građien điclometan) thu được phần không tinh khiết chứa sản phẩm mong muốn. Tinh chế lần

hai bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Biotage, cột silicagel 50g, 2% đến 70% axetonitril theo gradien diclometan) để thu được hợp chất mong muốn **S5-8-3** (1,57g, hiệu suất 94%) là dầu không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,39 (m, 2 H), 7,30-7,22 (m, 3 H), 6,97 (s, 1 H), 3,14-3,07 (m, 2 H), 2,94-2,87 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,30 (q, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,43-1,34 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 453,99 (M-H).



S5-9-4

Hợp chất **S5-9-4** được điều chế với hiệu suất 75% từ **S5-8-3** và *N*-đietyl enon **S1-9-3** sử dụng phương thức chung **A**. **S5-9-4** (bọt màu vàng, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~ 1:1): MS (ESI) *m/z* 869,92 (M+H).



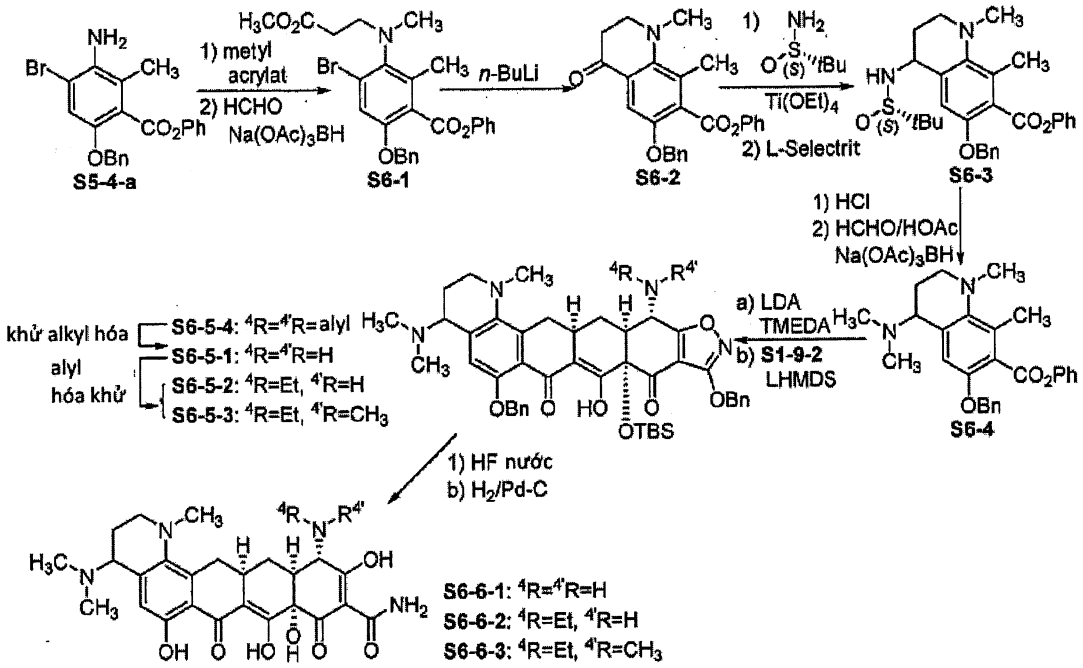
S5-10-4

Hợp chất **S5-10-4** được điều chế từ hợp chất **S5-9-4** sử dụng phương thức chung **C** và hai chất đồng phân không đối quang được tách riêng bằng phương pháp HPLC điều chế.

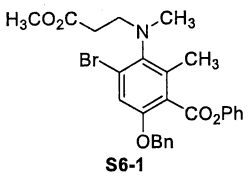
S5-10-4-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,26 (s, 1 H), 4,83 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 3,92-3,85 (m, 1 H), 3,82-3,71 (m, 2 H), 3,62-3,56 (m, 3 H), 3,53-3,42 (m, 3 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,11 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 2,96 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 2,74-2,55 (m, 2 H), 2,42-2,39 (m, 1 H), 2,05-1,98 (m, 1 H), 1,71-1,62 (m, 1 H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 567,53 (M+H).

S5-10-4-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,28 (s, 1 H), 4,78 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 3,93-3,80 (m, 2 H), 3,72-3,68 (m, 1 H), 3,62-3,46 (m, 6 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,21-3,14 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 2,96 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,78-2,66 (m, 1 H), 2,58 (t, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,32-2,29 (m, 1 H), 2,02-1,95 (m, 1 H), 1,75-1,65 (m, 1 H), 1,414 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,409 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 567,53 (M+H).

Sơ đồ 6



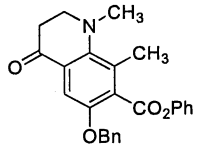
Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 6.



S6-1

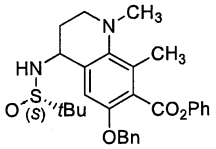
Hòa tan hợp chất **S5-4-a** (thô) trong metyl acrylat (10mL) và axit axetic (20mL) và gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C trong một bình gắn kín. Sau khi khuấy qua đêm, bổ sung thêm metyl acrylat (5mL) và tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô. Hòa tan nguyên liệu trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3 x) và nước muối (1 x). Làm khô lớp EtOAc bằng Na_2SO_4, lọc và cô để thu được hợp chất trung gian anilin tương ứng. Hòa tan hợp chất trung gian này trong CH_2Cl_2 (100mL) và bổ sung axit axetic (5mL) và formaldehyt (dung dịch nước 37%, 5mL) vào hỗn hợp. Sau đó, bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (5,6g, 26,4mmol) vào hỗn hợp. Sau thời gian 1 giờ, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa) và tách riêng các lớp. Rửa lớp hữu cơ được bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 2 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột

Biotage 100g, 0 đến 12% EtOAc theo građien hexan) để thu được 3,94g (hiệu suất 44%, 3 bước) sản phẩm **S6-1**: R_f = 0,20 trong 10% EtOAc/hexan: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,32 (m, 7 H), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,11-7,04 (m, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,48-3,41 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,50 (dt, *J* = 6,9 Hz, 2,3 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 512,33, 514,33 (M+H).



S6-2

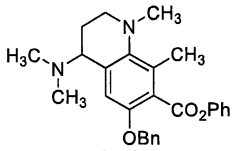
Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (dung dịch 2,5M, 5,2mL, 13,0mmol) ở nhiệt độ –78°C vào dung dịch của **S6-1** (3,94g, 7,69mmol) trong THF (30mL). Sau thời gian 5 phút, làm dừng phản ứng bằng NH_4Cl (dung dịch nước bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 100g, 5 đến 30% EtOAc theo građien hexan) để thu được 0,854g (hiệu suất 28%) sản phẩm **S6-2** là dầu màng vàng nhạt: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1 H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,38-7,30 (m, 5 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,10-7,06 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 2,77 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 402,00 (M+H).



S6-3

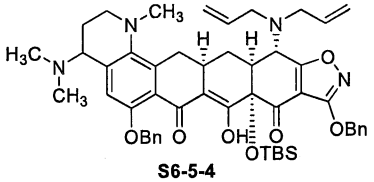
Bổ sung $Ti(OEt)_4$ (3,82mL, 18,40mmol) vào dung dịch của hợp chất **S6-2** (2,46g, 6,12mmol) và (*S*)-(-)-*t*-butylsulfinamit (2,23g, 18,40mmol) trong toluen (20mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 75°C. Sau khi khuấy qua đêm, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và làm dừng phản ứng bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa). Lọc hỗn hợp qua Xelit (dịch rửa EtOAc) và rửa phần dịch lọc bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3x) và nước muối. Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 100g, 15 đến 60% EtOAc theo građien hexan) để thu được 1,943g (hiệu suất 63%) hợp chất trung gian sulfinimin là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1 H), 7,43-7,22 (m, 8 H), 7,14-7,08 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,47-3,37 (m, 1 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,08-2,99 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,27 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 505,16 (M+H).

Bổ sung từng giọt L-Selectrit (dung dịch 1,0M trong THF, 19,30mL, 19,30mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C của sulfinimin nêu trên (1,94g, 3,85mmol) trong THF (20mL). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 4 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3x) và nước muối. Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 50g, 40 đến 100% EtOAc theo gradien hexan) để thu được 1,65g (hiệu suất 85%) sulfonamit mong muốn **S6-3** (chất đồng phân không đối quang đơn A) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,26 (m, 7 H), 7,24-7,19 (m, 1 H), 7,12-7,07 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 5,07 (AB_q, J = 15,6 Hz, 11,9 Hz, 2 H), 4,42-4,34 (m, 1 H), 3,38 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 3,18-3,12 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,36-2,25 (m, 1 H), 2,13-2,03 (m, 1 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 507,19 (M+H).



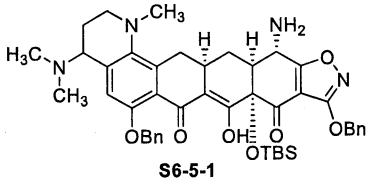
S6-4

Khuấy sulfonamit **S6-3** nêu trên (1,65g, 3,27mmol) trong HCl (dung dịch 4M trong 1,4-đioxan, 4mL) và MeOH (16mL). Sau thời gian 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng và hòa tan lại trong CH_2Cl_2 (25mL). Bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (2,08g, 9,80mmol) và formalđehyt (dung dịch nước 37%, 5mL) vào hỗn hợp. Sau thời gian 15 phút, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3x) và nước muối. Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 50g, 50 đến 100% EtOAc theo gradien hexan) để thu được 1,33g (hiệu suất 94%) chất đồng phân đối ảnh đơn **S6-4** (chất đồng phân đối ảnh đơn A) là chất rắn: R_f = 0,26 trong 5% MeOH/CH_2Cl_2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,37-7,18 (m, 7 H), 7,12-7,06 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,79 (dd, J = 9,2 Hz, 6,9 Hz, 1 H), 3,16-3,10 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,24 (s, 6 H), 2,12-2,02 (m, 1 H), 1,56-1,68 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 431,34 (M+H).



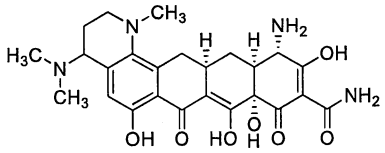
S6-5-4

Hợp chất **S6-5-4** được điều chế với hiệu suất 57% từ **S6-4** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S6-5-4** (chất đồng phân không đối quang đơn, chất rắn dạng xốp màu vàng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,90 (br s, 1 H), 7,41-7,36 (m, 4 H), 7,29-7,14 (m, 7 H), 5,77-5,67 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 5,13-4,96 (m, 6 H), 4,07 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,57 (br s, 1 H), 3,26-3,01 (m, 6 H), 2,94-2,88 (m, 1 H), 2,82-2,76 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,47-2,28 (m, 3 H), 2,17-2,03 (m, 7 H), 1,88-1,76 (m, 2 H), 0,72 (s, 9 H), 0,16 (s, 3 H), 0,04 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 871,56 (M+H).



S6-5-1

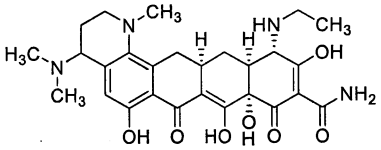
Hợp chất **S6-5-1** được điều chế với hiệu suất 79% từ hợp chất **S6-5-4** sử dụng phương thức chung **B**. **S6-5-1** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,57 (br s, 1 H), 7,66-7,61 (m, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,47-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,26 (m, 6 H), 5,38, 5,34 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,22, 5,12 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,67 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,14-2,93 (m, 2 H), 2,72-2,66 (m, 1 H), 2,60-2,57 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,38-2,21 (m, 7 H), 2,14-2,04 (m, 2 H), 1,96-1,84 (m, 2 H), 1,57-1,48 (m, 1 H), 0,73 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,10 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 791,48 (M+H).



S6-6-1

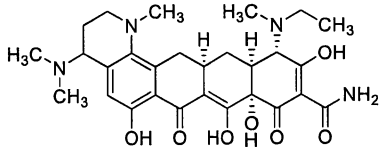
Hợp chất **S6-6-1** được điều chế từ hợp chất **S6-5-1** sử dụng phương thức chung **C**.

S6-6-1 (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,34 (s, 1 H), 5,01 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,74-3,67 (m, 1 H), 3,64-3,58 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,15-3,06 (m, 7 H), 2,76 (br s, 3 H), 2,69-2,64 (m, 3 H), 2,53 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,35-2,30 (m, 1 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 499,32 (M+H).



S6-6-2

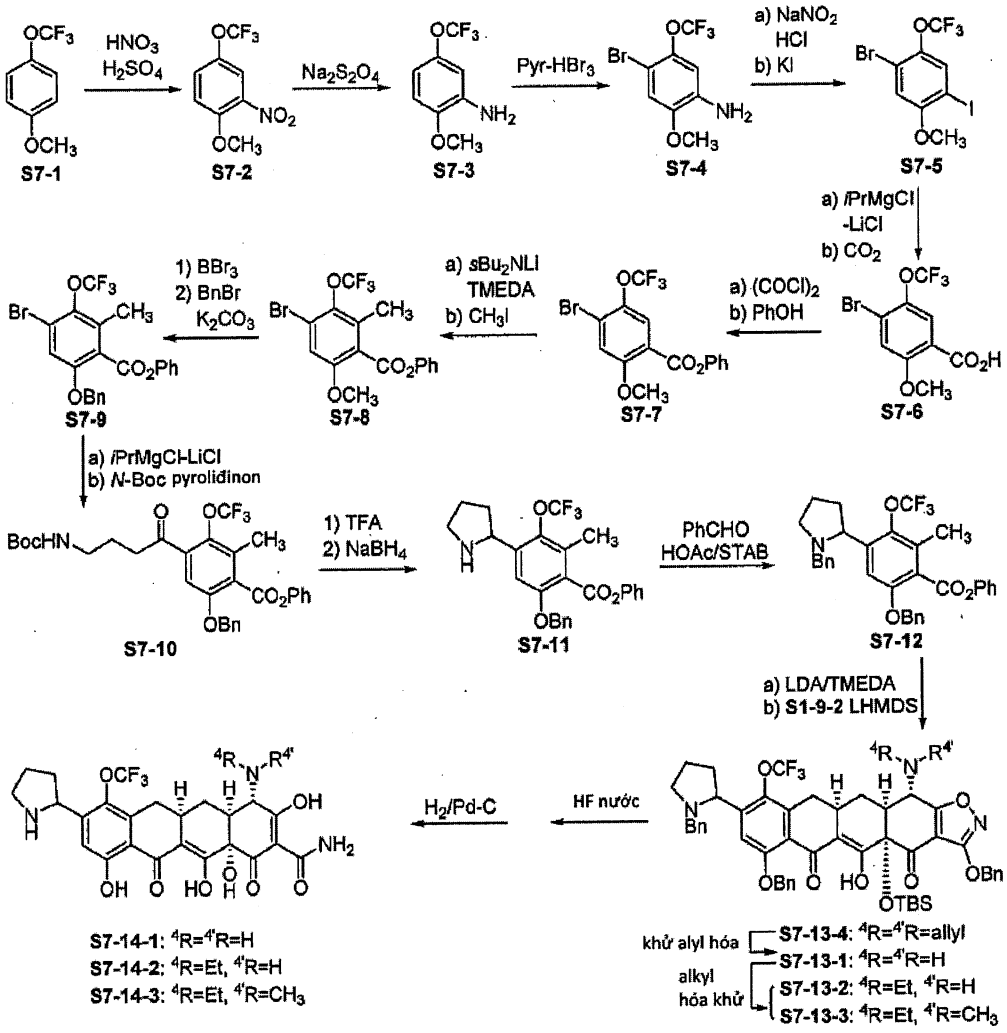
Hợp chất **S6-6-2** được điều chế từ hợp chất **S6-5-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**. **S6-6-2** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,33 (s, 1 H), 4,99 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,46-3,40 (m, 1 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,30-3,25 (m, 1 H), 3,12-3,09 (m, 7 H), 2,86 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,76 (br s, 3 H), 2,66-2,61 (m, 2 H), 2,50 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,33-2,30 (m, 1 H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 527,28 (M+H).



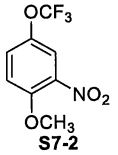
S6-6-3

Hợp chất **S6-6-3** được điều chế từ hợp chất **S6-5-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S6-6-3** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,30 (s, 1 H), 4,98 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,26 (s, 0,5 H), 4,17 (s, 0,5 H), 3,65-3,50 (m, 3 H), 3,37-3,30 (m, 2 H), 3,09-2,94 (m, 11 H), 2,75 (br s, 3 H), 2,63-2,58 (m, 2 H), 2,49 (t, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,35-2,29 (m, 1 H), 1,74-1,63 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 541,35 (M+H).

Sơ đồ 7



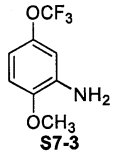
Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 7.



S7-2

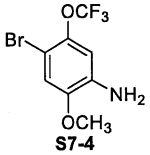
Bổ sung từng giọt dung dịch làm lạnh trước xuống nhiệt độ (0°C) của axit nitric (14,29mL, 69%, 0,22mol, 2,2 đương lượng) trong axit sulfuric (17,86mL) vào *p*-triflometoxyanisol (**S7-1**, 19,20g, 0,10mol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (200mL) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Loại bỏ lớp nước. Rửa lớp hữu cơ được bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100mL x

2) và nước muối (100mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô tới trạng thái khô để thu được hợp chất mong muốn **S7-2** là chất lỏng màu xanh xám (24,20g, định lượng): R_f = 0,45 (20% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,0, 9,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H).



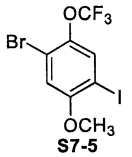
S7-3

Bổ sung dung dịch của $Na_2S_2O_4$ (102,4g, 85%, 0,50mol, 5 đương lượng) trong nước (400mL) vào dung dịch của hợp chất **S7-2** (0,10mol, 1 đương lượng) trong THF (600mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Lớp hữu cơ được tập hợp. Lớp nước sau đó được chiết bằng EtOAc (100mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat và cô. Bổ sung EtOAc (200mL) vào phần còn lại. Chất không hòa tan được lọc. Phần dịch lọc được tập hợp. Bổ sung dung dịch nước HCl (150mL, 2N) và metanol (150mL) vào chất rắn. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, trung hòa bằng dung dịch nước NaOH (6N) và chiết bằng EtOAc (100mL x 3). Các phần chiết được kết hợp với phần dịch lọc EtOAc trước đó, làm khô bằng natri sulfat và cô tới trạng thái khô để tạo ra sản phẩm mong muốn **S7-3** là chất lỏng màu vàng sẫm (16,69g, hiệu suất 81%): R_f = 0,50 (20% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,70 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 208,0 (M+H).



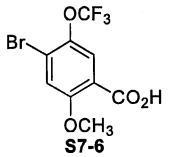
S7-4

Bổ sung priđin-HBr_3 (31,09g, 0,097mol, 1,2 đương lượng) theo các phần nhỏ vào hợp chất **S7-3** (16,69g, 0,081mol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (250mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ (1M, 100mL x 3) và nước muối (100mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký cột nhanh trên slicagel với 0% đến 20% EtOAc/hexan thu được sản phẩm mong muốn **S7-4** là chất lỏng màu xanh xám (21,30g, hiệu suất 92%): R_f = 0,30 (20% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90 (s, 1 H), 6,66 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,01 (br s, 2 H), 3,83 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 286,0 (M+H).



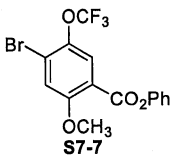
S7-5

Bổ sung từ từ dung dịch của $NaNO_2$ (5,26g, 76,23mmol, 1,1 đương lượng) trong nước (28mL) vào hợp chất **S7-4** (19,84g, 69,58mmol, 1 đương lượng) trong đioxan (70mL) và dung dịch nước HCl (70mL, 8,5N) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và bổ sung từ từ vào khuấy dung dịch của KI (115,50g, 0,70mol, 10 đương lượng) trong nước (140mL) ở nhiệt độ 0°C (thoát khí!). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 72 giờ và chiết bằng EtOAc (200mL x 1, 50mL x 2). Các phần chiết được kết hợp và cô. Phần cặn được hòa tan lại trong EtOAc (100mL). Rửa dung dịch bằng dung dịch nước Na_2SO_3 (2M, 100mL x 2), dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100mL x 1) và nước muối (100mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô. Phương pháp sắc ký cột nhanh trên slicagel với 0% đến 5% EtOAc/hexan thu được hợp chất mong muốn **S7-5** là chất lỏng không màu (19,80g, hiệu suất 72%): R_f = 0,66 (10% EtOAc/hexan): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H).



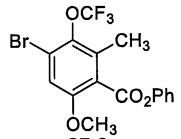
S7-6

Làm lạnh dung dịch của hợp chất **S7-5** (18,80g, 47,36mmol, 1 đương lượng) trong THF (100mL) xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung từng giọt *i*PrMgCl-LiCl (43,72mL, 1,3M trong THF, 56,84mmol, 1,2 đương lượng) trong thời gian 30 phút vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78 °C trong thời gian 30 phút. Thổi khí cacbon đioxit khô qua hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78 °C trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, bổ sung dung dịch nước HCl (1N, 100mL) vào đó và cô. Chiết hỗn hợp nước bằng EtOAc (50mL x 4). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng natri sulfat và cô tới trạng thái khô để tạo ra sản phẩm mong muốn **S7-6** là chất rắn màu xám nhạt (15,37g, định lượng): MS (ESI) *m/z* 312,9 (M-H).



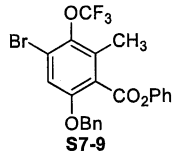
S7-7

Bổ sung từng giọt DMF (0,10mL, 1,30mmol, 0,027 đương lượng) và oxalyl clorua (19,64mL, 122,00mmol, 2,5 đương lượng) (thoát khí) vào hợp chất **S7-6** (thô, 47,36mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và cô tới trạng thái khô. Phần cặn được tái hòa tan trong metylen clorua (100mL). Phenol (5,51g, 58,55mmol, 1,2 đương lượng), DIEA (12,67mL, 72,74mmol, 1,5 đương lượng) và DMAP (0,60g, 4,91mmol, 0,10 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được cô. Phần cặn được tái hòa tan trong EtOAc. Rửa dung dịch bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL x 2) và nước muối (50mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô tới trạng thái khô. Phương pháp sắc ký cột nhanh trên slicagel với 0% đến 20% EtOAc/hexan thu được sản phẩm mong muốn **S7-7** là dầu không màu (17,00g, hiệu suất 90%): R_f = 0,33 (10% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,45-7,37 (m, 2 H), 7,29-7,16 (m, 4 H), 3,86 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 391,0 (M+H).



S7-8

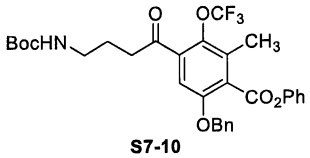
Hòa tan *s*-Bu_2NH (14,64mL, 84,85mmol, 2 đương lượng) và Et_3N-HCl (146mg, 1,06mmol, 0,025 đương lượng) trong THF khan (150mL) và làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (34,00mL, 2,5M trong hexan, 85,00mmol, 2 đương lượng) vào đó. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và lại làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Bổ sung TMEDA (12,75mL, 85,00mmol, 2 đương lượng) vào đó, tiếp theo bằng việc bổ sung từng giọt hợp chất **S7-7** (16,61g, 42,47mmol, 1 đương lượng) trong THF (100mL) trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung metyl iođua (18,50mL, 0,30mol, 7 đương lượng) nhanh trong thời gian 1 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (200mL) vào đó và cô. Chiết dung dịch nước bằng EtOAc (100mL x 3). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng natri sulfat và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký cột nhanh trên slicagel với 0% đến 10% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S7-8** là dầu nhạt màu (11,76g, hiệu suất 69%): R_f = 0,60 (20% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,41 (m, 2 H), 7,32-7,25 (m, 1 H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 402,9 (M-H).



S7-9

Bổ sung từng giọt BBr_3 (33,30mL, 1,0M trong metylen clorua, 33,30mmol, 1,1 đương lượng) vào hợp chất **S7-8** (12,26g, 30,26mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (60mL) ở nhiệt độ –78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (200mL) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút và chiết bằng metylen clorua (50mL x 4). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất trung gian phenol thô **S7-8-a** là dầu nhạt màu (12,00g, định lượng): R_f = 0,70 (20% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,97 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,38-7,30 (m, 1 H), 7,25-7,15 (m, 3 H), 2,68 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 388,9 (M-H).

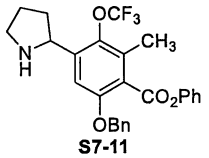
Hòa tan phenol thô **S7-8-a** nêu trên (30,26mmol, 1 đương lượng) trong DMF (30mL). Bổ sung kali cacbonat (8,35g, 60,50mmol, 2 đương lượng) và benzylbromua (4,31mL, 36,28mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, pha loãng bằng EtOAc (300mL), rửa bằng nước (600mL x 1, 100mL x 1) và nước muối (100mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô. Phương pháp sắc ký cột nhanh trên slicagel với 0% đến 10% EtOAc/hexan thu được sản phẩm mong muốn **S7-9** là chất rắn màu trắng (13,20g, hiệu suất 91% trong 2 bước): R_f = 0,70 (20% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,20 (m, 8 H), 7,16 (s, 1 H), 7,03 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 479,0 (M-H).



S7-10

Bổ sung từng giọt *i*PrMgCl-LiCl (11,54mL, 1,3M trong THF, 15,00mmol, 1,5 đương lượng) vào hợp chất **S7-9** (4,81g, 10,00mmol, 1 đương lượng) trong THF ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Bổ sung *N*-Boc pyroliđinon (3,41mL, 20,00mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp. Làm ấm phản ứng tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ cùng với khuấy. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (200mL) vào hỗn hợp. Chiết

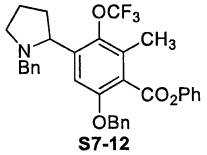
hỗn hợp bằng EtOAc (100mL x 1, 50mL x 2). Làm khô các phần chiết EtOAc kết hợp bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel với 0-15% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S7-10** là chất rắn màu trắng (3,20g, hiệu suất 56%): R_f 0,40 (20% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47,45-7,30 (m, 6 H), 7,28-7,20 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 3 H), 6,87 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,00 (br t, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 2,63 (dt, *J* = 2,5, 9,2 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,30-1,10 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 588,2, (M-H).



S7-11

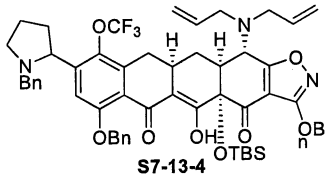
Bổ sung TFA-metylen clorua (10mL, tỷ lệ 1:1, thể tích/thể tích) vào hợp chất **S7-10** (3,25g, 5,53mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và cô tới trạng thái khô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100mL) vào phần cặn. Chiết hỗn hợp bằng metylen clorua (50mL x 4). Làm khô các phần chiết metylen clorua kết hợp bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian imin vòng là dầu nhạt màu (2,73g): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,20 (m, 9 H), 7,06 (d, *J* = 10,3 Hz, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 4,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,11-2,00 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 470,0 (M+H).

Hợp chất trung gian nêu trên được tái hòa tan trong metanol (40mL) và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung natri bohyđrua (1,05g, 27,76mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung thêm natri bohyđrua (1,00g x 2) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dung dịch nước HCl (2 N) được bổ sung cho tới khi độ pH = 2-3. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100mL) vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp bằng metylen clorua (50mL x 4). Làm khô các phần chiết metylen clorua kết hợp bằng natri sulfat và cô để tạo ra **S7-11** là dầu nhạt màu (2,71g, thô): MS (ESI) *m/z* 472,1 (M+H).



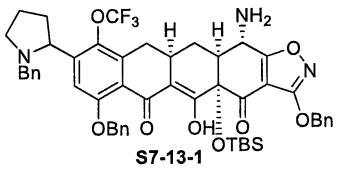
S7-12

Bổ sung PhCHO (106µL, 1,044mmol, 1,2 đương lượng), HOAc (100µL, 1,74mmol, 2,0 đương lượng) và STAB (369mg, 1,74mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S7-11** (sản phẩm thô của các bước trước đó, 0,87mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và 25 phút. Sau đó, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (20mL, sau đó 10mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 2%→10% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S7-12** (272mg, hiệu suất 56% trong 3 bước) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,46 (m, 3 H), 7,41-7,35 (m, 5 H), 7,32-7,24 (m, 6 H), 7,11-7,10 (m, 2 H), 5,22, 5,18 (ABq, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,84 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,17-3,10 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,31-2,24 (m, 2 H), 1,91-1,80 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 562,23 (M+H).



S7-13-4

Hợp chất **S7-13-4** được điều chế với hiệu suất 88% từ **S7-12** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S7-13-4** (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, bọt màu vàng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 16,02 (s, 0,5 H), 16,00 (s, 0,5 H), 7,56-7,14 (m, 11 H), 5,86-5,76 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,28-5,20 (m, 4 H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,88-3,76 (m, 2 H), 3,59 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,36-3,08 (m, 7 H), 2,99-2,88 (m, 1 H), 2,75-2,64 (m, 1 H), 2,55-2,45 (m, 2 H), 2,35-2,24 (m, 2 H), 2,15 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,92-1,79 (m, 2 H), 1,64-1,58 (m, 1 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,85 (s, 4,5), 0,28 (s, 3 H), 0,16 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 1002,49 (M+H).

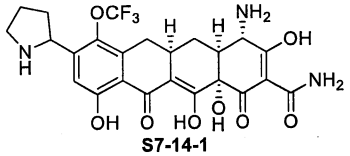


S7-13-1

Hợp chất **S7-13-1** được điều chế từ hợp chất **S7-13-4** sử dụng phương thức chung **B** và hai chất đồng phân không đối quang được tách riêng bằng phương pháp HPLC điều chế trên cột C-18.

S7-13-1-A (47%, chất đồng phân không đối quang rửa giải trước A): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,28 (br s, 1 H), 7,62-7,60 (m, 1 H), 7,38-7,16 (m, 9 H), 5,52 (br s, 2 H), 5,30, 5,26 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 4,26 (br s, 1 H), 4,05-3,86 (m, 3 H), 2,79-2,71 (m, 2 H), 2,60-2,57 (m, 2 H), 2,40-2,02 (m, 7 H), 1,47-1,28 (m, 1 H), 0,66 (s, 9 H), 0,14 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 922,43 (M+H).

S7-13-1-B (39%, chất đồng phân không đối quang rửa giải sau B): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,29 (br s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,44-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,35 (m, 2 H), 7,29-7,11 (m, 4 H), 7,08-7,06 (m, 2 H), 5,52 (br s, 2 H), 5,30-5,11 (m, 4 H), 4,05-3,98 (m, 1 H), 3,83 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,62 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,54 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 2,82 (dd, J = 3,7, 15,3 Hz, 1 H), 2,69-2,58 (m, 2 H), 2,51-2,48 (m, 1 H), 2,29-2,24 (m, 1 H), 2,16-2,00 (m, 3 H), 1,89-1,84 (3 H), 1,42-1,32 (m, 1 H), 0,64 (s, 9 H), 0,13 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 922,43 (M+H).

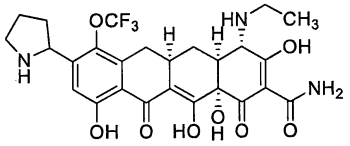


S7-14-1

Các hợp chất **S7-14-1-A và S7-14-1-B** được điều chế riêng biệt từ các hợp chất **S7-13-1-A** và **S7-13-1-B** tương ứng sử dụng phương thức chung **C**.

S7-14-1-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,20 (s, 1 H), 4,91-4,83 (m, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,52-3,46 (m, 2 H), 3,20 (dd, J = 4,1, 15,6 Hz, 1 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,68-2,65 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,35-2,18 (m, 4 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540,17 (M+H).

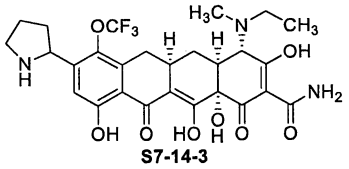
S7-14-1-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,17 (s, 1 H), 4,91 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,59-3,47 (m, 2 H), 3,18 (dd, J = 4,1, 15,6 Hz, 1 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,68-2,64 (m, 1 H), 2,59-2,52 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,34-2,06 (m, 4 H), 1,64-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540,18 (M+H).



S7-14-2

Hợp chất **S7-14-2-A** được điều chế từ hợp chất **S7-13-1-A** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**. **S7-14-2-A**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,19 (s, 1 H), 4,89-4,85 (m, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,52-3,39 (m, 3

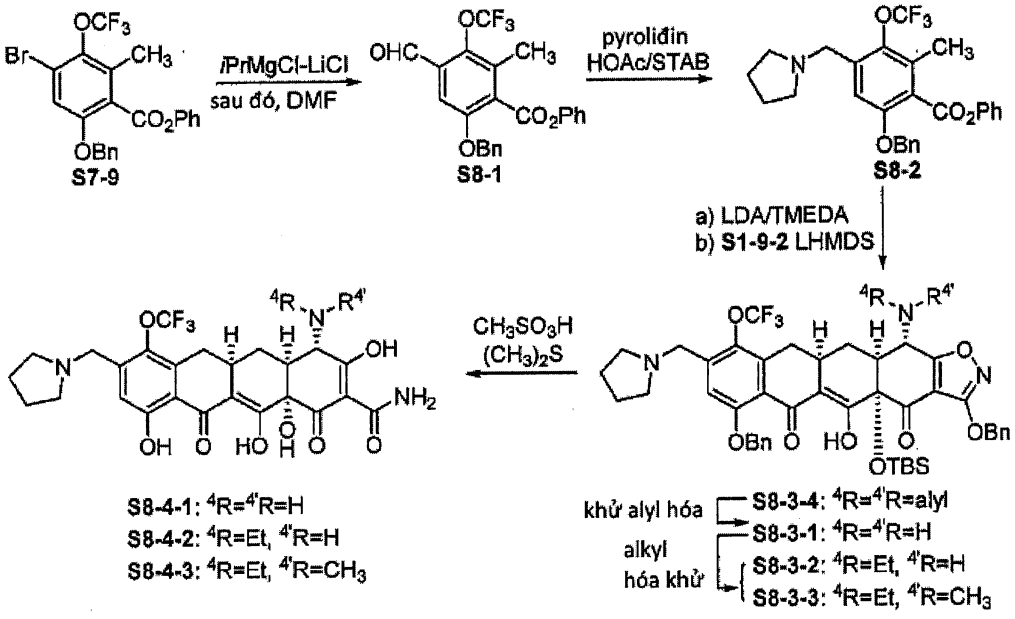
H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,19 (dd, J = 4,1, 16,0 Hz, 1 H), 3,01-2,93 (m, 1 H), 2,87-2,84 (m, 1 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,34-2,16 (m, 4 H), 1,63-1,54 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 568,18 (M+H).



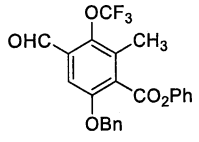
S7-14-3

Hợp chất **S7-14-3-A** được điều chế từ hợp chất **S7-13-1-A** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S7-14-3-A**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,20 (s, 1 H), 4,91-4,85 (m, 1 H), 4,24 (s, 0,5 H), 4,15 (s, 0,5 H), 3,54-3,44 (m, 3 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,22-3,19 (m, 1 H), 3,05-2,93 (m, 5 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,35-2,16 (m, 4 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,44-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 582,21 (M+H).

Sơ đồ 8

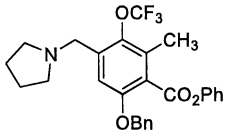


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 8.



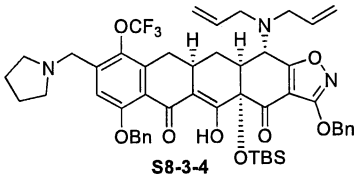
S8-1

Bổ sung dung dịch Turbo Grignard (1,3M trong THF, 1,04mL, 1,35mmol, 1,3 đương lượng) từng giọt vào dung dịch của bromua **S7-9** (500mg, 1,04mmol, 1 đương lượng) trong THF (5mL) ở nhiệt độ ~ –3°C. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Bổ sung từng giọt dung dịch của DMF (160µL, 2,08mmol, 2,0 đương lượng) trong THF (0,6mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ dưới –73°C. Làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng tạo ra đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và 40 phút. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào đó và chiết hỗn hợp phản ứng tạo ra bằng EtOAc (50mL). Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô **S8-1** (503mg), MS (ESI) *m/z* 429,16 (M–H), được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.



S8-2

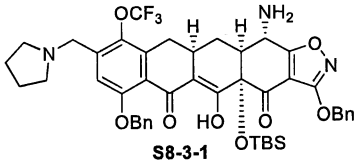
Bổ sung pyroliđin (67µL, 0,806mmol, 1,5 đương lượng), HOAc (92µL, 1,61mmol, 3,0 đương lượng) và STAB (228mg, 1,07mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của sản phẩm thô nêu trên **S8-1** (260mg, 0,537mmol, 1 đương lượng) trong DCE (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (3×15mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→30% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S8-2** (236mg, hiệu suất 90% trong 2 bước) là chất rắn màu trắng: MS (ESI) *m/z* 486,27 (M+H).



