



(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)



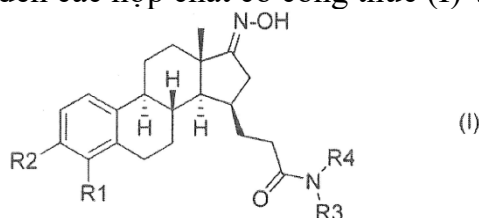
1-0035836

(51)⁷ C07J 41/00; A61K 31/58; C07J 43/00; (13) B
A61K 31/566; A61P 5/32

- (21) 1-2019-07151 (22) 07/06/2018
(86) PCT/FI2018/050427 07/06/2018 (87) WO2018/224736 A3 13/12/2018
(30) 20175530 08/06/2017 FI
(45) 25/05/2023 422 (43) 27/07/2020 388ASC
(73) FORENDO PHARMA LTD (FI)
Itäinen Pitkätatu 4 B, 20520 Turku, Finland
(72) HIRVELÄ, Leena (FI); HAKOLA, Marjo (FI); LINNANEN, Tero (FI);
KOSKIMIES, Pasi (FI); STJERNSCHANTZ, Camilla (FI).
(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ GREENIP (GREENIP CO., LTD)

(54) HỢP CHẤT ESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-17-ON ĐƯỢC THỂ 15 BETA-[3-PROPANAMIDO] VÀ HỢP CHẤT 17-OXIM CỦA CHÚNG DÙNG ĐỂ ỨC CHẾ 17BETA-HYDROXYSTEROIT DEHYDROGENAZA, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CÁC HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng



trong đó R1 đến R4 là như được xác định trong phần Yêu cầu bảo hộ hữu ích làm chất ức chế 17 β -HSD1 và để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các rối loạn phụ thuộc hormon steroid, như các bệnh hoặc các rối loạn phụ thuộc hormon steroid cần phải ức chế enzym 17 β -HSD1 và/hoặc cần làm giảm nồng độ estradiol nội sinh. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (II), các hợp chất này xác định các hợp chất 17-keton tương ứng với các hợp chất 17-oxim có công thức (I). Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất nêu trên và dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất nêu trên hoặc muối dược dụng của chúng làm (các) thành phần hoạt tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất steroid C-15 mới, các muối được dụng của chúng, và việc sử dụng chúng trong điều trị. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất này làm thành phần hoạt tính và các phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza (17 β -HSD), còn được gọi là 17-ketosteroid reductaza (17-KSR) là các enzym rượu oxidoreductaza phụ thuộc NAD(H) và/hoặc NADP(H), chúng xúc tác cho bước cuối cùng và quan trọng để tạo ra tất cả các estrogen và androgen. Cụ thể hơn, 17 β -HSD xúc tác quá trình loại hydro (oxy hóa) 17-hydroxysteroid thành 17-ketosteroid tương ứng hoặc hydro hóa (khử) 17-ketosteroid không hoạt tính thành 17-hydroxysteroid hoạt tính tương ứng.

Do cả estrogen và androgen có ái lực cao nhất đối với các thụ thể của chúng ở dạng 17 β -hydroxy, 17 β -HSD/KSR điều hòa hoạt tính sinh học của các hormon sinh dục. Hiện nay, 15 thành viên 17 β -HSD ở người đã được mô tả (typ 1 đến 15). Các typ 17 β -HSD/KSR khác nhau khác nhau về cơ chất của chúng và tính đặc hiệu của đồng yếu tố. Các hoạt tính của 17KSR làm chuyển hóa các tiền chất có hoạt tính thấp thành các dạng mạnh hơn trong khi các hoạt tính của 17 β -HSD làm giảm hiệu lực của các estrogen và androgen và do đó có thể bảo vệ các mô khỏi tác động hormon quá mức.

Mỗi loại 17 β -HSD có ái lực cơ chất chọn lọc và sự phân bố trong mô khác biệt, mặc dù chồng nhau trong một số trường hợp.

17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1 (17 β -HSD1) được biểu hiện nhiều nhất trong các tế bào hạt buồng trứng của các nang đang phát triển trong các buồng trứng và trong nhau thai người, cả hai mô này là các mô sinh tổng hợp estrogen. Ngoài ra, 17 β -HSD1 được biểu hiện trong các mô đích estrogen, bao gồm vú, màng trong tử cung và xương. 17 β -HSD1 của người là đặc hiệu với các cơ chất estrogen và xúc tác quá trình khử estron thành estradiol *in vivo*.

Mặt khác, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 2 (17 β -HSD2) chuyển hóa estradiol, testosterone và 5 α -dihydrotestosterone thành các dạng kém hoạt tính hơn của chúng là estron, androstenedion và 5 α -androstenedion tương ứng. Do sự biểu hiện nhiều và rộng khắp của nó trong một số mô đích estrogen và androgen khác nhau, như tử cung, nhau thai, gan và các đường dạ dày ruột và tiết niệu, đã gợi ý rằng enzym typ 2 bảo vệ các mô khỏi các tác động steroid quá mức.

Estradiol (E2) có tác dụng estrogen của nó mạnh khoảng 10 lần so với estron (E1) và khoảng 80 lần so với estratriol (E3). Trái ngược với một số estrogen khác, estradiol liên kết mạnh với cả thụ thể estrogen ER α và ER β , và do đó điều biến sự biểu hiện của các loại gen khác nhau.

Mặc dù cả 17 β -HSD1 và 17 β -HSD2 có mặt ở người tiền mãn kinh khỏe mạnh, tỷ lệ 17 β -HSD1 với 17 β -HSD2 tăng lên trong các khối u của các bệnh nhân sau mãn kinh có bệnh ung thư vú phụ thuộc hormon đã được chứng minh trong một số nghiên cứu. Sự khuếch đại gen 17HSD1 và sự mất tính dị hợp của alen 17HSD2 là các cơ chế tiềm năng liên quan đến con đường tổng hợp estrogen dạng khử tăng lên trong các khối u vú. Tỷ lệ tăng lên của enzym typ 1 với enzym typ 2 dẫn đến mức estradiol tăng lên, sau đó điều này thúc đẩy quá trình tăng sinh của mô ung thư qua các thụ thể estrogen (estrogen receptor, ER). Do vậy, mức estrogen cao làm thúc đẩy một số bệnh ung thư như bệnh ung thư vú và bệnh ung thư lớp lót tử cung, nghĩa là bệnh ung thư màng trong tử cung và bệnh ung thư tử cung.

Tương tự, đã gợi ý rằng 17 β -HSD2 được điều chỉnh giảm trong bệnh lạc màng trong tử cung trong khi cả aromataza và 17 β -HSD1 được biểu hiện hoặc điều chỉnh tăng so với màng trong tử cung bình thường. Điều này lại dẫn tới sự có mặt của nồng độ cao của estradiol (E2), nó gây ra sự tăng sinh của mô này. Cơ chế tương tự đã được giải thích trong u cơ trơn tử cung (bệnh u xơ tử cung) và tăng sản màng trong tử cung.

Việc làm giảm nồng độ estradiol nội sinh trong các mô bị ảnh hưởng sẽ dẫn đến làm giảm hoặc làm yếu quá trình tăng sinh của các tế bào 17 β -estradiol trong các mô này và do đó có thể được sử dụng để phòng ngừa và điều trị các bệnh phụ thuộc estradiol lành tính và ác tính. Do sự liên quan đã nêu của 17 β -estradiol trong một số bệnh lành tính và ác tính, các chất ức chế 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza, mà có thể được sử dụng để làm giảm quá trình sản sinh nội sinh estradiol từ estron, có thể có tác dụng điều trị trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn hoặc bệnh này là rất cần thiết.

Một số chất ức chế phân tử nhỏ đối với enzym 17 β -HSD1 đã được xác định và nêu trong tài liệu: Poirier D. (2003) Curr Med Chem 10: 453-77 và Poirier D. (2010) Expert Opin. Ther. Patents 20(9): 1123-1145. Ngoài ra, các chất ức chế phân tử nhỏ đối với 17 β -HSD đã được bộc lộ trong WO 2001/42181, WO 2003/022835, WO 2003/033487, WO 2004/046111, WO 2004/060488, WO 2004/110459, WO 2005/032527, và WO 2005/084295.

WO2004/085457 bộc lộ các hợp chất steroid có thể ức chế 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza. WO2006/003012 bộc lộ dẫn xuất D-homo-estrien được thế ở vị trí 2 thích hợp để điều trị các bệnh phụ thuộc estrogen có thể bị ảnh hưởng bởi việc ức chế 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1. Tương tự, WO2006/003013 bộc lộ các hợp chất estratrienon được thế ở vị trí 2 có thể dùng để phòng ngừa và điều trị các bệnh phụ thuộc estrogen bị ảnh hưởng bởi việc ức chế 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1.

Các chất tương tự estradiol được thế ở vị trí 15 tác dụng như estrogen hoạt tính khu trú được bộc lộ trong WO2004/085345. WO2006/027347 bộc lộ các dẫn xuất estradiol được thế ở vị trí 15b có hoạt tính estrogen chọn lọc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến thụ thể estrogen và các tình trạng sinh lý. Ngoài ra, WO2005/047303 bộc lộ các dẫn xuất estron được thế ở vị trí 3, 15 có thể ức chế 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1.

Đơn quốc tế số WO2008/034796 đề cập đến các hợp chất estratrien triazol thích hợp để điều trị và phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hormon steroid cần ức chế 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza như enzym 17 β -HSD typ 1, typ 2 hoặc typ 3. Các chất ức chế enzym 17 β -HSD typ 3 đã được bộc lộ trong WO99/46279.

Các đơn quốc tế WO2014/207309, WO2014/207310 và WO2014/207311 lần lượt đề cập đến các dẫn xuất estron C-15 thiazol, dẫn xuất estron C-17 ketimin C-15 thiazol và dẫn xuất estradiol C-15 thiazol, cũng như việc sử dụng chúng trong điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

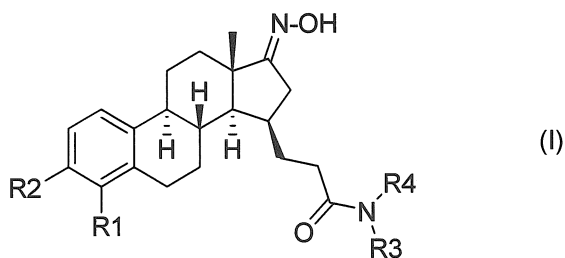
Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có thể dùng để điều trị các rối loạn và các bệnh liên quan đến mức estradiol gia tăng và/hoặc có thể điều trị bằng cách ức chế enzym 17 β -HSD1. Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất các hợp chất có tác dụng ức chế không đáng kể hoặc không có tác dụng ức chế đối với enzym 17 β -HSD2.

Một trong số các vấn đề liên quan đến các chất ức chế 17 β -HSD1 đã biết là xu hướng, cụ thể là độ ổn định chuyển hóa, của các hợp chất này. Do đó, một mục đích khác

nữa của sáng chế là đề xuất các hợp chất có độ ổn định chuyển hóa được cải thiện.

Một vấn đề khác liên quan đến các chất ức chế 17 β -HSD1 đã biết là sự tạo thành các sản phẩm chuyển hóa liên hợp và tính chọn lọc loài của các hợp chất này. Do đó, một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất các hợp chất có các đặc tính cải thiện về các thông số này.

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức (I):



trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, và halogen;

(i) R3 được chọn từ nhóm bao gồm H, và C1-3-alkyl, và

R4 được chọn từ nhóm bao gồm

C1-3-alkyl,

dị vòng no không được thể có 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng không no một phần có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy,

dị vòng thơm hoặc không no không được thể có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và

lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, và

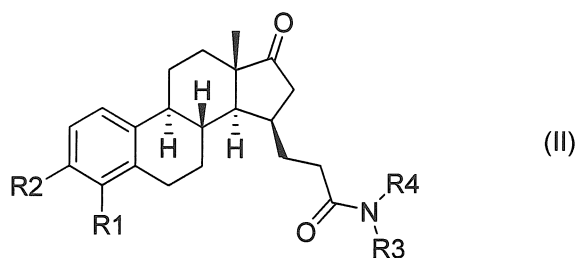
dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề có thể tạo thành vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh;

hoặc

(ii) R3 và R4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm được chọn từ dị vòng no có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử nitơ này và tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, và (CH₂)-C1-3-alkoxy; và dị vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro có hai vòng không được thế chứa nguyên tử nitơ này và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

và các muối được dụng của chúng.

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



trong đó R1, R2, R3 và R4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I) để làm các chất ban đầu để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, đặc biệt là để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hormon steroid cần làm giảm nồng độ estradiol nội sinh hoặc ức chế enzym 17 β -HSD, ở động vật, cụ thể là động vật có vú, và người. Cụ thể, hợp chất có công thức (I) là các chất ức chế enzym 17 β -HSD1, có các đặc tính dược lý để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và tình trạng phụ thuộc steroid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư vú, caxinom tuyến tiền

liệt, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, tăng sản màng trong tử cung, bệnh lạc màng trong trong cơ tử cung, bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng đau kinh, chứng đa kinh, tình trạng băng huyết, tình trạng tránh thụ thai, đau tuyến tiền liệt, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, chứng loạn chức năng tiết niệu, triệu chứng đường tiết niệu dưới, bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính/hội chứng đau vùng chậu mạn tính (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus, SLE), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh béo phì, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, các vết thương phần mềm, các vết nhăn trên da và bệnh đục thủy tinh thể.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế thường có hoạt tính ức chế ở enzym 17- β -HSD1 trong khoảng IC₅₀ từ 0,1nM đến 1 μ M. Hoạt tính ức chế có thể được xác định như được giải thích trong ngữ cảnh các ví dụ thử nghiệm.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng để dùng làm thuốc.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng dùng để điều trị các bệnh và rối loạn lành tính hoặc ác tính phụ thuộc estradiol.

Cuối cùng, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế chứa cấu trúc lõi steroid có hóa lập thể xác định là cấu hình tự nhiên của các estrogen.

Các hợp chất theo sáng chế có mạch bên ở vị trí C15, mạch bên này, cùng với kiểu thể cụ thể của vòng A, tạo ra các đặc tính mang tính sáng tạo của các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, nhóm C-17 carbonyl của lõi steroid tự nhiên cũng có thể được che đi dưới dạng C-17 ketimin để làm tăng thêm các đặc tính chuyển hóa và/hoặc ức chế của các hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng ở đây và sau đây bản thân nó hoặc dưới dạng một phần của các nhóm khác để chỉ các nguyên tố nhóm VIIa và bao gồm các nhóm

F, Cl, Br và I.

Thuật ngữ “alkyl” như được sử dụng ở đây và sau đây là nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, đặc biệt là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có số nguyên tử cacbon đã chỉ ra, ví dụ C_{1-6} -alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong gốc alkyl và do đó, ví dụ, C_{1-4} -alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl và ngoài ra, C_{1-6} -alkyl bao gồm pentyl và hexyl mạch thẳng và mạch nhánh.

Thuật ngữ “(per)haloalkyl” như được sử dụng ở đây và sau đây để chỉ nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay bằng (các) nguyên tử halogen: cụ thể là I, Br, F hoặc Cl. Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clometyl, flometyl và $-CH_2CF_3$. Thuật ngữ “perhaloalkyl” được hiểu là để chỉ nhóm alkyl, trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay bằng nguyên tử halogen. Ví dụ được ưu tiên bao gồm triflometyl ($-CF_3$) và triclometyl ($-CCl_3$).

Thuật ngữ “ C_{1-3} -alkoxy” như được sử dụng ở đây và sau đây để chỉ nhóm $-O-(C_{1-3}$ -alkyl) trong đó “ C_{1-3} -alkyl” có nghĩa được xác định ở trên. Ví dụ về các nhóm alkoxy được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, và iso-propyloxy.

Thuật ngữ “đị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh”, để chỉ vòng đơn vòng, vòng này là no và có 4 đến 6 nguyên tử trong vòng, và chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, S và O trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Nó có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế như đã nêu, cụ thể là một nhóm thế, ở nguyên tử trong vòng thích hợp bất kỳ, bao gồm N. Các nhóm thế được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, cụ thể là flo, CN, metoxy, và metyl.

Thuật ngữ “đị vòng no không được thế có 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy”, để chỉ vòng đơn vòng, vòng này là no và có 4 đến 6 nguyên tử trong vòng, và chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, S và O trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Vòng này là không được thế. Các nhóm đại diện bao gồm oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, và tetrahydropyranyl, cụ thể là oxetanyl và tetrahydropyranyl.

Thuật ngữ “đị vòng không no một phần có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy” để

chỉ vòng đơn vòng, vòng này là không no một phần có 5 nguyên tử trong vòng chứa ít nhất một liên kết đôi giữa nguyên tử trong vòng và chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Nó có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế như đã nêu, cụ thể là một nhóm thế, ở nguyên tử trong vòng thích hợp bất kỳ, bao gồm N. Các nhóm thế được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, cụ thể là flo, CN, metoxy, và metyl. Các nhóm đại diện bao gồm dihydrothiazolyl.