S8-3-4

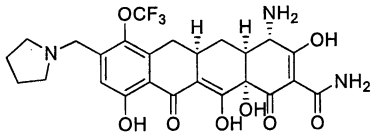
Hợp chất **S8-3-4** được điều chế với hiệu suất 89% từ **S8-2** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S8-3-4** (chất rắn màu vàng): ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 16,00 (s, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2 H), 7,46-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,31 (m, 5 H), 7,26-7,24 (m, 2 H), 5,84-5,74 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,29, 5,24 (ABq, J = 12,8 Hz, 2 H), 5,21 (d, J = 18,6 Hz, 2 H), 5,10 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,71, 3,62 (ABq, J = 15,3 Hz, 2 H), 3,36-3,32 (m, 2 H), 3,23-3,11 (m, 3 H), 2,96-2,90 (m, 1 H), 2,69 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,54-2,40 (m, 7 H), 2,14 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,73-1,76 (m, 4 H), 0,84 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,15 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 926,56 (M+H).



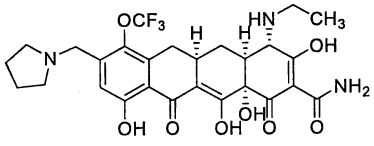
S8-3-1

Hợp chất **S8-3-1** được điều chế với hiệu suất 86% từ hợp chất **S8-3-4** sử dụng phương thức chung **B**. **S8-3-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,44 (s, 1 H), 7,44-7,37 (m, 4 H), 7,29-7,18 (m, 6 H), 7,15 (br s, 1 H), 5,30, 5,26 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,22, 5,14 (ABq, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 2,91 (dd, J = 3,7, 15,9 Hz, 1 H), 2,69-2,61 (m, 1 H), 2,52 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,32 (br s, 4 H), 2,14 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,02-1,99 (m, 1 H), 1,65 (br s, 4 H), 1,46-1,38 (m, 1 H), 0,64 (s, 9 H), 0,12 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 846,49 (M+H).



S8-4-1

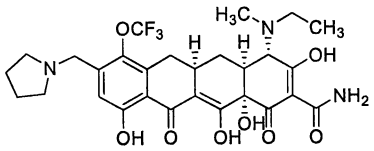
Hợp chất **S8-4-1** được điều chế từ hợp chất **S8-3-1** sử dụng phương thức chung **E**. **S8-4-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,27 (s, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,91 (s, 1 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,58-3,52 (m, 1 H), 3,27-3,13 (m, 3 H), 3,04-2,95 (m, 1 H), 2,70-2,66 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,28-2,17 (m, 3 H), 2,07-2,04 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 554,19 (M+H).



S8-4-2

Hợp chất **S8-4-2** được điều chế từ hợp chất **S8-4-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **E**. **S8-4-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,25 (s, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,88 (s, 1 H), 3,66-3,60 (m, 1 H), 3,57-3,52 (m, 1 H), 3,46-3,42 (m, 1 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,26-3,12 (m, 3 H), 3,05-2,96 (m, 1

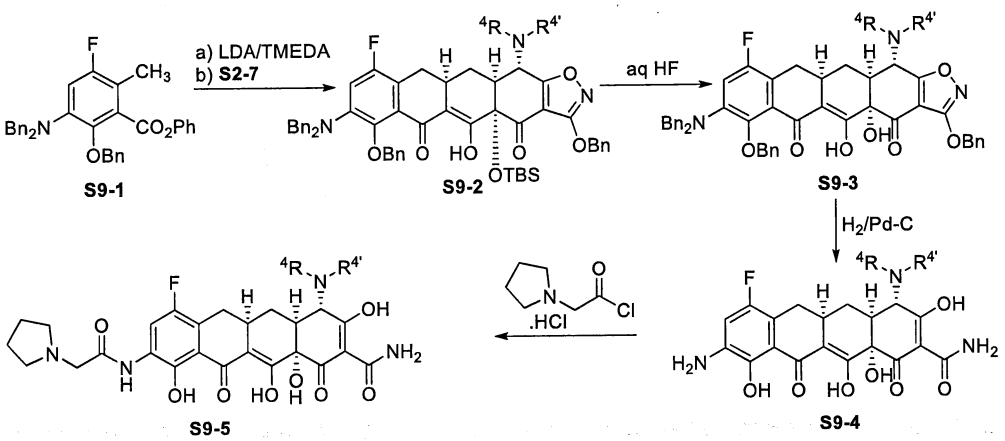
H), 2,88-2,85 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 15,1 Hz, 1 H), 2,27-2,16 (m, 3 H), 2,09-2,02 (m, 2 H), 1,63-1,53 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 582,23 (M+H).



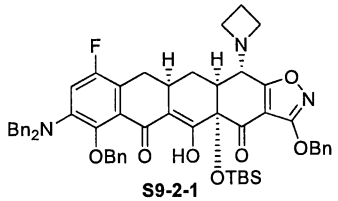
S8-4-3

Hợp chất **S8-4-3** được điều chế từ hợp chất **S8-4-1** sử dụng các phương thức chung **D** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **E**. **S8-4-3**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,27 (s, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,16 (s, 0,5 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,58-3,45 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,27-3,11 (m, 3 H), 3,08-2,94 (m, 5 H), 2,40 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,30-2,18 (m, 3 H), 2,10-2,03 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 596,24 (M+H).

Sơ đồ 9



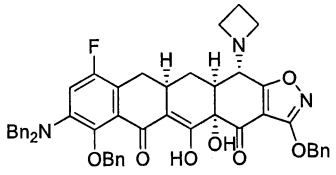
Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 9.



S9-2-1

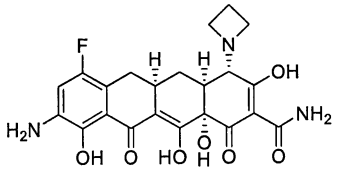
Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (0,16mL, 1,6M/hexan, 0,25mmol, 2,5 đương lượng) vào điisopropylamin (36µL, 0,25mmol, 2,5 đương lượng) trong THF ở nhiệt độ –78°C. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Bổ sung TMEDA (39µL, 0,26mmol, 2,6 đương lượng) vào đó, tiếp

theo bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch THF (3mL) của hợp chất **S9-1** (133mg, 0,25mmol, 2,5 đương lượng, WO2010126607) vào đó trong thời gian 5 phút. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung hợp chất **S2-7-1** (45mg, 0,10mmol, 1 đương lượng, $^4R^{4'}RN$ = azetiđinyl, trong 2mL THF) từng giọt vào đó. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến 0°C trong thời gian 1 giờ, bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL) vào đó và chiết bằng EtOAc (50mL x 3). Kết hợp các phần chiết EtOAc, làm khô bằng natri sulfat và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng 0%-8% EtOAc-hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn **S9-2-1** là chất rắn màu vàng (43mg, hiệu suất 51%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,44 (s, 1 H), 7,60-7,10 (m, 20 H), 6,64 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 5,39 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 5,35 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 5,20 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 14,6 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 14,6 Hz, 2 H), 3,61 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,55-3,45 (m, 2 H), 3,40-3,32 (m, 2 H), 3,01 (dd, J = 4,4, 15,2 Hz, 1 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,35-1,55 (m, 6 H), 0,80 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 932,5 (M+H).

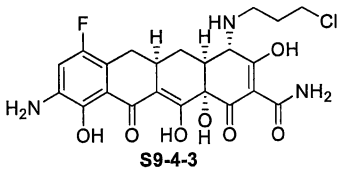


S9-3-1

Bổ sung dung dịch nước HF 48% (0,5mL) vào dung dịch THF (1,5mL) của hợp chất **S9-2-1** (43mg, 0,046mmol) trong lọ polypropylen. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và bổ sung vào dung dịch K_2HPO_4 nước (5g trong 20mL nước) cùng với khuấy. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (20mL x 3). Kết hợp các phần chiết EtOAc, làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất **S9-3-1** là chất rắn màu da cam: MS (ESI) *m/z* 818,5 (M+H).



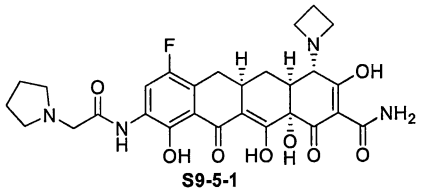
S9-4-1



S9-4-3

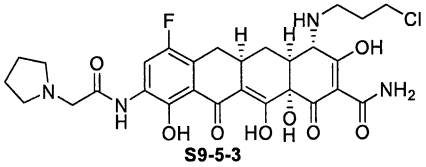
Hòa tan hợp chất **S9-3-1** (0,046mmol, 1 đương lượng) trong metanol-đioxan (4mL, 7:1, thể tích/thể tích). Bổ sung HCl (1mL, 0,5N trong metanol) và 10% Pd-C (11mg, 0,005mmol, 0,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng hyđro và khuấy trong điều kiện môi trường hyđro (1 atm) trong thời gian 2 giờ. Lọc

chất xúc tác bằng đệm Xelit và rửa bằng metanol (2mL x 3). Cô phần dịch lọc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế trên cột PolymerX bằng 0%-35% axetonitril-dung dịch nước HCl 0,05N trong thời gian 20 phút để thu được hợp chất mong muốn **S9-4-1** là chất rắn màu vàng (15mg, hiệu suất 61%): MS (ESI) *m/z* 460,2 (M+H). Mẫu chứa một lượng nhỏ sản phẩm được mở vòng **S9-4-3**: MS (ESI) *m/z* 496,3 (M+H).



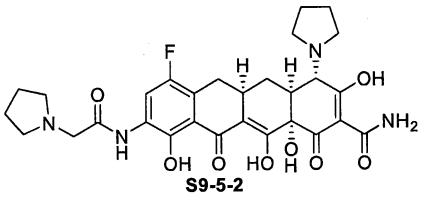
S9-5-1

Hòa tan hợp chất **S9-4-1** (15mg, 0,028mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril-DMPU (1mL, 1:3, thể tích/thể tích). Bổ sung pyroliđinylaxetyl clorua (6mg, muối HCl, 0,032mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và bổ sung vào đityl ete (50mL) kết hợp khuấy nhanh. Tập hợp chất kết tủa trên đệm Xelit nhỏ, rửa bằng lượng đityl ete khác (5mL x 4) và rửa giải bằng metanol (5mL x 3). Tập hợp dịch rửa giải metanol và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế trên cột PolymerX bằng 0%-35% axetonitril-dung dịch nước HCl 0,05N trong thời gian 20 phút để tạo ra sản phẩm mong muốn **S9-5-1** là chất rắn màu vàng (5mg, muối bis-HCl, hiệu suất 31%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 4,64-4,54 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,27-4,15 (m, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 3,83-3,75 (m, 2 H), 3,55-2,50 (m, 6 H), 2,40-2,00 (m, 6 H), 1,60-1,48 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 571,2 (M+H).



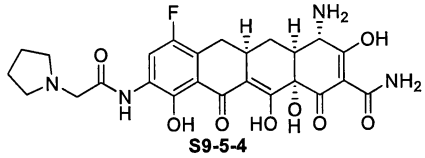
S9-5-3

Hợp chất **S9-5-**3 được tách từ quá trình điều chế hợp chất **S9-5-1** dưới dạng chất rắn màu vàng (2mg, muối bis-HCl): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,90 (s, 1 H), 3,82-3,74 (m, 2 H), 3,71 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,55-2,80 (m, 7 H), 2,31-2,00 (m, 8 H), 1,64-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 607,2 (M+H).

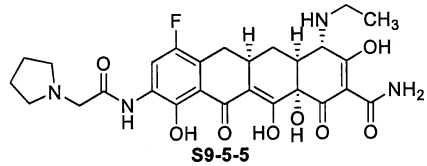

S9-5-2

Sử dụng các phương thức tương tự, hợp chất **S9-5-2** được điều chế từ tiền chất vòng D **S9-1** và enon **S2-7-2** là chất rắn màu vàng (muối bis-HCl): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,98-3,65 (m, 4 H), 3,50-2,95 (m, 7 H), 2,45-1,95 (m, 10 H), 1,68-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 585,3 (M+H).

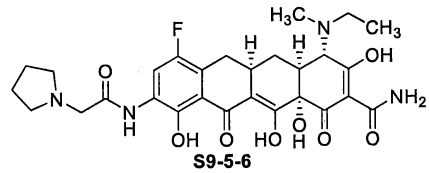
Các hợp chất sau đây được điều chế từ tiền chất vòng D kết hợp đầy đủ và *N*-đi-alyl enon **S1-9-2** sử dụng các phương thức chung **A**, **B**, **D-1** và **E**.


S9-5-4

S9-5-4: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 8,22 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,89 (s, 1 H), 3,82-3,76 (m, 2 H), 3,23-3,12 (m, 3 H), 3,02-2,94 (m, 1 H), 2,67-2,64 (m, 1 H), 2,32-2,14 (m, 4 H), 2,12-2,02 (m, 2 H), 1,63-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 531,31 (M+H).


S9-5-5

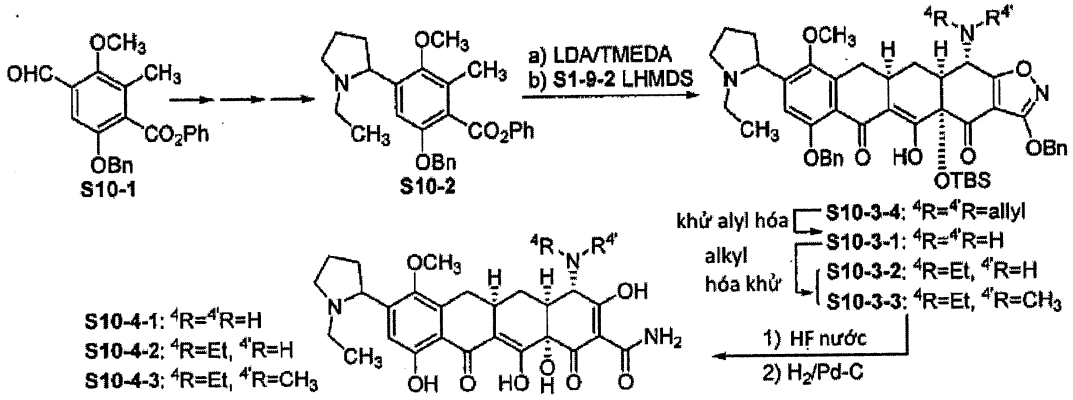
S9-5-5: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 8,22 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,82-3,76 (m, 2 H), 3,47-3,32 (m, 2 H), 3,24-3,11 (m, 3 H), 3,04-2,97 (m, 1 H), 2,86-2,82 (m, 1 H), 2,31-2,14 (m, 4 H), 2,12-2,03 (m, 2 H), 1,62-1,52 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 559,27 (M+H).


S9-5-6

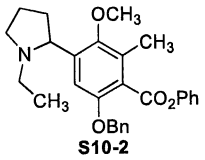
S9-5-6: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 8,23 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5

H), 3,82-3,76 (m, 2 H), 3,50-3,46 (m, 1 H), 3,37-3,30 (m, 1 H), 3,23-3,13 (m, 3 H), 3,06-2,93 (m, 5 H), 2,32-2,14 (m, 4 H), 2,12-2,06 (m, 2 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,33 (M+H).

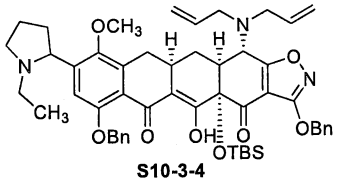
Sơ đồ 10



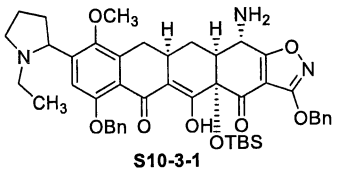
Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 10.



Hợp chất **S10-2** được tổng hợp từ **S10-1** (điều chế sử dụng các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm WO 2010129057) theo các phương thức tương tự như được sử dụng trong điều chế hợp chất **S4-12**. Hợp chất **S10-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,45 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 5 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,20 (br s, 1 H), 7,12-7,09 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,64 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,39 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 2,64-2,55 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,28-2,17 (m, 2 H), 2,11-2,03 (m, 1 H), 1,93-1,83 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 446,42 (M+H).

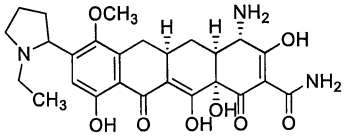


Hợp chất **S10-3-4** được điều chế với hiệu suất 68% từ **S10-2** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S10-3-4** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,16 (s, 1 H), 7,51-7,46 (m, 4 H), 7,40-7,21 (m, 7 H), 5,86-5,76 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,23-5,07 (m, 6 H), 4,12 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,35-3,33 (m, 3 H), 3,24-3,14 (m, 3 H), 2,96-2,90 (m, 1 H), 2,61 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,52-2,40 (m, 3 H), 2,25-2,11 (m, 4 H), 1,94-1,82 (m, 2 H), 1,62-1,54 (m, 1 H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 886,60 (M+H).



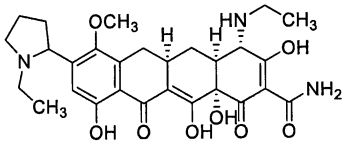
S10-3-1

Hợp chất **S10-3-1** được điều chế với hiệu suất 78% từ hợp chất **S10-3-4** sử dụng phương thức chung **B**. **S10-3-1** (chất đồng phân không đối quang đơn) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,54 (s, 1 H), 7,42-7,41 (m, 2 H), 7,37-7,34 (m, 2 H), 7,27-7,15 (m, 7 H), 5,29, 5,25 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,16, 5,07 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,61 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,32-3,28 (m, 1 H), 2,95 (dd, J = 4,3, 15,3 Hz, 1 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,52-2,43 (m, 2 H), 2,18-1,98 (m, 5 H), 1,88-1,73 (m, 2 H), 1,56-1,38 (m, 2 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,63 (s, 9 H), 0,11 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 806,51 (M+H).



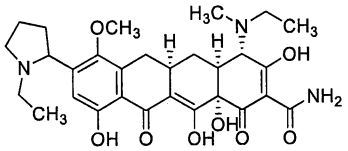
S10-4-1

Hợp chất **S10-4-1** được điều chế từ hợp chất **S10-3-1** sử dụng phương thức chung **C**. **S10-4-1** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,09 (s, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,37-3,30 (m, 1 H), 3,28-3,07 (m, 3 H), 3,00-2,91 (m, 1 H), 2,67-2,54 (m, 2 H), 2,41 (t, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,34-2,21 (m, 5 H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 514,28 (M+H).



S10-4-2

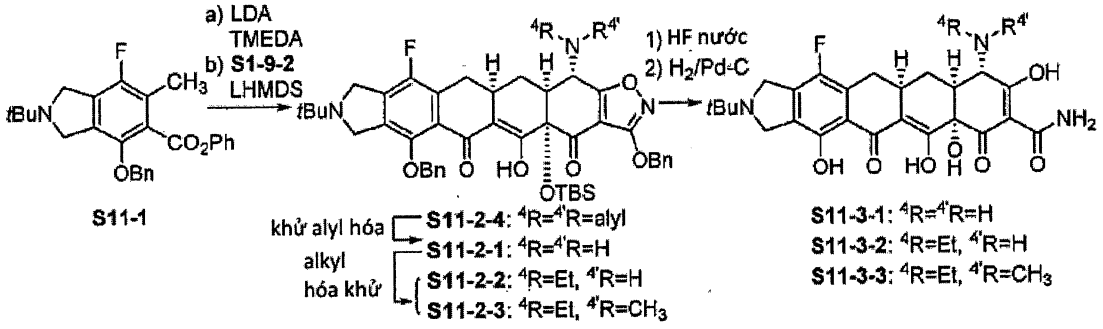
Hợp chất **S10-4-2** được điều chế từ hợp chất **S10-3-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**. **S10-4-2** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,10 (s, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,85-3,80 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,46-3,31 (m, 3 H), 3,27-3,07 (m, 3 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,86-2,83 (m, 1 H), 2,62-2,55 (m, 1 H), 2,39 (t, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,34-2,22 (m, 5 H), 1,64-1,55 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 542,35 (M+H).



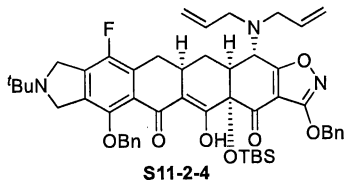
S10-4-3

Hợp chất **S10-4-3** được điều chế từ hợp chất **S10-3-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S10-4-3** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 7,11 (s, 1 H), 4,24 (s, 0,5 H), 4,14 (s, 0,5 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,53-3,47 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 2 H), 3,29-3,07 (m, 3 H), 3,02-2,94 (m, 5 H), 2,62-2,57 (m, 1 H), 2,40 (t, J = 15,1 Hz, 1 H), 2,34-2,24 (m, 5 H), 1,73-1,61 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 556,37 (M+H).

Sơ đồ 11

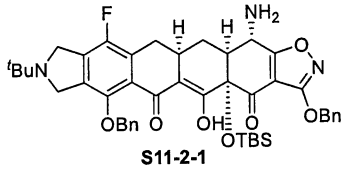


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 11.



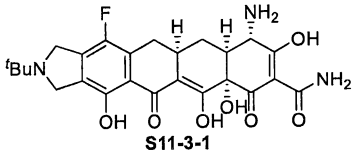
S11-2-4

Hợp chất **S11-2-4** được tổng hợp với hiệu suất 71% từ **S11-1** (điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm WO 2011123536) và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A**. **S11-2-4**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,00 (s, 1 H), 7,51-7,49 (m, 2 H), 7,40-7,31 (m, 8 H), 5,86-5,76 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,22 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 4,12 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 4,13-4,03 (m, 3 H), 3,93-3,80 (m, 2 H), 3,34-3,12 (m, 5 H), 3,02-2,96 (m, 1 H), 2,62 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,55-2,41 (m, 2 H), 2,14 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 1,12 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 874,57 (M+H).



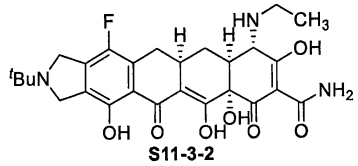
S11-2-1

Hợp chất **S11-2-1** được điều chế với hiệu suất 44% từ hợp chất **S11-2-4** sử dụng phương thức chung **B**. **S11-2-1:** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,45 (s, 1 H), 7,39-7,33 (m, 4 H), 7,30-7,23 (m, 6 H), 7,16 (s, 1 H), 5,30, 5,26 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 4,98, 4,84 (ABq, J = 11,0 Hz, 2 H), 4,03 (br s, 2 H), 3,84 (br s, 3 H), 2,95-2,91 (m, 1 H), 2,72-2,64 (m, 1 H), 2,53-2,51 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 2 H), 1,50-1,42 (m, 1 H), 1,04 (s, 9 H), 0,65 (s, 9 H), 0,11 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 794,49 (M+H).



S11-3-1

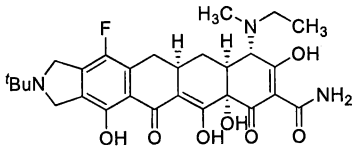
Hợp chất **S11-3-1** được điều chế từ hợp chất **S11-2-1** sử dụng phương thức chung **C**. **S11-3-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,87 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,88 (s, 1 H), 3,20-3,16 (m, 1 H), 3,03-2,97 (m, 1 H), 2,65 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,33 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,26-2,22 (m, 1 H), 1,64-1,54 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 502,27 (M+H).



S11-3-2

Hợp chất **S11-3-2** được điều chế từ hợp chất **S11-2-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**. **S11-3-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,87 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,86 (s, 1 H), 3,47-3,30 (m, 2 H), 3,19-3,15

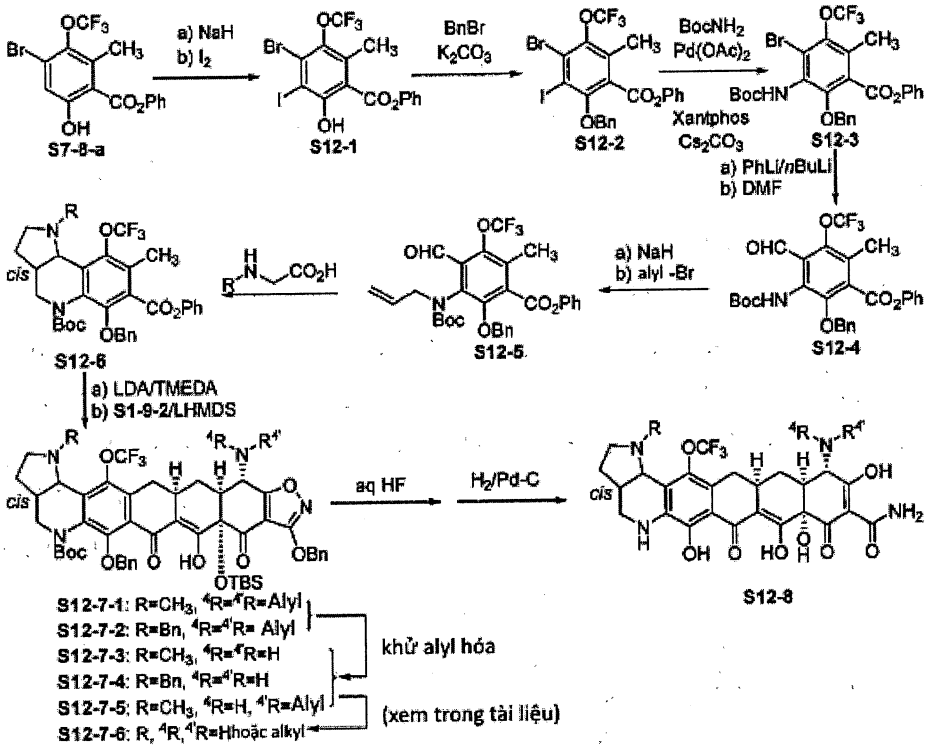
(m, 1 H), 3,05-2,98 (m, 1 H), 2,84 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,32 (t, J = 15,1 Hz, 1 H), 2,25-2,21 (m, 1 H), 1,62-1,52 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 530,28 (M+H).



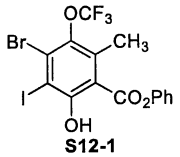
S11-3-3

Hợp chất **S11-3-3** được điều chế từ hợp chất **S11-2-1** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S11-3-3**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 4,87 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,52-3,44 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,22-3,18 (m, 1 H), 3,11-2,93 (m, 5 H), 2,36-2,21 (m, 2 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 544,33 (M+H).

Sơ đồ 12

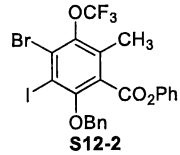


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 12.



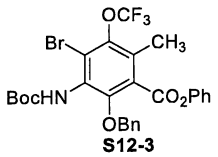
S12-1

Bổ sung NaH (0,83g, 20,80mmol, 60% trong dầu khoáng, 4 đương lượng) theo các phần nhỏ vào phenol **S7-8-a** (5,20mmol, 1 đương lượng, thu được bằng việc xử lý 2,50g benzyl ete tương ứng bằng TFA/anisol, chứa các tạp chất không thể tách riêng, độ tinh khiết ~75%) trong toluen (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Bổ sung iôt (5,28g, 20,80mmol, 4 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng EtOAc (200mL), rửa bằng dung dịch nước HCl 1N (100mL x 1), dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 5% (100mL x 2) và nước muối (100mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô **S12-1** là dầu nhạt màu: R_f 0,45 (10% EtOAc/hexan); MS (ESI) *m/z* 514,8 (M-H).



S12-2

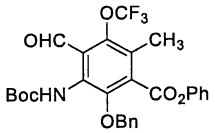
Bổ sung kali cacbonat (1,44g, 10,44mmol, 2 đương lượng) và benzyl bromua (0,74mL, 6,23mmol, 1,2 đương lượng) vào phenol thô **S12-1** nêu trên (5,20mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, pha loãng bằng EtOAc (200mL), rửa bằng nước (200mL x 1, 100mL x 1) và nước muối (50mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 0-3% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S12-2** là dầu nhạt màu (3,48g): R_f 0,55 (10% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,00 (m, 10 H), 5,11 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 604,8 (M-H).



S12-3

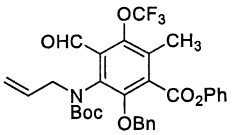
Bổ sung xesi cacbonat (2,54g, 7,80mmol, 1,5 đương lượng), $BocNH_2$ (0,67g, 5,70mmol, 1,1 đương lượng), Xantphos (1,20g, 2,07mmol, 0,4 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (224mg, 1,00mmol, 0,2 đương lượng) và đioxan khan (10mL) vào hợp chất

S12-2 (5,20mmol, độ tinh khiết 90%). Thổi khí nitơ qua hỗn hợp trong thời gian 5 phút. Đậy kín bình phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 48 giờ kết hợp khuấy mạnh. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (100mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng metylen clorua (100mL x 1, 50mL x 2). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 0-15% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S12-3** là chất rắn màu trắng (0,87g, hiệu suất tổng cộng 28%): R_f 0,25 (10% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,20 (m, 8 H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,07 (br s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,46 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 594,0 (M-H).



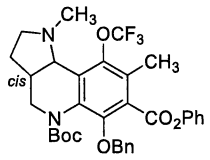
S12-4

Bổ sung PhLi (0,95mL, 1,80 M/nBu$_2$O, 1,71mmol, 1,5 đương lượng) từng giọt vào hợp chất **S12-3** (0,68g, 1,14mmol, 1 đương lượng) trong THF khan (6mL) ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 1 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 10 phút, bổ sung từng giọt *n*BuLi (0,86mL, 1,60 M/hexan, 1,38mmol, 1,2 đương lượng) vào đó trong thời gian 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 5 phút. Bổ sung DMF khô (0,26mL, 3,36mmol, 3 đương lượng) từng giọt vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến 0°C trong thời gian 1 giờ và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng metylen clorua (50mL x 3). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 0-15% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S12-4** là chất rắn màu xám nhạt (232mg, hiệu suất 37%): R_f 0,33 (10% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,21 (s, 1 H), 7,90 (br s, 1 H), 7,45-7,20 (m, 8 H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,43 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 544,2 (M-H). Lưu ý: sử dụng các lượng PhLi và *n*-BuLi giảm tiềm năng có thể làm tăng hiệu suất sản phẩm.



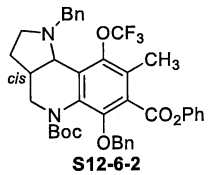
S12-5

Bổ sung NaH (21mg, 60% trong dầu khoáng, 0,52mmol, 1,2 đương lượng) vào hợp chất **S12-4** (232mg, 0,43mmol, 1 đương lượng) trong DMF khô (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, bổ sung alyl bromua (56µL, 0,64mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL x 2) và nước muối (50mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 0-8% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S12-5** là dầu nhạt màu (206mg, hiệu suất 82%): R_f 0,45 (10% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,16 (s, 1 H), 7,40-6,95 (m, 10 H), 5,95-5,75 (m, 1 H), 5,10-4,85 (m, 4 H), 4,64, 4,28 (dd, dd, J = 5,5, 12,8 Hz, J = 4,9, 12,2 Hz, 1 H), 4,00, 3,89 (dd, dd, J = 8,1, 10,2 Hz, J = 8,6, 12,8 Hz, 1 H), 2,46, 2,43 (s, s, 3 H), 1,53, 1,50 (s, s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 584,2 (M-H).



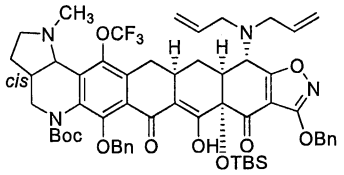
S12-6-1

Bổ sung *N*-metyl glyxin (47mg, 0,53mmol, 1,5 đương lượng) vào hợp chất **S12-5** (206mg, 0,35mmol) trong DMF (2mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL x 2) và nước muối (50mL x 1), làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 0-15% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S12-6-1** là bọt màu trắng (190mg, hiệu suất 89%): R_f 0,50 (10% EtOAc/hexan): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), rộng và phức hợp do sự có mặt của nhiều chất đồng phân quay và/hoặc đồng phân cấu dạng khác nhau: MS (ESI) *m/z* 613,3 (M+H).



S12-6-2

Hợp chất **S12-6-2** được điều chế tương tự từ **S12-5** và *N*-benzyl glyxin: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), rộng và phức hợp do sự có mặt của nhiều chất đồng phân quay và/hoặc đồng phân cấu dạng khác nhau: MS (ESI) *m/z* 689,3 (M+H).

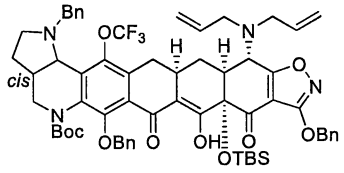


S12-7-1

Hợp chất **S12-7-1** được điều chế từ **S12-6-1** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A và** hai chất đồng phân không đối quang được tách riêng.

S12-7-1-A (hiệu suất 52%, ít chất đồng phân không đối quang phân cực hơn trên TLC, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 1053,55 (M+H).

S12-7-1-B (hiệu suất 18%, nhiều chất đồng phân không đối quang phân cực hơn trên TLC, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 1053,55 (M+H).

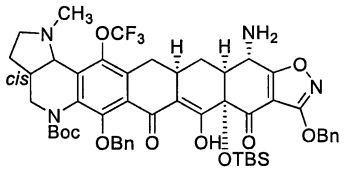


S12-7-2

Hợp chất **S12-7-2** được điều chế từ **S12-6-2** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A và** hai chất đồng phân không đối quang được tách riêng.

S12-7-2-A (hiệu suất 52%, ít chất đồng phân không đối quang hơn trên TLC, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 1129,58 (M+H).

S12-7-2-B (hiệu suất 18%, nhiều chất đồng phân không đối quang phân cực hơn trên TLC, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 1129,58 (M+H).

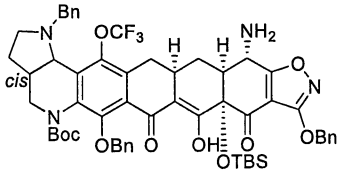


S12-7-3

Các hợp chất **S12-7-3-A và S12-7-3-B** được điều chế riêng biệt từ các hợp chất **S12-7-1-A và S12-7-1-B** tương ứng sử dụng phương thức chung **B**.

S12-7-3-A (hiệu suất 92%, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 973,54 (M+H).

S12-7-3-B (hiệu suất 42%, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 973,51 (M+H).

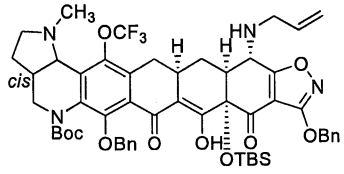


S12-7-4

Các hợp chất **S12-7-4-A và S12-7-4-B** được điều chế riêng biệt từ các hợp chất **S12-7-2-A** và **S12-7-2-B** tương ứng sử dụng phương thức chung **B**.

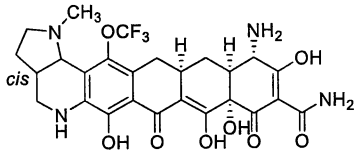
S12-7-4-A (hiệu suất 54%, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 1049,60 (M+H).

S12-7-4-B (hiệu suất 25%, các chất đồng phân quay): MS (ESI) *m/z* 1049,61 (M+H).



S12-7-5-A

Hòa tan hỗn hợp của $Pd(dba)_2$ (5,6mg, 0,0097mmol, 0,1 đương lượng) và DPPB (4,1mg, 0,0097mmol, 0,1 đương lượng) trong THF (1mL). Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong thời gian 10 phút và bổ sung vào dung dịch của hợp chất **S12-7-1-A** (102mg, 0,097mmol, 1 đương lượng) và axit 2-mercaptobenzoic (19,4mg, 0,126mmol, 1,3 đương lượng) trong THF (1mL). Khuấy dung dịch phản ứng màu da cam tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ qua đêm. Bổ sung thêm $Pd(dba)_2$ (5,6mg, 0,0097mmol, 0,1 đương lượng) và DPPB (4,1mg, 0,0097mmol, 0,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng EtOAc (30mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19 × 50mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; thể tích bơm: 3,0mL (CH_3CN); gradien: 20→100% B trong A trong thời gian 10 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được tập hợp và sấy khô đông lạnh để tạo ra sản phẩm mong muốn **S12-7-5-A** (13,6mg, hiệu suất 14%, MS (ESI) *m/z* 1013,51 (M+H)) cùng với sản phẩm khử alyl hóa hai lần **S12-7-3-A** (23,6mg) và nguyên liệu khởi đầu (61,7mg).

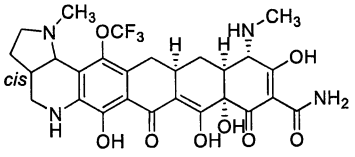


S12-8-1

Các hợp chất **S12-8-1-A và S12-8-1-B** được điều chế riêng biệt từ các hợp chất **S12-7-3-A** và **S12-7-3-B** tương ứng sử dụng phương thức chung **C**.

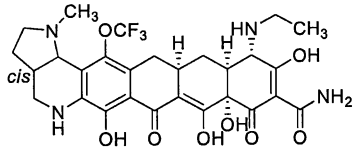
S12-8-1-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,74 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 2 H), 3,16-3,07 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,94-2,87 (m, 2 H), 2,66 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,28-2,22 (m, 2 H), 2,12-2,04 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 581,24 (M+H).

S12-8-1-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,75 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,73-3,65 (m, 1 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,14-3,06 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,01-2,90 (m, 2 H), 2,64 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,28 (t, J = 14,8 Hz, 1 H), 2,22-2,18 (m, 1 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 581,29 (M+H).



S12-8-2-A

Hợp chất **S12-8-2-A** được điều chế từ hợp chất **S12-7-5-A** tương ứng sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng formalđehyt), **B** và **C**. **S12-8-2-A**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,76 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,73-3,68 (m, 1 H), 3,39-3,30 (m, 2 H), 3,15-3,07 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,96-2,92 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,85-2,79 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 1 H), 2,30-2,19 (m, 2 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 595,27 (M+H).

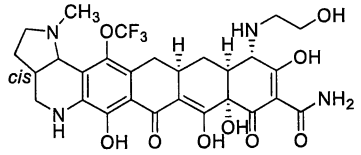


S12-8-3

Các hợp chất **S12-8-3-A và S12-8-3-B** được điều chế riêng biệt từ các hợp chất **S12-7-3-A** và **S12-7-3-B** tương ứng sử dụng các phương thức chung **D1** (bằng axetalđehyt) và **C**.

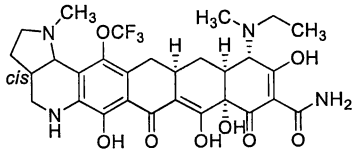
S12-8-3-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,75 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,48-3,32 (m, 4 H), 3,16-3,06 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,96-2,89 (m, 2 H), 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,28-2,21 (m, 2 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,59-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 609,27 (M+H).

S12-8-3-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,75 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,70-3,64 (m, 1 H), 3,44-3,30 (m, 4 H), 3,13-3,05 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,00-2,94 (m, 2 H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,54-2,47 (m, 1 H), 2,27 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,21-2,16 (m, 1 H), 2,12-2,06 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 609,29 (M+H).



S12-8-4-A

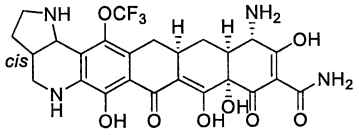
Hợp chất **S12-8-4-A** được điều chế từ hợp chất **S12-7-3-A** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng (*tert*-butylđimetylsilyloxy)axetalđehyt) và **C**. **S12-8-4-A**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,75 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,90-3,82 (m, 2 H), 3,72-3,66 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 3,38-3,32 (m, 2 H), 3,14-3,06 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,96-2,86 (m, 3 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 2 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 625,30 (M+H).



S12-8-5-A

Hợp chất **S12-8-5-A** được điều chế từ hợp chất **S12-7-3-A** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**.

S12-8-5-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 4,75 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,23 (s, 0,5 H), 4,14 (s, 0,5 H), 3,74-3,68 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 3,39-3,32 (m, 3 H), 3,16-3,09 (m, 2 H), 3,02-2,90 (m, 9 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 2 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 623,32 (M+H).

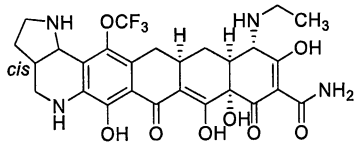


S12-8-6

Các hợp chất **S12-8-6A và S12-8-6B** được điều chế riêng biệt từ các hợp chất **S12-7-4-A** và **S12-7-4-B** tương ứng sử dụng phương thức chung **C**.

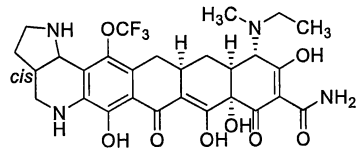
S12-8-6-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,83 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,45-3,36 (m, 3 H), 3,07 (dd, J = 4,1, 15,1 Hz, 1 H), 2,97 (dd, J = 11,2, 12,8 Hz, 1 H), 2,90-2,75 (m, 2 H), 2,66-2,64 (m, 1 H), 2,44-2,35 (m, 1 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,62-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 567,28 (M+H).

S12-8-6-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,81 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,44-3,37 (m, 3 H), 3,05 (dd, J = 3,7, 15,1 Hz, 1 H), 2,98-2,91 (m, 2 H), 2,80-2,72 (m, 1 H), 2,65 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,42-2,33 (m, 1 H), 2,28-2,18 (m, 2 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 567,26 (M+H).



S12-8-7-A

Hợp chất **S12-8-7-A** được điều chế từ hợp chất **S12-7-4-A** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **C**. **S12-8-7-A**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 4,81 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,45-3,33 (m, 5 H), 3,04 (dd, J = 4,1, 15,1 Hz, 1 H), 2,96 (dd, J = 11,0, 12,4 Hz, 1 H), 2,90-2,74 (m, 3 H), 2,42-2,33 (m, 1 H), 2,29-2,19 (m, 2 H), 2,13-2,05 (m, 1 H), 1,58-1,48 (m, 1 H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 595,31 (M+H).

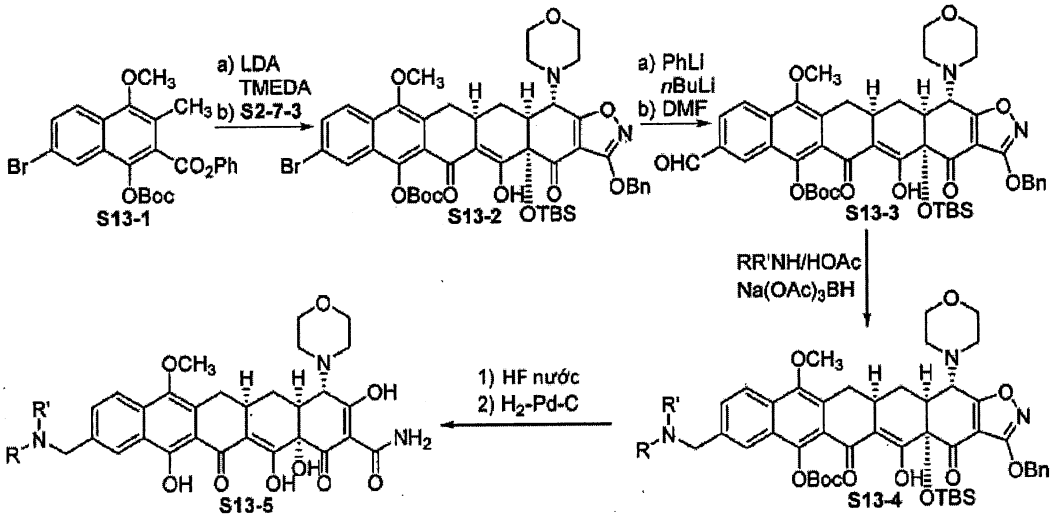


S12-8-8-A

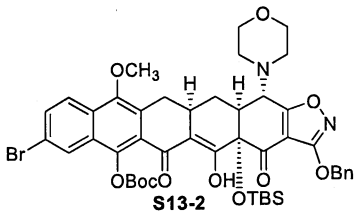
Hợp chất **S12-8-8-A** được điều chế từ hợp chất **S12-7-4-A** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **C**. **S12-8-8-A**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 4,82 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,53-3,35 (m, 5 H),

3,07 (dd, J = 4,1, 15,6 Hz, 1 H), 3,02-2,93 (m, 6 H), 2,82-2,77 (m, 1 H), 2,43-2,34 (m, 1 H), 2,31-2,20 (m, 2 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,42-1,34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 609,33 (M+H).

Sơ đồ 13

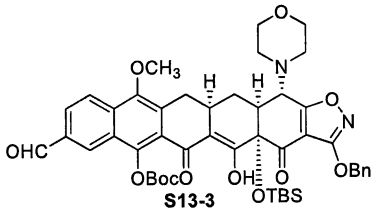


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 13.



Bổ sung từng giọt dung dịch LDA trong THF (~1,2M, 2,73mL, 0,34mmol, 2,5 đương lượng) bằng bơm tiêm vào dung dịch của hợp chất **S13-1** (100mg, 0,205mmol, 1,5 đương lượng, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3704) và enon **S2-7-3** (72mg, 0,136mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (3mL) ở nhiệt độ –78°C. Làm ấm từ từ dung dịch màu đỏ da cam tạo ra lên nhiệt độ –10°C. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20mL) vào phản ứng. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3×15mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19 × 50 mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; thể tích bơm: 3,0mL (CH_3CN); građien: 85→100% B

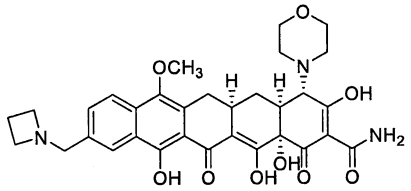
trong A trong thời gian 8 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được tập hợp và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn **S13-2** (52,8mg, hiệu suất 42%, chất rắn màu vàng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,94 (s, 1 H), 8,24 (br s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 5,37, 5,33 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,96 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,77-3,71 (m, 4 H), 3,46 (dd, J = 4,3, 15,3 Hz, 1 H), 3,08-3,02 (m, 3 H), 2,65-2,49 (m, 5 H), 2,24 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,58 (s, 9 H), 0,81 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 917,36, 919,34 (M+H).



S13-3

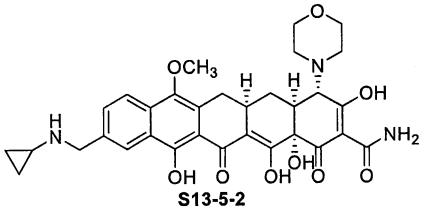
Bổ sung từng giọt dung dịch của phenyllithi trong đi-*n*-butyl ete (1,03M, 112µL, 0,115mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S13-2** (52,8mg, 0,058mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahyđrofuran (2mL) ở nhiệt độ –78°C, tạo ra dung dịch màu đỏ. Sau thời gian 5 phút, bổ sung vào hỗn hợp từng giọt dung dịch của *n*-butyllithi trong hexan (1,84M, 47µL, 0,086mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ –78°C, 1 phút sau đó, bổ sung tiếp bằng *N*,*N*-đimetylformamit (22µL, 0,288mmol, 5,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng màu đỏ thẫm tạo ra ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ–78°C, tiếp theo bằng dung dịch nước đệm kali phosphat (pH 7,0, 0,2M, 10mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng điclometan (3 x 15mL). Kết hợp các phần chiết hữu cơ và làm khô dung dịch kết hợp bằng natri sulfat khan. Lọc dung dịch sấy khô và cô phần dịch lọc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19×50mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; građien: 90→95% B trong thời gian 10 phút, sau đó 100% B trong thời gian 5 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và cô để thu được sản phẩm mong muốn **S13-3** (28,3mg, hiệu suất 57%) là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,92 (br s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 8,59 (br s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 4,3, 8,5 Hz, 1 H), 7,51-7,49 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3 H), 5,38, 5,34 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,96 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,79-3,71 (m, 4 H), 3,52 (dd, J = 4,3, 15,3 Hz, 1 H), 3,10-3,02 (m, 3 H), 2,67-2,51 (m, 5 H), 2,25

(d, J = 14,8 Hz, 1 H), 1,59 (s, 9 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 867,44 (M+H).



S13-5-1

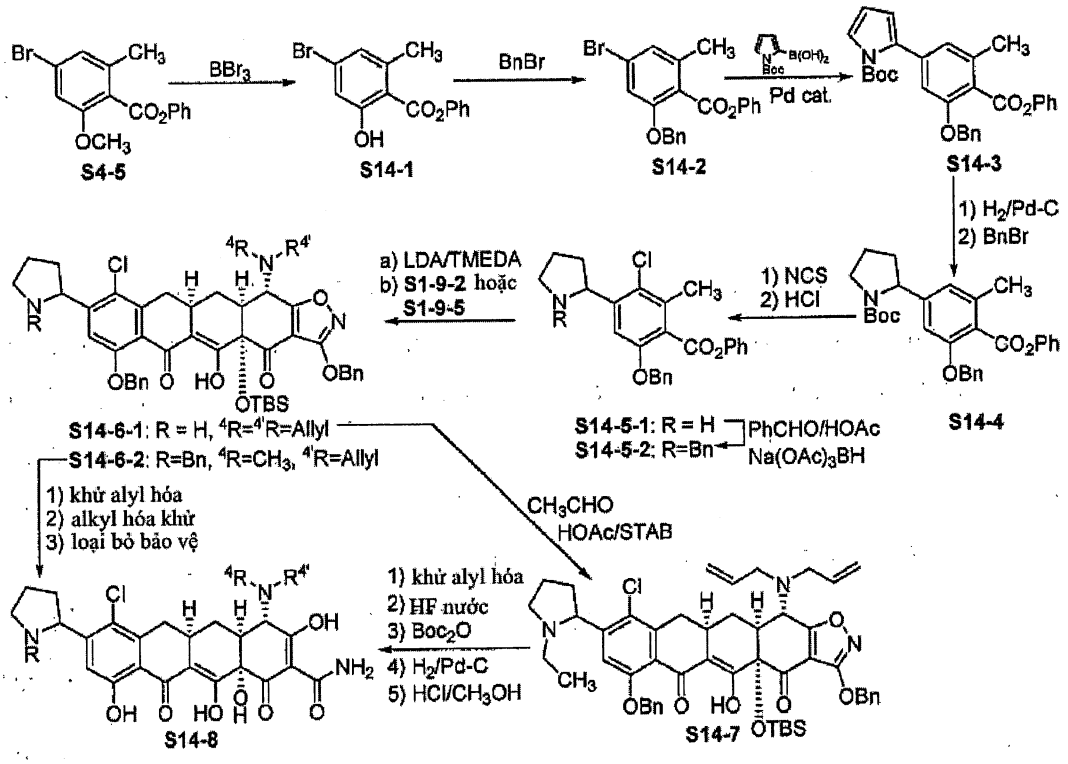
Phương thức chung **F** để amin hóa khử. Bổ sung lần lượt azetiđin (3,2µL, 0,048mmol, 3,0 đương lượng), axit axetic (3µL, 0,048mmol, 3,0 đương lượng) và natri triaxetoxybohyđrua (6,8mg, 0,032mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của alđehyt **S13-3** (14mg, 0,016mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,2-đicloetan (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Sản phẩm được chiết vào điclometan (3 x 15mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan. Lọc dung dịch sấy khô và cô phần dịch lọc để thu được hợp chất trung gian **S13-4-1**, hợp chất này được loại bỏ bảo vệ sử dụng phương thức chung **C** để thu được hợp chất **S13-5-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 8,53 (br s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,29-4,22 (m, 2 H), 4,14-4,08 (m, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 4,07-3,98 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,62-3,57 (m, 4 H), 3,14-3,10 (m, 1 H), 3,05-2,99 (m, 1 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,62-2,54 (m, 1 H), 2,52-2,45 (m, 1 H), 2,41 (t, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,28-2,24 (m, 1 H), 1,73-1,63 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 606,38 (M+H).



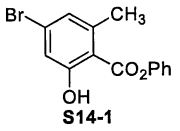
S13-5-2

Hợp chất **S13-5-2** được điều chế từ alđehyt **S13-3** sử dụng các phương thức chung **F** (bằng xyclopropylamin) và **C**. **S13-5-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 4,07-3,95 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 3,62-3,57 (m, 4 H), 3,41 (dd, J = 4,6, 15,1 Hz, 1 H), 3,12 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,06-2,98 (m, 1 H), 2,86-2,81 (m, 1 H), 2,39 (t, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,28-2,26 (m, 1 H), 1,72-1,62 (m, 1 H), 0,95-0,90 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 606,34 (M+H).

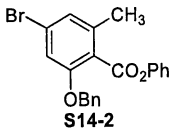
Sơ đồ 14



Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 14.

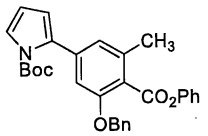


Bổ sung từng giọt BBr_3 (9,53mL, 1,0 M/CH_2Cl_2, 9,53mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch của **S4-5** (3,06g, 9,53mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (19mL) ở nhiệt độ –78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và chiết bằng EtOAc (2 lần). Kết hợp các phần chiết hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn **S14-1** là chất rắn màu trắng, sản phẩm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,13 (s, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 2,66 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 305,0 (M-H).



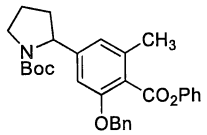
S14-2

Bổ sung K_2CO_3 (2,63g, 15,00mmol, 1,5 đương lượng) và BnBr (1,19mL, 10,00mmol, 1,05 đương lượng) vào dung dịch của **S14-1** (9,53mmol, 1 đương lượng) trong axeton (19mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc qua đệm Xelit. Rửa đệm Xelit bằng EtOAc. Cô phần dịch lọc kết hợp trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0%-5% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S14-2** là chất rắn màu trắng (3,61g, hiệu suất 96% trong 2 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,45 (m, 8 H), 7,03-7,09 (m, 4 H), 5,13 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H) MS (ESI) *m/z* 419,1 (M+Na).



S14-3

Nạp hợp chất **S14-2** (852mg, 2,14mmol, 1 đương lượng), axit *N*-Boc-2-pyrolboronic (543mg, 2,57mmol, 1,2 đương lượng), sản phẩm cộng điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] palađi(II) điclometan (88mg, 0,11mmol, 0,05 đương lượng) và natri cacbonat (1,14g, 10,7mmol, 5 đương lượng) vào trong lọ tạo áp suất. Lọ được rút khí nhanh và được nạp bằng N_2. Bổ sung toluen (5mL), 1,4-đioxan (5mL) và H_2O (1mL) vào hỗn hợp. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng bằng bể dầu nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước đệm phosphat (pH = 7) và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh Biotage thu được hợp chất **S14-3** là dầu không màu (621mg, hiệu suất 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,48 (m, 9 H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,20-6,26 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 484,4 (M+H).

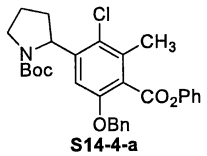


S14-4

Hòa tan hợp chất **S14-3** (621mg, 1,28mmol, 1 đương lượng) trong metanol. Bổ sung Pd-C (10% khối lượng/khối lượng, 186mg) vào hỗn hợp. Rút nhanh hết khí trong lọ phản ứng và nạp đầy lại bằng hyđro. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện môi

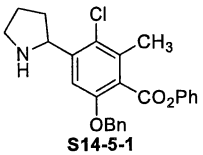
trương H_2 áp suất 1atm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và lọc qua đệm Xelit. Rửa đệm Xelit bằng metanol. Cô phần dịch lọc để thu được hợp chất trung gian là bọt màu trắng.

Hòa tan hợp chất trung gian nêu trên trong axeton (12mL). Bổ sung K_2CO_3 (350mg, 2,54mmol, 2 đương lượng) và BnBr (0,16mL, 1,33mmol, 1,04 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Xelit. Rửa đệm Xelit bằng ba phần EtOAc. Phần dịch lọc kết hợp được cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh Biotage thu được hợp chất **S14-4** là dầu không màu (504mg, hiệu suất 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, chất đồng phân quay) δ 7,22-7,48 (m, 8 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,63-6,70 (m, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,90 và 4,76 (br s, 1 H), 3,50-3,65 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,25-2,28 (m, 1 H), 1,72-1,90 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,26 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 488,4 (M+H).



S14-4-a

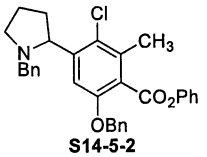
Bổ sung NCS (160mg, 1,20mmol, 1,05 đương lượng) theo một phần vào dung dịch của hợp chất **S14-4** (556mg, 1,14mmol, 1 đương lượng) trong 5mL CH_3CN. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng bằng bể dầu nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi tới trạng thái khô. Phần cặn được tạo huyền phù trong 200mL CH_2Cl_2, rửa bằng dung dịch nước NaOH (1N), H_2O và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh Biotage thu được hợp chất **S14-4-a** là chất rắn màu trắng (447mg, hiệu suất 75%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, hỗn hợp của các chất đồng phân quay) δ 7,22-7,48 (m, 8 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,63-6,70 (m, 1 H), 5,06-5,26 (m, 3 H), 3,47-3,58 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,25-2,28 (m, 1 H), 1,55-1,88 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,26 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 522,4 (M+H).



S14-5-1

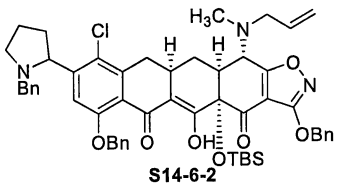
Hợp chất **S14-4-a** (447mg, 0,86mmol) được tạo huyền phù trong HCl/1,4-đioxan (4,0M, 9mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi. Phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc, rửa

bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh Biotage thu được hợp chất **S14-5-1** là chất rắn màu trắng nhạt (338mg, hiệu suất 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,34-7,42 (m, 6 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 4,57 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,04-3,18 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,34-2,45 (m, 1 H), 2,06 (br s, 1 H), 1,78-1,85 (m, 2 H), 1,44-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 422,4 (M+H).



S14-5-2

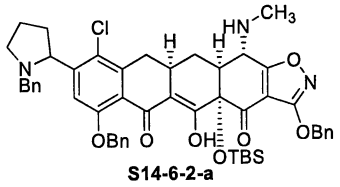
Lần lượt bổ sung benzalđehyt (36µL, 0,356mmol, 1,5 đương lượng), axit axetic (27µL, 0,474mmol, 2,0 đương lượng) và natri triaxetoxybohyđrua (100mg, 0,474mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S14-5-1** (100mg, 0,237mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Sản phẩm được chiết vào điclometan (3 x 15mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat khan. Lọc dung dịch sấy khô và cô phần dịch lọc. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel sử dụng 1%→15% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn **S14-5-2** (60mg, hiệu suất 49%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (s, 1 H), 7,44-7,42 (m, 2 H), 7,38-7,28 (m, 9 H), 7,26-7,22 (m, 2 H), 7,10-7,08 (m, 2 H), 5,19, 5,14 (ABq, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,97 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,85 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,20 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,18-3,13 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,46-2,36 (m, 1 H), 2,31 (q, J = 8,5 Hz, 1 H), 1,86-1,78 (m, 2 H), 1,56-1,45 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 512,27 (M+H).



S14-6-2

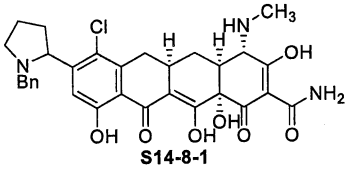
Hợp chất **S14-6-2** được điều chế với hiệu suất 89% từ **S14-5-2** và *N*-metylalyl enon **S1-9-5** sử dụng phương thức chung **A**. **S14-6-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 16,08 (s, 0,5 H), 16,07 (s, 0,5 H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,52-7,44 (m, 4 H), 7,41-7,21 (m, 11 H), 5,91-5,82 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 5,30-5,17 (m, 4 H), 4,09 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,96 (q, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,80

(t, J = 14,0 Hz, 1 H), 3,48-3,40 (m, 2 H), 3,33-3,14 (m, 3 H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,65-2,29 (m, 7 H), 2,20 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,85-1,77 (m, 3 H), 1,53-1,43 (m, 1 H), 0,87 (s, 4,5 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,30 (s, 3 H), 0,18 (s, 1,5 H), 0,17 (s, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 926,53 (M+H).



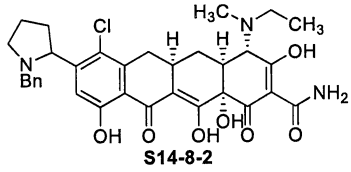
S14-6-2-a

Hợp chất **S14-6-2-a** được điều chế với hiệu suất 70% từ hợp chất **S14-6-2** sử dụng phương thức chung **B**. **S14-6-2-a**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 16,57 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,51-7,47 (m, 4 H), 7,38-7,22 (m, 11 H), 5,40, 5,36 (ABq, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,29-5,13 (m, 2 H), 7,92 (dt, J = 1,8, 7,9 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 13,4 Hz, 0,5 H), 3,76 (d, J = 13,4 Hz, 0,5 H), 3,66 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 3,28-3,12 (m, 3 H), 2,86-2,76 (m, 1 H), 2,72 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,43-2,19 (m, 2 H), 2,10-2,03 (m, 1 H), 1,82-1,76 (m, 2 H), 1,62-1,43 (m, 3 H), 0,74 (s, 9 H), 0,21 (s, 3 H), 0,11 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 886,51 (M+H).



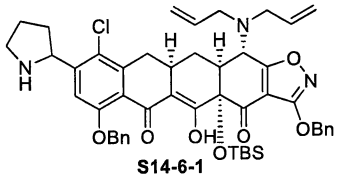
S14-8-1

Hợp chất **S14-8-1** được điều chế từ hợp chất **S14-6-2-a** sử dụng phương thức chung **E**. **S14-8-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,35-7,30 (m, 3 H), 7,224 (s, 0,5 H), 7,222 (s, 0,5 H), 5,19-5,11 (m, 1 H), 4,49, 4,36 (ABq, J = 13,3 Hz, 1 H), 4,48, 4,35 (ABq, J = 13,3 Hz, 1 H), 3,85 (s, 0,5 H), 3,84 (s, 0,5 H), 3,82-3,73 (m, 1 H), 3,57-3,50 (m, 1 H), 3,36-3,27 (m, 1 H), 3,03-3,29 (m, 1 H), 3,94 (s, 1,5 H), 3,92 (s, 1,5 H), 2,85 (t, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,71-2,63 (m, 1 H), 2,35-2,21 (m, 4 H), 2,13-2,01 (m, 1 H), 1,61-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 594,27 (M+H).



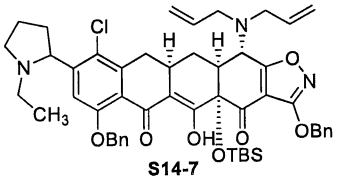
S14-8-2

Hợp chất **S14-8-2** được điều chế từ hợp chất **S14-6-2-a** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **E**. **S14-8-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 7,42-7,40 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 3 H), 7,23 (s, 0,5 H), 7,22 (s, 0,5 H), 5,19-5,11 (m, 1 H), 4,50, 4,36 (ABq, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,48, 4,35 (ABq, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,17 (s, 0,5 H), 3,82-3,74 (m, 1 H), 3,58-3,46 (m, 2 H), 3,38-3,32 (m, 2 H), 3,10-2,94 (m, 5 H), 2,69-2,63 (m, 1 H), 2,36-2,23 (m, 4 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,46-1,37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 622,33 (M+H).



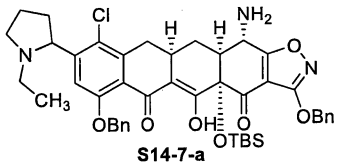
S14-6-1

Hợp chất **S14-6-1** được điều chế với hiệu suất 24% từ **S14-5-1** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A** (chỉ khác ở chỗ, 2,6 đương lượng LDA được sử dụng). **S14-6-1** (các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~1:1): MS (ESI) *m/z* 862,44 (M+H).



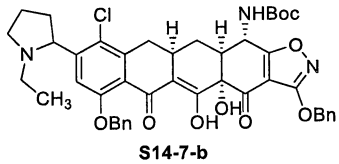
S14-7

Hợp chất **S14-7** được điều chế từ hợp chất **S14-6-1** sử dụng phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt). MS (ESI) *m/z* 890,52 (M+H).



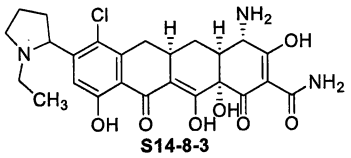
S14-7-a

Hợp chất **S14-7-a** được điều chế với hiệu suất 80% trong 2 bước từ hợp chất **S14-7** thô sử dụng phương thức chung **B**. **S14-7-a**: MS (ESI) *m/z* 810,43 (M+H).



S14-7-b

Hợp chất **S14-7-b** được điều chế từ hợp chất **S14-7-a** sử dụng bước thứ nhất của phương thức chung **C,** tiếp theo bằng phản ứng bảo vệ Boc. Do đó, sản phẩm khử silyl hóa thô (MS (ESI) *m/z* 696,31 (M+H)) được hòa tan trong DCM (2mL). Bổ sung Boc_2O (16mg, 0,072mmol, 3,0 đương lượng) và DMAP (cat.) vào hỗn hợp. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc phản ứng để thu được hợp chất **S14-7-b**, hợp chất này được sử dụng trực tiếp cho phản ứng hyđro hóa dưới đây. **S14-7-b**: MS (ESI) *m/z* 796,39 (M+H).



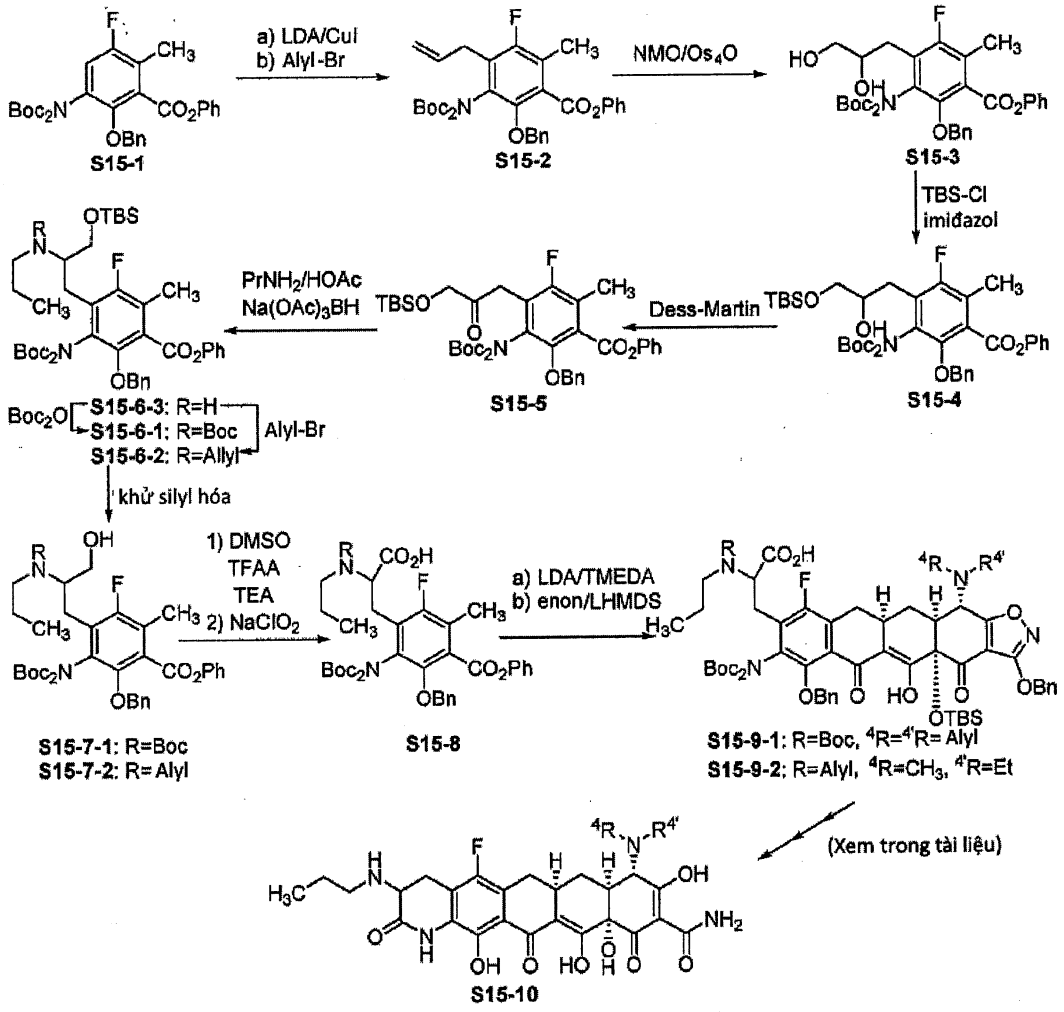
S14-8-3

Hợp chất **S14-8-3** được điều chế từ hợp chất **S14-7-b** sử dụng bước thứ hai của phương thức chung **C**, tiếp theo bằng cách xử lý HCl/MeOH. Do đó, sản phẩm hyđro hóa thô được hòa tan trong HCl 1M/MeOH (1mL). Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Phenomenex Polymerx 10µ RP-γ 100A [10µm, 150 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N/nước; Dung môi B: CH_3CN; thể tích bơm: 3,0mL (HCl 0,05N/nước); gradien: 0→35% B trong A trong thời gian 20 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được tập hợp và sấy khô đông lạnh để thu được hợp chất **S14-8-3-A** (1,07mg, sản phẩm rửa giải trước) và hợp chất **S14-8-3-B** (1,11mg, sản phẩm rửa giải sau).

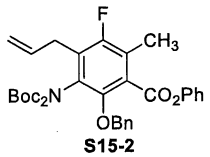
S14-8-3-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,22 (s, 1 H), 5,10-5,05 (m, 1 H), 3,93-3,89 (m, 2 H), 3,44-3,15 (m, 3 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,68-2,62 (m, 2 H), 2,44 (t, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,36-2,23 (m, 4 H), 2,16-2,08 (m, 1 H), 1,65-1,56 (m, 1 H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 518,22 (M+H).

S14-8-3-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua) δ 7,22 (s, 1 H), 5,08-5,04 (m, 1 H), 3,94-3,88 (m, 2 H), 3,44-3,15 (m, 3 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,70-2,64 (m, 2 H), 2,43 (t, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,36-2,25 (m, 4 H), 2,17-2,10 (m, 1 H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 518,22 (M+H).

Sơ đồ 15

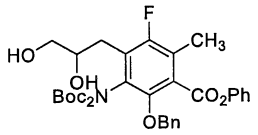


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 15.



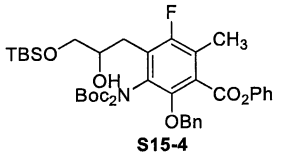
Bổ sung ^{n}BuLi (2,54mL, 1,6M trong hexan, 4,07mmol, 1,5 đương lượng) từng giọt vào dung dịch của điisopropylamin (0,57mL, 4,07mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (5mL) ở nhiệt độ –78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Dung dịch của hợp chất **S15-1** (1,49g, 2,70mmol, 1 đương lượng, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm

WO2011123536) trong THF (5mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp trong thời gian 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung bột CuI (0,39g, 2,05mmol, 0,75 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung alylbromua (0,48mL, 5,36mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –78°C đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (100mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng metylen clorua (50mL x 3). Làm khô các phần chiết metylen clorua kết hợp bằng natri sulfat và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0→10% EtOAc/hexan thu được hợp chất **S15-2** là dầu nhạt màu (1,32g, hiệu suất 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30-7,40 (m, 7 H), 7,19-7,28 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,78-5,90 (m, 1 H), 5,08 (d, J = 21,0 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,33 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,37 (d, J = 2,4 Hz, 3 H), 1,37 (s, 18 H); MS (ESI) *m/z* 590,3 (M–H).



S15-3

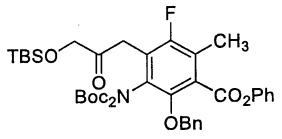
Bổ sung nước (0,57mL), NMO (0,31g, 2,65mmol, 1,2 đương lượng) và OsO_4 (0,14mL, 4% trong nước, 0,022mmol, 0,01 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S15-2** (1,32g, 2,23mmol, 1 đương lượng) trong axeton (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 3 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ (20mL, 2 M) và nước (20mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (40mL x 3). Làm khô các phần chiết EtOAc kết hợp bằng natri sulfat và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0→80% EtOAc/hexan thu được hợp chất **S15-3** là chất rắn màu trắng (1,27g, hiệu suất 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30-7,40 (m, 7 H), 7,20-7,27 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 4,02-4,10 (m, 1 H), 3,68 (dd, J = 3,6, 11,6 Hz, 1 H), 3,53 (dd, J = 6,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,72-2,85 (m, 2 H), 2,38 (d, J = 2,4 Hz, 3 H), 1,40 (s, 18 H); MS (ESI) *m/z* 626,2 (M+H).



S15-4

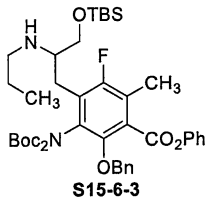
Bổ sung dung dịch của TBSCl (0,64g, 4,25mmol, 1,2 đương lượng) trong metylen clorua (5mL) từng giọt trong thời gian 5 phút vào dung dịch của hợp chất

S15-3 (2,22g, 3,55mmol, 1 đương lượng) và imiđazol (0,36g, 5,29mmol, 1,5 đương lượng) trong metylen clorua (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL) vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp bằng metylen clorua (50mL x 3). Làm khô các phần chiết metylen clorua kết hợp bằng natri sulfat và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0→20% EtOAc/hexan thu được hợp chất **S15-4** là dầu không màu (2,25g, hiệu suất 86%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,30-7,40 (m, 7 H), 7,22-7,28 (m, 1 H), 7,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 3,93-4,01 (m, 1 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 2,82-2,88 (m, 1 H), 2,71-2,78 (m, 1 H), 2,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H), 1,40 (s, 9 H), 1,39 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,09 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 740,2 (M+H).