Thuật ngữ “dị vòng thơm hoặc không no không được thế có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy” để chỉ vòng đơn vòng có 5 nguyên tử trong vòng và vòng này là thơm hoặc không no và chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ N, S và O, trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Vòng này là không được thế. Các nhóm đại diện bao gồm thiadiazolyl.

Thuật ngữ “dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh” để chỉ vòng đơn vòng có 5 nguyên tử trong vòng và vòng này là thơm hoặc không no và chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, và O, trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Nó có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế như đã nêu, cụ thể là một nhóm thế, ở nguyên tử trong vòng thích hợp bất kỳ, bao gồm N. Các nhóm thế được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, cụ thể là flo, CN, metoxy, và metyl. Các nhóm đại diện bao gồm oxazolyl và metyloxazolyl.

Thuật ngữ “dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy” để chỉ vòng đơn vòng có 6 nguyên tử trong vòng và vòng này là thơm hoặc không no chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S, và O, trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Nó có thể được thế bằng một hoặc hai, tốt hơn là một, nhóm thế như đã nêu, cụ thể là một nhóm thế, ở nguyên tử trong vòng thích hợp bất kỳ, bao gồm N. Các nhóm thế được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, cụ thể là flo, CN, metoxy, và metyl. Có lợi nếu nhóm thế này nằm ở vị trí para của vòng. Các nhóm đại diện bao gồm pyridinyl, flopyridinyl, xyanopyridinyl, metylpyridinyl, dimethylpyridinyl, isopropylpyridinyl, hydroxypyridinyl, metoxypyridinyl, morpholinopyridinyl,

methylpiperazinylpyridinyl, pyrazinyl, methylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl; cụ thể là flopyridinyl, metoxypyridinyl, methylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl.

Thuật ngữ “dị vòng no có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử nito”, để chỉ vòng đơn vòng no có 6 nguyên tử trong vòng và chứa 1 nguyên tử nito trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Nó có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế như đã nêu, cụ thể là một nhóm thế, ở nguyên tử trong vòng thích hợp bất kỳ, bao gồm N. Các nhóm thế được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, cụ thể là flo, CN, metoxy, và methyl. Các nhóm đại diện bao gồm pyrrolidinyl, và metoxymethylpyrrolidinyl.

Thuật ngữ “dị vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro có hai vòng không được thế chứa nguyên tử nito này và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nito, oxy và lưu huỳnh” để chỉ hệ vòng có hai vòng trong đó các vòng này có thể được nối với nhau dưới dạng hệ vòng spiro hoặc dưới dạng hệ vòng ngưng tụ, tốt hơn là dưới dạng hệ vòng spiro, và chứa nguyên tử nito và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S như đã chỉ ra trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Hệ vòng này là không được thế. Các nhóm đại diện bao gồm oxaazaspiro[4,5]decanyl.

Thuật ngữ “vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh” để chỉ vòng ngưng tụ, vòng này là no hoặc không no một phần và do đó bổ sung 3 đến 4 nguyên tử trong vòng nữa vào vòng ban đầu mà được ngưng tụ vào nó và tùy ý chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử độc lập được chọn từ N, S và O trong khi các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” như được sử dụng ở đây và sau đây trong ngữ cảnh nhóm phenyl để chỉ phenyl hoặc không được thế hoặc được thế độc lập bằng một hoặc nhiều, cụ thể là 1, 2, hoặc 3, nhóm thế được gắn ở nguyên tử có thể có bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ pyridinyl có thể được thế một lần bằng nhóm thế đã nêu được gắn với vị trí thích hợp bất kỳ của vòng pyridinyl. Nói chung, “được thế” để chỉ nhóm thế như được xác định ở đây trong đó một hoặc nhiều liên kết với nguyên tử hydro chứa trong đó được thay bằng liên kết với nguyên tử không phải hydro nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Cụ thể là mỗi các nhóm thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, cụ thể là F; C₁₋₄-alkyl, cụ thể là methyl; OH; C₁₋₄-alkoxy, cụ thể là metoxy; và CN.

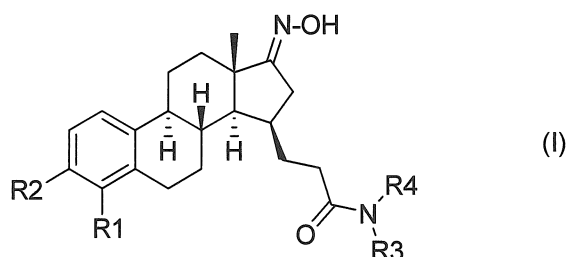
“Tùy ý” hoặc “theo cách tùy ý” có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể nhưng không nhất thiết xảy ra, và phần mô tả này bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống này xảy ra và các trường hợp trong đó nó không xảy ra. “Bao gồm” hoặc “việc bao gồm” có nghĩa là tập hợp được mô tả sau đó có thể nhưng không nhất thiết bao gồm các thành phần khác.

Thuật ngữ “được dụng” là có thể dùng để bào chế được phẩm thường là an toàn, không độc, và không phải là không mong muốn về mặt sinh học và không phải không mong muốn về mặt khác, và bao gồm có thể dùng để sử dụng trong thú y cũng như sử dụng trong dược phẩm cho người.

Thuật ngữ “muối cộng axit” bao gồm muối cộng axit hữu cơ và vô cơ không độc bất kỳ mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra. Các axit vô cơ để minh họa tạo thành các muối thích hợp, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydro clorua, hydro bromua, axit sulphuric và phosphoric. Các axit hữu cơ để minh họa tạo thành các muối thích hợp, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit malic, axit tartric, axit xitric, axit ascorbic, axit maleic, axit benzoic, axit phenyl axetic, axit xinamic, axit metan sulfonic, axit salixylic, và axit tương tự. Thuật ngữ “muối cộng axit” như được sử dụng ở đây còn bao gồm các solvat mà các hợp chất và muối của chúng có thể tạo thành, như, ví dụ, hydrat, alcolat, và chất tương tự. Các muối này còn bao gồm các muối có thể dùng để phân giải không đối xứng các raxemat.

Thuật ngữ “muối cộng bazơ” bao gồm các muối cộng bazơ không độc bất kỳ mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành. Các muối bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối thu được từ các bazơ vô cơ như muối nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt, lithi, magie, mangan, kali, natri, và kẽm, cụ thể là muối natri và amoni. Ví dụ khác về muối cộng bazơ hữu cơ bao gồm các muối của trialkylamin, như muối của triethyl amin và trimethyl amin, và cholin.

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức (I)



trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, và

halogen;

(i) R3 được chọn từ nhóm bao gồm H, và C1-3-alkyl; và

R4 được chọn từ nhóm bao gồm

C1-3-alkyl,

dị vòng no không được thể có 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng không no một phần có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy,

dị vòng thơm hoặc không no không được thể có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, và

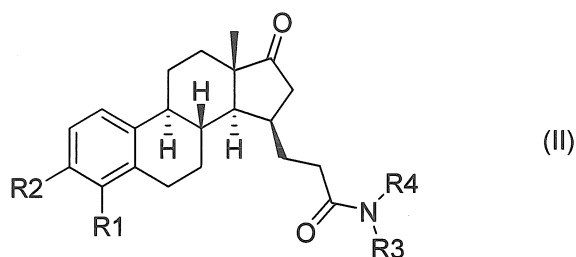
dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thể liền kề có thể tạo thành vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh;

hoặc

(ii) R3 và R4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm được chọn từ dị vòng no có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử nitơ này và tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, và (CH₂)-C1-3-alkoxy; và dị vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro có hai vòng không được thế chứa nguyên tử nitơ này và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh; và các muối được dụng của chúng.

Trong các hợp chất theo sáng chế, nhóm C-17 carbonyl của lõi estron tự nhiên có thể được che dưới dạng C-17 ketimin để làm tăng các đặc tính chuyển hóa và/hoặc ức chế của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính mong muốn có thể được tạo ra dễ dàng từ hợp chất tương ứng mang nhóm C-17 carbonyl của lõi estron tự nhiên. Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



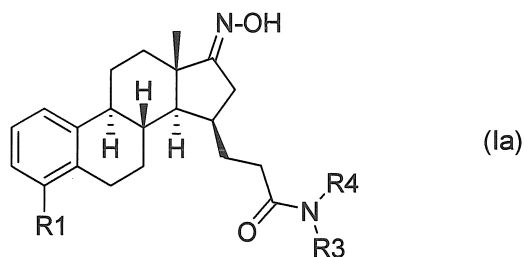
trong đó R1, R2, R3 và R4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I). Các hợp chất này là các chất ban đầu trực tiếp để điều chế hợp chất có công thức (I). Do đó, các ví dụ về các nhóm thế R1 đến R4 của hợp chất có công thức (I) nêu dưới đây cũng áp dụng cho hợp chất có công thức (II).

Việc chọn các nhóm thế của vòng A, tức là các nhóm thế R1 và R2, là đặc biệt quan trọng để đạt được các đặc tính cần thiết của các hợp chất theo sáng chế.

Trong ví dụ thứ nhất theo sáng chế, mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, F và Cl, tốt hơn là F và Cl. Trong ví dụ thứ hai theo sáng chế một trong số R1 và R2 là H và nhóm còn lại là F hoặc Cl, tốt hơn là F. Trong ví dụ thứ ba theo sáng chế cả R1 và R2 đều là H.

Do đó, trong một ví dụ khác về hợp chất có công thức (I) theo sáng chế R1 là như được xác định ở trên, cụ thể là halogen, tốt hơn là F hoặc Cl, tốt hơn nữa là F, và R2 là H. Theo một ví dụ khác theo sáng chế, R1 là H và R2 là như được xác định ở trên, cụ thể là halogen, tốt hơn là F hoặc Cl, tốt hơn nữa là F.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia):



trong đó R1, R3, và R4 là như được xác định ở trên.

Ngoài ra, việc chọn các nhóm thế R3 và R4 là đặc biệt quan trọng để đạt được các đặc tính cần thiết của các hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh của sáng chế, R3 là H hoặc metyl, cụ thể là H, và R4 được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng thơm hoặc không no không được thế có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, và

dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề có thể tạo thành vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một khía cạnh khác theo sáng chế, R3 là H hoặc metyl, cụ thể là H, và R4 được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydrothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, metyloxazolyl, pyridinyl, flopyridinyl,

xyanopyridinyl, metylpyridinyl, dimethylpyridinyl, isopropylpyridinyl, hydroxypyridinyl, metoxypyridinyl, morpholinopyridinyl, metylpiperazinylpyridinyl, pyrazinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl; cụ thể là từ nhóm bao gồm oxetanyl và tetrahydropyranyl, dihydrothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, metyloxazolyl, flopyridinyl, metoxypyridinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, R3 và R4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidinyl, và metoxymethylpyrrolidinyl, và oxaazaspiro[4,5]decanyl.

Theo một khía cạnh cụ thể của hợp chất có công thức (Ia),

R1 là halogen, tốt hơn là F;

R3 là H, và

R4 được chọn từ nhóm bao gồm:

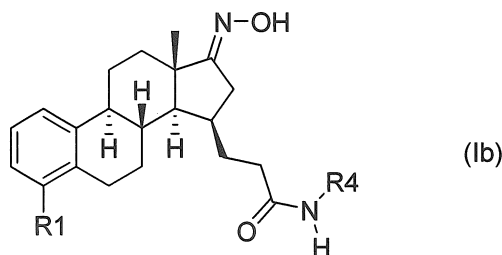
dị vòng thơm hoặc không no không được thể có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, và

dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liên kề có thể tạo thành vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh;

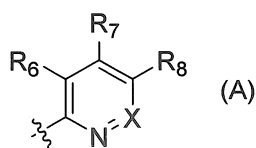
và các muối được dụng của chúng.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R2 và R3 là H, và các hợp chất có công thức (Ib):



trong đó R1 và R4 là như được xác định ở trên.

Trong các ví dụ về hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib), R4 là dị vòng thơm có 6 cạnh có công thức (A):



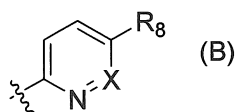
trong đó

X là CR9 hoặc N;

một trong số R6, R7, R8 là H, và các nhóm còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, và vòng morpholin; và

R9 là H hoặc C1-3-alkyl.

Theo một khía cạnh đặc biệt có lợi của sáng chế, R4 là dị vòng thơm có 6 cạnh có công thức (A), trong đó R6 và R7 đều là H và có công thức (B):



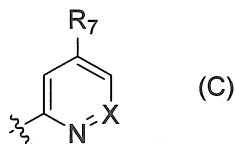
trong đó

X là CH hoặc N, tốt hơn là CH; và

R8 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, và vòng morpholin.

Theo một khía cạnh, R8 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, tốt hơn là F, methyl, metoxy. Tốt nhất nếu R8 là F.

Theo một ví dụ khác về hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib), R4 là dị vòng thơm có 6 cạnh có công thức (B), trong đó R6 và R8 đều là H và có công thức (C):



trong đó

X là CH hoặc N, tốt hơn là CH; và

R7 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, và vòng morpholin.

Theo một khía cạnh, R7 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, tốt hơn là F, OH, methyl, metoxy. Tốt nhất nếu R7 là metoxy và methyl.

Theo một ví dụ khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất được thể hiện trong bảng 1.

Theo một ví dụ điển hình của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(pyrolidin-1-yl)propan-1-on;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N,N-dietyl-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-N-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit;

N,N-dietyl-3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)propan-1-on;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N,N-dietylpropanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metyloxazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(5-xyanopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyamino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

6-(3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

N-(5-flopyridin-2-yl)-3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-hydroxypyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-(((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-methylloxazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyamino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-methylpropanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N,N-dimethylpropanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

N-xyclohexyl-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)propan-1-on;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-morpholinopropan-1-on;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

và các muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh được ưu tiên theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

và các muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh đặc biệt có lợi của sáng chế, hợp chất có công thức (II) được chọn từ nhóm bao gồm:

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-metyl-(oxetan-3-yl)propanamit;

(13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-15-(3-oxo-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-17-on;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit;

N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;

N,N-dietyl-3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-metylpropanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N,N-dimetylpropanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanamit;

N-xyclohexyl-3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

(13S,15R)-4-flo-13-metyl-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)propyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

(13S,15R)-4-flo-13-metyl-15-(3-morpholino-3-oxopropyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

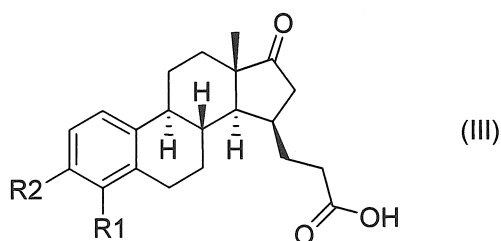
6-(3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

và các muối được dụng của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức (III)



trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, và halogen;

phản ứng với hợp chất có công thức (IV)



trong đó R3 và R4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I),

với sự có mặt của chất phản ứng tạo liên kết amit, cụ thể là T₃P và bazơ, tốt hơn là pyridin,

để thu được hợp chất có công thức (II), và cho hợp chất thu được phản ứng với hợp chất



hoặc hydro halogenua của nó,

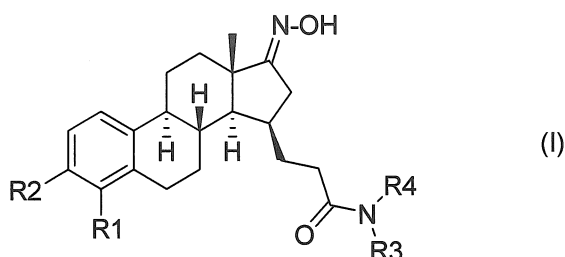
với sự có mặt của bazơ, tốt hơn là pyridin,

để thu được hợp chất có công thức (I);

và tùy ý chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành muối được dụng của nó.

Các phương án được đánh số

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halogen;

(i) R3 được chọn từ nhóm bao gồm H và C1-3-alkyl; và

R4 được chọn từ nhóm bao gồm

C1-3-alkyl,

dị vòng no không được thể có 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng không no một phần có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao

gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy,

dị vòng thơm hoặc không no không được thể có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, và

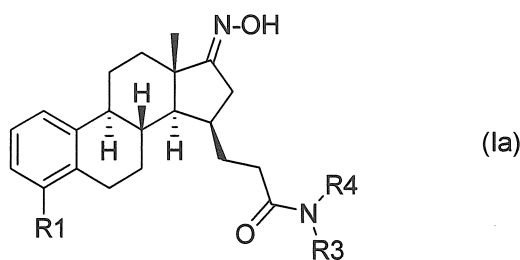
dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thể liền kề có thể tạo thành vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh;

hoặc

(ii) R3 và R4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm được chọn từ dị vòng no có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử nitơ này và tùy ý được thể bằng nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, metyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và metoxy; và dị vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro có hai vòng không được thể chứa nguyên tử nitơ này và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất như được nêu trong phương án 1, có công thức (Ia)



trong đó R1, R2, R3, và R4 là như được xác định trong phương án 1.

3. Hợp chất như được nêu trong phương án 2, trong đó R1 được chọn từ nhóm bao gồm H, F và Cl, tốt hơn là F và Cl.

4. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3, trong đó R3 là H hoặc methyl.

5. Hợp chất như được nêu trong phương án 4, trong đó R3 là H.

6. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, trong đó R4 được chọn từ nhóm bao gồm

dị vòng thơm hoặc không no không được thể có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

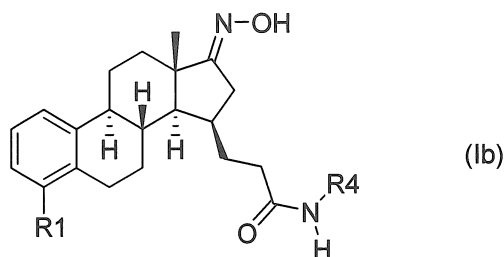
dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, và

dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thể liền kề có thể tạo thành vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh.

7. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, trong đó R4 được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydrothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, metyloxazolyl, pyridinyl, flopyridinyl, xyanopyridinyl, metylpyridinyl, dimetylpyridinyl, isopropylpyridinyl, hydroxypyridinyl, metoxypyridinyl, morpholinopyridinyl, metylpiperazinylpyridinyl, pyrazinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl; cụ thể là từ nhóm bao gồm oxetanyl và tetrahydropyranyl, dihydrothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, metyloxazolyl, flopyridinyl, metoxypyridinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl.

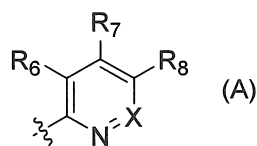
8. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4, trong đó R3 và R4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidinyl, metoxymetylpyrrolidinyl, và oxaazaspiro[4,5]decanyl.

9. Hợp chất như được nêu trong phương án 3, trong đó hợp chất này có công thức (Ib):



trong đó R1 và R4 là như được xác định trong phương án 1.

10. Hợp chất như được nêu trong phương án 9, trong đó R4 là dị vòng thơm có 6 cạnh có công thức (A):



trong đó

X là CR9 hoặc N;

một trong số R6, R7, R8 là H, và các nhóm còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, và vòng morpholin; và

R9 là H hoặc C1-3-alkyl.

11. Hợp chất như được nêu trong phương án 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(pyrolidin-1-yl)propan-1-on;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxylamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N,N-dietyl-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-N-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit;

N,N-dietyl-3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)propan-1-on;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N,N-dietylpropanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metyloxazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-(5-xyanopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetyl nicotinamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

N-(5-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-hydroxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metyloxazol-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metylpropanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N,N-dimetylpropanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;
 N-xyclohexyl-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)propan-1-on;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-morpholinopropan-1-on;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;
 N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;
 N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;
 3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;
 3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;
 3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;
N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13*S*,15*R*,*E*)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;
N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13*S*,15*R*,*E*)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;
 3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;
 3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit;
N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13*S*,15*R*,*E*)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;
N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13*S*,15*R*,*E*)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit;
 3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;
 6-(3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamido)-*N,N*-dimetylnicotinamit;
 3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;
 6-(3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamido)-*N,N*-dimetylnicotinamit;

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-*flu*-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

hoặc muối được dụng của nó.

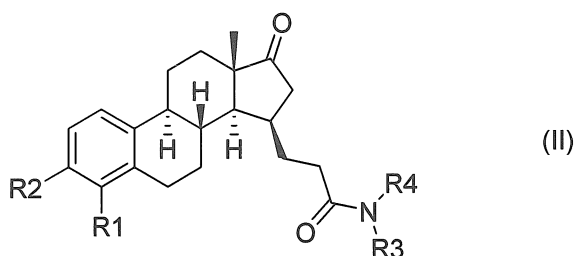
12. Hợp chất như được nêu trong phương án 11 được chọn từ nhóm bao gồm:

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-*flu*-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-*flu*-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất có công thức (II):



trong đó R1, R2, R3, và R4 là như được xác định trong phương án 1.

14. Hợp chất như được nêu trong phương án 13, trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halogen, tốt hơn là F và Cl.

15. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án 13 đến 14, trong đó R3 là H hoặc metyl.

16. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án 13 đến 15, trong đó R4 được chọn từ nhóm bao gồm

dị vòng thơm hoặc không no không được thể có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy,

dị vòng thơm hoặc không no có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, và oxy, và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, và

dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề có thể tạo thành vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh.

17. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án 13 đến 16, trong đó R4 được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydrothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, metyloxazolyl, pyridinyl, flopyridinyl, xyanopyridinyl, metylpyridinyl, dimethylpyridinyl, isopropylpyridinyl, hydroxypyridinyl, metoxypyridinyl, morpholinopyridinyl, metylpiperazinylpyridinyl, pyrazinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl; cụ thể là từ nhóm bao gồm oxetanyl và tetrahydropyranyl, dihydrothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, metyloxazolyl, flopyridinyl, metoxypyridinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl.

18. Hợp chất như được nêu trong phương án 13 hoặc 14, trong đó R3 và R4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidinyl, metoxymethylpyrrolidinyl, và oxazaspiro[4,5]decanyl.

19. Hợp chất như được nêu trong phương án 13 được chọn từ nhóm bao gồm:

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(oxetan-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-(oxetan-3-yl)propanamit;

(13S,15R)-4-flo-13-metyl-15-(3-oxo-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit;

N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N,N-dietyl-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metylpropanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N,N-dimetylpropanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit;

N-xyclohexyl-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

(13S,15R)-4-flo-13-metyl-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)propyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit;

(13S,15R)-4-flo-13-metyl-15-(3-morpholino-3-oxopropyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit;
 N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;
 N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;
 3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;
 6-(3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;
 3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;
 6-(3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit, và
 3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit.

20. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12 để dùng làm thuốc.

21. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12 dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư vú, caxinom tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, tăng sản màng trong tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc màng trong cơ tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng đau kinh, chứng đa kinh, tình trạng băng huyết, tình trạng tránh thụ thai, đau tuyến tiền liệt, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, chứng loạn chức năng tiết niệu, triệu chứng đường tiết niệu dưới, bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính/hội chứng đau vùng chậu mạn tính (CP/CPPS), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh béo phì, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, các vết thương phần mềm, các vết nứt trên da và bệnh đục thủy tinh thể.

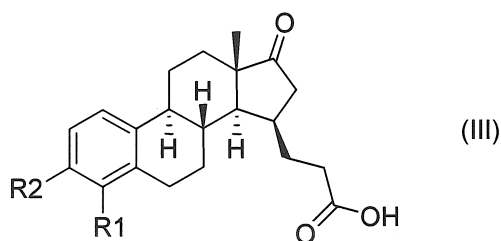
22. Hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12 dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư vú, caxinom tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, tăng sản màng trong tử cung, bệnh lạc màng trong trong cơ tử cung, bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng đau kinh, chứng đa kinh, tình trạng băng huyết, tình trạng tránh thụ thai, đau tuyến tiền liệt, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, chứng loạn chức năng tiết niệu, triệu chứng đường tiết niệu dưới, bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính/hội chứng đau vùng chậu mạn tính (CP/CPPS), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh béo phì, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, các vết thương phần mềm, các vết nhẵn trên da và bệnh đục thủy tinh thể.

23. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12, cùng với một hoặc nhiều tá dược được dùng.

24. Dược phẩm như được nêu trong phương án 23 chứa một hoặc nhiều hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12 kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác.

25. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 12, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức (III):



trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halogen; phản ứng với hợp chất có công thức (IV)



trong đó R3 và R4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I), với sự có mặt của chất phản ứng tạo liên kết amit, cụ thể là T₃P và bazơ, tốt hơn là pyridin,

để thu được hợp chất có công thức (II), và cho hợp chất thu được phản ứng với hợp chất

$\text{NH}_2\text{-OH}$ (V)

hoặc hydro halogenua của nó,

với sự có mặt của bazơ, tốt hơn là pyridin,

để thu được hợp chất có công thức (I); và tùy ý chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành muối được dụng của nó.

26. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư vú, caxinom tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, tăng sản màng trong tử cung, bệnh lạc màng trong trong cơ tử cung, bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng đau kinh, chứng đa kinh, tình trạng băng huyết, tình trạng tránh thụ thai, đau tuyến tiền liệt, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, chứng loạn chức năng tiết niệu, triệu chứng đường tiết niệu dưới, bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính/hội chứng đau vùng chậu mạn tính (CP/CPPS), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh béo phì, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, các vết thương phần mềm, các vết nhăn trên da và bệnh đục thủy tinh thể ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12.

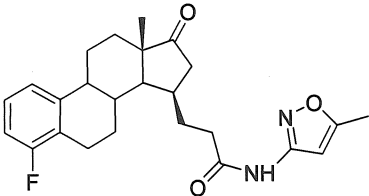
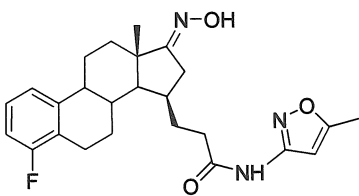
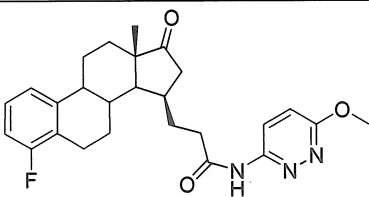
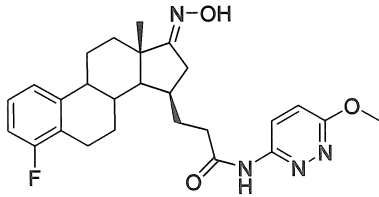
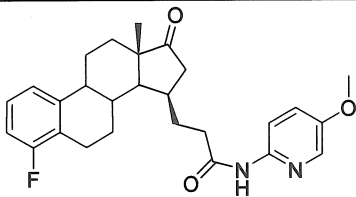
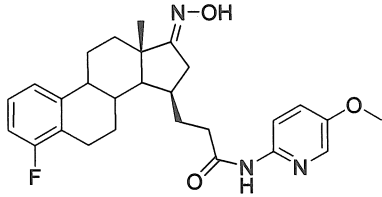
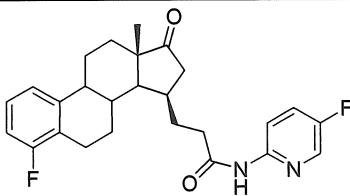
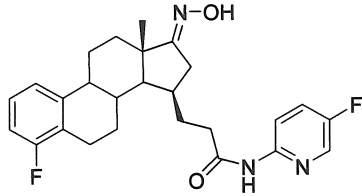
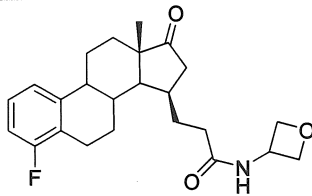
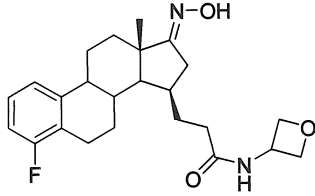
27. Phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư vú, caxinom tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, tăng sản màng trong tử cung, bệnh lạc màng trong trong cơ tử cung, bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng đau kinh, chứng đa kinh, tình trạng băng huyết, tình trạng tránh thụ thai, đau tuyến tiền liệt, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, chứng loạn chức năng tiết niệu, triệu chứng đường tiết niệu dưới, bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính/hội chứng đau vùng chậu mạn tính (CP/CPPS), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh béo phì, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, các vết thương phần mềm, các vết nhăn trên da và bệnh đục thủy tinh thể ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12.

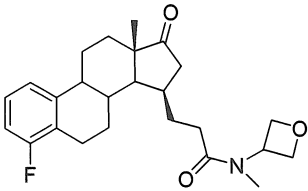
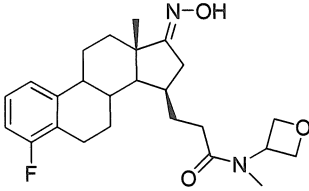
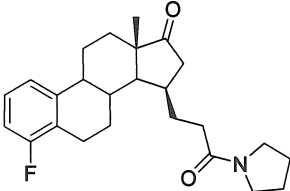
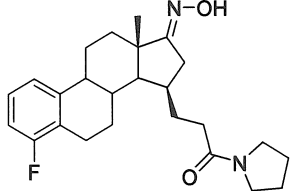
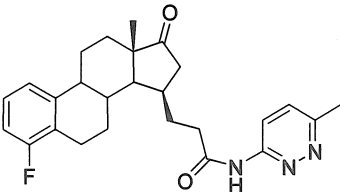
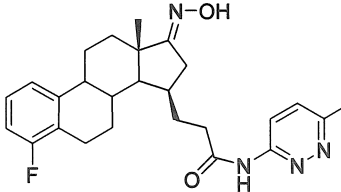
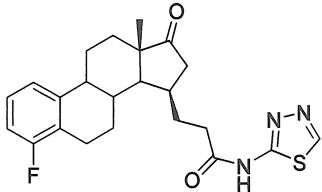
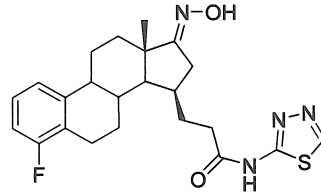
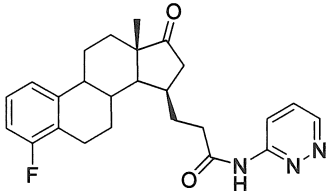
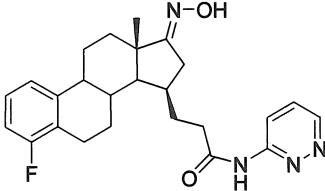
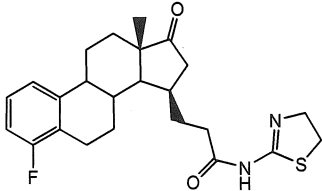
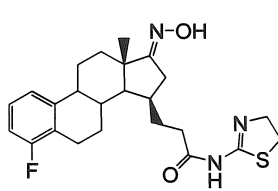
Ví dụ thực hiện sáng chế

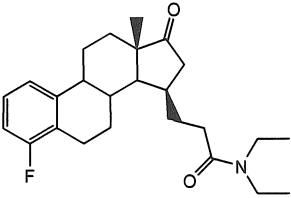
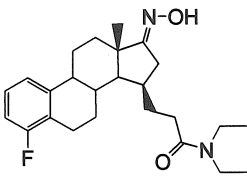
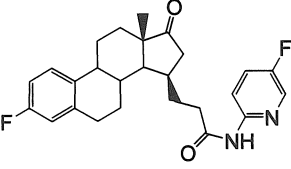
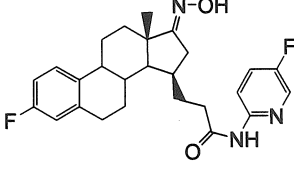
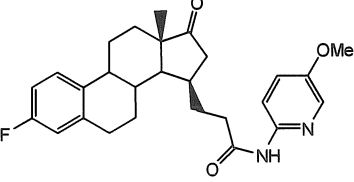
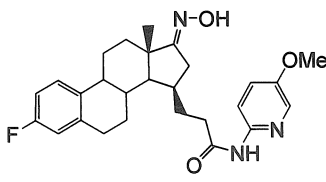
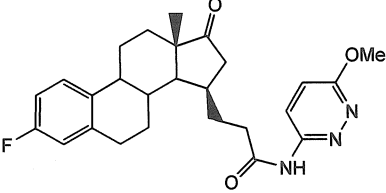
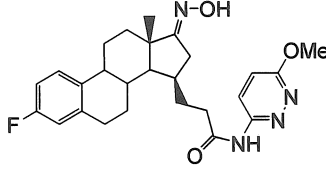
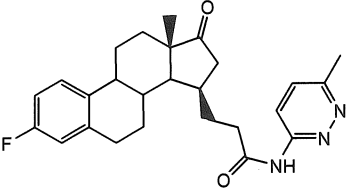
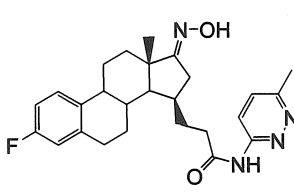
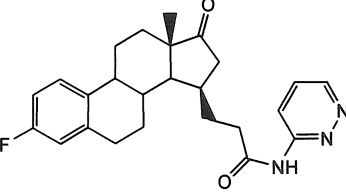
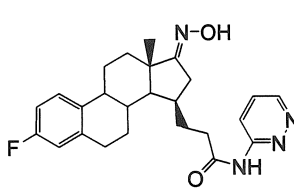
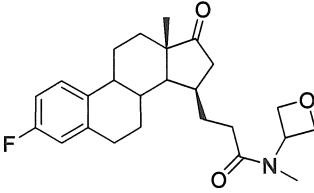
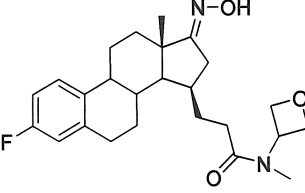
Các ví dụ đại diện về hợp chất có công thức (I) và (II) được thể hiện trong bảng