S15-5

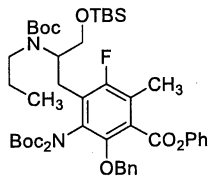
Bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (3,87g, 9,12mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S15-4** (2,25g, 3,04mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, bổ sung metylen clorua (140mL) chứa nước (0,164mL, 9,12mmol, 3 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL) và dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ (50mL, 2M). Lớp hữu cơ được tách riêng. Chiết lớp nước bằng metylen clorua (100mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0→15% EtOAc/hexan thu được hợp chất **S15-5** (2,11g, hiệu suất 94%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,40 (m, 7 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 2 H), 2,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H), 1,36 (s, 18 H), 0,93 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 736,2 (M–H).



S15-6-3

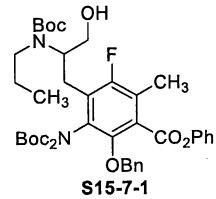
Bổ sung axit axetic (0,47mL, 8,22mmol, 6 đương lượng), propylamin (0,56mL, 6,84mmol, 5 đương lượng) và $Na(OAc)_3BH$ (1,45g, 6,84mmol, 5 đương lượng) vào

dung dịch của hợp chất **S15-5** (1,01g, 1,37mmol, 1 đương lượng) trong đicloetan (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút và chiết bằng metylen clorua (30mL, sau đó 2 x 15mL). Làm khô các phần chiết metylen clorua kết hợp bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất **S15-6-3** là dầu màu vàng nhạt: MS (ESI) *m/z* 781,43 (M+H).



S15-6-1

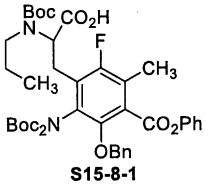
Bổ sung Boc_2O (329mg, 1,51mmol, 1,1 đương lượng) và DMAP (17mg, 0,14mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất thô **S15-6-3** nêu trên (1,37mmol, 1 đương lượng) trong DCM (10mL). Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung thêm Boc_2O (60mg, 0,271mmol, 0,2 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và bảo quản trong tủ lạnh trong thời gian cuối tuần. Cô đặc phản ứng. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0→15% EtOAc/hexan để tạo ra hỗn hợp của các sản phẩm (835mg), các hỗn hợp này được hòa tan trong MeCN (22,5mL) ở trong bình phản ứng polypropylen. Dung dịch của HF trong MeCN (1M trong dung dịch nước axetonitril, điều chế từ dung dịch nước HF 48% và axetonitril, 2,84mL, 2,84mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và làm dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng EtOAc (50mL x 3). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất **S15-6-1**: MS (ESI) *m/z* 879,51 (M–H).



S15-7-1

Bổ sung HOAc (108µL, 1,90mmol, 2 đương lượng), tiếp theo bằng TBAF (1,0M trong THF, 1,04mL, 1,04mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S15-6-1** thô (0,948mmol, 1 đương lượng) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản

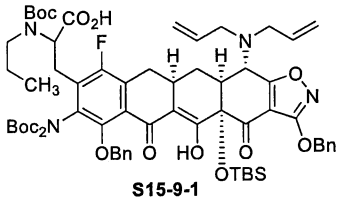
ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và bổ sung thêm TBAF (0,9 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 ngày và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (60mL). Làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 1→50% EtOAc/hexan để thu được hợp chất **S15-7-1** (631mg, hiệu suất 60% trong 3 bước) là chất rắn dạng xốp màu trắng: MS (ESI) *m/z* 765,37 (M–H).



S15-8-1

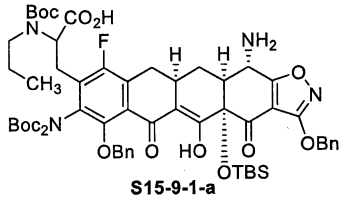
Bổ sung TFAA (1,15mL, 8,23mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch của DMSO (0,88mL, 12,34mmol, 15 đương lượng) trong metylen clorua (10mL) ở nhiệt độ –78°C. Làm ấm huyền phù tạo ra tới nhiệt độ –40°C và sau đó làm lạnh trở lại nhiệt độ –78°C. Bổ sung dung dịch của hợp chất **S15-7-1** (631mg, 0,823mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (3mL) từng giọt vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung trietylamin (2,29mL, 16,46mmol, 20 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 10 phút và làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng DCM (30mL, sau đó 10mL). Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất trung gian alđehyt thô: MS (ESI) *m/z* 765,31 (M+H).

Hòa tan hợp chất trung gian alđehyt nêu trên trong *t*-butanol (6mL) và nước (6mL). Bổ sung $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (565mg, 4,11mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp. Làm lạnh dung dịch tạo ra xuống nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng cách bổ sung 2-metyl-2-butylen (435µL, 4,11mmol, 5 đương lượng) và $NaClO_2$ (4,94mL, 0,5M trong *t*-butanol/nước (tỷ lệ 2:1, thể tích/thể tích), 2,46mmol, 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (60mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 10→80% EtOAc/hexan để thu được hợp chất **S15-8-1** là chất rắn màu vàng (640mg, 100% trong 2 bước): MS (ESI) *m/z* 779,33 (M–H).



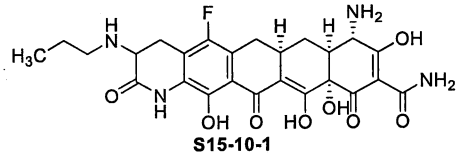
S15-9-1

Hợp chất **S15-9-1** được điều chế với hiệu suất 20% từ **S15-8-1** và *N*-đialyl enon **S1-9-2** sử dụng phương thức chung **A** (chỉ khác ở chỗ, 3,5 đương lượng LDA được sử dụng). **S15-9-1** (các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~1:1): MS (ESI) *m/z* 1221,53 (M+H).



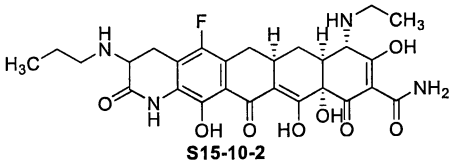
S15-9-1-a

Hợp chất **S15-9-1-a** được điều chế với hiệu suất 64% từ hợp chất **S15-9-1** sử dụng phương thức chung **B**. **S15-9-1-a** (các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~1:1): MS (ESI) *m/z* 1141,44 (M+H).



S15-10-1

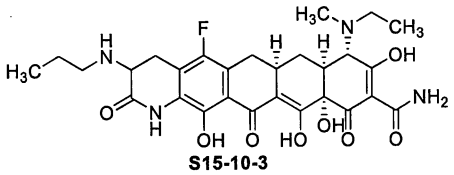
Hợp chất **S15-10-1** được điều chế từ hợp chất **S15-9-1-a** sử dụng phương thức chung **E**. **S15-10-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 4,37-4,32 (m, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 3,21-2,98 (m, 5 H), 2,65 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,23-2,22 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,66-1,54 (m, 1 H), 1,073 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,069 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 531,12 (M+H).



S15-10-2

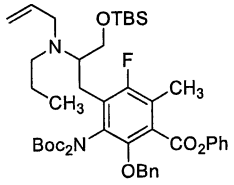
Hợp chất **S15-10-2** được điều chế từ hợp chất **S15-9-1-a** sử dụng các phương thức chung **D-1** (bằng axetalđehyt) và **E**. **S15-10-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 4,34 (dd, J = 5,5,

14,6 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 3,47-3,30 (m, 2 H), 3,25-3,12 (m, 3 H), 3,06-2,98 (m, 2 H), 2,84 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,31-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,75 (m, 2 H), 1,61-1,52 (m, 1 H), 1,362 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,358 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,072 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,068 (t, J = 7,3 Hz, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 559,16 (M+H).



S15-10-3

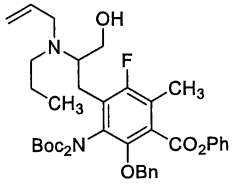
Hợp chất **S15-10-3** được điều chế từ hợp chất **S15-9-1-a** sử dụng các phương thức chung **D-1** (hai lần, bằng axetalđehyt, tiếp theo bằng formalđehyt) và **E**. **S15-10-3**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các chất đồng phân không đối quang, tỷ lệ ~1:1) δ 4,35 (dd, J = 6,4, 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,52-3,44 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,23-3,12 (m, 3 H), 3,07-2,93 (m, 6 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,75 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,16 (M+H).



S15-6-2

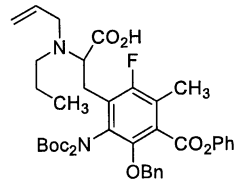
Bổ sung kali cacbonat (190mg, 1,37mmol, 2 đương lượng) và alylbromua (74µL, 0,823mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S15-6-3** (0,686mmol, thô, 1 đương lượng) trong axetonitril (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Nước muối (50mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (40mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 0→10% EtOAc/hexan để thu được hợp chất **S15-6-2** là dầu không màu (415mg, hiệu suất 74% trong hai bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,26 (m, 7 H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,81-5,71 (m, 1 H), 5,12 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 4,96 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,86, 4,82 (ABq, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,59 (dd, J = 6,7, 10,4 Hz, 1 H), 3,50 (dd, J = 3,7, 10,4 Hz, 1 H), 3,30 (dd, J = 6,1, 14,6 Hz, 1 H), 3,17 (dd, J = 6,1, 14,6 Hz, 1 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,80 (dd, J = 9,2, 13,4 Hz, 1 H), 2,59-2,44 (m, 3 H), 2,32 (d, J = 1,8 Hz, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,38-1,33 (m, 2 H),

1,26 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), –0,032 (s, 3 H), –0,057 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 590,3 (M–H).MS (ESI) *m/z* 821,23 (M+H).



S15-7-2

Bổ sung HF (1,52mL, 1M trong dung dịch nước axetonitril, điều chế từ dung dịch HF nước 48% và axetonitril, 1,52mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất **S15-6-2** (415mg, 0,505mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (24mL) ở trong bình phản ứng polypropylen. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm bay hơi và chiết phần cặn bằng EtOAc (40mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất **S15-7-2** là chất rắn dạng xốp màu trắng (thô): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,30 (m, 7 H), 7,24 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,84-5,74 (m, 1 H), 5,28 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,92, 4,88 (ABq, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,41-3,36 (m, 2 H), 3,26-3,15 (m, 3 H), 3,01 (dd, J = 7,9, 14,0 Hz, 1 H), 2,71 (dt, J = 12,8, 3,0 Hz, 1 H), 2,64-2,54 (m, 2 H), 2,50-2,43 (m, 1 H), 2,37 (d, J = 1,8 Hz, 3 H), 1,61-1,51 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,33 (s, 9 H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 707,18 (M+H).

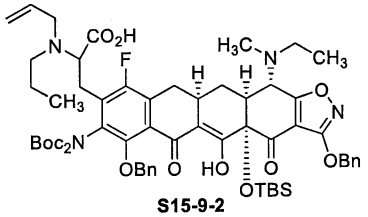


S15-8-2

Bổ sung TFAA (0,71mL, 5,05mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch của DMSO (0,54mL, 7,58mmol, 15 đương lượng) trong metylen clorua (5mL) ở nhiệt độ –78°C. Huyền phù tạo ra được khuấy ở nhiệt độ –78 °C trong thời gian 20 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của hợp chất **S15-7-2** thô nêu trên (0,505mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (5mL) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78 °C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung trietylamin (1,41mL, 10,1mmol, 20 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 10 phút và làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp tạo ra bằng EtOAc

(50mL). Làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất trung gian alđehyt thô: MS (ESI) *m/z* 705,15 (M+H).

Hòa tan hợp chất trung gian alđehyt thô nêu trên trong *t*-butanol (7,5mL) và nước (7,5mL). Bổ sung $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (348mg, 2,52mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp. Làm lạnh dung dịch tạo ra xuống nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng cách bổ sung 2-metyl-2-butylen (267µL, 2,52mmol, 5 đương lượng) và $NaClO_2$ (3,03mL, 0,5M trong *t*-butanol-nước (tỷ lệ 2:1, thể tích/thể tích), 1,52mmol, 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (60mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Tiến hành phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng 10→100% EtOAc/hexan để thu được hợp chất **S15-8-2** là dầu không màu (76mg, hiệu suất 21% trong 3 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,30 (m, 7 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,03-7,00 (m, 2 H), 5,84-5,74 (m, 1 H), 5,22 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 18,9 Hz, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 3,68 (dd, *J* = 6,1, 14,6 Hz, 1 H), 3,35 (dd, *J* = 5,5, 14,0 Hz, 1 H), 3,21 (dd, *J* = 7,3, 14,0 Hz, 1 H), 2,81 (dd, *J* = 7,6, 15,3 Hz, 1 H), 2,63 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,60-1,49 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,33 (s, 9 H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 721,18 (M+H).

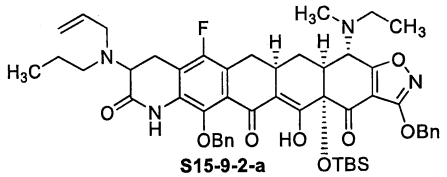


S15-9-2

Hợp chất **S15-9-2** được điều chế với hiệu suất 44% từ **S15-8-2** và *N*-metyletyl enon **S1-9-1** sử dụng phương thức chung **A** (chỉ khác ở chỗ, 2,2 đương lượng LDA được sử dụng) là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang, hai chất này được tách riêng bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19×50mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: MeOH với HCO_2H 0,1%; gradien: 85→92% B trong thời gian 15 phút, sau đó 100% B trong thời gian 5 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và cô để thu được sản phẩm mong muốn **S15-9-2-A** (20,3mg, hiệu suất 17%, sản phẩm rửa giải trước) và **S15-9-2-B** (19,7mg, hiệu suất 17%, sản phẩm rửa giải sau).

S15-9-2-A: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ~1:1 các chất đồng phân quay) δ 16,02 (br s, 1 H), 7,51-7,48 (m, 4 H), 7,38-7,32 (m, 6 H), 5,85-5,75 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,25-5,17 (m, 2 H), 5,04 (dd, *J* = 3,0, 9,2 Hz, 2 H), 4,72 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1 H), 4,06-4,03 (m, 1 H), 3,98 (dd, *J* = 3,0, 10,4 Hz, 1 H), 3,52-3,38 (m, 2 H), 3,28-3,24 (m, 2 H), 3,05-2,98 (m, 1 H), 2,84-2,80 (m, 2 H), 2,66 (br s, 3 H), 2,58-2,39 (m, 6 H), 2,17 (d, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 1,59-1,53 (m, 2 H), 1,46 (s, 4,5 H), 1,45 (s, 4,5 H), 1,28 (s, 4,5 H), 1,27 (s, 4,5 H), 1,14-1,10 (m, 3 H), 0,90-0,87 (m, 3 H), 0,82 (s, 4,5 H), 0,81 (s, 4,5 H), 0,27 (s, 1,5 H), 0,26 (s, 1,5 H), 0,14 (s, 1,5 H), 0,13 (s, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 1123,18 (M+H).

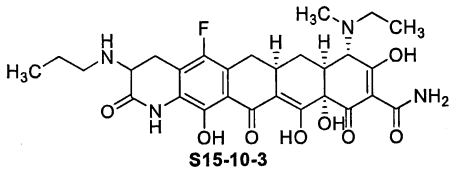
S15-9-2-B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,89 (br s, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,44-7,42 (m, 2 H), 7,39-7,30 (m, 6 H), 5,89-5,79 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,32 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 5,22 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 4,82, 4,77 (ABq, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 4,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 3,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,61 (dt, *J* = 4,9, 15,9 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 7,3, 13,4 Hz, 1 H), 3,24 (dd, *J* = 7,9, 15,9 Hz, 1 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,96-2,86 (m, 2 H), 2,85-2,74 (m, 2 H), 2,69-2,63 (m, 1 H), 2,60-2,56 (m, 1 H), 2,51-2,43 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,19 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H), 1,65-1,59 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 1123,18 (M+H).



S15-9-2-a

Hòa tan chất đồng phân không đối quang đơn **S15-9-2-B** (19,7mg, 0,018mmol, 1 đương lượng) trong đioxan (0,25mL). Bổ sung từng giọt HCl-đioxan (0,25mL, 4N) vào hỗn hợp. Khuấy dung dịch phản ứng tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và làm dừng phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (~ 3mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được chiết bằng EtOAc (30mL). Làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất **S15-9-2-a-B** (thô): MS (ESI) *m/z* 905,31 (M+H).

Chất đồng phân không đối quang đơn **S15-9-2-A** được chuyển đổi tương tự thành chất đồng phân không đối quang đơn **S15-9-2-a-A** tương ứng: MS (ESI) *m/z* 905,25 (M+H).



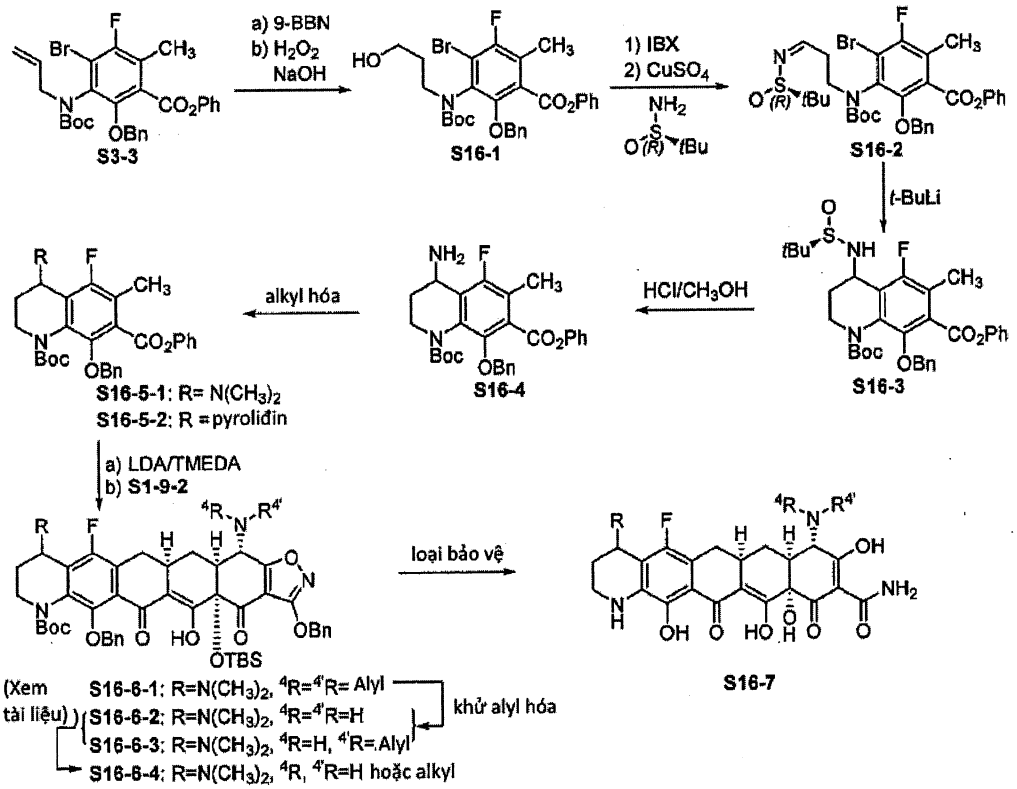
S15-10-3

Các chất đồng phân không đối quang đơn **S15-10-3-A và S15-10-3-B** được điều chế riêng biệt từ các hợp chất **S15-9-2-a-A và S15-9-2-a-B** tương ứng sử dụng các phương thức chung **B** và **C**.

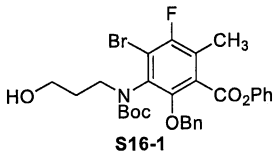
S15-10-3-A: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 4,35 (dd, J = 6,9, 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,69 (dd, J = 6,9, 15,6 Hz, 1 H), 3,53-3,46 (m, 1 H), 3,38-3,31 (m, 1 H), 3,23-3,14 (m, 3 H), 3,07-2,94 (m, 6 H), 2,31-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,09 (M+H).

S15-10-3-B: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, muối hyđroclorua, các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ ~1:1) δ 4,35 (dd, J = 6,4, 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,67 (dd, J = 6,9, 16,0 Hz, 1 H), 3,54-3,46 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,23-3,12 (m, 3 H), 3,07-2,93 (m, 6 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,09 (M+H).

Sơ đồ 16

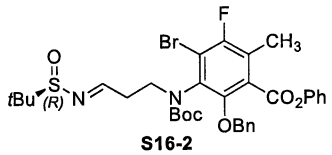


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 16.



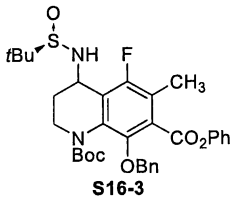
Bổ sung dung dịch 9-borabixyclo[3.3.1]nonan (0,5M trong THF, 27,0mL, 13,5mmol) vào dung dịch của hợp chất **S3-3** (2,56g, 0,4,49mmol) trong THF (20mL). Sau thời gian 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và NaOH (dung dịch nước 6N, 6,75mL, 40,4mmol) được bổ sung từ từ, tiếp theo bằng hyđro peroxit (dung dịch nước 30%, 4,6mL, 40,4mmol) vào hỗn hợp. Sau thời gian 10 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 x) và nước muối (1 x). Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **S16-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,32 (m, 7 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,02-6,97 (m, 2 H), 4,92 (ABq, *J* = 27,5 Hz, 10,1 Hz, 2 H), 3,99-3,90 (m, 1 H),

3,88-3,80 (m, 1 H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 3,59-3,51 (m, 1 H), 2,41 (d, J = 2,3 Hz, 3 H), 1,74-1,62 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 587,93, 589,93 (M+H).



S16-2

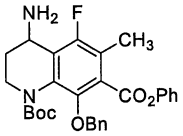
Bổ sung axit 2-iođoxybenzoic (được làm ổn định, 45% khối lượng, 3,07g, 4,93mmol) vào dung dịch của hợp chất **S16-1** (2,64g, 4,49mmol) trong DMSO (12mL). Sau thời gian 3 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và lọc qua Xelit (dịch rửa EtOAc). Rửa phần dịch lọc bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3 x) và nước muối (1 x). Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan nguyên liệu trong toluen (10mL) và đồng(II) sulfat (2,15g, 13,5mmol) và (*R*)-(+)-t-butylsulfinamit (1,09g, 8,98mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy trong thời gian 2 ngày, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước (3 x) và nước muối (2 x). Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 50g, 5 đến 40% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 1,165mg (hiệu suất 38%, 3 bước) sản phẩm mong muốn **S16-2** là dầu đặc: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) hỗn hợp của các chất đồng phân quay hoặc các chất đồng phân E/Z, δ 8,09-7,98 (m, 1 H), 7,38-7,32 (m, 7 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,04-6,97 (m, 2 H), 5,04-4,89 (m, 2 H), 4,10-4,00 (m, 1 H), 3,87-3,74 (m, 1 H), 3,00-2,72 (m, 2 H), 2,44-2,38 (m, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,42 (s, 6 H), 1,15-1,07 (m, 9 H); MS (ESI) *m/z* 688,98, 690,98 (M+H).



S16-3

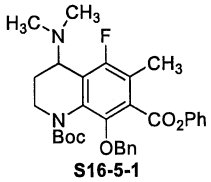
Bổ sung *t*-butyllithi (dung dịch 1,7M, 1,98mL, 3,37mmol) từng giọt vào dung dịch ở nhiệt độ –100°C của hợp chất **S16-2** (1,165g, 1,689mmol) trong THF (20mL). Sau thời gian 5 phút, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl (dung dịch nước bão hòa), pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước (1 x) và nước muối (1 x). Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 50g, 30 đến 90% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 505mg (hiệu suất 49%) sản phẩm mong muốn **S16-3** là

chất rắn màu trắng (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,34 (m, 2 H), 7,33-7,22 (m, 6 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 4,93-4,76 (m, 3 H), 3,42-3,34 (m, 1 H), 2,37-2,27 (m, 4 H), 2,10-1,90 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,16 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 611,74 (M+H).



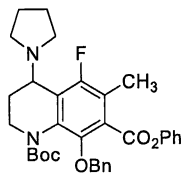
S16-4

Khuấy hợp chất **S16-3** (158mg, 0,258mmol) trong HCl (dung dịch 4M trong 1,4-đioxan, 0,5mL) và MeOH (2,5mL). Sau thời gian 4 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3 x) và nước muối (1 x). Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất **S16-4** (chất đồng phân đối ảnh đơn): MS (ESI) *m/z* 507,19 (M+H).



S16-5-1

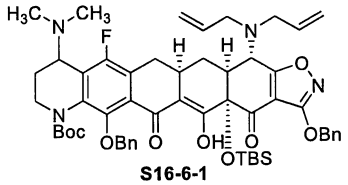
Hòa tan **S16-4** thô (0,258mmol) trong CH_2Cl_2 (5mL) và $Na(OAc)_3BH$ (219mg, 1,03mmol) và formalđehyt (dung dịch nước 37%, 1mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau thời gian 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 3 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 25g, 20 đến 80% EtOAc theo građien hexan) để thu được 117mg (hiệu suất 85%, 2 bước) sản phẩm **S16-5-1** (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,20 (m, 8 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 4,98-4,76 (m, 2 H), 4,22-4,10 (m, 1 H), 3,90-3,82 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 1 H), 2,38-2,27 (m, 4 H), 2,20 (s, 6 H), 1,70-1,56 (m, 1 H), 1,30 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 535,32 (M+H).



S16-5-2

Hòa tan **S16-4** thô (0,247mmol) trong CH_3CN (2mL) và trietylamin (0,103mL, 0,741mmol) và 1,4-đibromobutan (0,0292mL, 0,247mmol) được bổ sung vào hỗn hợp.

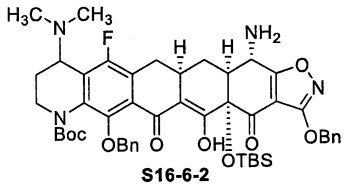
Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Bổ sung thêm 1,4-đibromobutan (0,050mL, 0,42mmol) vào hỗn hợp và lại gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 phút bằng thiết bị phản ứng vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa, 2 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 10g, 20 đến 60% EtOAc theo gradien hexan) để thu được 41,2mg (30%, 2 bước) sản phẩm **S16-5-2** (chất đồng phân đối ảnh đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,20 (m, 8 H), 7,08-7,01 (m, 2 H), 5,00 và 4,79 (ABq, J = 10,6 Hz, 2 H), 4,22-4,10 (m, 1 H), 3,84-3,80 (m, 1 H), 3,20-3,08 (m, 1 H), 2,68-2,58 (m, 2 H), 2,42-2,30 (m, 6 H), 1,76-1,55 (m, 5 H), 1,30 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 561,23 (M+H).



S16-6-1

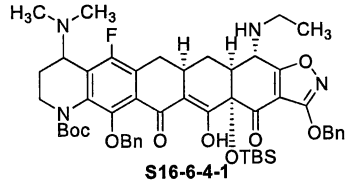
Lithi điisopropylamit được điều chế từ điisopropylamin (0,0382mL, 0,270mmol) và n-BuLi (dung dịch 1,6M, 0,169mL, 0,270mmol) trong THF (3mL) ở nhiệt độ –40°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (0,125mL, 0,832mmol) vào hỗn hợp. Sau đó, bổ sung dung dịch của hợp chất **S16-5-1** (117mg, 0,219mmol) trong THF (1mL) từng giọt vào hỗn hợp, tạo ra dung dịch màu đỏ da cam. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của enon **S1-9-2** (111mg, 0,208mmol) trong THF (1mL), tiếp theo bằng LHMDS (dung dịch 1,0M, 0,25mL, 0,25mmol) vào hỗn hợp. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ –10°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua (dung dịch nước bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng nước (3 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 25g, 15 đến 50% EtOAc theo gradien hexan). Bước này thu được 116mg **S16-6-1** (57%, chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,9 (s, 1 H), 7,44-7,36 (m, 2 H), 7,36-7,12 (m, 8 H), 5,87-5,65 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 5,20-5,00 (m, 4 H), 4,96-4,84 (m, 1 H), 4,66-4,48 (m, 1 H), 4,12-3,95 (m, 2 H), 3,82-3,72 (m, 1 H), 3,28-3,18 (m, 2 H), 3,17-3,00 (m, 3 H), 2,95-2,80 (m, 2 H), 2,51 (t, J = 14,7 Hz, 1 H), 2,44-2,16 (m, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 2,25-1,96 (m, 1 H), 1,58-1,44 (m, 1

H), 1,33 (s, 2,7 H), 1,07 (s, 5,3 H), 0,68 (s, 9 H), 0,15 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 975,39 (M+H).



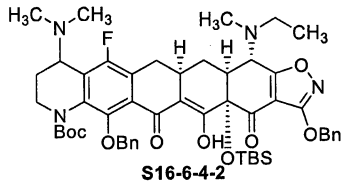
S16-6-2

Hòa tan hợp chất **S16-6-1** (42,2mg, 0,0433mmol), axit 1,3-đimetylbarbituric (27,0mg, 0,173mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (5,0mg, 0,0043mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL) và hỗn hợp phản ứng được rút hết khí và làm đầy lại bằng nitơ (3x). Sau thời gian 6 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3 x) và dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 10g, 50 đến 100% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 30,9mg **S16-6-2** (80%, chất đồng phân không đối quang đơn): MS (ESI) *m/z* 895,38 (M+H).



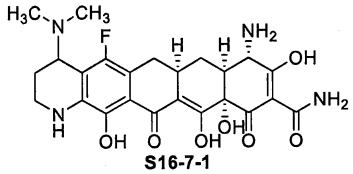
S16-6-4-1

Hòa tan hợp chất **S16-6-2** (30,9mg, 0,0345mmol) và axit axetic (0,0039mL, 0,069mmol) trong MeOH (1mL) và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (14,6mg, 0,069mmol) và axetalđehyt (dung dịch 50% khối lượng trong EtOH, 0,0026mL, 0,0518mmol) vào hỗn hợp. Sau thời gian 10 phút, lượng chuyển đổi ~90% quan sát được trên LC/MS. Bổ sung thêm $Na(OAc)_3BH$ (14,6mg, 0,069mmol) và axetalđehyt (dung dịch 50% khối lượng trong EtOH, 0,0026mL, 0,0518mmol) vào hỗn hợp. Sau thời gian 5 phút, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2 x) và dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bước này thu được 28,5mg (90%) **S16-6-4-1** thô, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 923,36 (M+H).



S16-6-4-2

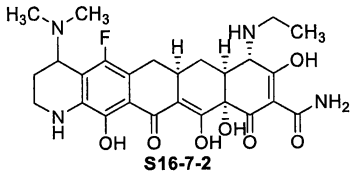
Bổ sung formalđehyt (dung dịch nước 37%, 0,5mL) vào hỗn hợp của hợp chất **S16-6-4-1** (14,3mg, 0,0155mmol) và $Na(OAc)_3BH$ (9,8mg, 0,046mmol) trong CH_2Cl_2 (1mL). Sau thời gian 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2 x) và dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô **S16-6-4-2**, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 937,49 (M+H).



S16-7-1

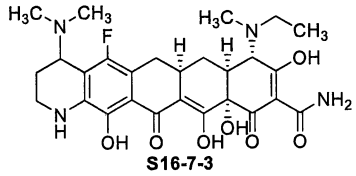
Khuấy hợp chất **S16-6-2** (19,5mg, 0,0218mmol) trong axit metansulfonic (0,10mL), đimetylsulfit (0,020mL) và CH_2Cl_2 (0,20mL). Sau khi khuấy qua đêm, cô hỗn hợp phản ứng dưới dòng khí. Bổ sung đimetylsulfit (0,020mL) và CH_2Cl_2 (0,040mL) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp qua đêm. Bổ sung thêm đimetylsulfit (0,040mL) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp trong thời gian 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước HCl 0,05N (2mL) và tinh chế trực tiếp trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; građien: 0→50% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 7,6mg (57%) **S16-7-1** là chất rắn màu vàng (chất đồng phân không đối quang đơn): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,73 (s, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 3,12-3,00 (m, 1 H), 2,99-2,82 (m, 7 H), 2,68-2,56 (m, 2 H), 2,26-2,15 (m, 2 H), 2,04-1,90 (m, 1 H), 1,62-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 503,11 (M+H).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ **S16-6-4-1** và **S16-6-4-2** theo các phương thức đối với hợp chất **S16-7-1**:



S16-7-2

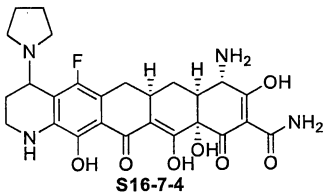
S16-7-2 (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,73 (s, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,48-3,30 (m, 3 H), 3,20-2,78 (m, 9 H), 2,65-2,56 (m, 1 H), 2,24-2,14 (m, 2 H), 2,04-1,90 (m, 1 H), 1,60-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 531,18 (M+H).



S16-7-3

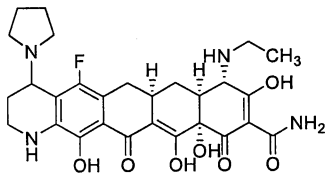
S16-7-3 (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,76-4,70 (m, 1 H), 4,21 (s, 0,5 H), 4,11 (s, 0,5 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,56-3,43 (m, 1 H), 3,40-3,30 (m, 2 H), 3,11-2,84 (m, 12 H), 2,65-2,56 (m, 1 H), 2,27-2,13 (m, 2 H), 2,03-1,90 (m, 1 H), 1,69-1,54 (m, 1 H), 1,45-1,34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 545,23 (M+H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo phương thức trong ví dụ **S16-7-1** thay thế hợp chất **S16-5-2** cho hợp chất **S16-5-1**:



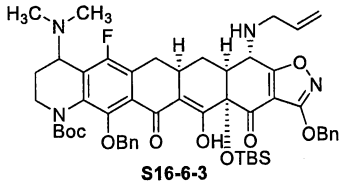
S16-7-4

S16-7-4 (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,76-4,70 (m, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,86-3,76 (m, 1 H), 3,67 (dd, J = 13,7, 5,04 Hz, 1 H), 3,48-3,24 (m, 4 H), 3,07 (dd, J = 14,2, 4,6 Hz, 1 H), 3,00-2,85 (m, 1 H), 2,66-2,61 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,28-2,10 (m, 4 H), 2,10-1,90 (m, 3 H), 1,63-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 529,14 (M+H).



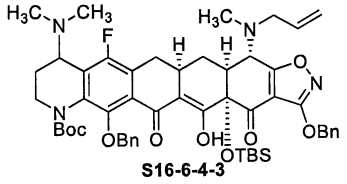
S16-7-5

S16-7-5 (chất đồng phân không đối quang đơn): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,77-4,72 (m, 1 H), 3,87-3,77 (m, 2 H), 3,67 (dd, *J* = 13,7, 5,5 Hz, 1 H), 3,50-3,26 (m, 6 H), 3,06 (dd, *J* = 14,2, 4,6 Hz, 1 H), 3,00-2,90 (m, 1 H), 2,86-2,79 (m, 1 H), 2,57-2,49 (m, 1 H), 2,28-2,12 (m, 4 H), 2,11-1,90 (m, 3 H), 1,60-1,48 (m, 1 H), 1,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,14 (M+H).



S16-6-3

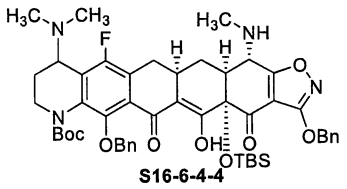
Cân hợp chất **S16-6-1** (116mg, 0,119mmol) và axit 2-mercaptobenzoic (22,0mg, 0,143mmol) vào trong một bình thót cổ. Bình này được rút hết khí và nạp đầy lại bằng khí nitơ (3x). Bổ sung THF (2mL), tiếp theo bằng dung dịch của $Pd(dba)_2$ (6,9mg, 0,012mmol) và 1,4-bis(điphenylphosphino)butan (5,1mg, 0,012mmol) trong THF (0,20mL) vào trong đó. Sau thời gian 6 giờ, bổ sung thêm $Pd(dba)_2$ (6,9mg, 0,012mmol) và 1,4-bis(điphenylphosphino)butan (5,1mg, 0,012mmol) trong THF (0,20mL) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy qua đêm, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2 x) và dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 10g, 20 đến 100% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 33,9mg (30%) **S16-6-3**, 42,2mg (36%) **S16-6-1** thu hồi được và 19,5mg (18%) sản phẩm khử alyl hóa hoàn toàn, **S16-6-2**. MS của **S16-6-3**: (ESI) *m/z* 935,34 (M+H).