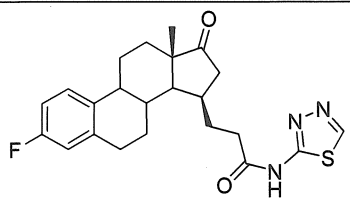
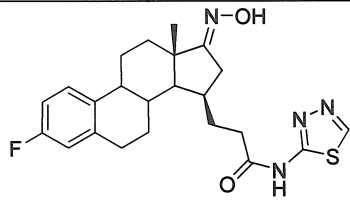
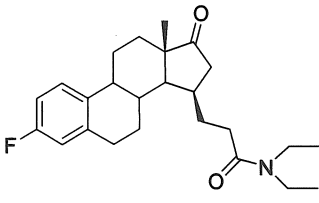
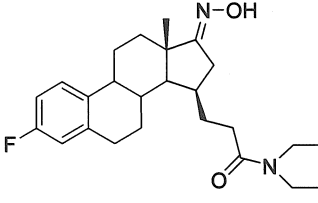
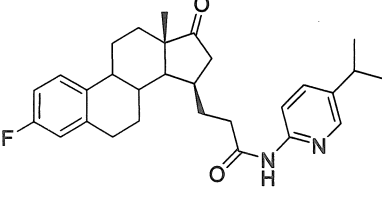
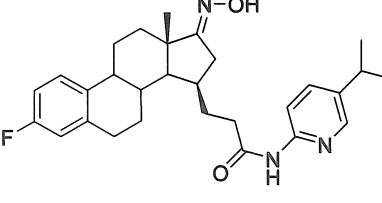
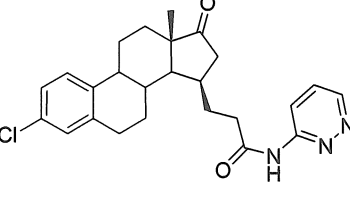
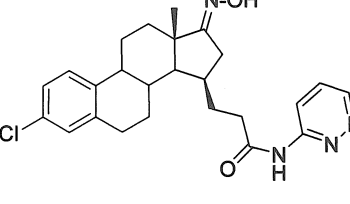
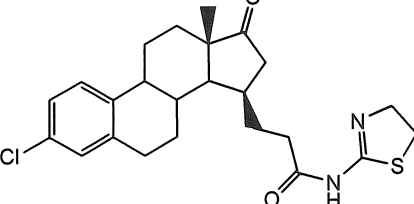
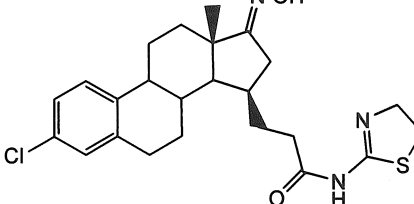
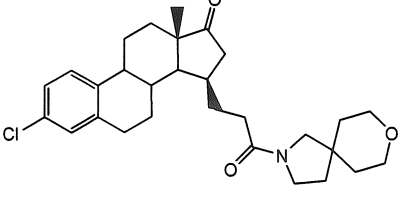
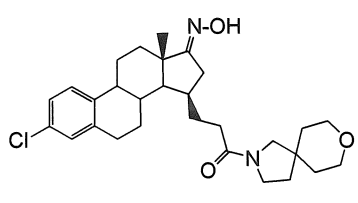
1.

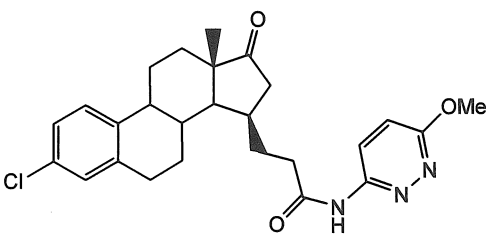
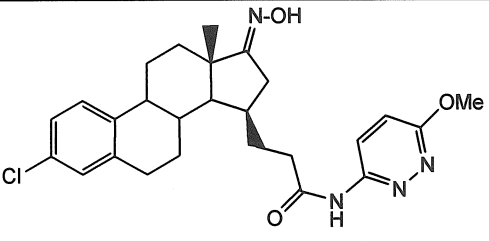
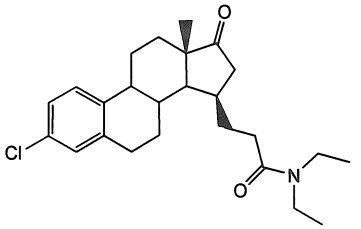
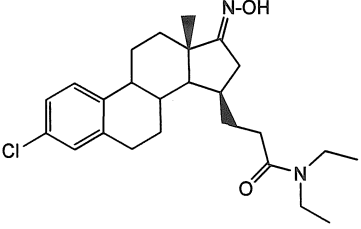
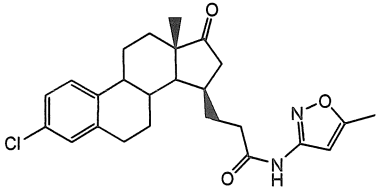
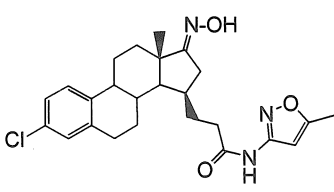
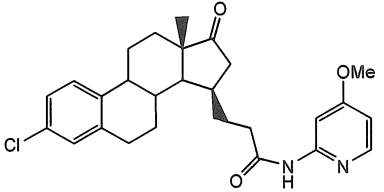
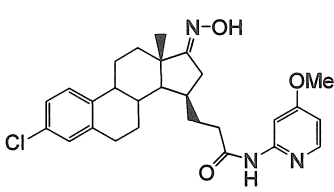
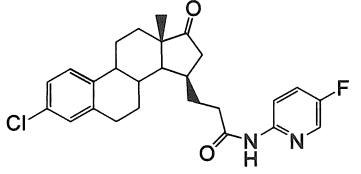
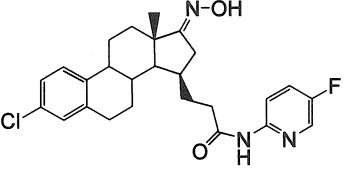
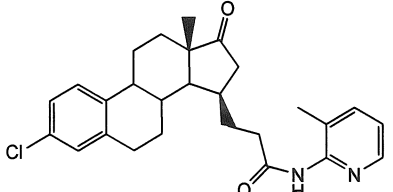
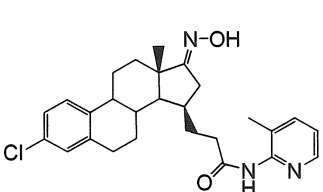
Bảng 1

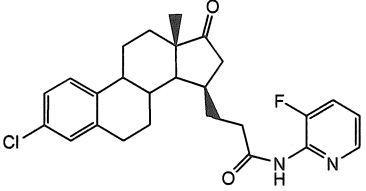
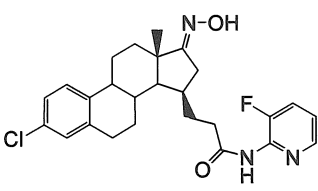
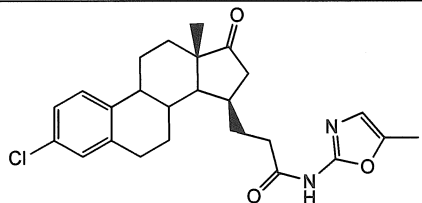
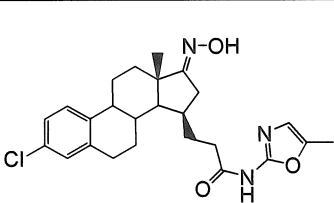
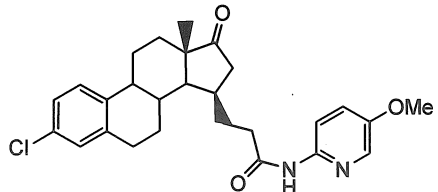
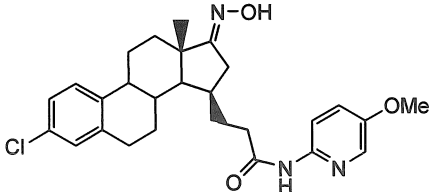
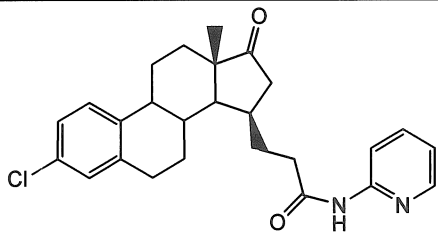
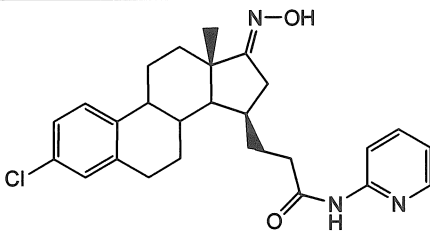
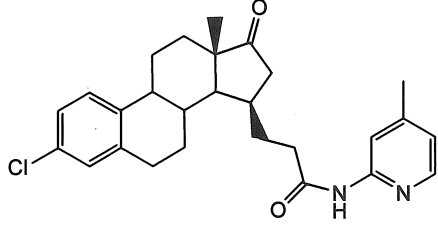
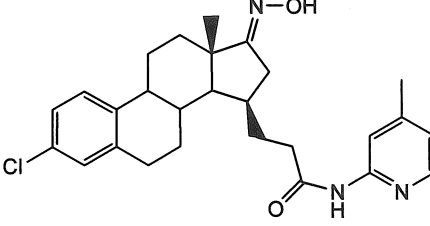
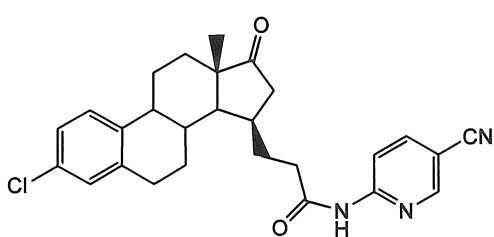
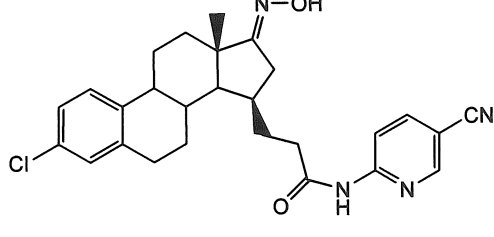
 1	 2
 3	 4
 5	 6
 7	 8
 9	 10

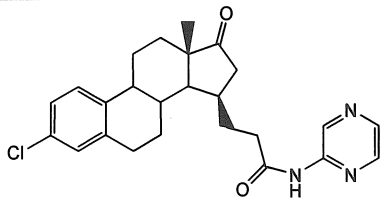
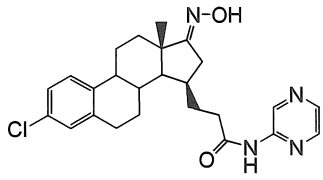
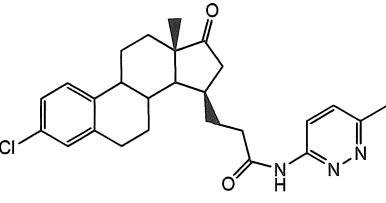
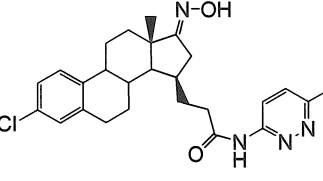
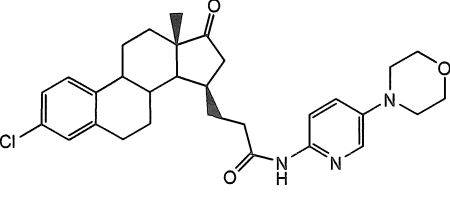
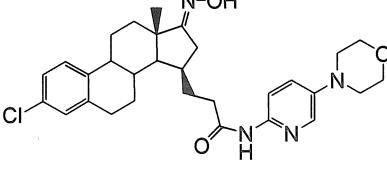
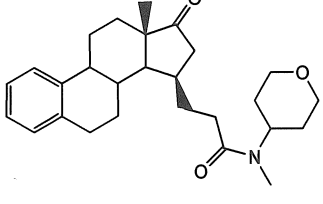
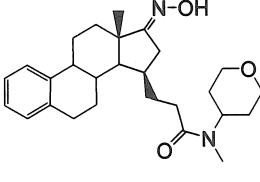
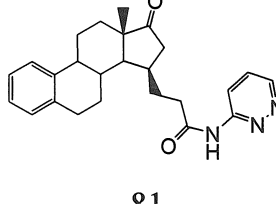
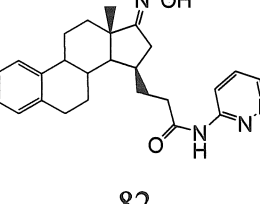
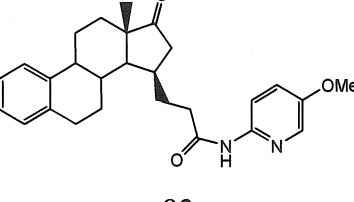
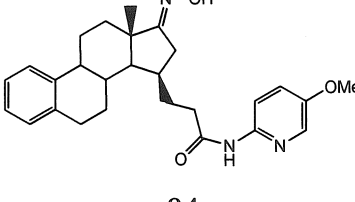
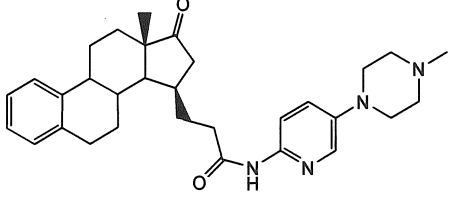
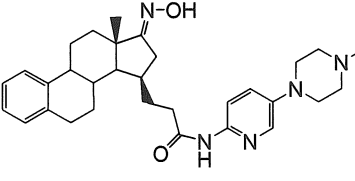
 11	 12
 13	 14
 15	 16
 17	 18
 19	 20
 21	 22

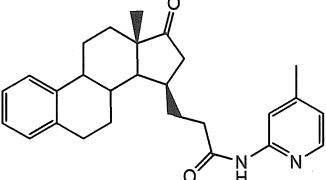
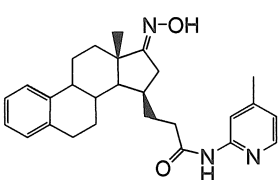
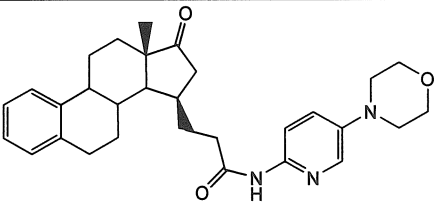
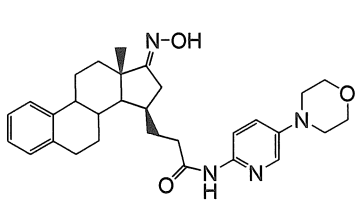
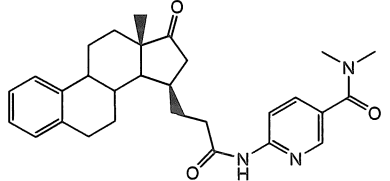
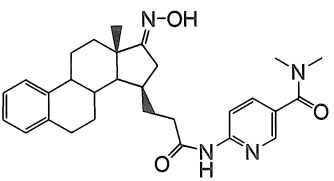
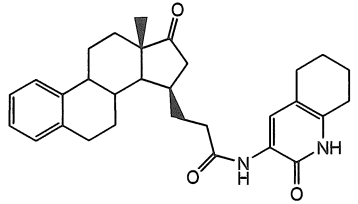
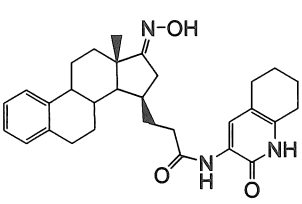
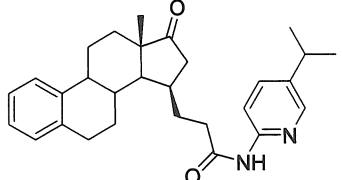
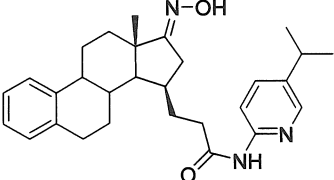
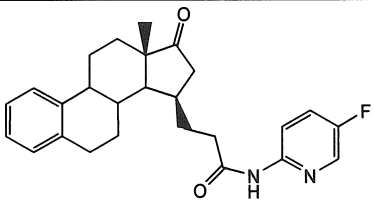
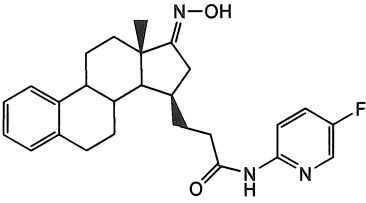
 23	 24
 25	 26
 27	 28
 29	 30
 31	 32
 33	 34
 35	 36