S16-6-4-3

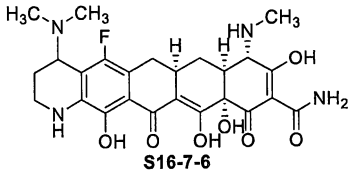
Bổ sung formalđehyt (dung dịch nước 37%, 0,5mL) vào hỗn hợp của hợp chất **S16-6-3** (33,9mg, 0,0363mmol) và $Na(OAc)_3BH$ (23,0mg, 0,109mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL). Sau thời gian 1 giờ, sự chuyển hóa ~50% được quan sát thấy trên LC/MS. Bổ sung thêm formalđehyt (dung dịch nước 37%, 0,5mL) và $Na(OAc)_3BH$ (25mg, 0,12mmol) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy qua đêm, bổ sung thêm $Na(OAc)_3BH$ (50mg, 0,24mmol) vào hỗn hợp. Sau thời gian 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3 x) và dung dịch đệm phosphat

pH 7 (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất **S16-6-4-3** thô được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 949,41 (M+H).



S16-6-4-4

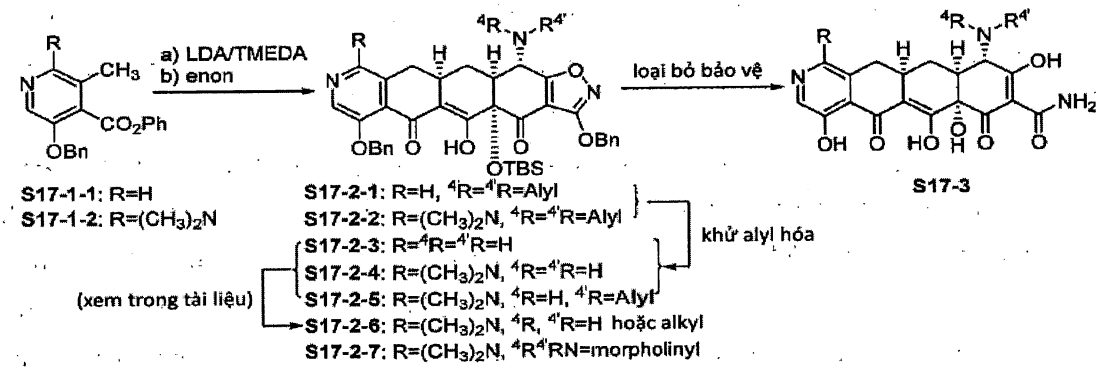
Hòa tan hợp chất **S16-6-4-3** (34,4mg, 0,0363mmol), axit 1,3-đimetylbarbituric (22,7mg, 0,145mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (4,2mg, 0,0036mmol) trong CH_2Cl_2 (4mL) và hỗn hợp phản ứng được rút hết khí và nạp đầy lại bằng nitơ (3x). Sau thời gian 6 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3 x) và dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 10g, 50 đến 100% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 32,8mg (99%) **S16-6-4-4**: MS (ESI) *m/z* 909,36 (M+H).



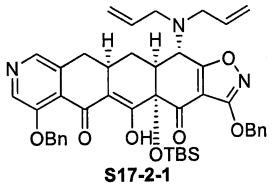
S16-7-6

Khuấy hợp chất **S16-6-4-4** (32,8mg, 0,0361mmol) trong axit metansulfonic (0,10mL), đimetylsulfit (0,020mL) và CH_2Cl_2 (0,20mL). Sau khi khuấy qua đêm, cô hỗn hợp phản ứng. Bổ sung đimetylsulfit (0,040mL) và CH_2Cl_2 (0,040mL) vào hỗn hợp. Sau thời gian 4 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH:dung dịch nước HCl 0,05N tỷ lệ 1:1 (2mL) và tinh chế trực tiếp trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20 mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; građien: 0→50% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 10,7mg (47%) **S16-7-6** là chất rắn màu đỏ - da cam (chất đồng phân không đối quang đơn): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,76-4,71 (m, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 3,06 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,02-2,78 (m, 11 H), 2,66-2,56 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 2 H), 2,04-1,92 (m, 1 H), 1,58-1,46 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 517,22 (M+H).

Sơ đồ 17



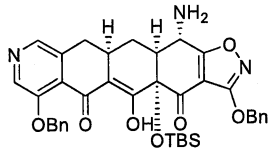
Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 17.



S17-2-1

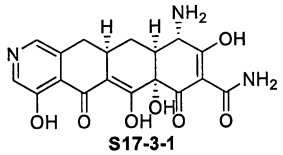
Lithi điisopropylamit được điều chế từ điisopropylamin (0,0393mL, 0,278mmol) và *n*-BuLi (dung dịch 1,6M, 0,174mL, 0,278mmol) trong THF (3mL) ở nhiệt độ –40°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (0,128mL, 0,856mmol) vào hỗn hợp. Sau đó, bổ sung dung dịch của hợp chất **S17-1-1** (75,0mg, 0,235mmol, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1511) trong THF (1mL) từng giọt vào hỗn hợp, tạo ra dung dịch màu đỏ thẫm. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch của enon **S1-9-2** (114mg, 0,214mmol) trong THF (1mL) từng giọt vào hỗn hợp, tiếp theo bằng LHMDS (dung dịch 1,0M, 0,257mL, 0,257mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ –20°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua (dung dịch nước bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng nước (3 x), dung dịch nước NaOH 1N (3 x), dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 25g, 10 đến 50% EtOAc theo gradien hexan). Bước này thu được 28,6mg (18%) **S17-2-1**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,7 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,54-7,24 (m, 10 H), 5,85-5,73 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,32-5,04 (m, 6 H), 4,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,36-3,16 (m, 4 H), 2,90-2,82 (m, 2 H), 2,60-2,40 (m, 1 H), 2,14-

2,05 (m, 1 H), 1,64-1,50 (m, 1 H), 1,30-1,20 (m, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 760,24 (M+H).



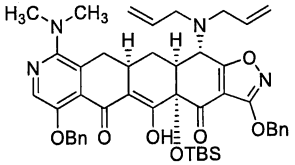
S17-2-3

Hòa tan hợp chất **S17-2-1** (28,6mg, 0,0376mmol), axit 1,3-đimetylbarbituric (23,4mg, 0,150mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (4,3mg, 0,0038mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL) và hỗn hợp phản ứng được rút hết khí và nạp đầy lại bằng nitơ (3x). Sau thời gian 5 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 10g, 50 đến 100% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 4,8mg (19%) **S17-2-3**: MS (ESI) *m/z* 680,18 (M+H).



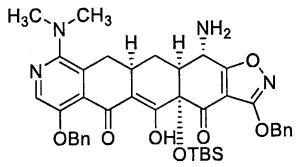
S17-3-1

Khuấy hợp chất **S17-2-3** (4,8mg, 0,0706mmol) trong axit metansulfonic (0,10mL), đimetylsulfit (0,020mL) và CH_2Cl_2 (0,20mL). Sau khi khuấy qua đêm, cô hỗn hợp phản ứng. Bổ sung đimetylsulfit (0,040mL) và CH_2Cl_2 (0,040mL) vào hỗn hợp. Sau thời gian 4 giờ, bổ sung thêm axit metansulfonic (0,040mL) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; građien: 0→50% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 3,0mg (92%) **S17-3-1** là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,42-3,008 (m, 2 H), 2,80-2,65 (m, 1 H), 2,34-2,24 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 388,03 (M+H).



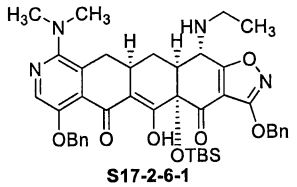
S17-2-2

Lithi điisopropylamit được điều chế từ điisopropylamin (0,107mL, 0,754mmol) và *n*-BuLi (dung dịch 1,6M, 0,471mL, 0,754mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ –40°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (0,377mL, 2,51mmol) vào hỗn hợp. Sau đó, bổ sung dung dịch của hợp chất **S17-1-2** (239mg, 0,659mmol, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1511) trong THF (2mL) từng giọt vào hỗn hợp, tạo ra dung dịch màu đỏ - da cam. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch của enon **S1-9-2** (336mg, 0,628mmol) trong THF (1mL) từng giọt vào hỗn hợp, tiếp theo bằng LHMDS (dung dịch 1,0M, 0,816mL, 0,816mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ –20°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua (dung dịch nước bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng nước (3 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 25g, 10 đến 40% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 338,5mg (67%) **S17-2-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,5 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,54-7,48 (m, 2 H), 7,45-7,24 (m, 7 H), 7,14-7,08 (m, 1 H), 5,88-5,75 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,26-5,07 (m, 6 H), 4,12 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 3,40-3,18 (m, 4 H), 3,01 (dd, *J* = 15,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,97-2,86 (m, 1 H), 2,76 (s, 6 H), 2,63 (t, *J* = 15,3 Hz, 1 H), 2,57-2,50 (m, 1 H), 2,48-2,36 (m, 1 H), 2,19-2,12 (m, 1 H), 0,80 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 803,27 (M+H).



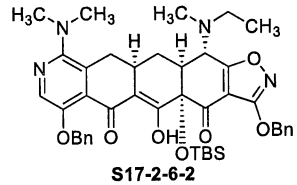
S17-2-4

Hợp chất **S17-2-2** (149mg, 0,185mmol), axit 1,3-đimetylbarbituric (115mg, 0,740mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (21,4mg, 0,0185mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5mL) và hỗn hợp phản ứng được rút sạch khí và được nạp đầy lại bằng nitơ (3x). Sau khi khuấy qua đêm, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 3 x), dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 25g, 0 đến 10% MeOH trong EtOAc građien). Bước này thu được 98,1mg (73%) **S17-2-4**: MS (ESI) *m/z* 723,21 (M+H).



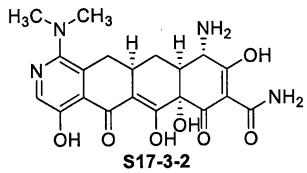
S17-2-6-1

Hòa tan hợp chất **S17-2-4** (78,5mg, 0,109mmol) và axit axetic (0,0124mL, 0,217mmol) trong MeOH (2mL) và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (46mg, 0,217mmol) và axetalđehyt (dung dịch 50% khối lượng trong EtOH, 0,0217mL, 0,217mmol) vào hỗn hợp. Sau thời gian 10 phút, sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy trên LC/MS. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2 x), dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **S17-2-6-1**, sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 751,30 (M+H).



S17-2-6-2

Bổ sung formalđehyt (dung dịch nước 37%, 0,5mL) vào hỗn hợp của hợp chất **S17-2-6-1** (20,4mg, 0,0272mmol) và $Na(OAc)_3BH$ (17,3mg, 0,0816mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL). Sau thời gian 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2 x), dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x) và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **S17-2-6-2**, sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 765,34 (M+H).

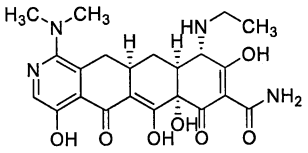


S17-3-2

Khuấy hợp chất **S17-2-4** (19,6mg, 0,0271mmol) trong axit metansulfonic (0,10mL), đimetylsulfit (0,020mL) và CH_2Cl_2 (0,20mL). Sau khi khuấy qua đêm, cô hỗn hợp phản ứng. Bổ sung đimetylsulfit (0,080mL) và CH_2Cl_2 (0,040mL) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy qua đêm, cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế trên hệ Waters

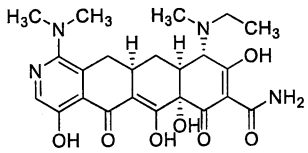
Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20 mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; gradien: 0→50% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 1,78mg (13%) **S17-3-2** là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,24-3,04 (m, 8 H), 2,74-2,64 (m, 1 H), 2,58 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,36-2,26 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 431,08 (M+H).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ **S17-2-6-1** và **S17-2-6-2** theo các phương thức đối với hợp chất **S17-3-2**:



S17-3-3

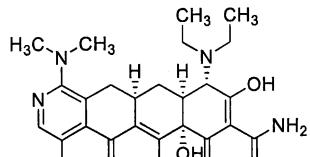
S17-3-3: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,46-3,30 (m, 2 H), 3,26-3,08 (m, 8 H), 2,93-2,84 (m, 1 H), 2,60 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,36-2,26 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 459,13 (M+H).



S17-3-4

S17-3-4: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1 H), 3,92 (d, J = 34,4 Hz, 1 H), 3,58-3,44 (m, 1 H), 3,43-3,28 (m, 1 H), 3,24-3,12 (m, 8 H), 3,06-2,93 (m, 4 H), 2,60 (t, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,40-2,26 (m, 1 H), 1,78-1,64 (m, 1 H), 1,47-1,34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 473,15 (M+H).

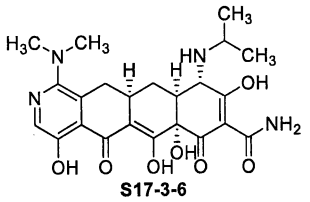
Các hợp chất sau đây được điều chế từ **S17-2-4** theo phương thức tương tự như đối với hợp chất **S17-3-3**:



S17-3-5

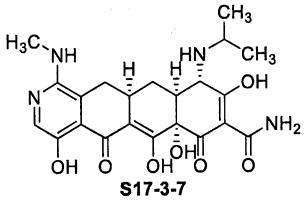
S17-3-5: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 3,66-3,53 (m, 1 H), 3,53-3,42 (m, 2 H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 3,24-3,12 (m, 8 H), 3,00-2,93 (m, 1

H), 2,59 (t, J = 15,1 Hz, 1 H), 2,37-2,29 (m, 1 H), 1,76-1,64 (m, 1 H), 1,41 (t, J = 7,4 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 487,13 (M+H).



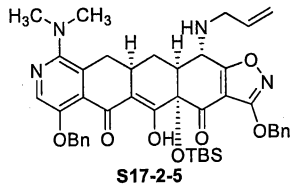
S17-3-6

S17-3-6: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,83 (hept, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,24-3,10 (m, 8 H), 2,94-2,84 (m, 1 H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,38-2,28 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,46-1,34 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 473,11 (M+H).



S17-3-7

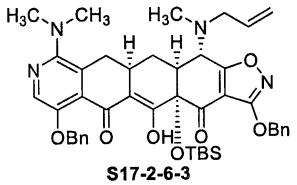
Hợp chất **S17-3-7** được tách ở dạng sản phẩm phụ từ bước loại bỏ bảo vệ axit metansulfonic của hợp chất **S17-3-6**. **S17-3-7**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (s, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 3,82 (hept, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,36-3,26 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,94-2,84 (m, 2 H), 2,36-2,26 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,41 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 459,05 (M+H).



S17-2-5

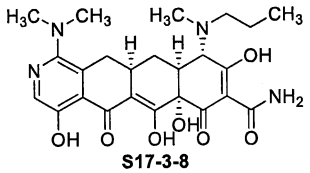
Cân hợp chất **S17-2-2** (165mg, 0,205mmol) và axit 2-mercaptobenzoic (37,9mg, 0,246mmol) vào một bình thót cổ. Bình này được rút sạch khí và được nạp đầy lại bằng nitơ (3 x). Bổ sung THF (2mL), tiếp theo bằng dung dịch của $Pd(dba)_2$ (12mg, 0,021mmol) và 1,4-bis(điphenylphosphino)butan (9,0mg, 0,021mmol) trong THF (0,20mL) vào hỗn hợp. Sau thời gian 4 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2 x), dung dịch đệm phosphat pH 7 (1 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 25g, 20 đến 100% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 52,3mg (34%) **S17-2-5** và

17,0mg (11%) sản phẩm được khử alyl hóa hoàn toàn, **S17-2-4**. Dữ liệu đối với **S17-2-5**: MS (ESI) *m/z* 763,23 (M+H).



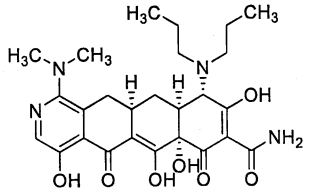
S17-2-6-3

Bổ sung formalđehyt (dung dịch nước 37%, 0,5mL) vào hỗn hợp của hợp chất **S17-2-5** (26,1mg, 0,0342mmol) và $Na(OAc)_3BH$ (21,7mg, 0,103mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL). Bổ sung các phần bổ sung của $Na(OAc)_3BH$ (22mg, 0,11mmol) vào hỗn hợp trong thời gian xấp xỉ cứ 10 phút trong 1 giờ tiếp theo (6 lần tổng cộng). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước, bão hòa, 2 x) và nước muối (1 x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô **S17-2-6-3**, sản phẩm này được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 777,24 (M+H).



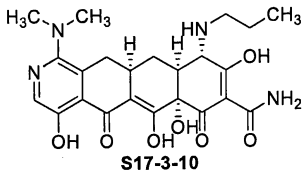
S17-3-8

Khuấy hợp chất **S17-2-6-3** (13,3mg, 0,0171mmol) trong dung dịch HF nước (dung dịch 48-50%, 0,40mL) và 1,4-đioxan (1mL). Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch của K_2HPO_4 (4,8g) trong nước (20mL) và chiết bằng EtOAc (2 x). Cô các phần hữu cơ và hòa tan lại trong MeOH (1mL), 1,4-đioxan (1mL) và dung dịch nước HCl 6N (0,2mL). Bổ sung Pd 10% trên cacbon (Degussa, 5mg) và môi trường hyđro (bóng) được đưa vào đó. Sau thời gian 1 giờ, làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ và lọc qua Xelit (dịch rửa MeOH). Cô phần dịch lọc và tinh chế trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; građien: 0→50% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 2,4mg (25%) **S17-3-8** là chất rắn màu vàng: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,76-4,71 (m, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 3,06 (dd, J = 15,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,02-2,78 (m, 11 H), 2,66-2,56 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 2 H), 2,04-1,92 (m, 1 H), 1,58-1,46 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 487,17 (M+H).



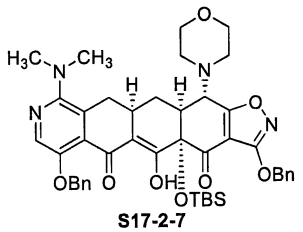
S17-3-9

Khuấy hợp chất **S17-2-2** (16,4mg, 0,0204mmol) trong dung dịch HF nước (dung dịch 48-50%, 0,40mL) và 1,4-đioxan (1mL). Sau thời gian 2 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch của K_2HPO_4 (4,8 g) trong nước (20mL) và chiết bằng EtOAc (2 x). Cô các phần hữu cơ và hòa tan lại trong MeOH (2mL), 1,4-đioxan (2mL) và dung dịch nước HCl 6N (0,2mL). Bổ sung Pd 10% trên cacbon (Degussa, 5mg) vào hỗn hợp và môi trường hyđro (bóng) được đưa vào đó. Sau thời gian 1 giờ, làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ và lọc qua Xelit (dịch rửa MeOH). Cô phần dịch lọc và tinh chế trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20 mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; gradien: 0→50% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 0,88mg (7%) **S17-3-9** là chất rắn màu vàng và 6,8mg (61%) hợp chất mono-propyl **S17-3-10**. Dữ liệu đối với **S17-3-9**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,65-3,45 (m, 4 H), 3,24-2,90 (m, 9 H), 2,54 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,32-2,20 (m, 1 H), 1,94-1,60 (m, 5 H), 1,12-0,92 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 515,21 (M+H).



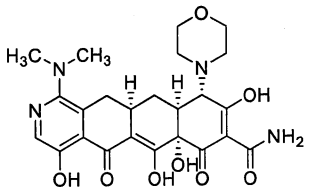
S17-3-10

S17-3-10: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 3,26-3,08 (m, 10 H), 2,96-2,88 (m, 1 H), 2,59 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,37-2,27 (m, 1 H), 1,84-1,72 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 473,12 (M+H).



S17-2-7

Lithi điisopropylamit được điều chế từ điisopropylamin (0,024mL, 0,167mmol) và *n*-BuLi (1,84M solution, 0,091mL, 0,167mmol) trong THF (2mL) ở nhiệt độ –40°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (0,091mL, 0,608mmol) vào hỗn hợp. Sau đó, bổ sung dung dịch của hợp chất **S17-1-2** (55,3mg, 0,152mmol) trong THF (0,5mL) từng giọt vào hỗn hợp, tạo ra dung dịch màu da cam thẫm. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 5 phút. Bổ sung dung dịch của enon **S2-7-3** (40mg, 0,076mmol) trong THF (0,5mL) từng giọt vào hỗn hợp. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ –20°C trong thời gian 45 phút. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua (dung dịch nước bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế đảo pha trên hệ Waters Autopurification sử dụng cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19 × 50mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; gradien: 80→100% B trong thời gian 15 phút; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Bước này thu được 28,9mg (48%) **S17-2-7**: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,5 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,52-7,22 (m, 10 H), 5,36 (s, 2 H), 5,22-5,12 (m, 2 H), 4,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,74-3,70 (m, 4 H), 3,12-2,86 (m, 4 H), 2,72 (s, 6 H), 2,66-2,54 (m, 4 H), 2,51-2,38 (m, 1 H), 2,24-2,16 (m, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 793,45 (M+H).

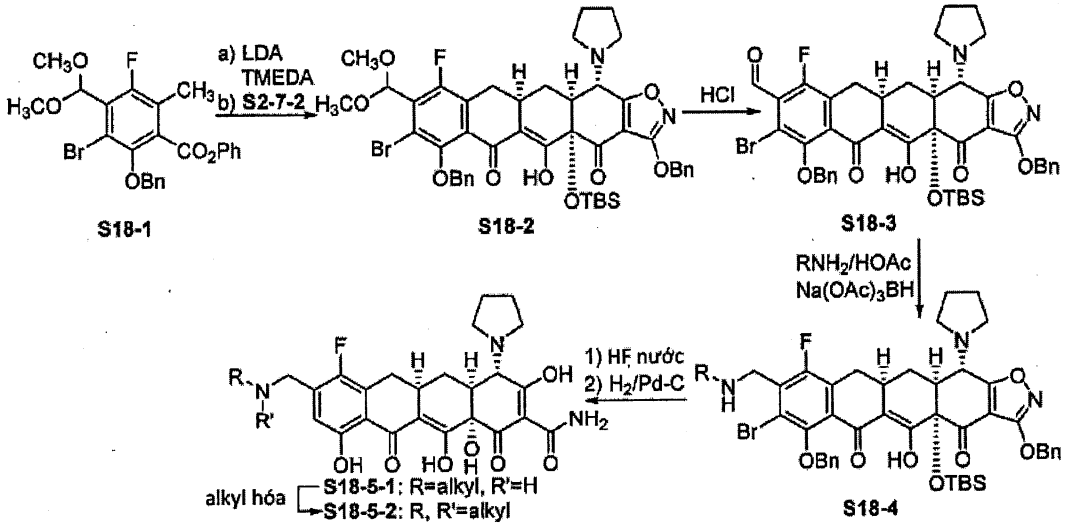


S17-3-11

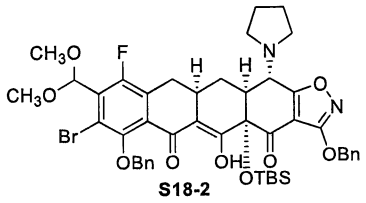
Khuấy hợp chất **S17-2-7** (28,9mg, 0,0364mmol) trong dung dịch HF nước (dung dịch 48-50%, 0,40mL) và axetonitril (0,6mL). Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch của K_2HPO_4 (4,8g) trong nước (15mL) và chiết bằng EtOAc (3 x). Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Hòa tan nguyên liệu trong MeOH (1mL) và 1,4-đioxan (1mL), bổ sung Pd 10% trên cacbon (Degussa, 5mg) vào hỗn hợp và môi trường hyđro (balloon) được đưa vào đó. Sau thời gian 2 giờ, làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ và lọc qua Xelit (dịch rửa MeOH). Cô phần dịch lọc và tinh chế trên hệ Waters Autopurification có trang bị bột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; gradien: 0→100% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô

đông lạnh để tạo ra 12,6mg (60%) **S17-3-11** là chất rắn màu da cam: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 4,12-3,94 (m, 3 H), 3,93-3,74 (m, 2 H), 3,70-3,52 (m, 3 H), 3,34-3,18 (m, 9 H), 2,61 (t, J = 14,6 Hz, 1 H), 2,43-2,35 (m, 1 H), 1,74-1,62 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 501,29 (M+H).

Sơ đồ 18

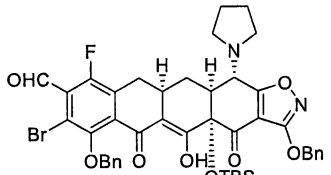


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 18.



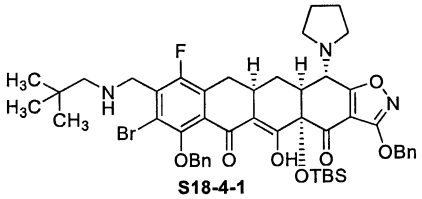
Lithi điisopropylamit được điều chế từ điisopropylamin (0,0807mL, 0,571mmol) và *n*-BuLi (dung dịch 2,5M, 0,228mL, 0,571mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ –40°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (0,367mL, 2,45mmol) vào hỗn hợp. Bổ sung dung dịch của hợp chất **S18-1** (240mg, 0,489mmol, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm WO2011123536) trong THF (5mL) từng giọt vào hỗn hợp, tạo ra dung dịch màu đỏ thẫm. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 5 phút. Bổ sung dung dịch của enon **S2-7-2** (208mg, 0,408mmol) trong THF (2mL) từng giọt vào hỗn hợp. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ –20°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng phản

ứng bằng cách bổ sung amoni clorua (dung dịch nước bão hòa) và chiết bằng EtOAc (2 x). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 25g, 5 đến 40% EtOAc theo građien hexan). Bước này thu được 198mg (54%) **S18-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,96 (s, 1 H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 7,40-7,29 (m, 6 H), 5,78 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,95 (ABq, *J* = 26,2, 9,2 Hz, 2 H), 4,19 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,52 (s, 6 H), 3,21 (dd, *J* = 16,5, 5,5 Hz, 1 H), 3,07-2,92 (m, 3 H), 2,70-2,58 (m, 3 H), 2,48-2,32 (m, 2 H), 2,15-2,08 (m, 1 H), 1,88-1,80 (m, 4 H), 0,80 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 903,25, 905,25 (M+H).



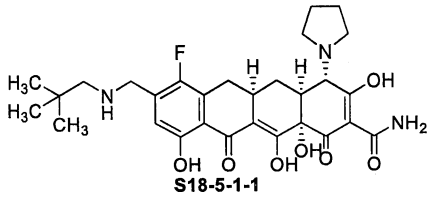
S18-3

Hòa tan hợp chất **S18-2** (198mg, 0,219mmol) trong THF (5mL) và bổ sung dung dịch nước HCl 6N (0,5mL) vào hỗn hợp. Sau thời gian 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất **S18-3** thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 857,23, 859,20 (M+H).



S18-4-1

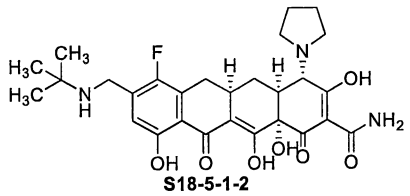
Hòa tan hợp chất **S18-3** (78,2mg, 0,0874mmol) trong CH_2Cl_2 (4mL). Bổ sung HOAc (0,015mL, 0,262mmol) và 2,2-đimetylpropan-1-amin (22,8mg, 0,262mmol) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút và bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (37mg, 0,175mmol) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy qua đêm, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,4 và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô để thu được hợp chất **S18-4-1** thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 928,32, 930,35 (M+H).



S18-5-1-1

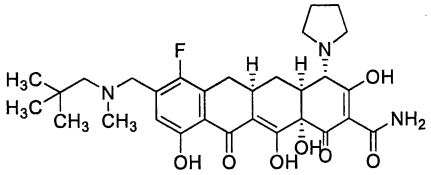
Khuấy hợp chất **S18-4-1** (thô, 0,0874mmol) trong dung dịch HF nước (dung dịch 48-50%, 0,40mL) và 1,4-đioxan (1mL). Sau khi khuấy qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch của K_2HPO_4 (4,8 g) trong nước (15mL) và chiết bằng EtOAc (2 x). Làm khô các phần hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Hòa tan nguyên liệu trong MeOH (2mL) và 1,4-đioxan (2mL) và bổ sung Pd 10%-C (5mg) vào hỗn hợp. Môi trường hyđro (bóng) được đưa vào trong đó và bổ sung HCl 0,5M trong MeOH (0,2mL) vào hỗn hợp. Sau thời gian 2 giờ, làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ và lọc qua Xelit. Cô phần dịch lọc và tinh chế nguyên liệu trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10μ RP 100A [10μm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; građien: 20→100% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 30,5mg (55%) **S18-5-1-1** là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,80-3,68 (m, 1 H), 3,60-3,40 (m, 2 H), 3,28-3,02 (m, 3 H), 2,92 (s, 2 H), 2,38-1,95 (m, 6 H), 1,68-1,54 (m, 1 H), 1,06 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 558,31 (M+H).

Ví dụ sau đây được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được mô tả trong ví dụ **S18-5-1-1**:



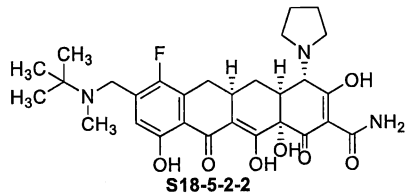
S18-5-1-2

S18-5-1-2: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,98-3,88 (m, 1 H), 3,78-3,68 (m, 1 H), 3,60-3,40 (m, 2 H), 3,28-3,00 (m, 3 H), 2,38-1,95 (m, 6 H), 1,66-1,54 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 544,28 (M+H).


S18-5-2-1

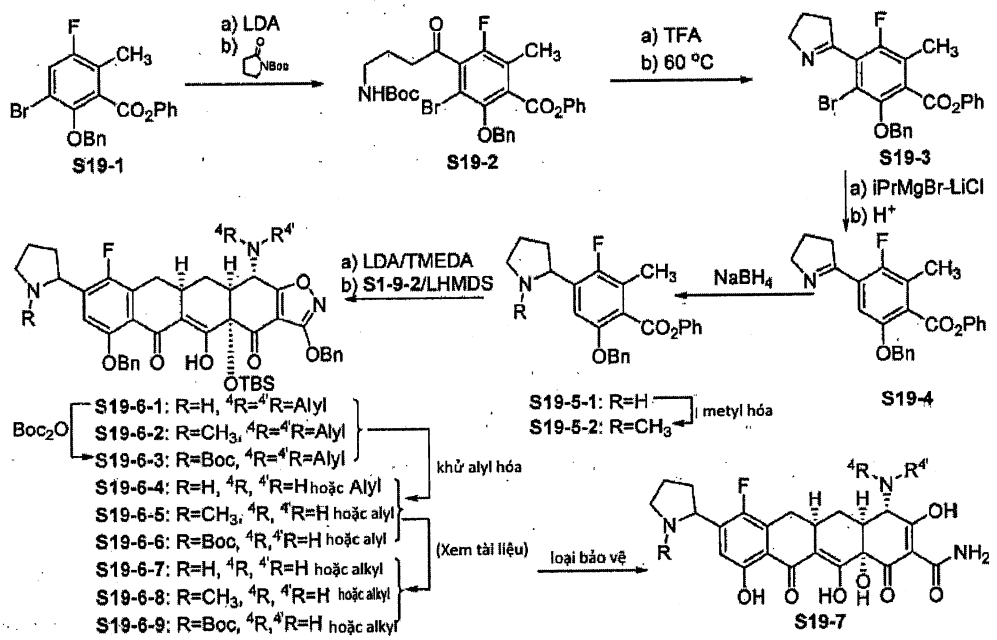
Hòa tan hợp chất **S18-5-1-1** (11,6mg, 0,0184mmol) trong DMF (0,5mL) và trietylamin (0,0051mL, 0,0368mmol), $InCl_3$ (0,41mg, 0,0018mmol) và formalđehyt (0,0041mL, 0,0552mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau thời gian 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 0,5M HCl trong MeOH (0,5mL) và bổ sung từng giọt vào đietyl ete (125mL). Chất rắn tạo ra được tập hợp bằng cách lọc qua Xelit (dịch rửa đietyl ete, 3 x). Hòa tan chất rắn trong MeOH và cô đặc. Tinh chế nguyên liệu trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; građien: 20→100% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để tạo ra 2,9mg (24%) **S18-5-2-1** là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 3,98-3,90 (m, 1 H), 3,78-3,65 (m, 1 H), 3,51-3,36 (m, 2 H), 3,25-3,10 (m, 2 H), 3,10-2,90 (m, 5 H), 2,46-2,32 (m, 1 H), 2,26-1,94 (m, 6 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,07 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 572,31 (M+H).

Ví dụ sau đây được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được mô tả trong ví dụ **S18-5-2-1**:

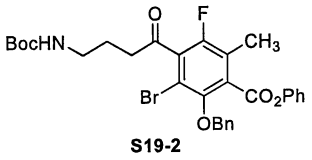

S18-5-2-2

S18-5-2-2: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21-7,17 (m, 1 H), 4,13-4,02 (m, 3 H), 3,90-3,78 (m, 1 H), 3,62-3,50 (m, 2 H), 3,35-28 (m, 1 H), 3,23-3,09 (m, 1 H), 2,92-2,80 (m, 4 H), 2,56-2,42 (m, 1 H), 2,38-2,03 (m, 6 H), 1,80-1,60 (m, 10 H); MS (ESI) *m/z* 558,34 (M+H).

Sơ đồ 19

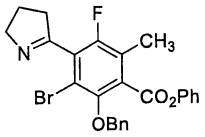


Các hợp chất sau đây được điều chế theo Sơ đồ 19.



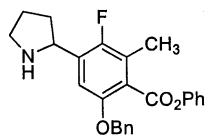
Bổ sung *n*-BuLi (2,34mL, 1,7 M/hexan, 3,97mmol, 1,5 đương lượng) từng giọt vào dung dịch của *i*-Pr$_2$NH (0,56mL, 3,97mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (25mL) ở nhiệt độ –78°C. Làm ấm phản ứng lên tới nhiệt độ 0°C và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ –78°C. Bổ sung dung dịch của este **S19-1** (1,10g, 2,65mmol, 1 đương lượng, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm WO2011123536) trong THF (3mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ –78°C và khuấy hỗn hợp trong thời gian 25 phút. Bổ sung dung dịch của *N*-Boc-2-pyroliđinon (1,23g, 6,63mmol, 2,5 đương lượng) trong THF (3mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ –78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 25 phút, làm ấm từ từ lên tới nhiệt độ –30°C và khuấy ở nhiệt độ –30°C trong thời gian 20 phút. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước đệm phosphat (5mL, pH = 7). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 15mL). Kết hợp các phần chiết hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp

sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng hexans/EtOAc (tỷ lệ 1:0 đến 7:1) để thu được **S19-2** (800mg, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,50 (m, 8 H), 7,01-7,06 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 4,61-4,70 (br, 1 H), 3,20-3,27 (m, 2 H), 2,88 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,34 (d, J = 1,8 Hz, 3 H), 1,94 (dq, J = 6,7, 6,7 Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 624,44 (M+Na).



S19-3

Bổ sung TFA (2mL) vào dung dịch của keton **S19-2** (800mg, 1,33mmol) trong CH_2Cl_2 (8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và cô. Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (5,0g) trong nước (10mL) vào hỗn hợp và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 10mL). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần cặn được hòa tan lại trong toluen/EtOAc (tỷ lệ 1:1, 25mL), khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 20 giờ và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng hexans/EtOAc (tỷ lệ 1:0 đến 3:1) để thu được **S19-3** (600mg, 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,50 (m, 8 H), 7,02-7,07 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,12-4,17 (m, 2 H), 2,82-2,89 (m, 2 H), 2,34 (d, J = 2,4 Hz, 3 H), 2,06-2,15 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 480,31 (M-H).

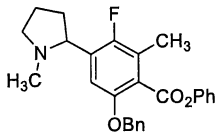


S19-5-1

Bổ sung *i*-PrMgBr-LiCl (3,50mL, 1,2M/THF, 4,16mmol, 4 đương lượng) vào dung dịch của **S19-3** (500mg, 1,04mmol, 1 đương lượng) trong THF (20mL) ở nhiệt độ –50°C. Làm ấm dần dần hỗn hợp phản ứng lên tới nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước đệm phosphat (10mL, pH = 7) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng EtOAc (100mL). Rửa phần chiết hữu cơ bằng nước muối (3 x 20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô tới trạng thái khô để thu được hợp chất trung gian **S19-4**.

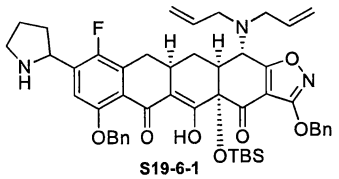
S19-4 được hòa tan lại trong CH_3OH (20mL) và được bổ sung $NaBH_4$ (100mg, 2,64mmol, 2,5 đương lượng). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Bổ sung HCl/1,4-đioxan (4mL, 4N) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và cô. Bổ sung dung dịch nước NaOH (10mL, 1N)

vào hỗn hợp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 15mL). Kết hợp các phần chiết hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng hexans/EtOAc (tỷ lệ 1:0 đến 0:1) để thu được **S19-5-1** (330mg, 79% trong 2 bước): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05-7,45 (m, 11 H), 5,13 (s, 2 H), 4,41 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,01-3,18 (m, 2 H), 2,34 (d, J = 1,8 Hz, 3 H), 2,20-2,32 (m, 1 H), 1,52-1,80 (comp, 3 H); MS (ESI) *m/z* 405,97 (M+H).



S19-5-2

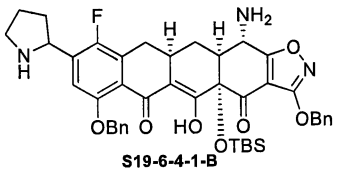
Bổ sung dung dịch nước formalđehyt (37%, 322µL, 4,32mmol, 5 đương lượng), tiếp theo bằng axit axetic (247µL, 4,32mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch của **S19-5-1** (350mg, 0,864mmol, 1 đương lượng) trong đicloetan (5mL). Sau thời gian 10 phút, bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (905mg, 4,27mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 110 phút, pha loãng dung dịch phản ứng từ từ bằng dung dịch nước natri bicacbonat (4mL) và khuấy trong thời gian 20 phút, sau đó pha loãng thêm bằng dung dịch nước natri bicacbonat (20mL), nước (5mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, silicagel 25g, 20% đến 60% EtOAc theo gradien hexan) để thu được hợp chất mong muốn **S19-5-2** (292mg, 80%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,27 (m, 5 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,12-7,02 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,46 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,25 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,33-2,24 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,98-1,78 (m, 2 H), 1,69-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 418,27 (M-H).



S19-6-1

Lithi điisopropylamit (3,2 đương lượng) được điều chế ở nhiệt độ –40°C từ *n*-butyllithi (dung dịch 1,6M trong hexan, 1,23mL, 1,96mmol) và điisopropylamin (287µL, 2,03mmol) trong THF (15mL). Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (304µL, 2,03mmol, 3,2 đương lượng) vào hỗn hợp, tiếp theo bằng cách bổ sung từng giọt hợp chất **S19-5-1** (766mg, 1,89mmol, 3,0 đương lượng) trong

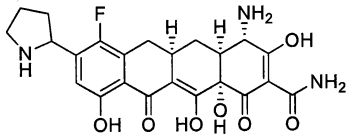
THF (2mL) cùng với việc rửa bằng 500µL THF, duy trì nhiệt độ bên trong dưới –70°C. Dung dịch trở thành mùa đỏ thẫm. Sau thời gian 30 phút tại nhiệt độ này, bổ sung dung dịch của đialylenon **S1-9-2** (339mg, 0,634mmol, 1 đương lượng) trong THF (2mL) từng giọt bằng bơm tiêm cùng với việc rửa bằng 500µL THF. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng trong thời gian 75 phút. Làm dừng lượng kiềm dư ở nhiệt độ –10°C bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (6mL). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7 (40mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 40mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19 × 50mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; gradien: 40→60% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng], tạo ra 89,8mg chất đồng phân không đối quang rửa giải trước (**S19-6-1-A**: chất đồng phân không đối quang A), 120mg chất đồng phân không đối quang rửa giải sau ((**S19-6-1-B**: chất đồng phân không đối quang B) và 34mg hỗn hợp đồng phân không đối quang (tổng hiệu suất 45%). **S19-6-1-A**: ^1H NMR (chất đồng phân không đối quang A: 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52-7,46 (m, 4 H), 7,41-7,30 (m, 5 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,87-5,72 (m, 2 H), 7,36 (s, 2 H), 5,25-5,12 (m, 4 H), 5,10 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 4,43 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,07 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,36-3,28 (m, 2 H), 3,25-3,02 (m, 5 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,62-2,53 (m, 1 H), 2,52-2,48 (m, 2 H), 2,32-2,21 (m, 1 H), 2,16-2,08 (m, 1 H), 1,89-1,80 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 846,54 (M+H). **S19-6-1-B**: ^1H NMR (chất đồng phân không đối quang B: 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,47 (m, 4 H), 7,40-7,22 (m, 7 H), 5,84-5,73 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,16 (d, J = 16,5 Hz, 2 H), 5,11 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 4,75 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 10,3 Hz, 1 H, 3,43-3,34 (m, 1 H), 3,42-3,08 (m, 6 H), 3,03-2,91 (m, 1 H), 2,66-2,53 (m, 1 H), 2,52-2,30 (m, 3 H), 2,14-2,07 (m, 1 H), 2,02-1,82 (m, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 846,54 (M+H).



S19-6-4-1-B

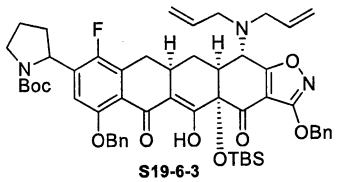
Dung dịch của **S19-6-1-B** (13mg, 0,016mmol, 1 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)-paladi (1,8mg, 0,0016mmol, 0,1 đương lượng) và axit đimetylbarbituric (12,3mg, 0,079mmol, 5 đương lượng) trong điclometan (750µL)

được khử khí bằng cách thổi khí nitơ trong thời gian 2 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 17 giờ. Bổ sung thêm dung môi (1mL) và chất xúc tác Pd (3mg, 0,25mmol, 0,2 đương lượng) vào hỗn hợp và dung dịch được khử khí như ở trên. Sau thời gian 42 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, 10g silicagel, 1% đến 10% MeOH theo gradien diclometan) để thu được hợp chất mong muốn **S19-6-4-1-B** (4,8mg, 40%, chất đồng phân không đối quang B): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,41 (m, 4 H), 7,40-7,23 (m, 6 H), 7,18-7,12 (m, 1 H), 5,43-5,32 (m, 2 H), 5,28-5,14 (m, 2 H), 4,42-4,36 (m, 1 H), 3,91 (brs, 1 H), 3,14-2,98 (m, 2 H), 2,83-2,72 (m, 1 H), 2,64-2,58 (m, 1 H), 2,30-2,02 (m, 2 H), 1,87-1,77 (m, 2 H), 1,24 (brs, 1 H), 0,90-0,82 (m, 1 H), 0,75 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,09 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 766,47 (M+H).



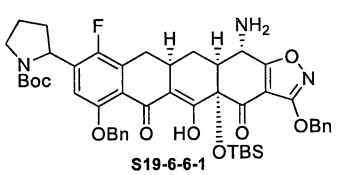
S19-7-1-B

Bổ sung đimetylsulfit (10µL), tiếp theo bằng cách bổ sung từng giọt axit metansulfonic vào dung dịch của **S19-6-1-B** (4,8mg, 0,0063mmol) trong điclometan (200µL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 21 giờ. Làm bay hơi dung môi điclometan dưới dòng N_2, bổ sung thêm 50µL điclometan và 10µL đimetylsulfit vào hỗn hợp. Sau thời gian 5 ngày nữa, làm bay hơi dung môi và tinh chế phần còn lại màu đỏ da cam thu được trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; gradien: 0→30% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để thu được hợp chất mong muốn **S19-7-1-B** (1,4mg, 42%) là chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,53-3,39 (m, 2 H), 3,22-3,16 (m, 1 H), 3,08-2,96 (m, 1 H), 2,71-2,62 (m, 2 H), 2,58-2,45 (m, 1 H), 2,40-2,12 (m, 5 H), 2,67-2,53 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 474,10 (M+H).

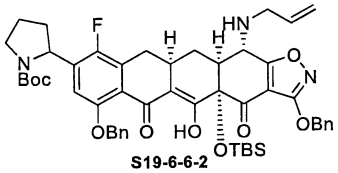


S19-6-3

Bổ sung đi-*tert*-butyl đicacbonat (28,5mg, 0,130mmol, 1,2 đương lượng) và đimetylaminopyriđin (1,3mg, 0,011mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch của **S19-6-1-A** (chất đồng phân không đối quang A, 89,8mg, 0,106mmol, 1 đương lượng) trong điclometan (1mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau thời gian 70 phút, hỗn hợp được đặt vào trong tủ lạnh (4°C) qua đêm, sau đó pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL), nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, 10g silicagel, 5% đến 40% EtOAc theo građien hexan) để thu được hợp chất mong muốn **S19-6-3-A** (80,7mg, 80%) là dầu. Các điều kiện tương tự được áp dụng đối với hợp chất **S19-6-1-B** (chất đồng phân không đối quang B, 120mg, 0,142mmol) để thu được 58mg **S19-6-3-B** mong muốn (43%). **S19-6-3-A**: ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang A, các chất đồng phân quay: 400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,05 (m, 1 H), 7,52-7,25 (m, 10 H), 6,66-6,51 (m, 1 H), 5,87-5,72 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,25-4,90 (m, 6 H), 3,65-2,88 (m, 8 H), 2,63-2,17 (m, 3 H), 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,88-1,62 (m, 2 H), 1,47, 1,19 (m, 9 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 946,64 (M+H). **S19-6-3-B**: ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang B, các chất đồng phân quay: 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,25 (m, 10 H), 6,49-6,41 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,25-4,89 (m, 6 H), 3,57-3,01 (m, 8 H), 2,67-2,37 (m, 3 H), 2,29-2,15 (m, 1 H), 1,48-1,10 (m, 9 H), 0,88-0,79 (m, 9 H), 0,27-0,09 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 946,67 (M+H).



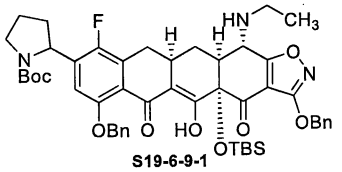
S19-6-6-1



S19-6-6-2

Bổ sung 100µL dung dịch bis(đibenzyliđenaxeton)*paladi*(0) khô, điều chế không có không khí và 1,4-bis(điphenylphosphinbutan) trong THF (dung dịch chất xúc tác/phối tử 0,086M, 1mL) bằng bơm tiêm từng giọt vào dung dịch của **S19-6-3-A** (chất đồng phân không đối quang A, 80,7mg, 0,085mmol, 1 đương lượng) và axit 2-mercaptobenzoic (15,8mg, 0,102mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (1mL) trong điều

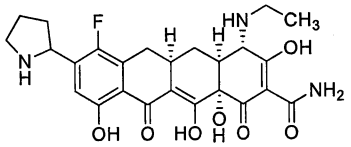
kiện môi trường N_2. Sau thời gian 24 giờ, một lượng xác định khác của dung dịch chất xúc tác/phối tử được bổ sung vào hỗn hợp. Sau thời gian 28 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10mL) và dung dịch đệm phosphat pH 7 (15mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, 10g silicagel, 7% đến 60% EtOAc theo gradien hexan) thu được hợp chất monoalyl **S19-6-6-2-A** (25mg, 32%), hợp chất amino **S19-6-6-1-A** (12,5mg, 17%) và nguyên liệu khởi đầu đialyl thu hồi lại **S19-6-3-A** (26,5mg, 33%). Các điều kiện tương tự được áp dụng đối với hợp chất **S19-6-3-B** (chất đồng phân không đối quang B, 58mg, 0,061mmol) để thu được monoalyl **S19-6-6-2-B** (15,3mg, 28%), amino **S19-6-6-1-B** (10,7mg, 20%) và đialyl thu hồi lại **S19-6-3-B** (19,3, 33%). Monoalyl **S19-6-6-2-A**: ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang A, 400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân quay) δ 16,71-16,56 (m, 1 H), 7,45-7,20 (m, 10 H), 6,56-6,42 (m, 1 H), 5,36-5,27 (m, 2 H), 5,26-4,83 (m, 4 H), 3,67-3,21 (m, 4 H), 2,97-2,85 (m, 1 H), 3,78-3,62 (m, 1 H), 3,58-2,90 (m, 4 H), 2,87-2,59 (m, 2 H), 2,58-1,09 (m, 11 H), 0,82-0,58 (m, 9 H), 0,21-0,12 (m, 3 H), 0,09-0,05 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 906,59 (M+H). Amino **S19-6-6-1-A**: ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang A, 400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân quay); MS (ESI) *m/z* 866,57 (M+H). Monoalyl **S19-6-6-2-B**: ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang B, 400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân quay) δ 7,48-7,23 (m, 10 H, 6,37-6,29 (m, 1 H), 5,91-5,74 (m, 1 H), 5,36-4,81 (m, 6 H), 377-2,62 (m, 6 H), 2,31-2,03 (m, 2 H), 1,70-1,07 (m, 15 H), 0,83-0,62 (m, 9 H), 0,26-0,15 (m, 3 H), 0,04—0,23 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 906,59 (M+H). Amino **S19-6-6-1-B**: ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang B, 400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân quay); MS (ESI) *m/z* 866,57 (M+H).



S19-6-9-1

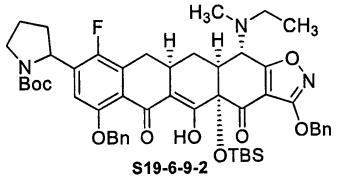
Bổ sung axit axetic (4µL, 0,072mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch của **S19-6-6-1-A** (chất đồng phân không đối quang A, 12,5mg, 0,014mmol, 1 đương lượng) trong metanol (750µL) và làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (12,3mg, 0,058mmol, 4 đương lượng), tiếp theo bằng dung dịch điều chế của axetalđehyt trong metanol (50µL trong 950µL; 48µL, 0,043mmol, 3 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 50 phút ở nhiệt độ 0°C, pha loãng dung dịch bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (1mL), dung dịch đệm phosphat pH 7

(1mL) và EtOAc (500µL). Khuấy trong thời gian 5 phút, sau đó chiết bằng EtOAc (10mL, 5mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thô thu được, **S19-6-9-1-A**, được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 894,40 (M+H). Kết quả tương tự được quan sát thấy đối với chất đồng phân không đối quang B **S19-6-6-1-B** và hỗn hợp đồng phân không đối quang của **S19-6-6-1**.



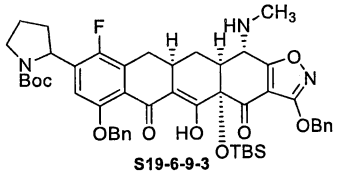
S19-7-2

S19-7-2 (hỗn hợp đồng phân không đối quang) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S19-6-9-1** (hỗn hợp đồng phân không đối quang) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,01-6,95 (m, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,57-3,38 (m, 5 H), 3,19 (dd, J = 15,9, 4,3 Hz, 1 H), 3,08-2,92 (m, 1 H), 2,88-2,81 (m, 1 H), 2,55-2,46 (m, 1 H), 2,41-2,07 (5 H), 1,64-1,50 (m, 1 H), 1,45-1,32 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 502,13 (M+H).



S19-6-9-2

Bổ sung dung dịch nước formalđehyt (37%, 5,6µL, 0,072mmol, 5 đương lượng), tiếp theo bằng axit axetic (4µL, 0,072mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch của **S19-6-9-1-A** (chất đồng phân không đối quang A, 0,014mmol, 1 đương lượng) trong đicloetan (750µL). Sau thời gian 15 phút, bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (14,8mg, 0,072mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 70 phút, pha loãng dung dịch phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat (1mL) và khuấy trong thời gian 5 phút, sau đó pha loãng thêm bằng dung dịch nước natri bicacbonat (6mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 8mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thô tạo ra, **S19-6-9-2-A**, được sử dụng không cần tinh chế thêm. **S19-6-9-2-B** (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-6-9-2-A** từ **S19-6-9-1-B** (chất đồng phân không đối quang B) bằng thao tác alkyl hóa khử như ở trên. **S19-6-9-2-A**: MS (ESI) *m/z* 908,60 (M+H). **S19-6-9-2-B**: MS (ESI) *m/z* 908,61 (M+H).

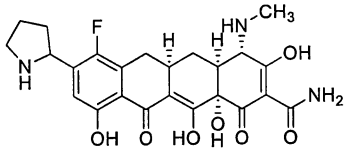


S19-6-9-3

Bổ sung dung dịch nước formalđehyt (37%, 6,3µL, 0,084mmol, 5 đương lượng), tiếp theo bằng axit axetic (4,8µL, 0,084mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch của **S19-6-6-2-A** (chất đồng phân không đối quang A, 15,3mg, 0,017mmol, 1 đương lượng) trong đicloetan (1,5mL). Sau thời gian 5 phút, bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (17,9mg, 0,084mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 2,5 giờ, bổ sung thêm phần natri triaxetoxybohyđrua khác (20mg, 0,094mmol, 5,5 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 1,75 giờ nữa, pha loãng dung dịch phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat (2mL) và khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó pha loãng thêm bằng dung dịch nước natri bicacbonat (10mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thô tạo ra được sử dụng cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của dầu thô ở trên (0,017mmol, 1 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)-palađi (3,1mg, 0,0027mmol, 0,1 đương lượng) và axit đimetylbarbituric (20,0mg, 0,128mmol, 5 đương lượng) trong điclometan (1mL) được khử khí bằng cách thổi khí nitơ trong thời gian 2 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, 10g silicagel, 17% đến 70% EtOAc theo gradien hexan) để thu được hợp chất mong muốn **S19-6-9-3-A** (11,9mg, 49%): ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang A, 400 MHz, $CDCl_3$: các chất đồng phân quay); MS (ESI) *m/z* 880,47 (M+H).

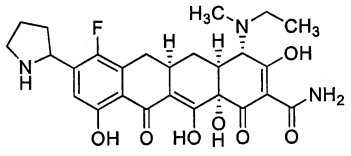
S19-6-9-3-B (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-6-9-3-A** từ **S19-6-6-2-B** (chất đồng phân không đối quang B) bằng phản ứng alkyl hóa khử và khử alyl hóa như ở trên: ^{1}H NMR (chất đồng phân không đối quang B, 400 MHz, $CDCl_3$: các chất đồng phân quay); MS (ESI) *m/z* 880,47 (M+H).



S19-7-3

S19-7-3-A (chất đồng phân không đối quang A) được điều chế được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S19-6-9-3-A** (chất đồng phân không đối quang A) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,98 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,87-4,76 (m, 2 H), 3,81 (s, 1 H), 3,50-3,39 (m, 2 H), 3,19 (dd, J = 15,3, 4,3 Hz, 1 H), 3,09-2,96 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,55-2,45 (m, 1 H), 2,38-2,09 (m, 6 H), 1,63-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488,26 (M+H).

S19-7-3-B (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** from **S19-6-9-3-B** (chất đồng phân không đối quang B) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,99 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,86-4,77 (m, 2 H), 3,81 (s, 1 H), 3,50-3,40 (m, 2 H), 3,19 (dd, J = 15,3, 4,3 Hz, 1 H), 3,09-2,97 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 2,54-2,45 (m, 1 H), 2,38-2,11 (m, 6 H), 1,63-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488,25 (M+H).

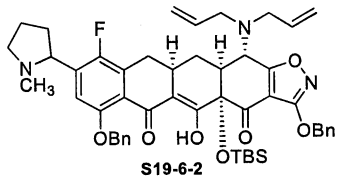


S19-7-4

S19-7-4-A (chất đồng phân không đối quang A) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S19-6-9-2-A** (chất đồng phân không đối quang A) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,99 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,23, 4,14 (s, s, 1 H), 3,55-3,42 (m, 2 H), 3,39-3,31 (m, 1 H), 3,25-3,16 (m, 1 H), 3,14-2,90 (m, 6 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,39-2,10 (m, 6 H), 1,72-1,58 (m, 1 H), 1,45-1,34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516,29 (M+H).

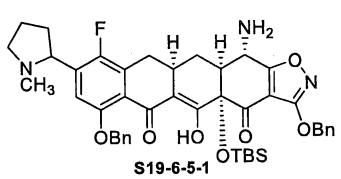
S19-7-4-B (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S19-6-9-2-B** (chất đồng phân không đối quang B) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,99 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,21, 4,12 (s, s, 1 H), 3,54-3,40 (m, 3 H), 3,25-3,15 (m, 1 H), 3,14-2,86

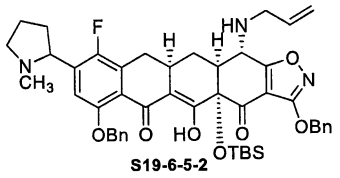
(m, 6 H), 2,56-2,42 (m, 1 H), 2,42-2,09 (m, 6 H), 1,72-1,56 (m, 1 H), 1,45-1,34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516,30 (M+H).



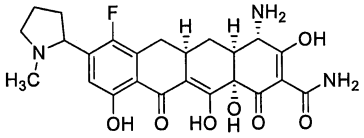
S19-6-2

Lithi điisopropylamit (2,1 đương lượng) được điều chế ở nhiệt độ –40°C từ *n*-butyllithi (dung dịch 1,6M trong hexan, 324µL, 0,519mmol) và điisopropylamin (77µL, 0,543mmol) trong THF (4mL). Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (81,5µL, 0,543mmol, 2,2 đương lượng) vào hỗn hợp, tiếp theo bằng việc bổ sung từng giọt của hợp chất **S19-5-2** (210mg, 0,500mmol, 2,0 đương lượng) trong THF (900µL) cùng với 200µL THF rửa xuôi, duy trì nhiệt độ bên trong dưới –70°C. Dung dịch trở thành màu đỏ - da cam. Sau thời gian 30 phút tại nhiệt độ này, bổ sung từng giọt dung dịch của đialylenon **S1-9-2** (132mg, 0,247mmol, 1 đương lượng) trong THF (900µL) bằng bơm tiêm cùng với 200µL THF rửa xuôi, duy trì nhiệt độ bên trong dưới –70°C. Lithi hexametyldisilazan (1M trong THF, 247µL, 0,247mmol, 1 đương lượng). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ –10°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng kiềm dư ở nhiệt độ –10°C bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5mL) và làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (15mL) và nước (3mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (Biotage, cột 50g silicagel, 8% đến 80% EtOAc theo gradien hexan), bước này thu được hỗn hợp của sản phẩm **S19-6-2** và **S19-5-2** còn lại. Tinh chế thêm trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19 × 50mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; gradien: 10→100% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng], thu được hợp chất mong muốn **S19-6-2** (103mg, 49%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,13 (s, 1 H), 7,56-7,45 (4 H), 7,44-7,29 (m, 5 H), 7,28-7,23 (m, 1 H), 7,19-7,09 (m, 1 H), 5,90-5,71 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,33-5,03 (m, 8 H), 3,57-3,44 (m, 1 H), 3,40-3,27 (m, 2 H), 3,27-3,10 (m, 4 H), 3,07-2,95 (m, 1 H), 2,72-2,55 (m, 1 H), 2,54-2,04 (m, 8 H), 2,01-1,79 (m, 1 H), 1,75-1,57 (m, 1 H), 1,02-0,75 (m, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 860,59 (M+H).

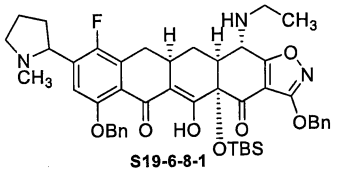

S19-6-5-1


S19-6-5-2

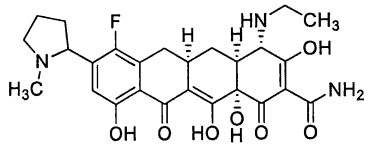
S19-6-5-1 và **S19-6-5-2** được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-6-6-1 và S19-6-6-2** từ **S19-6-2** (103mg, 0,121mmol) nhờ xử lý bằng bis(đibenzyliđenaxeton)*paladi*(0) và 1,4-bis(điphenylphosphinbutan) ở dạng xúc tác với sự có mặt của axit 2-mercaptobenzoic. **S19-6-5-2** (monoalyl, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, 34,8mg, 35%): MS (ESI) *m/z* 820,53 (M+H). **S19-6-5-1** (amino, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, 27,1mg, 29%): MS (ESI) *m/z* 780,47 (M+H). Nguyên liệu khởi đầu chưa phản ứng cũng được thu hồi (**S19-6-2**, 21,6mg, 21%).


S19-7-5

S19-7-5-A (chất đồng phân không đối quang A) và **S19-7-5-B** (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S19-6-5-1** (hỗn hợp đồng phân không đối quang) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. Các chất đồng phân không đối quang được tách riêng khi tinh chế. **S19-7-5-A** (chất đồng phân không đối quang A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,72-4,66 (m, 1 H), 3,91-3,80 (m, 2 H), 3,41-3,30 (m, 1 H), 3,21 (dd, J = 15,9, 3,7 Hz, 1 H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,61-2,51 (m, 1 H), 2,42-2,20 (m, 5 H), 1,66-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488,22 (M+H). **S19-7-5-B** (chất đồng phân không đối quang B): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,76-4,67 (m, 1 H), 3,91-3,79 (m, 2 H), 3,41-3,30 (m, 1 H), 3,20 (dd, J = 15,3, 4,9 Hz, 1 H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,61-2,51 (m, 1 H), 2,42-2,20 (m, 5 H), 1,66-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488,22 (M+H).

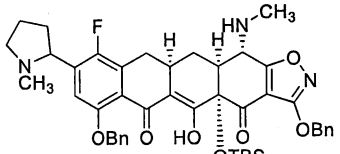

S19-6-8-1

S19-6-8-1 (hỗn hợp đồng phân không đối quang) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-6-9-1** từ **S19-6-5-1** (hỗn hợp đồng phân không đối quang) nhờ xử lý bằng axetalđehyt và natri triaxetoxybohyđrua. **S19-6-8-1** (hỗn hợp đồng phân không đối quang): MS (ESI) *m/z* 808,51 (M+H).



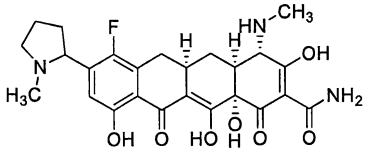
S19-7-6

S19-7-6 (hỗn hợp đồng phân không đối quang) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S19-6-8-1** (hỗn hợp đồng phân không đối quang) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,78-4,68 (m, 1 H), 3,92-3,81 (m, 2 H), 3,48-3,32 (m, 3 H), 3,25-3,14 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 1 H), 2,92-2,82 (m, 4 H), 2,62-51 (m, 1 H), 2,40-2,22 (m, 5 H), 1,65-1,50 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516,26 (M+H).



S19-6-8-2

S19-6-8-2 được điều chế từ **S19-6-5**-2 tương tự như đối với hợp chất **S19-6-9-3** bằng phản ứng alkyl hóa khử bằng dung dịch nước formalđehyt với triaxetoxybohyđrua, tiếp theo bằng các loại bảo vệ alyl bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi và axit đimetylbarbituric. **S19-6-8-2** (hỗn hợp đồng phân không đối quang): MS (ESI) *m/z* 794,53 (M+H).

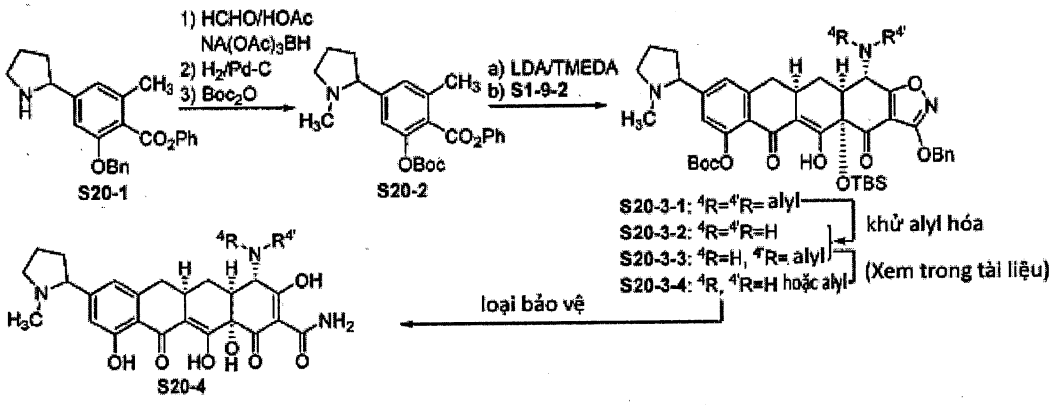


S19-7-7

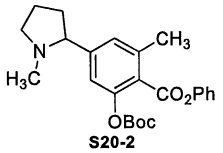
S19-7-7-A (chất đồng phân không đối quang A) và **S19-7-7-B** (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S19-6-8-2** (hỗn hợp đồng phân không đối quang) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. Các chất đồng phân không đối quang được tách riêng khi tinh chế. **S19-7-7-A** (chất đồng phân không đối quang A): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,89-3,77 (m, 2 H), 3,40-3,35 (m, 1 H), 3,20

(dd, J = 15,2, 4,9 Hz, 1 H), 3,10-2,97 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,62-2,50 (m, 1 H), 2,42-2,16 (m, 5 H), 1,64-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 502,30 (M+H). **S19-7-7-B** (chất đồng phân không đối quang B): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,74-4,64 (m, 1 H), 3,89-3,77 (m, 2 H), 3,40-3,35 (m, 1 H), 3,18 (dd, J = 15,2, 4,9 Hz, 1 H), 3,09-2,97 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,80 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,62-2,50 (m, 1 H), 2,40-2,17 (m, 5 H), 1,64-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 502,30 (M+H).

Sơ đồ 20



Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 20.

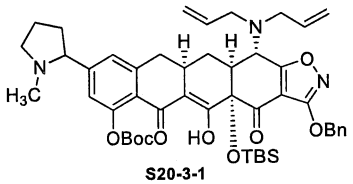


Bổ sung dung dịch nước formalđehyt (37%, 196µL, 2,64mmol, 5 đương lượng), tiếp theo bằng axit axetic (150µL, 2,64mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch của **S20-1** (chất đồng phân đối ảnh đơn, 257mg, 0,528mmol, 1 đương lượng, điều chế từ **S4-6** với các phương thức tương tự như được sử dụng trong điều chế **S4-11** không cần các bước brom hóa và triflometyl hóa) trong đicloetan (5mL). Sau thời gian 25 phút, bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (555mg, 2,64mmol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 55 phút, pha loãng dung dịch phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat (4mL) và khuấy trong thời gian 20 phút, sau đó pha loãng thêm bằng dung dịch nước natri bicacbonat (15mL), nước (5mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30mL). Làm khô các

lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu thô.

Hòa tan nguyên liệu trong đioxan:MeOH (tỷ lệ 1:1, 2mL) và bổ sung paladi trên cacbon (Degussa, 10% khối lượng, 55mg) vào hỗn hợp. Môi trường hyđro được đưa vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5,5 giờ. Bổ sung phần chất xúc tác paladi khác (40mg) vào hỗn hợp, tiếp theo bằng cách lại đưa môi trường hyđro vào. Sau thời gian 1 giờ nữa, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Xelit nhỏ và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm.

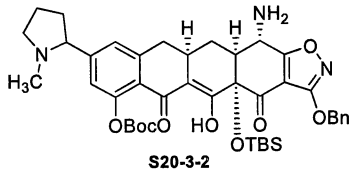
Bổ sung đi-*tert*-butyl đicacbonat (166mg, 0,761mmol, 1,5 đương lượng) và đimetylaminopyriđin (3mg, 0,024mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch của dầu thô ở trên trong điclometan (2,6mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau thời gian 90 phút, pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20mL), nước (1mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, silicagel 25g, 2% đến 50% EtOAc theo građien hexan) để thu được hợp chất mong muốn **S20-2** (166mg, 77%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,28-7,21 (m, 3 H), 7,19-7,16 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,29-3,21 (m, 1 H), 3,13-3,04 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,36-3,28 (m, 1 H), 2,23-2,04 (m, 4 H), 2,02-1,88 (m, 1 H), 1,86-1,68 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 410,27 (M-H).



S20-3-1

Lithi điisopropylamit (2,5 đương lượng) được điều chế ở nhiệt độ –40°C từ *n*-butyllithi (dung dịch 1,6M trong hexan, 484µL, 0,775mmol) và điisopropylamin (114µL, 8,06mmol) trong THF (5mL). Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (120µL, 0,806mmol, 2,6 đương lượng) vào hỗn hợp, tiếp theo bằng cách bổ sung từng giọt hợp chất **S20-2** (166mg, 0,403mmol, 1,3 đương lượng) trong THF (1mL) cùng với 500µL THF rửa xuôi, duy trì nhiệt độ bên trong dưới –70°C. Dung dịch trở nên màu đỏ thẫm. Sau thời gian 30 phút tại nhiệt độ đó, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –100°C. Bổ sung dung dịch của đialylenon **S1-9-2** (165mg, 0,308mmol, 1 đương lượng) trong THF (1mL) từng giọt bằng bơm tiêm cùng với 500µL THF rửa xuôi, duy trì nhiệt độ bên trong dưới –90°C. Sau khi hoàn thành việc

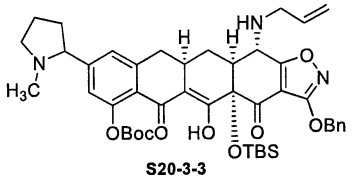
bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ trong bể. Khi dung dịch đạt nhiệt độ –78°C, bổ sung lithi hexametyldisilazan (1M trong hexan, 310µL, 1 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 70 phút, làm dừng kiềm dư ở nhiệt độ –10°C bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (3mL) và làm ấm hỗn hợp lên tới nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (15mL) và nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, silicagel 25g, 7% đến 60% EtOAc theo gradien hexan) để thu được hợp chất mong muốn **S20-3-1** (chất đồng phân không đối quang đơn, 203,8mg, 70%) là bọt màu vàng (độ tinh khiết > 90%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15,61 (s, 1 H), 7,40-7,34 (m, 2 H), 7,30-7,19 (m, 3 H), 7,06-6,98 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,74-5,61 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 5,12 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 5,00 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 3,26-3,05 (m, 4 H), 3,05-2,79 (m, 3 H), 2,76-2,68 (m, 1 H), 2,41-2,26 (m, 2 H), 2,25-2,02 (m, 5 H), 2,01-1,93 (m, 1 H), 1,90-1,54 (m, 3 H), 1,53-1,43 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H), 0,71 (s, 9 H), 0,14 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 850,53 (M–H).



S20-3-2

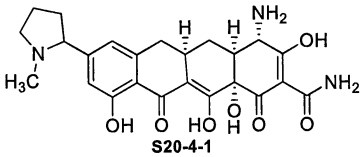
Dung dịch của **S20-3-1** (103mg, 0,121mmol, 1 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)-paladi (7,0mg, 0,00061mmol, 0,05 đương lượng) và axit đimetylbarbituric (95,5mg, 0,612mmol, 5 đương lượng) trong môi trường nitơ được hòa tan trong diclometan (1,5mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau thời gian 22 giờ, bổ sung lượng dung môi khác (500µL) và chất xúc tác Pd (8mg, 0,007mmol, 0,06 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 2,5 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL) và nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 35mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, silicagel 25g, 40% đến 100% EtOAc trong hexan, sau đó 10% MeOH theo gradien diclometan) để thu được hợp chất mong muốn **S20-3-2** (chất đồng phân không đối quang đơn, 80,6mg, 86%). ^{1}H NMR (các chất đồng phân quay, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,33 (s, 1 H), 7,72-7,63 (m, 2 H), 7,59-7,43 (m, 2 H), 7,42-7,31 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 5,44-5,33 (m, 2 H), 3,97 (brs, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 3,15-3,05 (m, 1 H), 3,04-2,89 (m, 1 H), 2,82-2,72 (m, 1 H), 2,68-2,56 (m, 2 H), 2,38-

2,27 (m, 1 H), 2,26-2,08 (m, 6 H), 2,01-1,90 (m, 1 H), 1,89-1,67 (m, 2 H), 1,65-1,51 (m, 9 H), 0,91-0,72 (m, 9 H), 0,26-0,08 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 772,47 (M+H).



S20-3-3

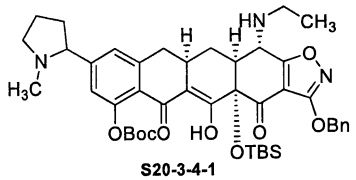
Bổ sung 500µL dung dịch bis(đibenzyliđenaxeton)*paladi*(0) khô, điều chế không có khí và 1,4-bis(điphenylphosphinbutan) trong THF (0,02M trong chất xúc tác/phối tử, 1mL) từng giọt bằng bơm tiêm vào dung dịch của **S20-3-1** (100mg, 0,117mmol, 1 đương lượng) và axit 2-mercaptobenzoic (23mg, 0,149mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (1mL) trong điều kiện môi trường N_2. Sau thời gian 19 giờ, bổ sung thêm phần khác của chất xúc tác paladi (6,7mg, 0,012mmol, 0,1 đương lượng), phối tử (6mg, 0,014mmol, 1,2 đương lượng) và axit 2-mercaptobenzoic (25mg, 0,16mmol, 1,4 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 24 giờ nữa, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20mL) và nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, silicagel 25g, 5% đến 80% EtOAc theo građien hexan) thu được hợp chất monoalyl **S20-3-3** (25mg, 26%) và đialyl thu hồi lại **S20-3-1** (52,7mg, 53%). Monoalyl **S20-3-3**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, chất đồng phân không đối quang đơn, các chất đồng phân quay) δ 16,30 (s, 1 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,33-7,23 (m, 3 H), 7,02 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 5,86-5,74 (m, 1 H), 5,33 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 5,29 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 5,21 (d, J = 17,7 Hz, 1 H), 5,08 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,48 (dd, J = 13,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,35 (dd, J = 13,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,18-3,11 (m, 1 H), 3,03-2,95 (m, 1 H), 2,90-2,75 (m, 1 H), 2,69-2,60 (m, 2 H), 2,52-2,41 (m, 1 H), 2,30-2,05 (m, 5 H), 2,00-1,57 (m, 4 H), 1,56-1,36 (m, 10 H), 0,66 (s, 9 H), 0,10 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 812,55 (M+H).