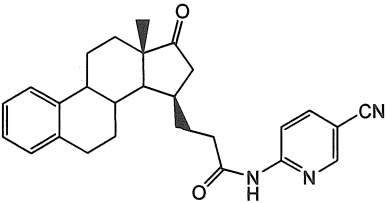
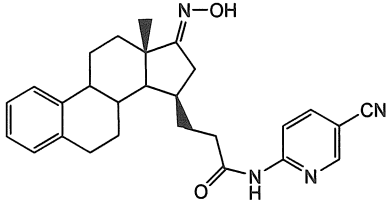
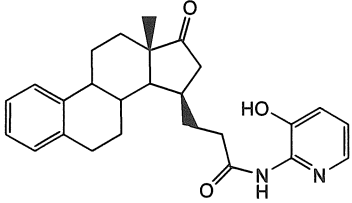
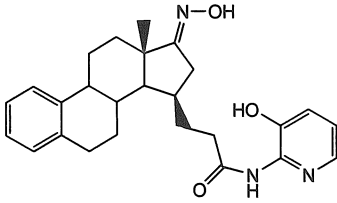
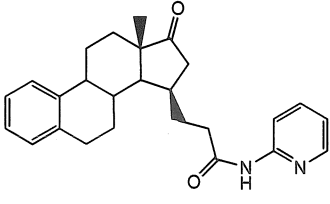
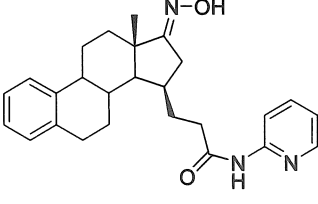
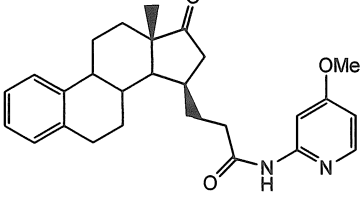
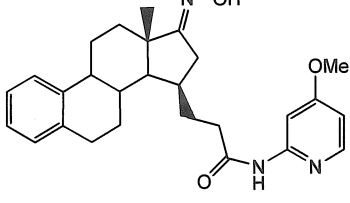
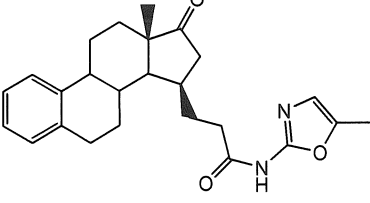
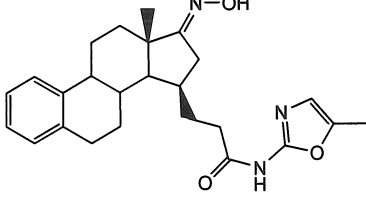
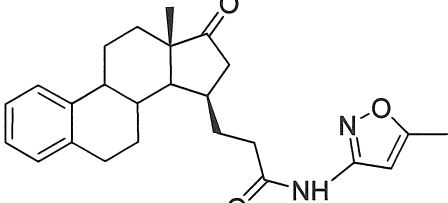
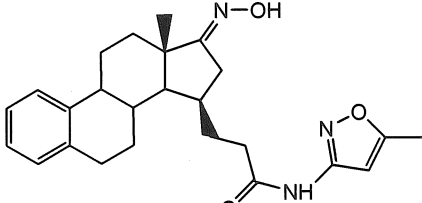
 37	 38
 39	 40
 41	 42
 43	 44
 45	 46
 47	 48

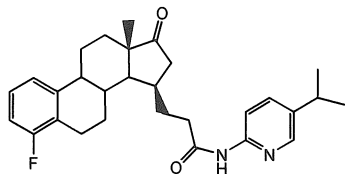
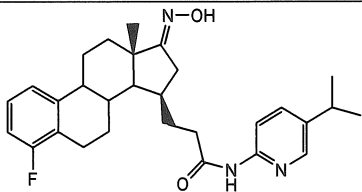
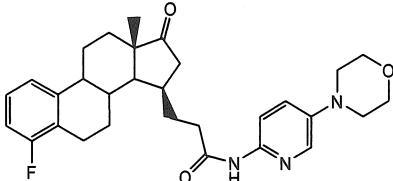
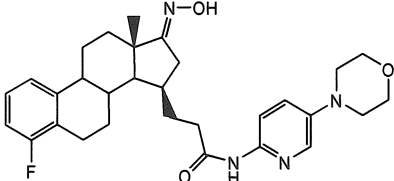
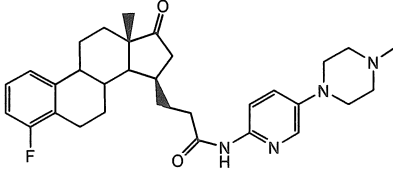
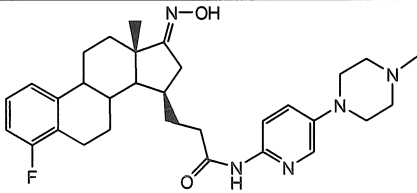
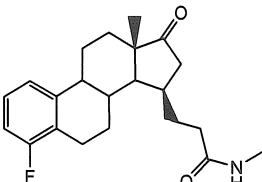
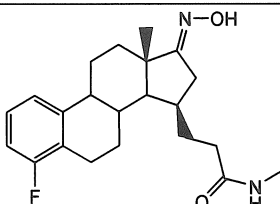
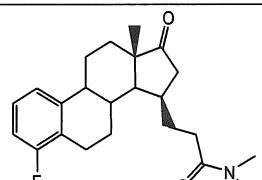
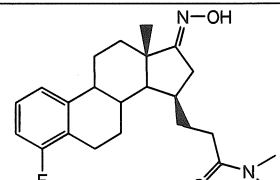
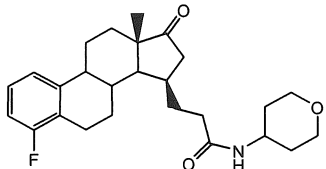
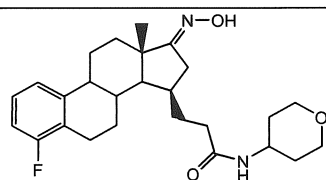
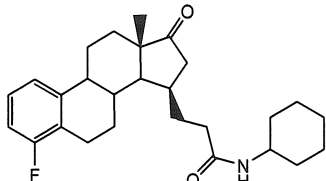
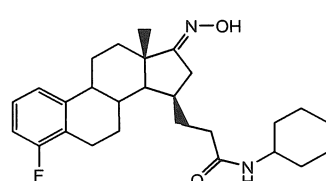
 49	 50
 51	 52
 53	 54
 55	 56
 57	 58
 59	 60

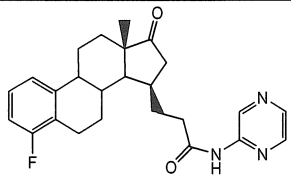
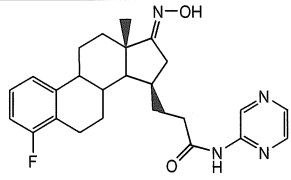
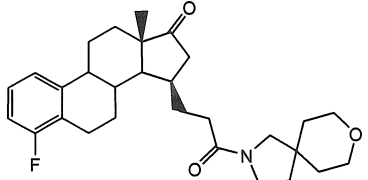
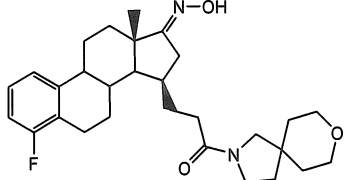
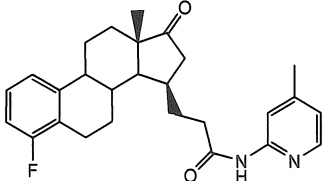
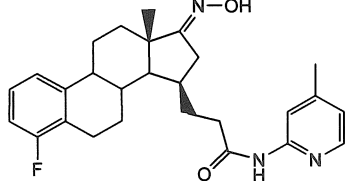
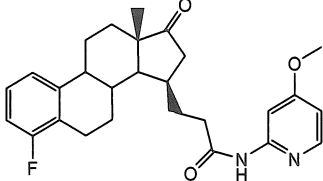
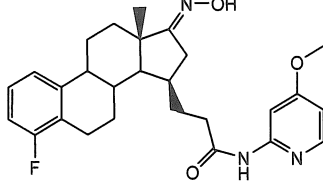
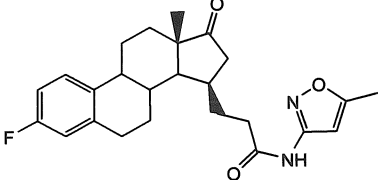
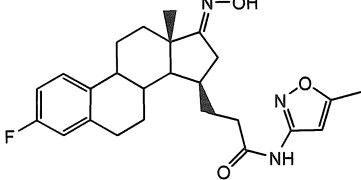
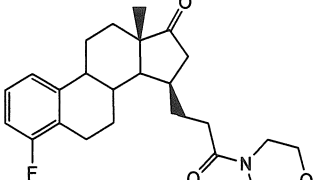
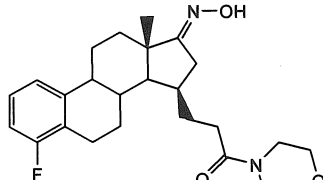
 61	 62
 63	 64
 65	 66
 67	 68
 69	 70
 71	 72

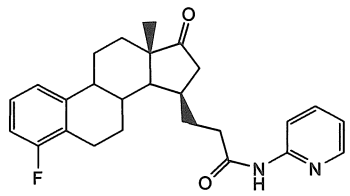
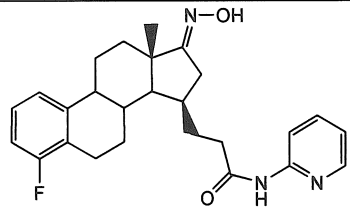
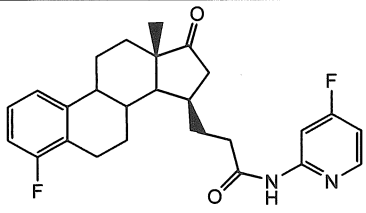
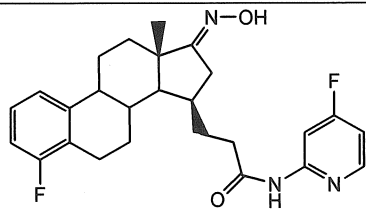
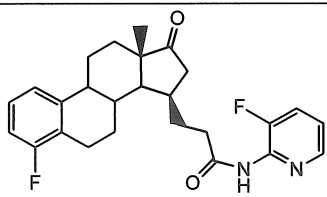
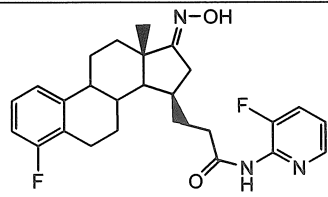
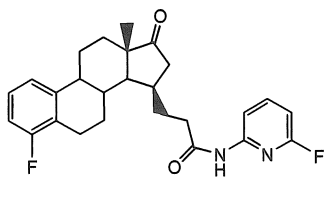
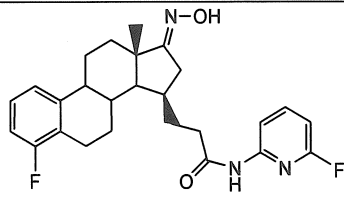
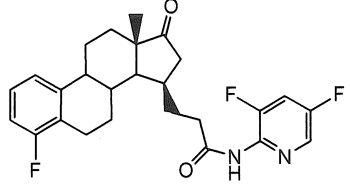
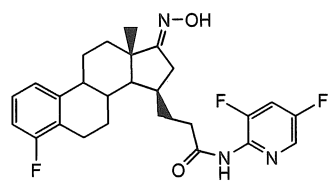
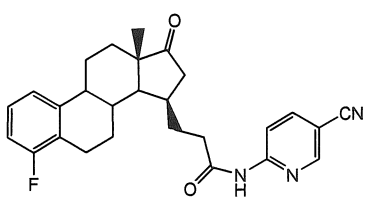
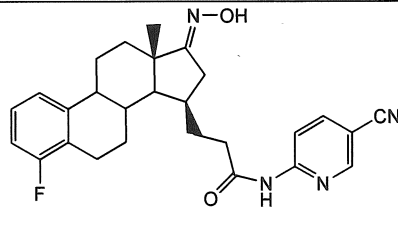
 73	 74
 75	 76
 77	 78
 79	 80
 81	 82
 83	 84
 85	 86

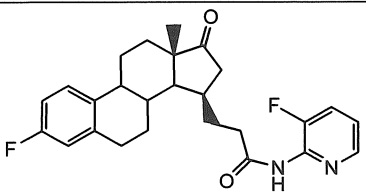
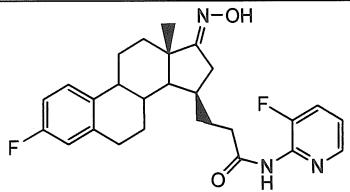
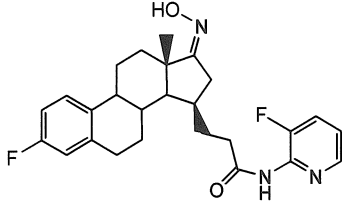
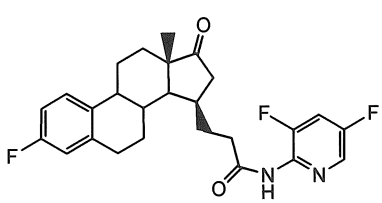
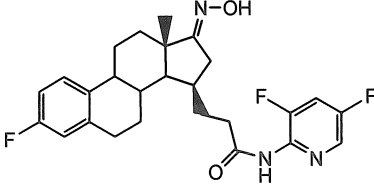
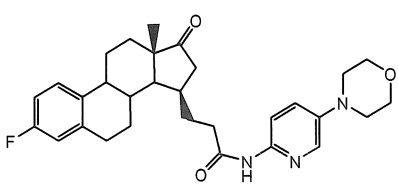
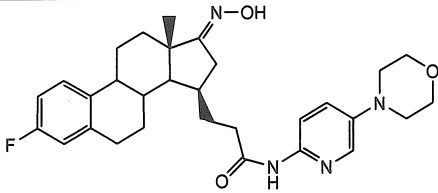
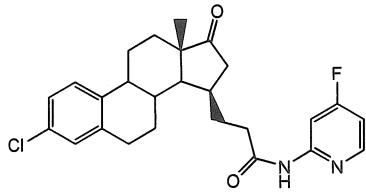
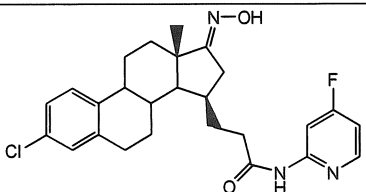
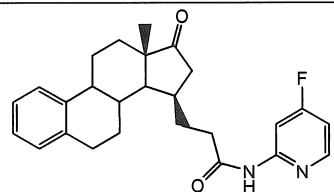
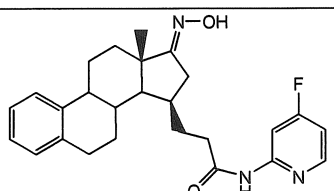
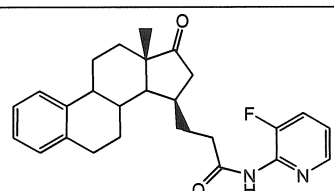
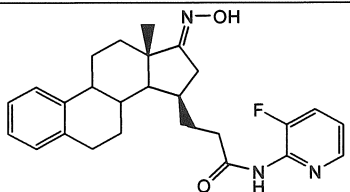
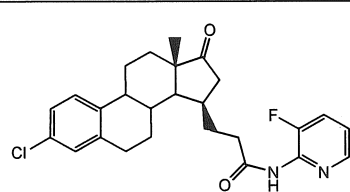
 87	 88
 89	 90
 91	 92
 93	 94
 95	 96
 97	 98

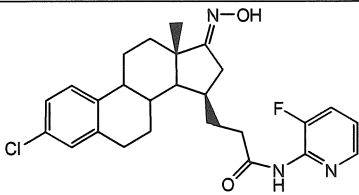
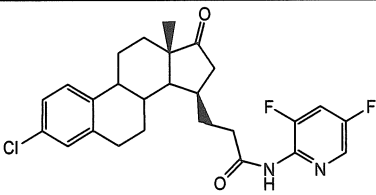
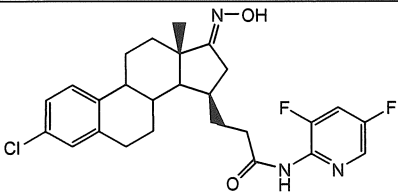
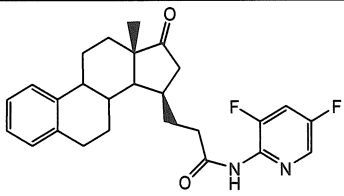
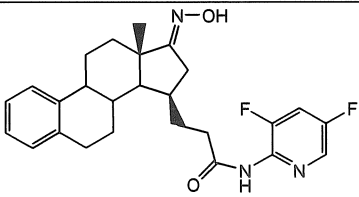
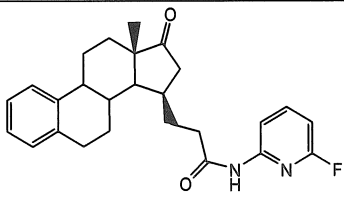
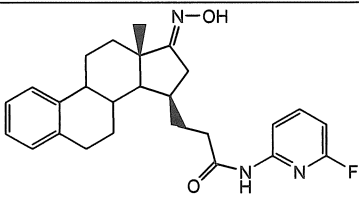
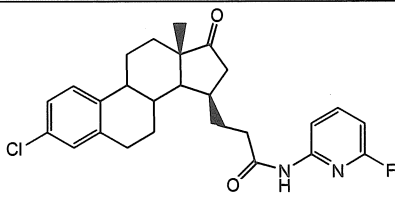
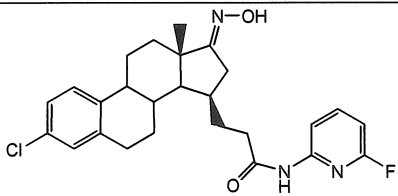
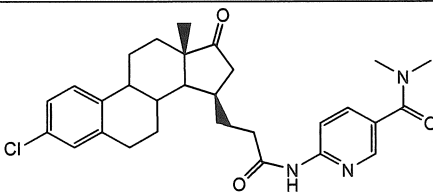
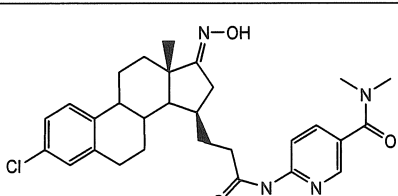
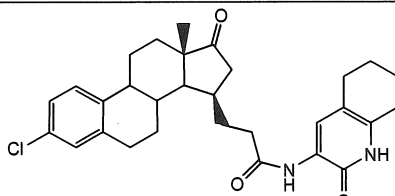
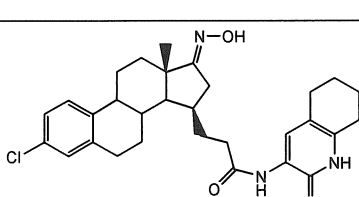
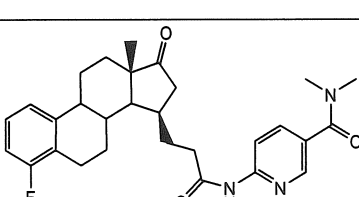
 99	 100
 101	 102
 103	 104
 105	 106
 107	 108
 109	 110

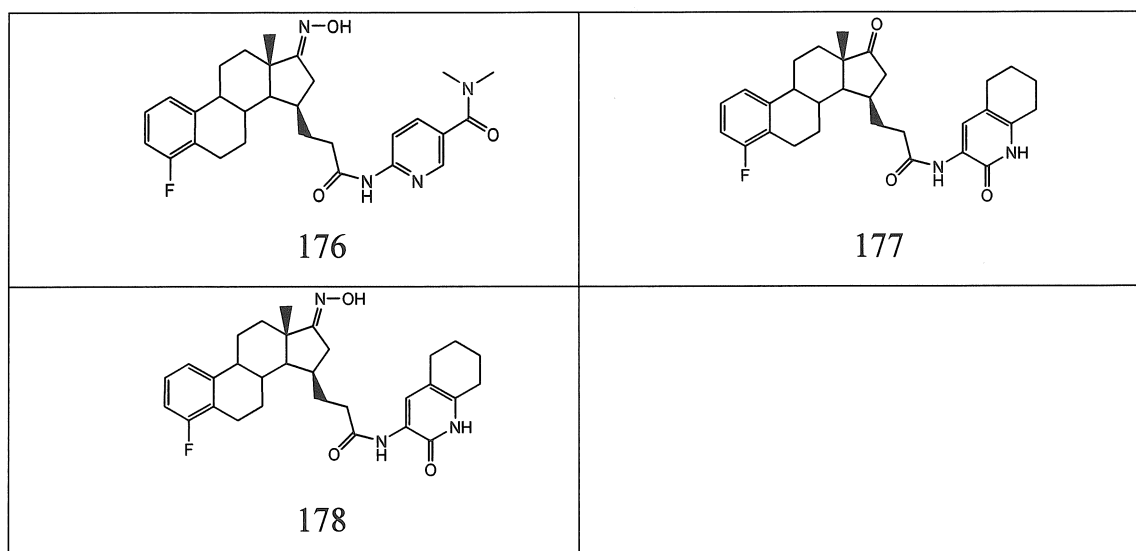
 111	 112
 113	 114
 115	 116
 117	 118
 119	 120
 121	 122
 123	 124

 125	 126
 127	 128
 129	 130
 131	 132
 133	 134
 135	 136

 137	 138
 139	 140
 141	 142
 143	 144
 145	 146
 147	 148

 149	 150a
 150b	 151
 152	 153
 154	 155
 156	 157
 158	 159
 160	 161

 162	 163
 164	 165
 166	 167
 168	 169
 170	 171
 172	 173
 174	 175



Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể dùng ở dạng muối cộng axit hoặc bazơ, hydrat, hoặc solvat của chúng.

Phương pháp điều chế chung

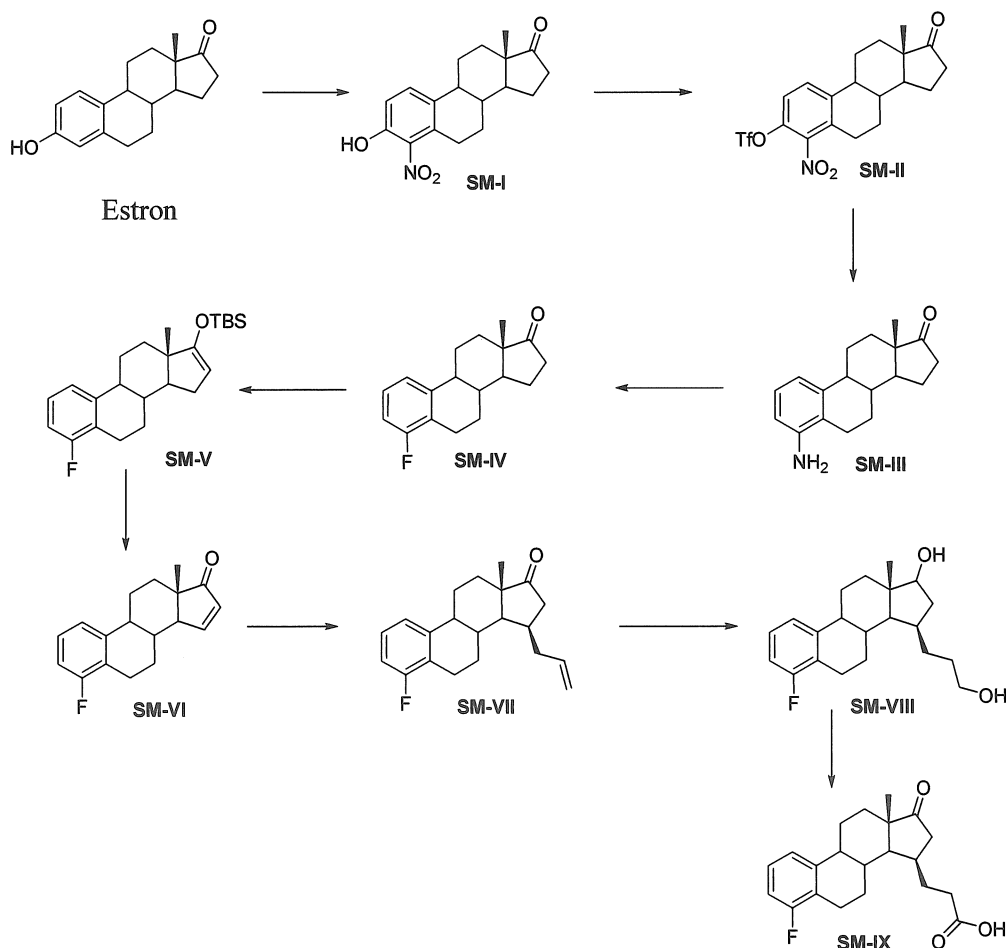
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Các ví dụ sau đây minh họa quá trình điều chế hợp chất có công thức (I).

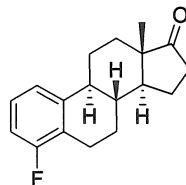
Điều chế các chất ban đầu và tiền chất

Điều chế chất ban đầu là axit IX

Hợp chất SM-IX được điều chế từ Estron (Sơ đồ 1). Các phương pháp của Horwitz và các đồng tác giả (*J. Med. Chem.*, 1986, 29 (5), 692-698) tạo ra amin SM-III mà được flo hóa bằng cách sử dụng các điều kiện của Labrie và các đồng tác giả (WO 2008124922). Florua SM-IV được chuyển hóa thành enon SM-VI bằng phương pháp silyl hóa/oxy hóa của Kobayashi và các đồng tác giả (*Tetrahedron*, 71(35), 5918-5924; 2015). Quá trình alyl hóa, tạo chất hữu cơ hydro-boran và oxy hóa SM-VI thành SM-IX được thực hiện như được nêu trong các công bố đơn quốc tế số WO2005/047303 và WO2006/125800.



Hợp chất SM-IV:



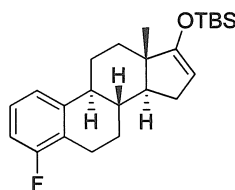
Dung dịch chứa hợp chất SM-III (11,00g, 40,8mmol, 100% mol) trong diclometan (430ml) được bổ sung vào bo triflorua dietyl eterat tinh khiết (7,9ml, 64,20mmol, 157% mol) trong khi khuấy trộn ở -15°C trong môi trường nitơ (thời gian bổ sung khoảng 10-15 phút). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở -15°C trước khi dung dịch chứa *tert*-butyl nitrit (5,9ml, 49,80mmol, 122% mol) trong diclometan (50ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút nữa ở -15°C , và sau đó ở $0-5^{\circ}\text{C}$ trong 30 phút.

Dung dịch này được bổ sung vào n-pentan (2,25l) để tạo ra chất kết tủa màu be. Các phần lỏng ngưng được lắng gạn hết ra và phần cặn được rửa thêm nữa bằng n-pentan (400ml). Chất rắn màu be (12,00g) được làm khô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng n-hexan và etyl axetat (10-30%) làm hệ dung môi. Sản phẩm mong muốn được tách ra dưới dạng chất rắn màu kem. Hiệu suất của hợp chất SM-IV là 70% (7,82g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,91 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,34-1,70 (m, 6H), 1,93-1,99 (m, 1H), 2,04-2,21 (m, 3H), 2,27-2,46 (m, 2H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H, $-\text{ArH}$), 7,06-7,16 (m, 2H, 2x- ArH).

Hợp chất SM-V:

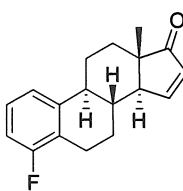


Tert-butyldimethylsilyl triflat (7,1ml, 31,10mmol, 110% mol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 20 phút vào dung dịch đã được khuấy trộn chứa hợp chất SM-IV (7,70g, 28,27mmol, 100% mol) và triethylamin (6,0ml, 42,72mmol, 151% mol) trong diclometan (75ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (95ml) và hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (2x70ml) và nước muối (70ml). Lốp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu kem. Hiệu suất của hợp chất SM-V là định lượng (11,42g). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,14-0,19 (m, 6H, 2x- CH_3), 0,86 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0,94 (s, 9H, 3x- CH_3), 1,21-1,62 (m, 5H), 1,78-2,06 (m, 3H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 2H), 2,64-2,88 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H, $J = 3,1, 1,5$ Hz), 6,82-6,88 (m, 1H, $-\text{ArH}$), 7,05-7,13 (m, 2H, 2x- ArH).

Hợp chất SM-VI:



Hỗn hợp gồm hợp chất SM-V (11,42g, 28,27mmol, 100% mol) và paladi axetat (0,63g, 2,83mmol, 10% mol) trong dimetylsulfoxit (75ml) và diclometan (50ml) được khuấy ở 35°C trong môi trường khí oxy (bình khí) trong 16 giờ. Sau thời gian đó, chất ban đầu vẫn còn như được xác định bằng sắc ký lớp mỏng (TLC: thin layer chromatography). Như vậy một lượng paladi axetat nữa (126mg, 0,56mmol, 2% mol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy trong 7 giờ nữa ở 35°C. Sau thời gian đó, TLC cho biết phản ứng đã hoàn thành.

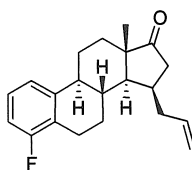
Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (300ml). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (400ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (300ml) và nước muối (200ml) và làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu da cam/nâu.

Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng n-hexan và etyl axetat (0-30%) làm hệ dung môi. Sản phẩm mong muốn được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng/hoi hồng và chất rắn này được làm khô trong lò chân không. Hiệu suất của hợp chất SM-VI bằng 72% (5,50g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,66-1,88 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,35-2,54 (m, 3H), 2,72-2,84 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H, $J=17,9, 6,4$ Hz), 6,11 (dd, 1H, $J=6,0, 3,2$ Hz), 6,83-6,92 (m, 1H, -ArH), 7,05-7,18 (m, 2H, 2x-ArH), 7,63-7,66 (m, 1H).

MS m/z (ES^+): 271 ($\text{M} + \text{H}$).

Hợp chất SM-VII:



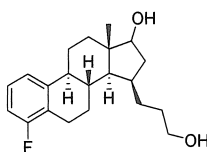
Trong môi trường nitơ, bình ba cổ khô được nạp đồng iodua (7,90g, 41,48mmol, 350% mol), lithi clorua (1,76g, 41,48mmol, 350% mol) và tetrahydrofuran khan (60ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng và được làm lạnh đến -70°C. Sau đó, allyl magie bromua (41,5ml, 41,48mmol, 350% mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khi giữ nhiệt độ dưới -70°C. Clotrimetylsilan (5,3ml, 41,48mmol, 350% mol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng, giữ nhiệt độ ở -70°C, tiếp đó bổ sung dung dịch chứa hợp chất SM-VI (3,20g, 11,85mmol, 350% mol) trong

tetrahydrofuran khan (60ml), mà được bổ sung nhỏ giọt trong khi nhiệt độ dưới -65°C . Hỗn hợp phản ứng này được để âm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trộn qua đêm.

Hỗn hợp này được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (75ml) và được chiết bằng ethyl axetat (3x70ml). Các phần chiết thu gom được rửa bằng dung dịch HCl 1M (2x50ml), nước (2x50ml) và dung dịch nước amoniac loãng (5x25ml) (cho đến khi dung dịch không có màu). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng n-hexan và ethyl axetat (10%) làm hệ dung môi. Hiệu suất của hợp chất SM-VII là 77% (2,85g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,40-1,57 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 2H), 2,31-2,50 (m, 6H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,94-3,03 (m, 1H), 5,02-5,08 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,69-5,81 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,88 (t, 1H, ArH, $J=8,7\text{Hz}$), 7,05-7,16 (m, 2H, 2xArH).

Hợp chất SM-VIII:



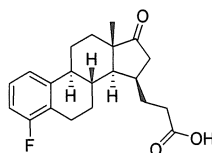
Bình khô đã được làm sạch bằng nitơ được nạp hợp chất SM-VII (2,85g, 9,13mmol, 100% mol) và tetrahydrofuran khan (70ml). Dung dịch phức chất boran 1M trong THF (18,3ml, 18,30mmol, 200% mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch nêu trên. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt cho đến khi hỗn hợp này hồi lưu nhẹ và được khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong chậu nước đá đến -5°C và dung dịch natri hydroxit 3M trong nước (28ml) được bổ sung vào đó rất cẩn thận. Sau khi bổ sung xong và sự sủi bọt dừng lại, hydro peroxit 30% (28ml) được bổ sung và hỗn hợp được đun hồi lưu nhẹ trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng ethyl axetat (3x70ml). Các phần chiết thu gom được rửa bằng nước (2x50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn. Hiệu suất của hợp chất SM-VIII là định lượng (3,09g).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0,82 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,13-1,64 (m, 9H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,63-2,74 (m,

1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,54-3,69 (m, 3H), 6,76-6,82 (m, 1H, -ArH), 6,98-7,08 (m, 2H, 2x-ArH).

Axit SM-IX: axit [3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanoic]



Axit periodic (5,15g, 22,60mmol, 500% mol) và crom trioxit (23mg, 0,23mmol, 5,0% mol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm axetonitril (36ml) và nước (12ml). Dung dịch này được làm lạnh đến 0°C trong chậu nước đá/muối. Huyền phù chứa hợp chất SM-VIII (1,5g, 4,52mmol, 100% mol) trong axetonitril (30ml) được bổ sung vào dung dịch nêu trên trong thời gian 40 phút, trong lúc đó duy trì nhiệt độ ở hoặc dưới 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0°C, sau đó hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3,5 giờ nữa.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào diaxit natri phosphat trong nước (~5g trong 100ml) và được chiết bằng etyl axetat (3x60ml). Phần chiết hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch natri bisulfite 5% trong nước (2x40ml), nước (50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm.

Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng n-hexan, etyl axetat (10-30%) và axit axetic (1%) làm hệ dung môi, để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong toluen (50ml) và khuấy trong 15 phút. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và chất rắn này được làm khô trong chân không ở 50°C để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất thô của hợp chất axit SM-IX là 71% (1,11g).

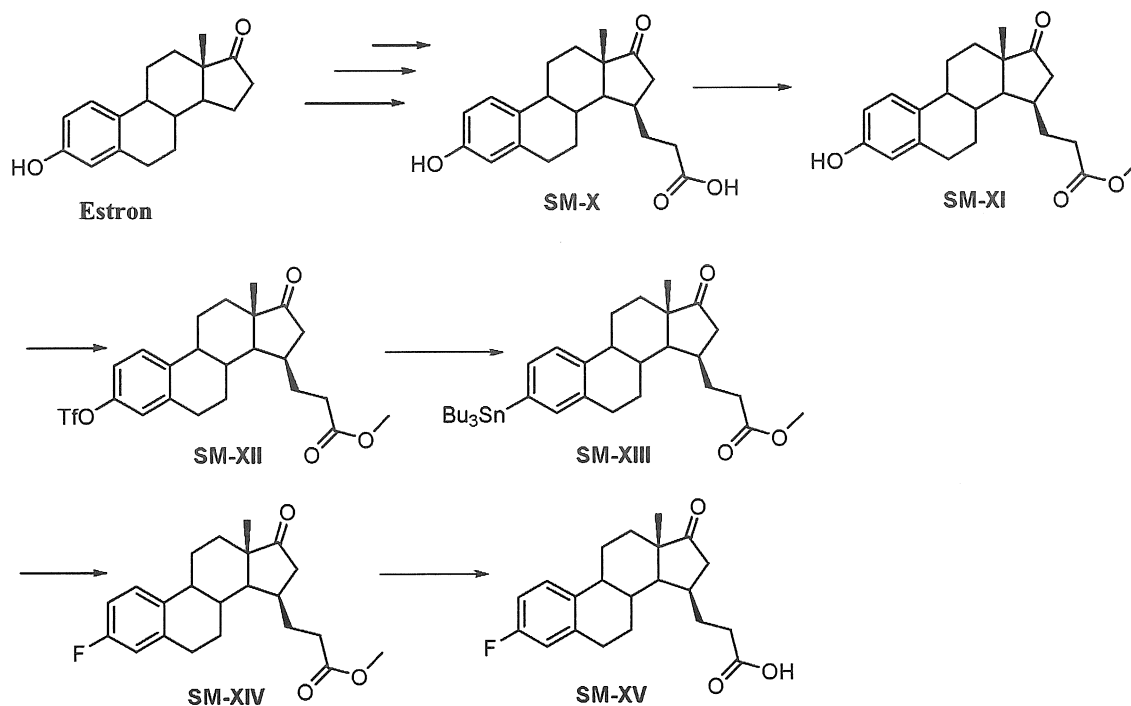
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (s, 3H, -CH₃), 1,31-1,53 (m, 3H), 1,55-1,78 (m, 3H), 1,83-2,00 (m, 2H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,23-2,47 (m, 7H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 6,81 (t, 1H, -ArH, J=8,6 Hz), 6,98-7,10 (m, 2H, 2x-ArH).

MS m/z (ES⁻): 343 (M-H).

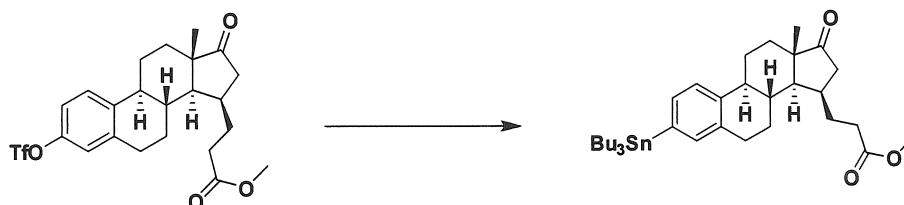
Điều chế chất ban đầu axit SM-XV

C-3 flo SM-XV được điều chế từ estron (Sơ đồ 2) qua hợp chất SM-X, hợp chất này có thể được tổng hợp như được mô tả trong Messinger et al. Mol Cell Endocrinol.

2009 (301) 216-224. Phương pháp tổng hợp chi tiết của hợp chất X bắt đầu từ estron đã được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số WO2008065100, WO2005/047303 và WO2006/125800. Axit SM-X được metyl hóa bằng cách gia nhiệt trong metanol với sự có mặt của axit sulfuric, tiếp theo là triflat hóa. Dẫn xuất bistributyl thiếc SM-XIII được điều chế từ triflat SM-XII tương ứng, tiếp theo là flo hóa thành hợp chất XIV với hiệu suất 75% (tham khảo công bố đơn quốc tế số WO 2010059943 và Furuya et al., JACS 2009, 13 (15), 1662). Một số phương pháp loại oxy flo hóa là đã biết (Labrie, Fernand et al. PCT Int. Appl., 9946279, 16.9.1999; Labrie, Fernand et al. PCT Int. Appl., 2004089971, 21.10.2004).



Hợp chất XIII:

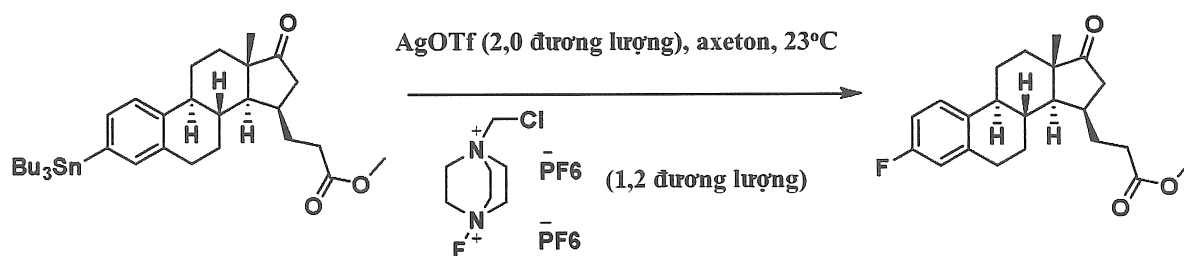


Ống đậy kín bằng nắp có ren được bổ sung hợp chất SM-XII (10,0g, 20,47mmol, 100% mol) và 1,4-dioxan (120ml). Bistributyl thiếc (230,7ml, 40,99mmol, 200% mol) và LiCl (4,2g, 102,3mmol, 500% mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng khí argon trong 10 phút, sau đó Pd(PPh₃)₄ (1,41g, 1,22mmol, 6% mol) được bổ sung vào đó. Ống này được đậy kín trong môi trường nitơ và hỗn hợp

được khuấy và gia nhiệt ở 100°C trong chậu dầu đã được đun nóng trước trong 4 giờ. Tiến triển của phản ứng được theo dõi bằng TLC và sắc ký lỏng-phổ khối (LC-MS: Liquid chromatography-mass spectrometry). Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng nước (100ml), chiết bằng etyl axetat (2x 200ml), sau đó lọc qua xelit, rửa kỹ bằng etyl axetat. Các dung môi được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu nhớt màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (SNAP 40g), rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất SM-XIII.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,29-7,19 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,95 (bs, 2H), 2,42-0,87 (m, 46H). MS m/z (ES $^+$): ion hóa kém.

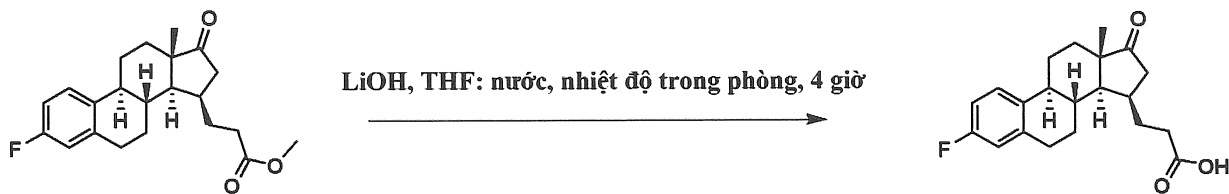
Hợp chất SM-XIV:



Dung dịch đã được khuấy trộn chứa hợp chất SM-XIII (14,0g, 22,2mmol, 1,0 đương lượng) trong axeton (140ml) được bổ sung AgOTf (11,41g, 44,4mmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được bổ sung 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(hexaflophosphat) (12,53g, 26,6mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 phút. Tiến triển của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Khối chất phản ứng được tôi bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 150ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng SNAP 40g và rửa giải bằng 0-20% etyl axetat trong hexan. Các phần hữu cơ thu gom được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất SM-XIV mong muốn (6,0g, 75,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,30-7,27 (m, 1H), 7,10-7,08 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6,94-6,89 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,87 (bs, 2H), 2,45-2,07 (m, 8H), 1,86-1,32 (m, 8H), 0,95 (s, 3H). MS m/z (ES $^+$): ion hóa kém.

Hợp chất SM-XV:

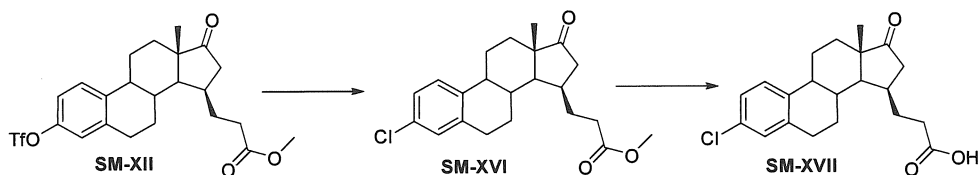


Dung dịch đã được khuấy trộn chứa hợp chất hợp chất SM-XIV (6,0g, 16,7mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (60ml), nước (10,5ml) và được bổ sung LiOH.H₂O (1,41g, 33,5, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiến triển của phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 10°C, và được trung hòa bằng dung dịch HCl 1N (pH= 6) và chiết bằng etyl axetat (2 x 50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất màu trắng nhò. Hợp chất này được nghiền với n-pentan (2x 10ml) để tạo ra 5,4g chất rắn màu trắng, chất này được tinh chế bằng cách tinh chế sắc ký lỏng tính năng cao điều chế (prep HPLC: preparative High Performance Liquid Chromatography) để tạo ra hợp chất SM-XV (2,2g, 38,19%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

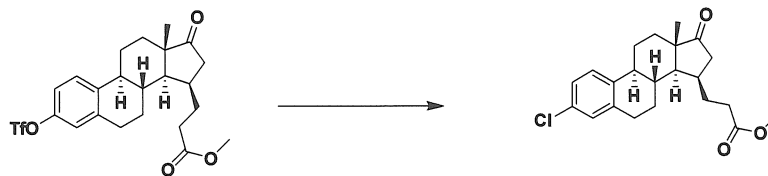
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,06 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, 1H, J=8 Hz), 7,16-7,14 (d, 2H, J=8 Hz), 2,87 (bs, 2H), 2,37-2,12 (m, 8H), 1,82-1,67 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 4H), 0,84 (s, 3H). MS m/z (ES⁺): 343,23 (M-H).

Axit SM-XVII

Triflat SM-XII trên sơ đồ 3 được điều chế theo các phương pháp của Messinger và các đồng tác giả, WO 2008065100. SM-XII được chuyển hóa thành dẫn xuất clo SM-XVI bằng cách sử dụng *t*-BuBrettPhos với sự có mặt của tris(dibenzyliden-axeton)dipaladi(0) (Pan et al., Organic Letters, 13(18), 4974-4976; 2011), sau đó xử lý bằng LiOH trong THF:nước để tạo ra axit SM-XVII mong muốn.



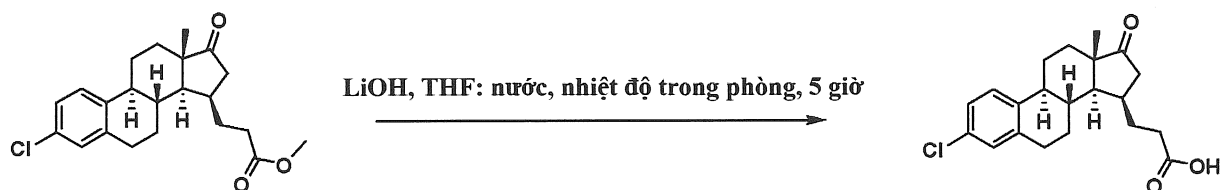
Hợp chất SM-XVI:



Ống đậy kín bằng nắp có ren được bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,084g, 0,092mmol, 3% mol) và t-BuBrettPhos (0,133g, 0,27mmol, 9% mol) và 1,4-dioxan (10ml) và ống này được đậy kín trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt ở 130°C trong chậu dầu đã được đun nóng trước trong 3 phút. Hỗn hợp chất xúc tác được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất SM-XII (1,5g, 3,04mmol, 100% mol) trong 1,4-dioxan (11ml), kali clorua (0,908g, 12,28mmol, 400% mol) và kali florua (0,178g, 3,0mmol, 100% mol). Sau đó, hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt ở 130°C trong chậu dầu đã được đun nóng trước trong 3 giờ. Tiến triển của phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc qua xelit, rửa kỹ bằng etyl axetat. Các dung môi được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu nhớt màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (SNAP 40g), rửa giải bằng gradien từ 0 đến 20% để tạo ra hợp chất SM-XVI.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,29-7,27 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,16-7,14 (d, 2H, $J=8$ Hz), 3,59 (s, 3H), 2,87 (bs, 2H), 2,41-2,07 (m, 8H), 1,85-1,38 (m, 8 H), 0,95 (s, 3H). MS m/z (ES $^+$): ion hóa kém.

Hợp chất SM-XVII:



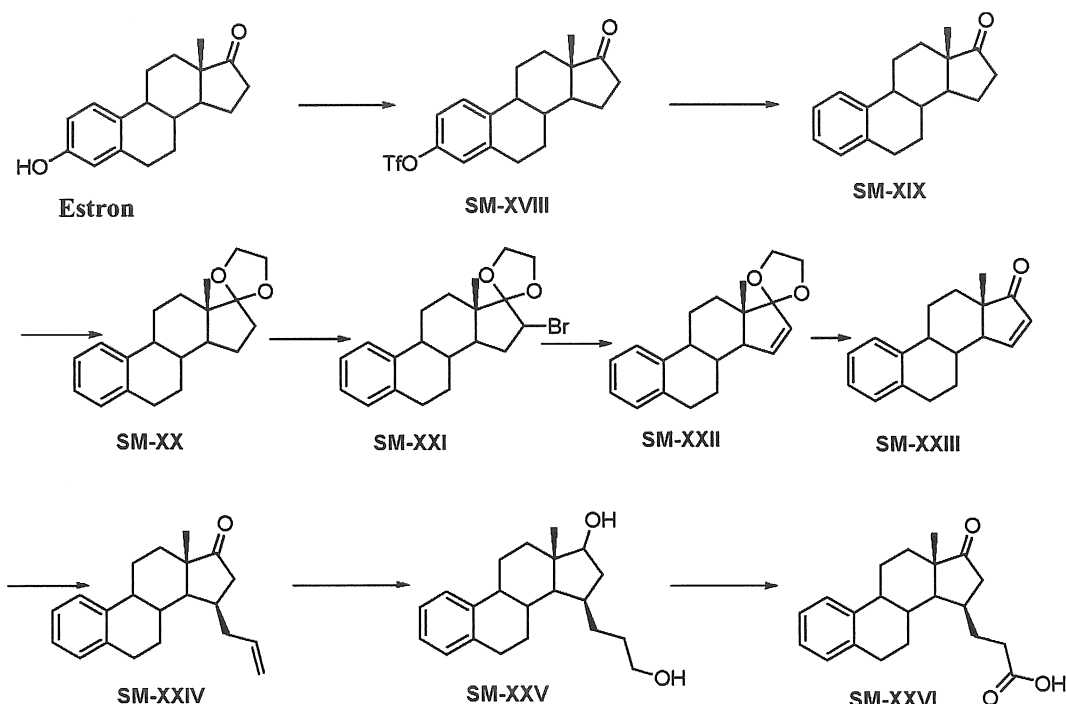
Dung dịch đã được khuấy trộn chứa hợp chất SM-XVI (1,7g, 4,54mmol, 1,0 đương lượng) trong THF:MeOH:nước (12,5ml, 2:2:1) và được bổ sung LiOH.H₂O (0,572g, 13,6, 3,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1,5 giờ. Tiến triển của phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến RT, pha loãng bằng 10ml nước và rửa bằng etyl axetat 3 x 3ml. Lớp nước được trung hòa bằng dung dịch HCl 1N (pH= 6) và chiết bằng

ethyl axetat (2 x 50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất màu trắng nhò. Hợp chất này được nghiền với n-pentan (2x 10ml) để tạo ra hợp chất SM-XVII mong muốn (1,3g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

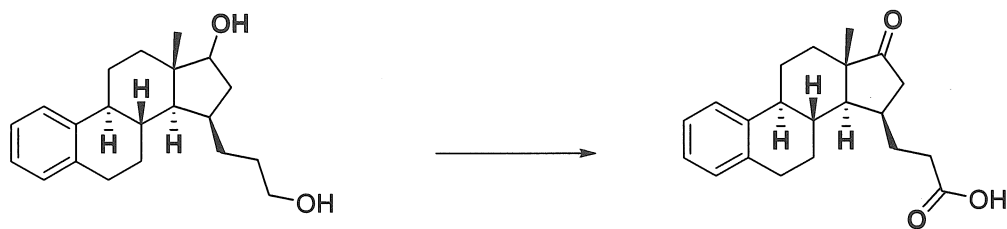
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,06 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,16-7,14 (d, 2H, $J=8$ Hz), 2,87 (bs, 2H), 2,37-2,12 (m, 8H), 1,82-1,67 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 4H), 0,84 (s, 3H). MS m/z (ES $^+$): 358,9 (M-H).