S20-4-1

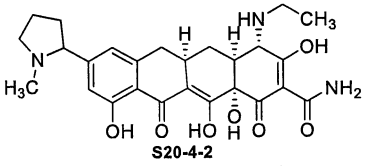
S20-4-1 (chất đồng phân không đối quang đơn) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S20-3-2** (chất đồng phân không đối quang đơn) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, axit

metansulfonic salt) δ 6,98 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,37-4,27 (m, 1 H), 3,90-3,78 (m, 2 H), 3,07-2,97 (m, 1 H), 2,93 (dd, J = 15,2, 4,3 Hz, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,66-2,47 (m, 3 H), 2,34-2,16 (m, 4 H), 2,02 (s, 3 H, $MeSO_3H$), 1,62-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 470,21 (M+H).



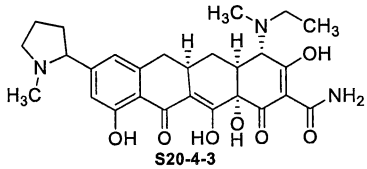
S20-3-4-1

S20-3-4-1 (chất đồng phân không đối quang đơn) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-6-9-1** từ **S20-3-2** (chất đồng phân không đối quang đơn) nhờ xử lý bằng axetalđehyt và natri triaxetoxybohyđrua. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, chất đồng phân không đối quang đơn) δ 16,26 (s, 1 H), 7,41-7,34 (m, 3 H), 7,31-7,21 (m, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 5,33-5,24 (m, 2 H), 3,66 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,02-2,89 (m, 1 H), 2,88-2,77 (m, 1 H), 2,73-2,58 (m, 2 H), 2,53-2,41 (m, 1 H), 2,30-2,05 (m, 3 H), 2,00-1,92 (m, 2 H), 1,56-1,37 (m, 11 H), 1,34-1,23 (m, 1 H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,67 (s, 9 H), 0,09 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 800,51 (M+H).



S20-4-2

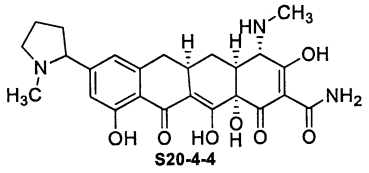
S20-4-2 (chất đồng phân không đối quang đơn) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-1-B** từ **S20-3-4-1** (chất đồng phân không đối quang đơn) nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,99 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,36-4,29 (m, 1 H), 3,89-3,80 (m, 2 H), 3,48-3,33 (m, 1 H), 3,08-2,98 (m, 1 H), 2,92 (dd, J = 15,2, 4,3 Hz, 1 H), 2,84-2,78 (m, 5 H), 2,64-2,50 (m, 2 H), 2,34-2,17 (m, 5 H), 1,59-1,46 (m, 1 H), 1,35 (t, J = 6,7 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 498,27 (M+H).



S20-4-3

S20-4-3 (chất đồng phân không đối quang đơn) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-4** từ **S20-3-4-1** (chất đồng phân không đối quang đơn) thông qua quá trình alkyl hóa khử bằng dung dịch nước formalđehyt, tiếp theo bằng cách loại bỏ

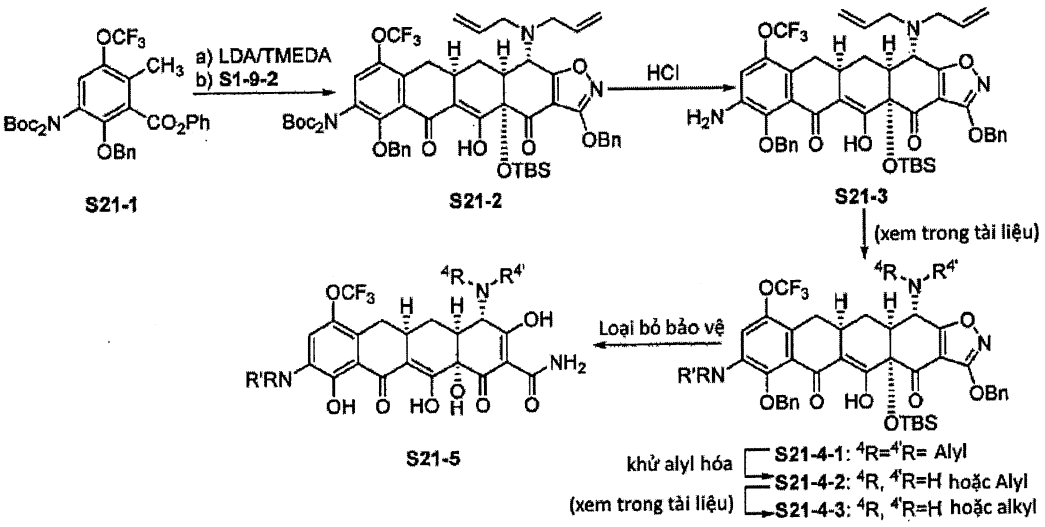
bảo vệ nhờ xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,00 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,38-4,29 (m, 1 H), 4,22, 4,12 (s,s, 1 H), 3,89-3,80 (m, 1 H), 3,53-3,42 (m, 1 H), 3,15-3,03 (m, 1 H), 3,02-2,89 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 2,65-2,47 (m, 2 H), 2,34-2,15 (m, 4 H), 1,66-1,54 (m, 1 H), 1,45-1,33 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 512,30 (M+H).



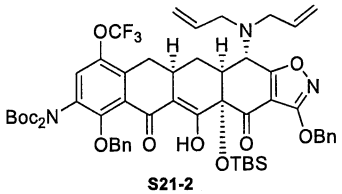
S20-4-4

S20-4-4 (chất đồng phân không đối quang đơn) được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-3** từ **S20-3-3** (chất đồng phân không đối quang đơn) thông qua quá trình alkyl hóa khử bằng dung dịch nước formalđehyt, tiếp theo bằng cách loại bảo vệ alyl và xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,99 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,36-4,29 (m, 1 H), 3,89-3,78 (m, 2 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,96-2,87 (m, 4 H), 2,83-2,76 (m, 4 H), 2,64-2,47 (m, 2 H), 2,33-2,14 (m, 4 H), 1,60-1,48 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 484,25 (M+H).

Sơ đồ 21

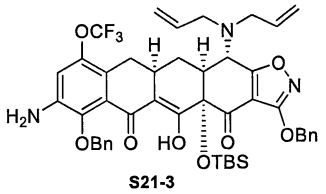


Các hợp chất sau đây được điều chế theo sơ đồ 21.



S21-2

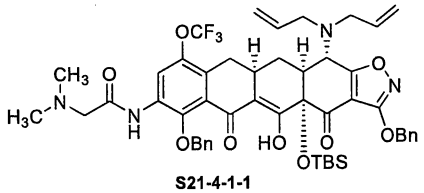
Lithi điisopropylamit (1,6 đương lượng) được điều chế ở nhiệt độ –40°C từ *n*-butyllithi (dung dịch 1,6M trong hexan, 382µL, 0,611mmol) và điisopropylamin (91,7µL, 0,649mmol) trong THF (5mL). Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –78°C và bổ sung TMEDA (97,3µL, 0,649mmol, 1,7 đương lượng) vào hỗn hợp, tiếp theo bằng cách bổ sung từng giọt hợp chất **S21-1** (346,8mg, 0,561mmol, 1,5 đương lượng, điều chế theo các phương thức nêu trong tài liệu bao gồm WO2011025982) trong THF (1mL) cùng với 500µL THF rửa xuôi, duy trì nhiệt độ bên trong dưới –70°C. Dung dịch trở nên có màu đỏ thẫm. Sau thời gian 30 phút tại nhiệt độ đó, làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ –100°C. Bổ sung dung dịch của đialylenon **S1-9-2** (204mg, 0,382mmol, 1 đương lượng) trong THF (1mL) từng giọt bằng bơm tiêm cùng với 400µL THF rửa xuôi, duy trì nhiệt độ bên trong dưới –90°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ trong bể. Khi dung dịch đạt tới nhiệt độ –78°C, bổ sung lithi hexametyldisilazan (1M trong hexan, 382µL, 1 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 90 phút, làm dừng kiềm dư ở nhiệt độ –10°C bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (3mL) và làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20mL) và nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Sunfire Prep C18 OBD [5µm, 19 × 50 mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: H_2O với HCO_2H 0,1%; Dung môi B: CH_3CN với HCO_2H 0,1%; gradien: 90→100% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng], thu được hợp chất mong muốn **S21-2** (218mg, 54%, >85% tạp chất mong muốn là anilin được bảo vệ mono-Boc): MS (ESI) *m/z* 1058,03 (M+H).



S21-3

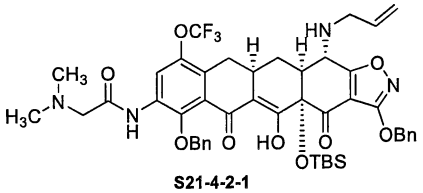
Bổ sung dung dịch HCl 4N trong đioxan (1,5mL) vào dung dịch của **S21-2** (215mg, 0,204mmol, 1 đương lượng) trong đioxan (1,5mL). Sau thời gian 3,5 giờ, làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa

(6mL) từng giọt, tiếp theo bằng EtOAc (5mL) vào hỗn hợp. Sau thời gian 10 phút, làm ấm dung dịch không đồng nhất lên đến nhiệt độ môi trường xung quanh và pha loãng thêm bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian **S21-3**, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm: MS (ESI) *m/z* 858,44 (M+H).



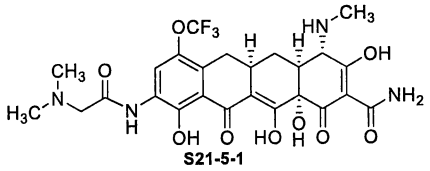
S21-4-1-1

Bổ sung bromoaxetylbromua (11,5µL, 0,132mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch của **S21-3** (0,101mmol, 1 đương lượng) trong THF (2mL). Sau thời gian 19 giờ, bổ sung dung dịch của đimetylamin trong etanol (5,6 M, 150µL, 0,84mmol, 8,4 đương lượng) vào hỗn hợp. Sau thời gian 3 giờ, pha loãng phản ứng bằng EtOAc (20mL) và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (20mL) và làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, silicagel 25g, 5% đến 40% EtOAc theo građien hexan) thu được sản phẩm mong muốn **S21-4-1-1** (43,6mg, 46%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, các chất đồng phân quay) δ 15,82, 15,72 (s, s, 1 H), 9,87 (brs, 1 H), 8,65 (brs, 1 H), 7,54-7,45 (m, 2 H), 7,44-7,28 (m, 9 H), 5,87-5,69 (m, 2 H), 5,38-5,34 (m, 2 H), 5,22 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 5,17-5,06 (m, 2 H), 5,03-4,91 (m, 2 H), 4,82 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,10-4,01 (m, 1 H), 3,37-3,25 (m, 1 H), 3,25-3,08 (m, 4 H), 3,07-2,91 (m, 3 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,57-2,10 (m, 10 H), 0,88-0,77 (m, 9 H), 0,29-0,21 (m, 3 H), 0,13-0,09 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 941,52 (M–H).



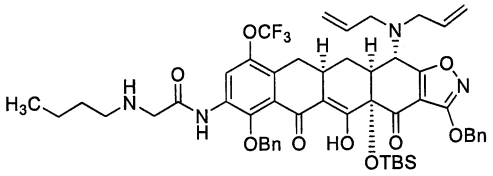
S21-4-2-1

S21-4-2-1 được điều chế tương tự như đối với **S19-6-6-2** bằng quá trình khử alyl hóa **S21-4-1-1** bằng bis(đibenzyliđenaxeton)*paladi*(0) và 1,4-bis(điphenylphosphinbutan) với sự có mặt của axit 2-mercaptobenzoic: MS (ESI) *m/z* 903,48 (M+H).



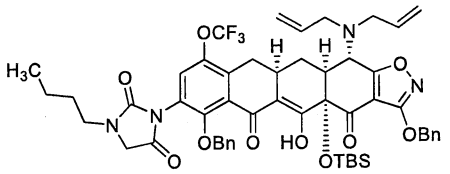
S21-5-1

S21-5-1 được điều chế tương tự như đối với hợp chất **S19-7-3** từ **S21-4-2-1** bằng quá trình alkyl hóa khử bằng dung dịch nước formalđehyt, tiếp theo bằng cách loại bảo vệ alyl và xử lý bằng đimetylsulfit trong axit metansulfonic: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,80 (s, 1 H), 3,07-2,92 (m, 8 H), 2,91 (s, 3 H), 2,82-2,75 (m, 1 H), 2,37-2,27 (m, 1 H), 2,24-2,15 (m, 1 H), 1,66-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 585,28 (M+H).



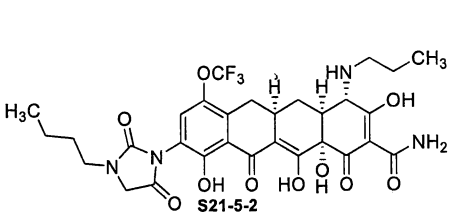
S21-4-1-2

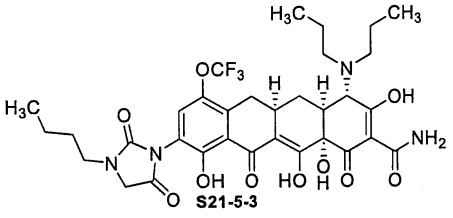
S21-4-1-2 được điều chế tương tự như đối với **S21-4-1-1** nhờ xử lý bằng bromoaxetylbromua, tiếp theo bằng cách bổ sung *n*-butylamin. Các chất đồng phân quay được quan sát trên ^{1}HNMR ($CDCl_3$). MS (ESI) *m/z* 972,13 (M+H).



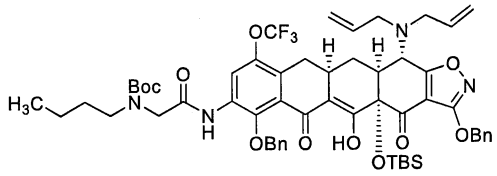
S21-4-1-3

Bổ sung đi-*tert*-butyl đicacbonat (10mg, 0,046mmol, 1,2 đương lượng) và đimetylaminopyriđin (2mg, 0,016mmol, 0,4 đương lượng) vào dung dịch của **S21-4-1-2** (35,4mg, 0,036mmol, 1 đương lượng) trong điclometan (800µL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau thời gian 22 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL), nước (1mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phổ ^{1}HNMR thô của phần còn lại thu được cho thấy phản ứng không hoàn toàn và nó lại được cho tiến hành trong các điều kiện phản ứng nêu trên và tiếp tục. Tinh chế phần còn lại thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, 10g silicagel, 1% đến 35% EtOAc theo gradien hexan) để thu được hợp chất **S21-4-1-3** (15mg, 39%). các chất đồng phân quay được quan sát trên ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$). MS (ESI) *m/z* 997,53 (M+H).


S21-5-2

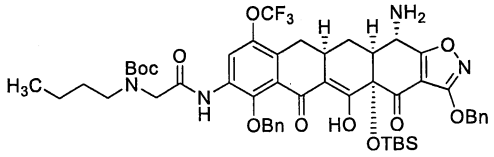

S21-5-3

Bổ sung HF nước (48%, 150µL) vào dung dịch của **S21-4-1-3** (15mg, 0,013mmol) trong đioxan (500µL) trong một lọ bằng chất dẻo. Sau thời gian 23 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch của K_2HPO_4 (1,8g) trong nước (10mL). Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các phần chiết EtOAc kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan nguyên liệu trong MeOH (1mL) và bổ sung dung dịch nước HCl (1M, 50µL) và paladi trên cacbon (Degussa, 10% khối lượng, 10mg) vào hỗn hợp. Môi trường hyđro được đưa vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Xelit nhỏ và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu trên hệ Waters Autopurification có trang bị cột Phenomenex Polymerx 10µ RP 100A [10µm, 30 × 21,20mm; tốc độ dòng, 20mL/phút; Dung môi A: HCl 0,05N trong nước; Dung môi B: CH_3CN; građien: 5→60% B; tập hợp các phần hướng vào khối lượng]. Tập hợp các phần với phân tử lượng mong muốn và sấy khô đông lạnh để thu được hợp chất **S21-5-2** (monopropylamino, 1,78mg, 18%) và hợp chất **S21-5-3** (đipropylamino, 0,83mg, 8%) là chất rắn màu vàng. **S21-5-2**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, monopropylamino,) δ 7,56 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,52-3,40 (m, 2 H), 3,28-3,14 (m, 4 H), 3,08-2,97 (m, 1 H), 2,83 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,46-2,35 (m, 1 H), 2,25-2,16 (m, 1 H), 1,82-1,70 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 3 H), 1,46-1,34 (m, 2 H), 1,03 (t, J = 7,32 Hz, 3 H), 0,98 (t, J = 7,32 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 667,30 (M+H). **S21-5-3**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, dipropylamino,) δ 7,57 (s, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,56-3,40 (m, 4 H), 3,23-3,03 (m, 1 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,47-2,37 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 1 H), 1,92-1,79 (m, 5 H), 1,70-1,58 (m, 4 H), 1,48 (s, 1 H), 1,46-1,35 (m, 2 H), 1,08-0,94 (m, 9 H); MS (ESI) *m/z* 709,34 (M+H).


S21-4-1-4

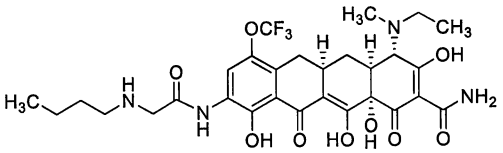
Bổ sung đi-*tert*-butyl đicacbonat (8mg, 0,037mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch của **S21-4-1-2** (32,4mg, 0,033mmol, 1 đương lượng) trong điclometan (1,5mL)

và metanol (600µL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau thời gian 4,5 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL), nước (3mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Kết hợp với phản ứng thứ hai (0,011mmol **S21-4-1-2**) và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (cột Biotage, 10g silicagel, 1% đến 35% EtOAc theo građien hexan) để thu được hợp chất **S21-4-1-4** (30,3mg, 64%). Các chất đồng phân quay được quan sát trên ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$). MS (ESI) *m/z* 1071,66 (M+H).



S21-4-2-2

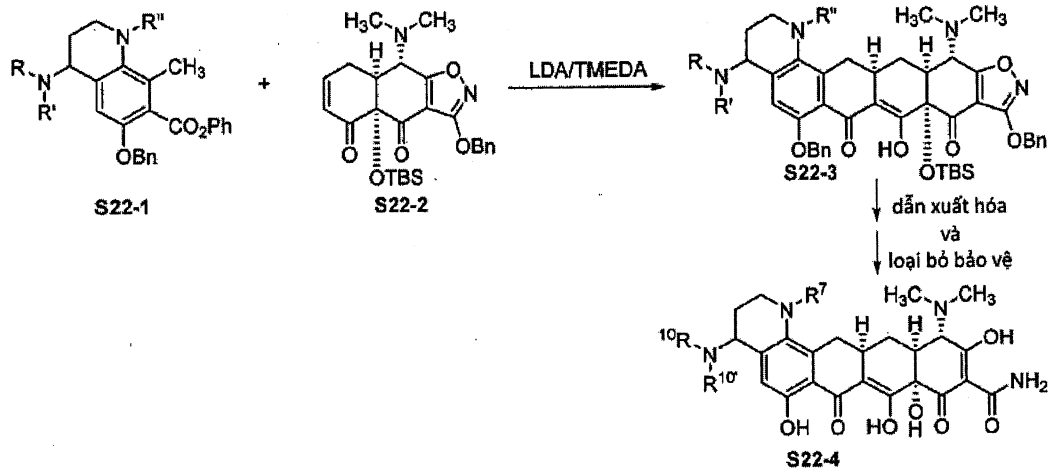
S21-4-2-2 được điều chế tương tự như đối với **S20-3-2** từ **S21-4-1-4** bằng quá trình khử alyl hóa bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi và axit đimetylbarbituric. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) chỉ ra các chất đồng phân quay. MS (ESI) *m/z* 991,58 (M+H).



S21-5-4

S21-5-4 được điều chế tương tự như đối với **S19-7-4** từ **S21-4-2-2** bằng quá trình alkyl hóa khử liên tiếp bằng axetalđehyt và formalđehyt, sau đó loại bỏ bảo vệ hoàn toàn bằng cách xử lý dung dịch HF nước liên tiếp và khử bằng paladi trên cacbon: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1 H), 4,28-4,10 (m, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,58-3,30 (m, 2 H), 3,22-2,87 (m, 8 H), 2,37-2,17 (m, 2 H), 1,78-1,59 (m, 3 H), 1,53-1,32 (m, 5 H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 641,34 (M+H).

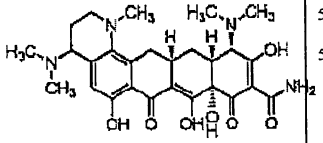
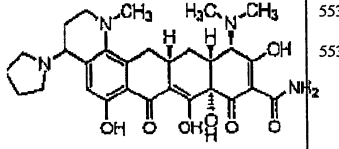
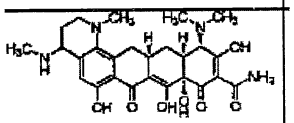
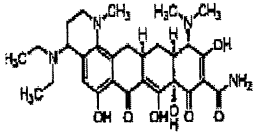
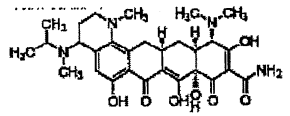
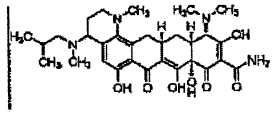
Sơ đồ 22

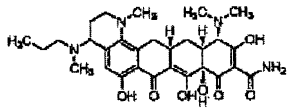
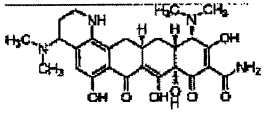
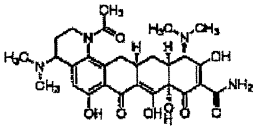
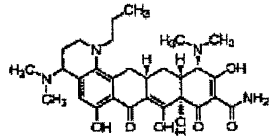
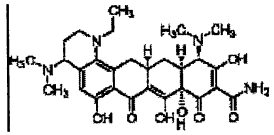
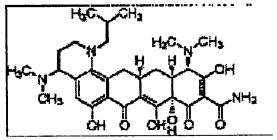
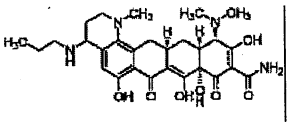
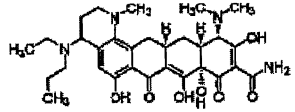
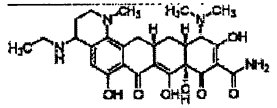
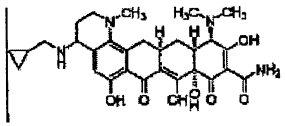
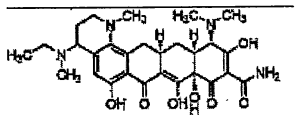
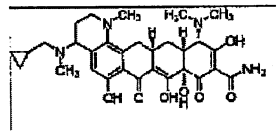
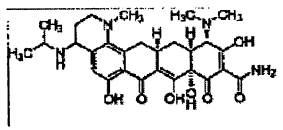
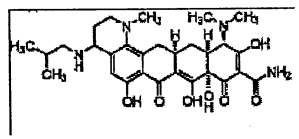
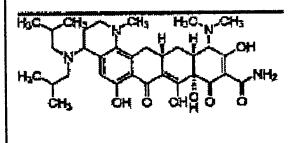


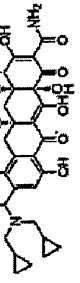
S22-1 S22-2 S22-3 S22-4

Các hợp chất trong Bảng 2A được tổng hợp theo Sơ đồ 22 từ đimetylamino enon **S22-2** và hợp chất trung gian vòng D được thế và bảo vệ thích hợp **S22-1**. Quá trình tổng hợp enon **S22-2** được mô tả trong patent Mỹ số 7,807,842 và tài liệu Org. Lett., 2007, 9(18), 3523-3525, các phần tương ứng của tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này. **S22-1** được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được sử dụng để điều chế **S6-4**.

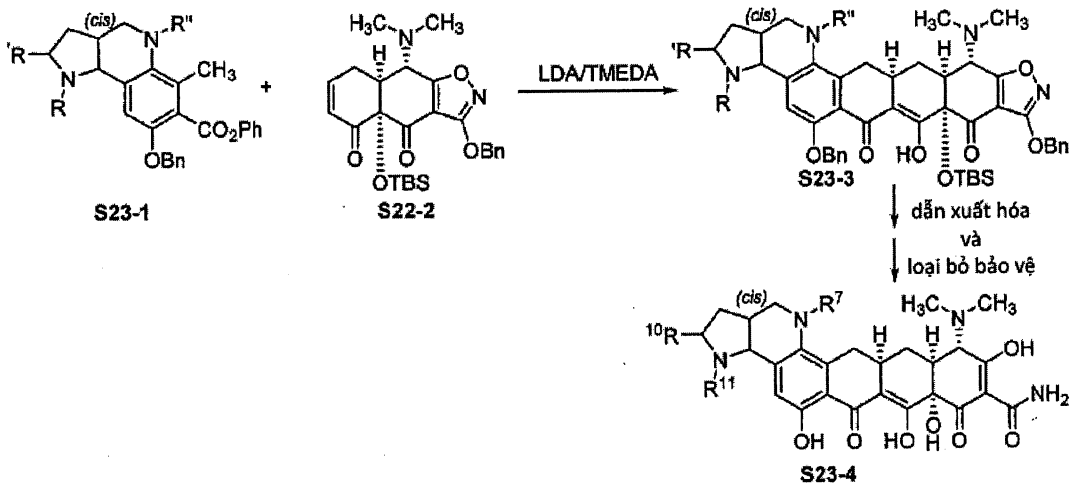
Bảng 2A.

Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)
S22-4-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		527,36 (A) 527,34 (B)	S22-4-2-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-2-B (Chất đồng phân không đối quang B)		553,42 (A) 553,33 (B)	S22-4-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		513,31 (A) 513,33 (B)
S22-4-4-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-4-B (Chất đồng phân không đối quang B)		555,1	S22-4-5-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-5-B (Chất đồng phân không đối quang B)		555,34 (A) 555,39 (B)	S22-4-6-B (Chất đồng phân không đối quang B)		569,39

S22-4-7		555,2	S22-4-8-A (Chất đồng phân không đối quang A)		513,32 (A)	S22-4-9-A (Chất đồng phân không đối quang A)		555,32
S22-4-10-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-10-B (Chất đồng phân không đối quang B)		555,2	S22-4-11-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-11-B (Chất đồng phân không đối quang B)		541,1	S22-4-12-A (Chất đồng phân không đối quang A) S22-4-12-B (Chất đồng phân không đối quang B)		569,1
S22-4-13-A (Chất đồng phân không đối quang A)		541,34	S22-4-14-A (Chất đồng phân không đối quang A)		569,35	S22-4-15-A (Chất đồng phân không đối quang A)		527,32
S22-4-16-A (Chất đồng phân không đối quang A)		553,37	S22-4-17-A		541,32	S22-4-18-A (Chất đồng phân không đối quang A)		567,36
S22-4-19-A (Chất đồng phân không đối quang A)		541,33	S22-4-20-A (Chất đồng phân không đối quang A)		555,35	S22-4-21-A (Chất đồng phân không đối quang A)		611,44

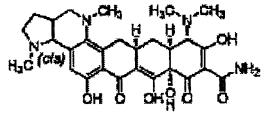
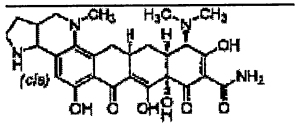
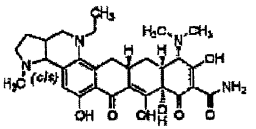
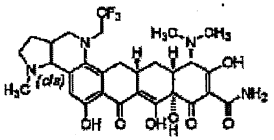
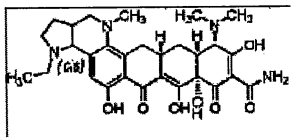
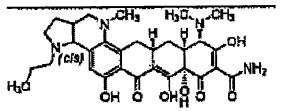
S22-4-22-A (Chất đồng phân không đối quang A)		607,38					

Sơ đồ 23



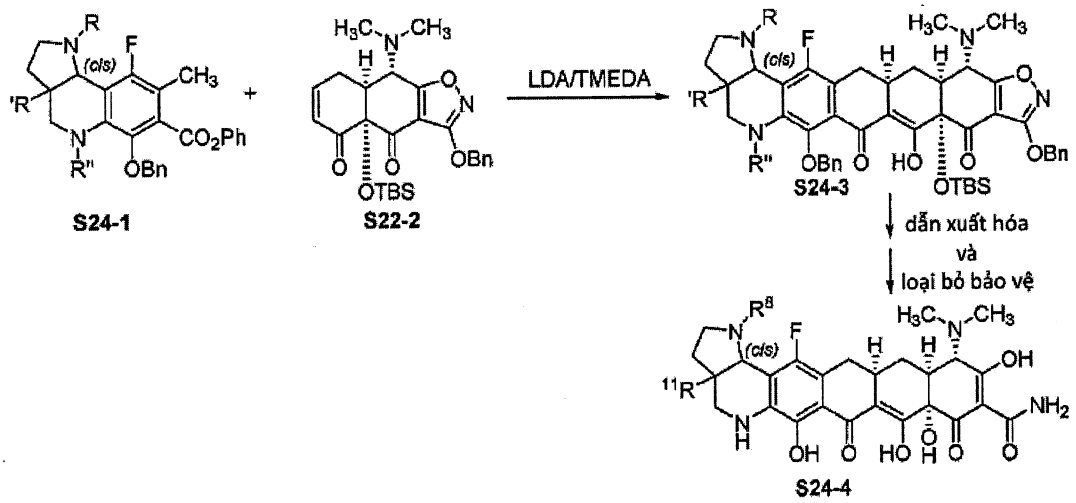
Các hợp chất trong Bảng 2B được tổng hợp theo Sơ đồ 23 từ đimetylamino enon **S22-2** và hợp chất trung gian vòng D được thế và bảo vệ thích hợp **S23-1**. **S23-1** được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được sử dụng để điều chế **S5-8**.

Bảng 2B.

Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)
S23-4-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S23-4-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		539,15	S23-4-2-A (Chất đồng phân không đối quang A) S23-4-2-B (Chất đồng phân không đối quang B)		525,12	S23-4-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		553,17
S23-4-4-A (Chất đồng phân không đối quang A) S23-4-4-B (Chất đồng phân không đối quang B)		657,14	S23-4-5-B (Chất đồng phân không đối quang B)		553,11	S23-4-6-A (Chất đồng phân không đối quang A) S23-4-6-B (Chất đồng phân không đối quang B)		567,42 (A) 567,37 (B)

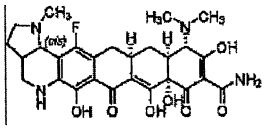
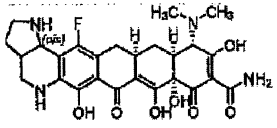
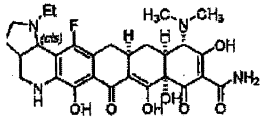
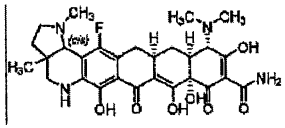
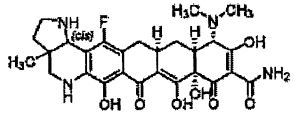
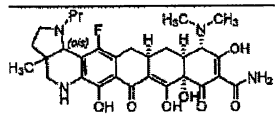
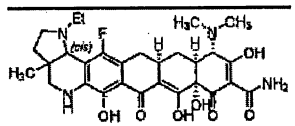
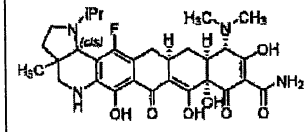
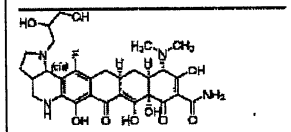
S23-4-7-A (Chất đồng phân không đối quang A) S23-4-7-B (Chất đồng phân không đối quang B)		553,42 (A) 553,26 (B)	S23-4-8-A (Chất đồng phân không đối quang A) S23-4-8-B (Chất đồng phân không đối quang B)		565,35	

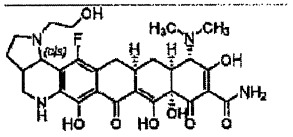
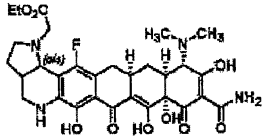
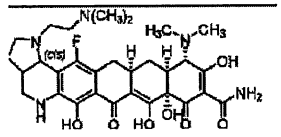
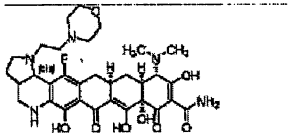
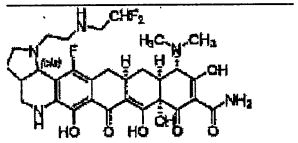
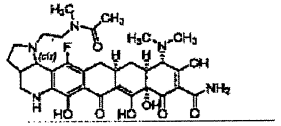
Sơ đồ 24



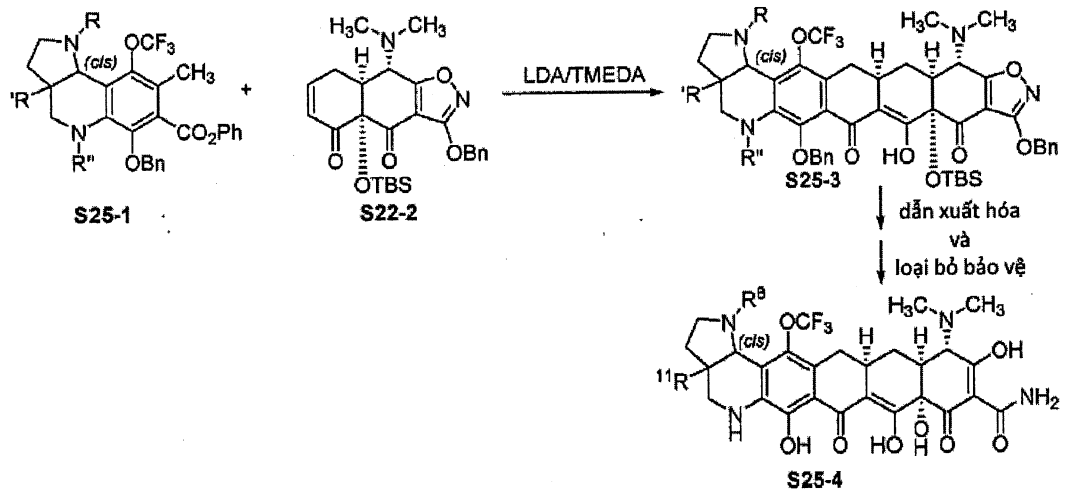
Các hợp chất trong Bảng 2C được tổng hợp theo Sơ đồ 24 từ đimetylamino enon **S22-2** và hợp chất trung gian vòng D được thế và bảo vệ thích hợp **S24-1**. **S24-1** được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được sử dụng để điều chế **S3-5**.

Bảng 2C.

Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)
S24-4-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		543,07	S24-4-2-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-2-B (Chất đồng phân không đối quang B)		529,07	S24-4-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		557,15
S24-4-4-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-4-B (Chất đồng phân không đối quang B)		557,13 (A) 557,10 (B)	S24-4-5-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-5-B (Chất đồng phân không đối quang B)		543,14	S24-4-6-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-6-B (Chất đồng phân không đối quang B)		585,26
S24-4-7-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-7-B		571,2	S24-4-8-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-8-B (Chất đồng phân		585,18	S24-4-9-A S24-4-9-B S24-4-9-C S24-4-9-C		603,1

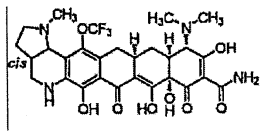
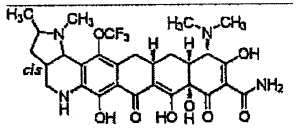
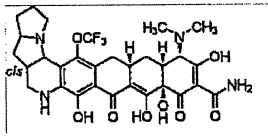
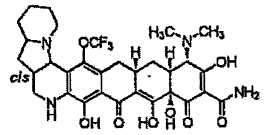
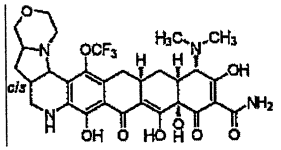
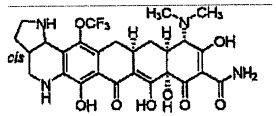
(Chất đồng phân không đối quang B)			không đối quang B)			(Chất đồng phân không đối quang A, B, C, D)		
S24-4-10-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-10-B (Chất đồng phân không đối quang B)		573,1	S24-4-11-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-11-B (Chất đồng phân không đối quang B)		615,1	S24-4-12-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-12-B (Chất đồng phân không đối quang B)		600,1
S24-4-13-B (Chất đồng phân không đối quang B)		642,2	S24-4-14-A (Chất đồng phân không đối quang A) S24-4-14-B (Chất đồng phân không đối quang B)		636,2	S24-4-15		628,1

Sơ đồ 25

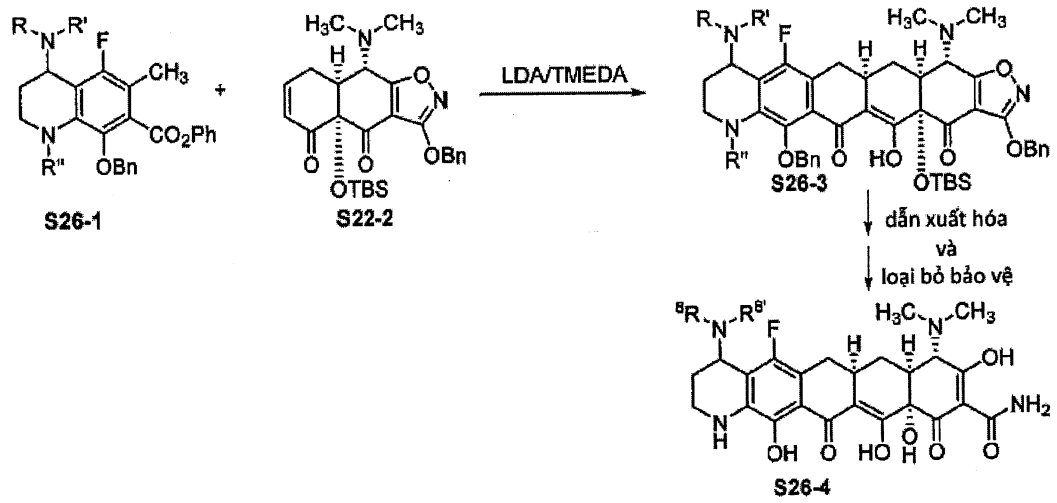


Các hợp chất trong Bảng 2D được tổng hợp theo Sơ đồ 25 từ đimetylamino enon **S22-2** và hợp chất trung gian vòng D được thế và bảo vệ thích hợp **S25-1**. **S25-1** được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được sử dụng để điều chế **S12-6**.

Bảng 2D.

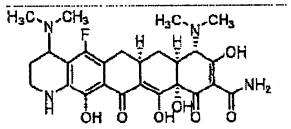
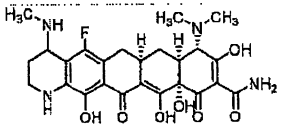
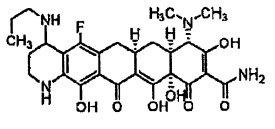
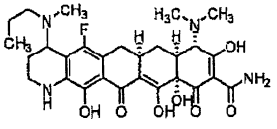
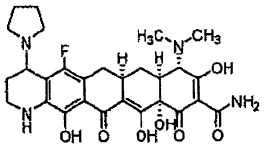
Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)
S25-4-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S25-4-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		609,3	S25-4-2-A (Chất đồng phân không đối quang A) S25-4-2-B (Chất đồng phân không đối quang B)		623,1 (A) 623,4 (B)	S25-4-3-A (Chất đồng phân không đối quang A) S25-4-3-B (Chất đồng phân không đối quang B)		635,1
S25-4-4-A (Chất đồng phân không đối quang A) S25-4-4-B (Chất đồng phân không đối quang B)		649,1	S25-4-5-A (Chất đồng phân không đối quang A) S25-4-5-B (Chất đồng phân không đối quang B)		651,1	S25-4-6		595,2

Sơ đồ 26

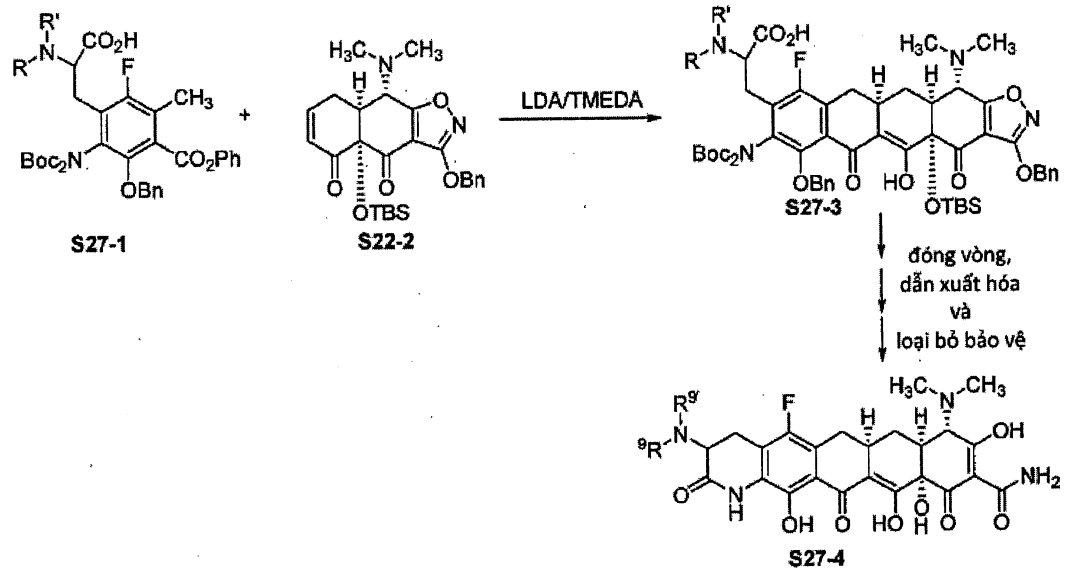


Các hợp chất trong Bảng 2E được tổng hợp theo Sơ đồ 26 từ đimetylamino enon **S22-2** và hợp chất trung gian vòng D được thế và bảo vệ thích hợp **S26-1**. **S26-1** được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được sử dụng để điều chế **S16-5-1**.

Bảng 2E.

Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)
S26-4-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S26-4-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		531,25	S26-4-2-A (Chất đồng phân không đối quang A)		517,27	S26-4-3-A (Chất đồng phân không đối quang A)		545,30
S26-4-4-A (Chất đồng phân không đối quang A)		559,36	S26-4-5-A (Chất đồng phân không đối quang A)		557,19			

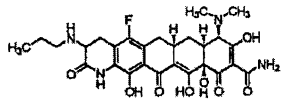
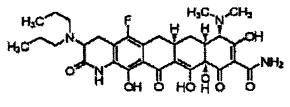
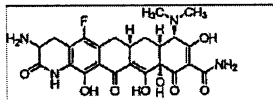
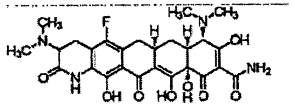
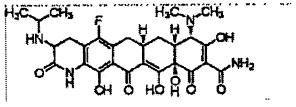
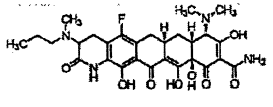
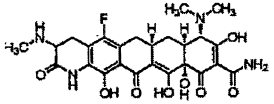
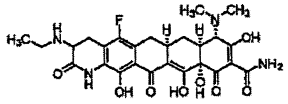
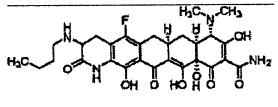
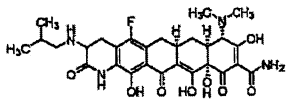
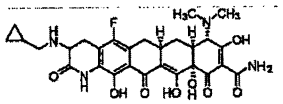
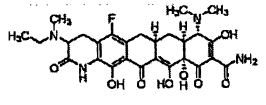
Sơ đồ 27



S27-1 S22-2 S27-3 S27-4

Các hợp chất trong Bảng 2F được tổng hợp theo Sơ đồ 27 từ đimetylamino enon **S22-2** và hợp chất trung gian vòng D được thế và bảo vệ thích hợp **S27-1**. **S27-1** được điều chế theo phương thức tương tự như phương thức được sử dụng để điều chế **S15-8**.

Bảng 2F.

Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)	Hợp chất số	Công thức hợp chất	MS (ESI) m/z (M+H)
S27-4-1-A (Chất đồng phân không đối quang A) S27-4-1-B (Chất đồng phân không đối quang B)		599,2	S27-4-2		601,1	S27-4-3		517,1
S27-4-4		545,1	S27-4-5		559,3	S27-4-6		573,1
S27-4-7		531,1	S27-4-8-B (Chất đồng phân không đối quang B)		545,3	S27-4-9-B (Chất đồng phân không đối quang B)		573,3
S27-4-10-B (Chất đồng phân không đối quang B)		573,3	S27-4-11-B (Chất đồng phân không đối quang B)		571,3	S27-4-12-B (Chất đồng phân không đối quang B)		559,3

S27-4-13-A (Chất đồng phân không đối quang A) S27-4-13-B (Chất đồng phân không đối quang B)		573,3	S27-4-14-B (Chất đồng phân không đối quang B)		570,3	

Hoạt tính kháng khuẩn.

Các hoạt tính kháng khuẩn của hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu theo các phương thức sau.

Thử nghiệm về nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)

MIC được xác định theo các hướng dẫn của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) (ví dụ, CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth information supplement. CLSI document M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2009). Một cách tóm tắt, các chủng vi khuẩn đông lạnh được giã đông và nuôi cấy cấp hai lên canh thang Mueller Hinton Broth (MHB) hoặc môi trường thích hợp khác (*Streptococcus* đòi hỏi máu và *Haemophilus* đòi hỏi hemin và NAD). Sau khi ủ qua đêm, các chủng được nuôi cấy cấp hai lên môi trường thạch Mueller Hinton và lại được ủ qua đêm. Các khuẩn lạc được quan sát về hình thái khuẩn lạc thích hợp và không bị nhiễm bẩn. Các khuẩn lạc tách riêng được chọn để điều chế chất chủng khởi đầu tương đương với tiêu chuẩn 0,5 McFarland. Chất chủng khởi đầu được pha loãng theo tỷ lệ 1:125 (đây là chất chủng hoạt động) sử dụng MHB cho việc sử dụng khác. Các hợp chất thử nghiệm được điều chế bằng cách pha loãng trong nước vô trùng tới nồng độ cuối bằng 5,128mg/mL. Kháng sinh (bảo quản đông lạnh, được làm giã đông và sử dụng trong vòng 3 giờ giã đông) và các hợp chất được pha loãng thêm tới các nồng độ hoạt động mong muốn.

Các thử nghiệm được tiến hành hoạt động như sau. Bổ sung 50µL MHB vào các lỗ 2 đến 12 của đĩa 96 lỗ. Bổ sung 100µL kháng sinh pha loãng thích hợp vào lỗ 1. Lấy 50µL kháng sinh ra khỏi lỗ 1 và bổ sung vào lỗ 2 và lượng trong lỗ 2 được trộn kết hợp bằng cách hút lên và nhỏ xuống 5 lần. Lấy ra 50µL hỗn hợp ở lỗ 2 và bổ sung vào lỗ 3 và trộn kết hợp như ở trên. Việc pha loãng hàng loạt được tiếp tục theo cách tương tự suốt tới lỗ 12. Lấy ra 50µL từ lỗ 12 sao cho tất cả các lỗ đều chứa 50µL. Sau đó, bổ sung 50µL chất chủng hoạt động vào tất cả các lỗ thử nghiệm. Lỗ đối chứng phát triển được điều chế bằng cách bổ sung 50µL chất chủng hoạt động và 50µL MHB vào một lỗ trống. Sau đó, các đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C qua đêm, lấy ra khỏi thiết bị ủ và đọc mỗi lỗ trên kính đọc đĩa. Nồng độ thấp nhất (MIC) của hợp chất thử nghiệm ức chế sự phát triển của vi khuẩn được ghi lại.

Ví dụ:

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
Sự phát triển	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[abt] = nồng độ kháng sinh trong lỗ tình bằng µg/ml

Sự phát triển = sự phát triển của vi khuẩn (độ đục)

Diễn giải: MIC = 2 µg/mL

Phương thức xác định nồng độ chất chủng (số lượng sống)

Định lượng 50µl chất chủng vào lỗ 1. Định lượng 90µl NaCl 0,9% vô trùng vào các lỗ 2 đến 6 của đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ. Lấy 10µL ra khỏi lỗ 1 và bổ sung nó vào lỗ 2, tiếp theo bằng cách trộn kết hợp. Lấy 10µL ra khỏi lỗ 2 và trộn kết hợp với các lượng của lỗ 3 và tiếp tục để tạo ra các loạt pha loãng cho đến lỗ 6. Lấy 10µL ra khỏi mỗi một lỗ và đặt lên đĩa thạch thích hợp. Đặt đĩa vào trong thiết bị ủ qua đêm. Các khuẩn lạc tại các vị trí chứa các khuẩn lạc riêng biệt được tiến hành đếm. Số lượng sống được tính toán bằng cách nhân lên số lượng khuẩn lạc theo hệ số pha loãng.

Số điểm trong lỗ	1	2	3	4	5	6
Hệ số pha loãng	10^2	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7

Các chủng vi khuẩn

Các chủng vi khuẩn liệt kê dưới đây được khảo sát về thử nghiệm nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

Sinh vật	**Ký hiệu chủng**	**Các đặc điểm chính**
Staphylococcus aureus	SA100	ATCC 13709, MSSA, chủng Smith
Staphylococcus aureus	SA101	ATCC 29213, chủng đối chứng chất lượng CLSI, MSSA
Staphylococcus aureus	SA191	HA-MRSA, kháng tetraxyclin, mẫu phân lập từ nhiễm trùng ở phổi
Staphylococcus aureus	SA161	HA-MRSA, kháng tetraxyclin, *tet*(M)
Staphylococcus aureus	SA158	Kháng tetraxyclin *tet*(K)
Staphylococcus epidermidis	SE164	ATCC 12228, chủng đối chứng chất lượng CLSI, kháng tetraxyclin
Enterococcus faecalis	EF103	ATCC 29212, tet-I/R, chủng đối chứng
Enterococcus faecalis	EF159	Kháng tetraxyclin, *tet*(M)
Enterococcus faecalis	EF327	Thể phân lập ở vết thương (US) *tet*(M)
Enterococcus faecium	EF404	Thể phân lập trong máu (US) *tet*(M)
Streptococcus pneumoniae	SP106	ATCC 49619, chủng đối chứng chất lượng CLSI
Streptococcus pneumoniae	SP160	Kháng tetraxyclin, *tet*(M)
Streptococcus pyogenes	SP312	Thể phân lập trên lâm sàng 2009 , *tet*(M)
Streptococcus pyogenes	SP193	*S. pyogenes* của các mẫu hiệu quả; tetS; nhạy với sulfonamit
Haemophilus influenzae	HI262	Kháng tetraxyclin, kháng ampicillin

Moraxella catarrhalis	MC205	ATCC 8176, chủng đối chứng chất lượng CLSI
Escherichia coli	EC107	ATCC 25922, chủng đối chứng chất lượng CLSI
Escherichia coli	EC155	Kháng tetraxyclin, *tet*(A)
Enterobacter cloacae	EC108	ATCC 13047, wt
Enterobacter cloacae	EC603	Thể phân lập trong nước tiểu (Tây Ban Nha)
Escherichia coli	EC878	MG1655 *tolC::kan*
Klebsiella pneumoniae	KP109	ATCC 13883, wt
Klebsiella pneumoniae	KP153	Kháng tetraxyclin, *tet*(A), MDR, ESBL$^+$
Klebsiella pneumoniae	KP457	2009 ESBL$^+$, CTX-M, OXA
Proteus mirabilis	PM112	ATCC 35659
Proteus mirabilis	PM385	Thể phân lập ESBL+ trong nước tiểu
Pseudomonas aeruginosa	PA111	ATCC 27853, wt, chủng đối chứng
Pseudomonas aeruginosa	PA169	Wt, chủng gốc của PA170-173
Pseudomonas aeruginosa	PA173	PA170 Δ*mexX*; MexXY-(thiếu bơm đẩy chức năng)
Pseudomonas aeruginosa	PA555	ATCC BAA-47, chủng kiểu dại PAO1
Pseudomonas aeruginosa	PA556	Chủng bất hoạt bơm đẩy Multiple-Mex
Pseudomonas aeruginosa	PA673	Thể phân lập trong nước tiểu 2009 từ ống thông ở con đực thuộc vùng Đông Bắc Trung Mỹ

Pseudomonas aeruginosa	PA669	thể phân lập trên lâm sàng 2009 từ dịch hút khí quản
Pseudomonas aeruginosa	PA693	Thể phân lập 2009 từ vết xước giác mạc của con cái từ vùng Thái Bình Dương – Mỹ
Pseudomonas aeruginosa	PA1145	Chủng được sử dụng trong mẫu chuột bị bệnh viêm phổi
Acinetobacter baumannii	AB110	ATCC 19606, wt
Acinetobacter baumannii	AB250	Thể phân lập ở bệnh xơ nang, MDR
Stenotrophomonas	SM256	Thể phẩn lập ở bệnh xơ nang, MDR
Burkholderia cenocepacia	BC240	Thể phân lập ở bệnh xơ nang, MDR

*MDR, kháng đa thuốc; MRSA, *S. aureus* kháng methixilin; MSSA, *S. aureus* nhạy methixilin; HA-MRSA, MRSA liên quan đến bệnh viện; *tet*(K), cơ chế đẩy tetraxyclin gram dương chính; *tet*(M), cơ chế bảo vệ ribosome tetraxyclin gram dương chính; $ESBL^+$, β-lactamaza phổ rộng

Kết quả

Các giá trị về nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của hợp chất thử nghiệm theo sáng chế được nêu ra trong các bảng 3, 4, 5, 6, 7 và 8. Trong các bảng từ 3 đến 8, A = thấp hơn hoặc tương đương với MIC thấp nhất trong số 3 hợp chất đối chứng; B = lớn hơn MIC thấp nhất trong số 3 hợp chất đối chứng, nhưng thấp hơn hoặc tương đương MIC cao nhất trong số 3 hợp chất đối chứng; C = lớn hơn MIC của toàn bộ 3 hợp chất đối chứng; và ND = không xác định. Các giá trị MIC của sanxyclin, minoxyclin và tigexyclin được thông báo bằng μg/mL.

Bảng 3. Các giá trị MIC của hợp chất theo sáng chế được so sánh với Sanxyclin, Minoxyclin và Tigexyclin.

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S6-6-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S6-6-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C
S6-6-3	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S5-10-1-A	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S5-10-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S5-10-2-A	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S5-10-2-B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C
S5-10-3-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C
S5-10-3-B	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S5-10-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	C	B	C	C	C	C	B	A	C	C
S5-10-4-B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S4-14-1	C	C	B	B	C	B	B	C	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S4-14-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S4-14-3	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A
S4-14-4	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S4-14-5-A	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-5-B	B	C	A	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-7	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-8	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-9	C	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S4-14-10	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A
S4-14-11	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-12	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	A	C
S4-14-13	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	B	C
S4-14-14-A	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-14-B	B	C	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S4-14-16	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S4-14-17	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C
S4-14-18	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S8-4-1	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	A
S7-14-1-A	C	C	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B	A	A	B	C	C	C
S7-14-1-B	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C
S21-5-1	C	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S8-4-2	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	B	B
S7-14-2-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	A	A	A	B	B	C	C
S21-5-2	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S8-4-3	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	B
S7-14-3-A	A	B	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S21-5-4	C	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	B	A
S21-5-3	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S14-8-3-A	C	C	C	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	A	B	A	B	C	C	C
S14-8-3-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	A	A	A	A	B	A	C	B
S14-8-1	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S14-8-2	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S19-7-1-B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C
S19-7-3-A	C	C	B	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S19-7-3-B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S19-7-2	C	C	B	C	C	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S19-7-4-A	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	B
S19-7-4-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C
S19-7-5-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	B
S19-7-5-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	B
S19-7-7-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	A	A	A	B	C	C	C
S19-7-7-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C	B

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S19-7-6	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	C	B
S9-5-4	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S9-5-5	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	B	C	B
S9-5-6	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A
S20-4-1	C	C	B	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S20-4-4	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S20-4-2	C	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	B	C	B
S20-4-3	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	A	B
S10-3-1	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C
S10-3-2	B	C	B	C	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	C	C
S10-3-3	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S3-7-3-A	C	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C
S3-7-3-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S3-7-4-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																				
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S3-7-4-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-6-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-6-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	B	A	A	C	C	C
S3-7-1-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-1-B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	C	B
S3-7-7-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-7-B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	C	C
S3-7-8-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	C	C
S3-7-8-B	C	B	B	B	B	B	B	A	C	A	A	C	B	C	B	B	A	A	A	A	C
S3-7-9-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	C	C
S3-7-9-B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S3-7-5	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	C
S3-7-10-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	A	A	C	C
S3-7-10-B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	B	B	A	B	A	A	A	A	B

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S3-7-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S3-7-11	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-12	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-13-A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-13-B	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S12-8-6-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S12-8-6-B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S12-8-1-A	B	B	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C
S12-8-1-B	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	C	C	C
S12-8-2-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S12-8-7-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S12-8-3-A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	B
S12-8-3-B	C	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S12-8-4-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S12-8-5-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	B
S12-8-8-A	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S11-3-1	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C	B	A	C	A	A	A	A	B	C	C	B
S11-3-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	B
S11-3-3	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	B
S16-7-1	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S16-7-4	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S16-7-6	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	B	C	C	C
S16-7-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C
S16-7-5	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	C	C
S16-7-3	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S17-3-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S17-3-2	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C
S17-3-3	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																				
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S17-3-10	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	B	C	B
S17-3-7	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S17-3-6	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S17-3-4	B	C	B	B	C	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	A	A
S17-3-5	B	C	B	B	C	C	B	B	A	B	A	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A
S17-3-8	B	C	B	B	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B
S17-3-9	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C
S15-10-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	A	A	A	B	C	C	C
S15-10-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S15-10-3-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S15-10-3-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Sanxyclin	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	33	33	33	32	16	1	4
Minoxyclin	0,06	8	0,03	32	8	2	0,5	8	0,25	8	16	16	0,13	32	33	33	33	33	8	0,5	8

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
Tigexyclin	0,06	0,13	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,5	0,03	1	4	16	0,25	16	32	32	33	2	8	1	16

Bảng 4. Các giá trị MIC của hợp chất theo sáng chế được so sánh với Sanxyclin, Minoxyclin và Tigexyclin.

Hợp chất No.	MIC (µg/mL)														
	SA 101	SA 100	SA 161	SA 158	EF 103	EF 159	SP 106	SP 160	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
	29213	13709	MRSA, tetM	tetK	29212	tetM	49619	tetM	25922	tetA	19606	27853	13047	13883	tetA
S13-5-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C
S13-5-2	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	B	C	C	C
S17-3-11	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	C
S9-4-1	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B

Hợp chất No.	MIC (µg/mL)														
	SA 101	SA 100	SA 161	SA 158	EF 103	EF 159	SP 106	SP 160	EC107	EC155	AB110	PA111	ECI108	KP109	KP153
	29213	13709	MRSA, tetM	tetK	29212	tetM	49619	tetM	25922	tetA	19606	27853	13047	13883	tetA
S9-5-2	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A
S9-5-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	A	B	B
S9-5-3	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	A
S18-5-1-1	C	C	C	B	B	C	C	B	B	B	C	B	B	B	B
S18-5-2-1	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B
S18-5-1-2	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	B
S18-5-2-2	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Sanxyclin	0,5	1	2	4	8	8	0,25	8	8	32	0,25	33	8	8	32
Minoxyclin	0,063	0,063	8	0,031	1	16	0,015	2	0,5	8	0,063	16	2	1	8
Tigexyclin	0,063	0,063	0,125	0,063	0,031	0,063	0,016	0,016	0,031	0,5	0,25	8	0,25	0,125	1

Bảng 5. Các giá trị MIC của hợp chất theo sáng chế được so sánh với Sanxyclin, Minoxyclin và Tigexyclin.

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 191	SA 161	SA 158	SE 164	EF 159	SP10 6	SP16 0	SP31 2	HI 262	MC20 5	EC10 7	EC15 5	KP15 3	KP19 4	PM11 2	PA55 5	PA55 6	AB25 0	SM25 6	BC24 0
	29213		tetM	tetK	12228	tetM	49619	tetM		33929	8176	25922	tetA	tetA	7E+0 5	35659					
S22-4-5-A	C	C	C	B	B	C	B	B	C	C	C	B	B	B	B	C	C	C	A	C	C
S22-4-6-B	C	B	B	B	A	B	A	B	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	A	C	C
S22-4-5-B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	C	B	B	B	B	A	B	B	B	A	B	C
Sanxyclin	0,5	8	2	4	4	8	0,25	8	4	0,5	0,13	8	32	32	32	4	32	1	16	1	4
Minoxyclin	0,0625	8	8	0,03	0,125	16	0,015	2	16	1	0,02	0,5	8	8	32	8	16	0,125	8	0,5	8
Tigexyclin	0,0625	0,5	0,13	0,06	0,125	0,06	0,016	0,02	0,02	1	0,02	0,03	0,5	1	8	1	16	0,25	8	1	16

Bảng 6. Các giá trị MIC của hợp chất theo sáng chế được so sánh với Sanxyclin, Minoxyclin và Tigexyclin.

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																				
	SA10 1	SA16 1	SA15 8	EF32 7	EF40 4	SP16 0	SP31 2	EC10 7	EC15 5	EC87 8	EC88 0	EC88 2	KP457	PM38 5	PA555	PA55 6	PA88 4	PA68 9	EC60 3	AB25 0	SM25 6	BC24 0
	2921 3	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	tetM	2592 2	tetA	tolC	ipxC	imp	CTX-M-15		BAA-47		3515 1		tetA			

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																					
	SA101	SA161	SA158	EF327	EF404	SP160	SP312	EC107	EC155	EC878	EC880	EC882	KP457	PM385	PA555	PA556	PA884	PA689	EC603	AB250	SM256	BC240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	tpxC	imp	CTX-M-15		BAA-47		35151		tetA			
S22-4-1-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C
S22-4-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	A	C	C	C
S22-4-2-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C
S22-4-2-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	B	B	A	A	B	C	C
S22-4-3-B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	A	B	B	A	B	C	C	C	C
S22-4-3-A	C	B	C	C	B	B	B	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S22-4-8-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	C	C	B	C
S22-4-9-A	C	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	B	B	A	B	B	B	B	C	C	C	C
Sanxyclin	0,5	2	4	4	4	8	4	8	32	1	0,25	0,25	8	8	32	1	4	16	32	16	1	4
Minoxyclin	0,063	8	0,03	32	8	2	16	0,5	8	0,25	0,015	0,015	8	16	16	0,125	1	8	33	8	0,5	8
Tigexyclin	0,063	0,125	0,063	0,063	0,031	0,015	0,015	0,03	0,5	0,031	0,015	0,015	1	4	16	0,25	0,063	1	2	8	1	16

Bảng 7. Các giá trị MIC của hợp chất theo sáng chế được so sánh với Sanxyclin, Minoxyclin và Tigexyclin.

Hợp chất số	**MIC (µg/mL)**																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 07	EC 155	EC 878	EC 880	EC 882	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	ipxC	imp	CTX-M-15		BAA-47		Viviso urce	tetA			
S23-4-1-A	C	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S23-4-1-B	C	B	C	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	B	A	C
S23-4-2-A	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C
S23-4-2-B	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C
Sanxyclin	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	0,25	0,25	8	8	32	1		32	16	1	4
Minoxyclin	0,06	8	0,03	32	8	2	0,5	8	0,25	0,02	0,02	8	16	16	0,13		33	8	0,5	8
Tigexyclin	0,06	0,13	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,5	0,03	0,02	0,02	1	4	16	0,25	16	2	8	1	16

Bảng 8. Các giá trị MIC của hợp chất theo sáng chế được so sánh với Sanxyclin, Minoxyclin và Tigexyclin.

Hợp chất số	**MIC (µg/mL)**																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47		Vivisource				tetA			
S22-4-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C
S22-4-4-B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B
S22-4-7	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	B	C
S22-4-10-	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	B	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240			
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivis ourc e				tet A						
A																								
S22-4-10-B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	B			
S22-4-11-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B			
S22-4-11-B	C	C	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C			

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 1077	EC 1557	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivisource				tet A			
S22-4-12-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S22-4-12-B	A	B	A	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	B	C
S22-4-15-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivis ourc e				tet A			
S22-4-17-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	A	B
S22-4-13-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B
S22-4-14-A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivisource				tet A			
S22-4-20A	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A
S22-4-21-A	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S22-4-16-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15		BA A-47		Vivis ourc e				tet A			
S22-4-18-A	A	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	A	A	A
S22-4-22-A	C	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S22-4-19-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15	BA A-1 47			Vivis ourc e				tet A			
S23-4-3-B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	B	B
S23-4-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S23-4-4-B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	B
S23-4-5-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C
S23-	C	C	B	C	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivis ource				tet A			
4-6-A																					
S23-4-6-B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B
S23-4-7-A	C	C	B	B	C	B	B	B	C	B	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S23-4-7-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S23-4-8-A	C	C	B	C	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240			
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15		BA A- 47		Vivis ourc e				tet A						
S23-4-8-B	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C		
S24-4-2-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C		
S24-4-2-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C		
S24-4-1-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C		
S24-	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B		

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15		BA A-47		Vivis ourc e				tet A			
4-1-B																					
S24-4-3-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C
S24-4-3-B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S24-4-9-A	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-9-B	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivis ourc e				tet A			
S24-4-9-C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-9-D	C	C	B	C	C	B	C	B	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-11-A	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-11-	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240			
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15		BA A- 47		Vivis ourc e				tet A						
B																								
S24-4-10-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C			
S24-4-10-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	C	C	C			
S24-4-12-A	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C			

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240			
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15		BA A-47		Vivis ource				tet A						
S24-4-12-B	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C			
S24-5-13-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C			
S24-4-14-A	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	C	C			

| Hợp chất số | MIC (µg/mL) | | |

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	29213	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	25922	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47		Vivisource				tetA			
S24-4-4-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C
S24-4-4-B	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-7-A	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	C	C
S24-4-7-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S24-	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 1070	EC 1557	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240			
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivis ource				tet A						
4-6-A																								
S24-4-6-B	C	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C		
S24-4-8-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C	C		
S24-4-8-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C		
S25-4-3-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C		

| Hợp chất số | MIC (µg/mL) | | |

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																													
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15	BA A-47	Vivisource	tet A								
4-5-B																					
S25-4-2-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S25-4-2-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S25-4-1-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S25-4-1-B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivisource				tet A			
S25-4-6	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	B	B	A	B	C	C	C
S26-4-1-A	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S26-4-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	C
S26-4-2-A	C	C	B	B	B	B	B	C	C	B	A	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C
S26-	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B

| Hợp chất số | MIC (µg/mL) | | |

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 4004	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivisource				tet A			
S27-4-8-B	A	B	B	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C
S27-4-1-A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	A
S27-4-1-B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S27-4-9-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	B	A
S27-	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	B	A

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 1077	EC 1557	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivis ource				tet A			
4-10-B																					
S27-4-11-B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S27-4-5	B	B	A	A	A	A	B	B	A	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	C
S27-4-4	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	B	C	C

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240			
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M- 15		BA A-47		Vivis ourc e				tet A						
S27-4-12-B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C			
S27-4-6	B	B	A	A	A	A	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C			
S27-4-13-A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B			
S27-4-13-	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B			

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivisource				tet A			
B																					
S27-4-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C
S27-4-14-B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	B
Sanxyclin	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	33	33	33	32	16	1	4
Minoxy	0,06	8	0,03	32	8	2	0,5	8	0,25	8	16	16	0,13	32	33	33	33	33	8	0,5	8

Hợp chất số	MIC (µg/mL)																							
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 32 7	EF 40 4	SP 16 0	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	292 13	tet M	tet K	tet M	tet M	tet M	259 22	tet A	tol C	CTX -M-15		BA A-47		Vivisource				tet A			
clin																					
Tigexyclin	0,06	0,13	0,06	0,06	0,03	0,02	0,03	0,5	0,03	1	4	16	0,25	16	32	32	33	2	8	1	16

Nghiên cứu về bệnh viêm phổi ở chuột.

Sinh vật: K. pneumoniae UNT023-1(chủng sản xuất ra KPC)

Động vật: Chuột cái CD-1 (22 ± 2g) (Harlan laboratories)

Xử lý sơ bộ: Xytoxan 150mg/kg theo đường trong phúc mạc vào ngày -4 để gây giảm bạch cầu hạt trung tính một phần trong máu (dựa vào các nghiên cứu về độc lực trước đó).

Phương thức nhiễm trùng: Gây mê chuột bằng cách tiêm theo đường trong phúc mạc hỗn hợp của 0,15mL ketamin HCl (40mg/kg thể trọng) + xylazin (6mg/kg thể trọng). Chuột đã gây mê được cấy chủng theo đường trong mũi bằng 0,05mL chất chủng chỉ định (liều lượng gây nhiễm cuối cùng xấp xỉ 6 - 7 $\log_{10}$ CFU/chuột). Để chủng theo đường trong mũi, nhỏ giọt lên các lỗ mũi ngoài và chờ hít vào. Sau khi chủng, để mỗi một chuột trở lại lồng của chúng và theo dõi sự phục hồi.

Điều trị: Việc phân liều được bắt đầu tại thời điểm 2 giờ sau khi gây nhiễm trùng với liều thứ hai được dùng 12 giờ sau nhiễm trùng cho mỗi một nhóm liều lượng.

Điểm cuối: Đếm số lượng CFU phổi 24 giờ. Động vật được giết chết nhẹ nhàng bằng cách cho hít CO_2, phổi của chúng được lấy ra theo cách vô trùng, nghiền đồng nhất, pha loãng và cấy lên đĩa để xác định CFU.

Kết quả: Kết quả được tóm tắt trong Bảng 9.

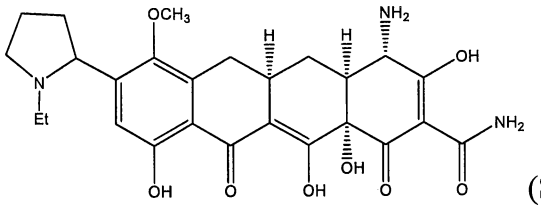
Bảng 9.

Nhóm	Mục thử nghiệm	MIC (µg/mL)	Mg/kg/liều lượng	Đường dùng/chế độ liều (giờ sau nhiễm trùng)	$\log_{10}$ trung bình CFU/cặp phổi	Độ lệch chuẩn	Sự thay đổi về $\log_{10}$ so với đối chứng 24 giờ	Sự thay đổi về $\log_{10}$ so với đối chứng 2 giờ
1	S4-14-14-A	0,0625	40	Đường tĩnh mạch, hai lần mỗi ngày, tại các thời điểm 2 và 12 giờ	6,32	0,19	-3,18	-1,22
2			15		6,71	0,61	-2,79	-0,83
3			5		9,16	0,29	-0,33	1,63
4	S4-14-5-A	0,0625	40		6,69	0,45	-2,81	-0,85
5			15		7,51	0,32	-1,99	-0,03

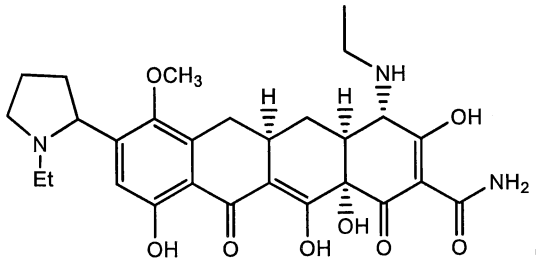
6			5		9,11	0,14	-0,38	1,58
7	S5-10-3-B	0,125	40		6,28	0,18	-3,21	-1,26
8			15		6,92	0,20	-2,58	-0,62
9			5		7,62	0,28	-1,88	0,08
10		1	80		8,27	0,22	-1,23	0,73
11					9,50	0,21		1,96
12					7,54	0,19	-1,96	

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc bất kỳ trong số các công thức cấu trúc sau đây:



(S10-4-1) và

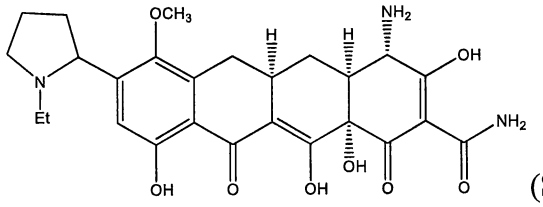


(S10-4-2)

hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này.

2. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất có công thức cấu trúc sau:



(S10-4-1),

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Dược phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất theo điểm 3 hoặc muối dược dụng của nó.