Điều chế chất ban đầu axit SM-XXVI:

Hợp chất SM-XXVI được điều chế từ estron qua triflat SM-XVIII mà được điều chế bằng các phương pháp của Messinger và các đồng tác giả, WO 2008065100. Hợp chất C15-C16 SM-XXIII được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong WO2008065100. Quá trình alyl hóa, tạo chất hữu cơ hydro-boran và oxy hóa hợp chất SM-XXIII thành hợp chất SM-XXVI được thực hiện như được nêu trong các công bố đơn quốc tế WO2005/047303 và WO2006/125800.



Hợp chất SM-XXVI:



Dung dịch đã được khuấy trộn chứa (8R,9S,13S,14S,15R)-15-(3-hydroxypropyl)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-17-ol (44,0g 0,140mol) trong axeton (875ml) và dung dịch tạo ra được làm lạnh đến 0°C. Trong một RBF khác, chất phản ứng Jones được điều chế bằng cách hòa tan axit cromic (35g, 0,350mol) trong nước (350ml) và axit sulfuric đặc (41,14g, 0,420mol). Chất phản ứng Jones đã điều chế được bổ sung vào dẫn xuất rượu nêu trên, duy trì nhiệt độ ở 0-2°C. Quá trình bổ sung này được hoàn thành trong 45 phút. Khối chất phản ứng được duy trì ở 0-2°C trong 2-3 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, khối chất phản ứng được tôi bằng cách sử dụng nước đá lạnh (875ml), chất dính được lọc và hòa tan trong dung dịch NaOH 3N (200ml). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x200ml). Lớp nước được trung hòa bằng dung dịch HCl 2N trong nước (pH=6) và chiết bằng etyl axetat (3x 200ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất rắn là axit 3-((8R,9S,13S,14S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanoic (24g, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,0 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,13-7,05 (m, 3H), 2,87 (bs, 2H), 2,41-2,10 (m, 8H), 1,87-1,36 (m, 8H), 0,95 (s, 3H).

MS m/z (ES $^+$): 325,23 (M-H).

Thông tin chung

Các chất phản ứng và dung môi loại thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên đĩa Merck; tấm nhôm đã được phủ trước. Việc làm hiện hình các đĩa được thực hiện bằng các kỹ thuật sau đây: 1) chiếu ánh sáng tử ngoại (254nm), 2) nhúng đĩa vào dung dịch anisaldehyt hoặc vanilin, tiếp đó gia nhiệt. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H -NMR: Proton nuclear magnetic

resonance) được đo bằng phổ kế Bruker DPX (200MHz) với dung môi như đã được thể hiện.

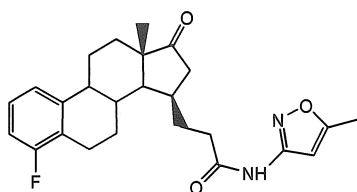
Các hợp chất oxim theo sáng chế có thể được điều chế từ các dẫn xuất C-17 carbonyl tương ứng.



Điều chế hợp chất C-17 carbonyl và oxim

Hợp chất 1

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

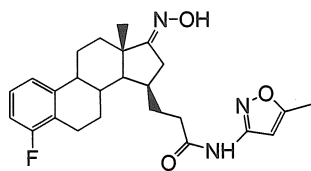


Dung dịch chứa axit SM-IX (750mg, 2,18mmol, 100% mol) trong DCM khan (10ml) trong môi trường nitrơ được bổ sung 3-amino-5-metylisoxazol (427mg, 4,36mmol, 200% mol) và pyridin (526 μ l, 6,53mmol, 300% mol). T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (2,6ml, 4,36mmol, 200% mol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong bốn giờ. DCM (10ml) và 10% NaHCO₃ (30ml) được bổ sung vào. Pha nước được chiết hai lần bằng DCM (2 x 10ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N (3 x 30ml), nước (3 x 30ml) và cuối cùng bằng nước muối (3 x 30ml) và làm khô bằng natri sulfat. Hiệu suất thô của hợp chất 1 là 95% (875mg).

¹H NMR (200MHz, DMSO-*d*₆): 0,97 (s, 3H), 1,24-2,46 (m, 16H), 2,37 (s, 3H), 2,58-3,01 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,88-7,06 (m, 1H), 7,07-7,25 (m, 2H), 10,88 (s, 1H).

Hợp chất 2

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

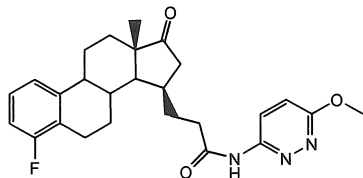


Huyền phù chứa hợp chất 1 (850mg, 2,00mmol, 100% mol), hydroxylamin hydroclorua (278mg, 4,00mmol, 200% mol) và pyridin (0,65ml, 8,00mmol, 400% mol) trong etanol tuyệt đối (15ml) được khuấy ở 50°C trong môi trường nitơ trong 2,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Chất kết tủa được hòa tan trong etyl axetat (15ml) và được rửa bằng nước (15ml). Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat (15ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch HCl loãng 0,1N (3 x 40ml), HCl 0,25 N (2 x 40ml), nước (3 x 40ml) và cuối cùng bằng nước muối (3 x 40ml), và làm khô bằng natri sulfat. Hiệu suất của hợp chất 2 sau khi nghiền với heptan:etanol là 96% (841mg).

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,02 (s, 3H), 1,24-2,47 (m, 15H), 2,37 (s, 3H), 2,57-2,99 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,89-7,05 (m, 1H), 7,07-7,25 (m, 2H), 10,19 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 462 (M+Na).

Hợp chất 3

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit

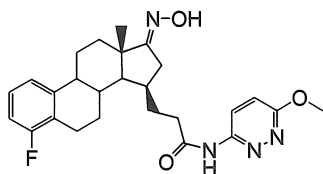


Dung dịch chứa axit SM-IX (70mg, 0,20mmol, 100% mol) trong DMF khan (2ml) trong môi trường nitơ được bổ sung 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt) (60mg, 0,45mmol, 220% mol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDCI) (86mg, 0,45mmol, 220% mol) và 3-amino-6-metoxypyridazin (51mg, 0,41mmol, 200% mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở + 50°C trong 3,5 giờ. Nước (3ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất kết tủa rắn được lọc và rửa vài lần bằng nước và cuối cùng bằng heptan để thu được 56mg sản phẩm thô. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng cách sắc ký nhanh. Lượng sản phẩm hợp chất 3 là 36mg.

^1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3H), 1,20-2,47 (m, 16H), 2,60-2,97 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,89-7,06 (m, 1H), 7,08-7,21 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,94 (br s, 1H).

Hợp chất 4

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit

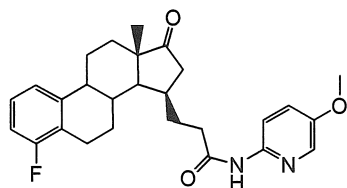


Huyền phù chứa hợp chất 3 (25mg, 0,06mmol, 100% mol), hydroxylamin hydroclorua (8mg, 0,11mmol, 200% mol) và pyridin (18 μ l, 0,22mmol, 400% mol) trong etanol tuyệt đối (2ml) được khuấy ở 40-50°C trong môi trường nitơ trong 4,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Chất kết tủa được hòa tan trong DCM (5ml) và được rửa bằng nước (5ml). Pha nước được chiết hai lần bằng DCM (5ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N (3 x 5ml), nước (4 x 5ml) và cuối cùng bằng nước muối (3 x 5ml), và làm khô bằng natri sulfat. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh. Lượng sản phẩm hợp chất 4 là 15mg.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,18-2,45 (m, 15H), 2,57-3,00 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,86-7,05 (m, 1H), 7,07-7,21 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,19 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 460 (M+1)

Hợp chất 5

3-((13*S*,15*R*)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit

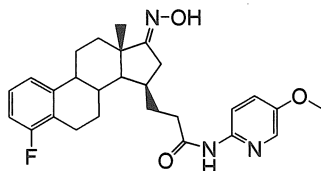


Dung dịch chứa axit SM-IX (50mg, 0,15mmol, 100% mol) trong DMF khan (2ml) được bổ sung 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt) (43mg, 0,32mmol, 220% mol) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDCI) (61mg, 0,32mmol, 220% mol), và cuối cùng 5-metoxypyridin-2-amin (38mg, 0,29mmol, 200% mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở + 50°C trong hai giờ. Nước (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất kết tủa rắn được lọc và rửa vài lần bằng nước. Hiệu suất thô của hợp chất 5 là 80% (52mg).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,35-2,53 (m, 16H), 2,72-3,03 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,83-6,92 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,92-8,01 (m, 2H), 8,15 (d, 1H).

Hợp chất 6

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit

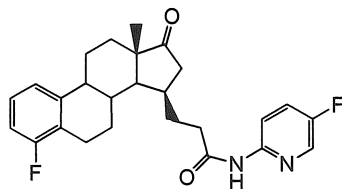


Huyền phù chứa hợp chất 5 (30mg, 0,07mmol, 100% mol), hydroxylamin hydroclorua (9,2mg, 0,13mmol, 200% mol) và pyridin (32 μl , 0,40mmol, 600% mol) trong etanol tuyệt đối (2ml) được đun hồi lưu trong môi trường nitơ trong một giờ. Dung môi được làm bay hơi. Chất kết tủa được hòa tan trong etyl axetat (5ml) và được rửa bằng nước (5ml). Pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat (5ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch HCl loãng 0,25N (3 x 10ml), nước (3 x 10ml) và cuối cùng bằng nước muối (3 x 20ml), và làm khô bằng natri sulfat. Hiệu suất thô của hợp chất 6 là 94% (29mg).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3H), 1,34-2,43 (m, 16H), 2,79-3,03 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,81-6,89 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,94 (br s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,83 (br s, 1H). MS m/z 466 ($M+1$)

Hợp chất 7

3-((13*S*,15*R*)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit



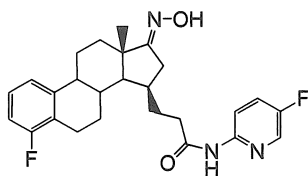
Dung dịch chứa axit SM-IX (500mg, 1,45mmol, 100% mol) trong THF khan (10ml) trong môi trường nitơ được bổ sung 2-amino-5-flopyridin (325mg, 2,90mmol, 200% mol) và pyridin (351 μl , 4,36mmol, 300% mol). T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (1,73ml, 2,90mmol, 200% mol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cần được hòa tan trong ethyl axetat (15ml) và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 10% (30ml). Pha nước được chiết hai lần bằng ethyl axetat (2 x 15ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N (3 x 30ml), nước (3 x 30ml) và cuối cùng bằng nước muối (2 x 30ml) và làm khô bằng natri sulfat. Ví dụ này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất thô của hợp chất 7 là 99% (631mg).

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,24-2,46 (m, 16H), 2,59-3,03 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,06-7,22 (m, 2H), 7,73 (td, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,63 (s, 1H). MS m/z (TOF ES^+): 439 ($\text{M}+1$)

Hợp chất 8

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit

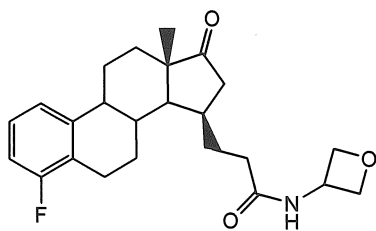


Huyền phù chứa hợp chất 7 (1,07g, 2,44mmol, 100% mol), hydroxylamin hydroclorua (339mg, 4,88mmol, 200% mol) và pyridin (790 μl , 9,76mmol, 400% mol) trong ethanol tuyệt đối (15ml) được khuấy ở 40°C trong môi trường nitơ trong 1,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Chất kết tủa được hòa tan trong ethyl axetat (15ml) và được rửa bằng nước (15ml). Pha nước được chiết hai lần bằng ethyl axetat (15ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N loãng (3 x 40ml), nước (4 x 40ml) và cuối cùng bằng nước muối (3 x 40ml), và làm khô bằng natri sulfat. Hiệu suất thô của hợp chất 8 là 92% (1,02g).

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,12-2,44 (m, 15H), 2,58-3,01 (m, 3H), 6,89-7,04 (m, 1H), 7,05-7,24 (m, 2H), 7,72 (td, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,64 (s, 1H). MS m/z (TOF ES^+): 454 ($\text{M}+1$)

Hợp chất 9

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(oxetan-3-yl)propanamit

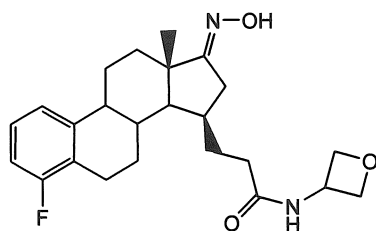


Axit SM-IX (56,9mg, 0,17mmol, 100% mol) được hòa tan trong DCM khan (2ml). Oxetan-3-amin hydroclorua (30mg, 0,26mmol, 150mmol-%), N-metylmorpholino (57μl, 0,52mmol, 300% mol) và HOBt (40mg, 0,30mmol, 170% mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, khuấy trong 5 phút và sau đó làm nguội bằng bể nước đá. EDCI (73mg, 0,38mmol, 220% mol) được bổ sung và để ấm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch HCl 1N (3 x 10ml), nước (3 x 10ml) và cuối cùng bằng nước muối (3 x 10ml). Làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký để thu được hợp chất 9 với hiệu suất 59%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,05 (s, 3H), 1,45-2,49 (m, 16H), 2,71-3,06 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 5,06 (t, 1H), 6,02 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H).

Hợp chất 10

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(oxetan-3-yl)propanamit

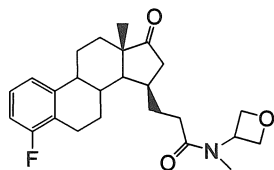


Hợp chất 10 được điều chế với hiệu suất 96% từ hợp chất 9 bằng phương pháp giống như với ví dụ 2.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,11 (s, 3H), 1,36-2,45 (m, 16H), 2,69-3,03 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 5,07 (t, 1H), 6,14 (m, 1H), 6,82-6,91 (m, 1H), 7,04-7,20 (m, 2H), 8,33 (br s, 1H).

Hợp chất 11

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-(oxetan-3-yl)propanamit

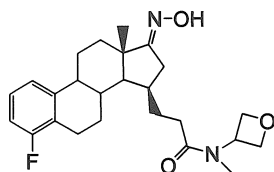


Hợp chất 11 được điều chế bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-IX và N-metyl-3-oxetanamin làm amin. Thời gian phản ứng là 2 giờ để tạo ra sản phẩm với hiệu suất 78%.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,96 (s, 3H), 1,15-2,47 (m, 16H), 2,60-2,98 (m, 2H), 3,00, 3,05 (2 x s, 3H), 4,50-4,80 (m, 4H), 5,15-5,40 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2 H).

Hợp chất 12

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)- N-metyl-(oxetan-3-yl)propanamit

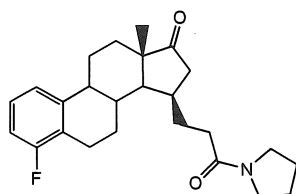


Hợp chất 12 được điều chế từ hợp chất 11 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 2 giờ, để tạo ra sản phẩm với hiệu suất 18% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3H), 1,30-2,55 (m, 15H), 2,60-3,05 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,60-4,92 (m, 4H, các chất đồng phân), 5,05-5,65 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 2H), 7,23 (br s, 1H).

Hợp chất 13

(13S,15R)-4-flu-13-metyl-15-(3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on

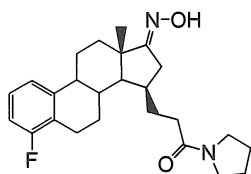


Hợp chất 13 được điều chế với hiệu suất 54% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit SM-IX và pyrrolidin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 5,5 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,20-2,55 (m, 20 H), 2,70-3,10 (m, 2H), 3,30-3,55 (m, 4H), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,00-7,22 (m, 2H).

Hợp chất 14

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on

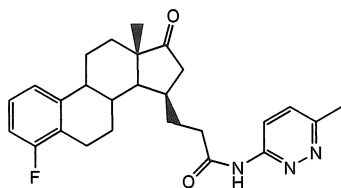


Hợp chất 14 được điều chế với hiệu suất 72% từ hợp chất 13 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 3 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3H), 1,25-2,55 (m, 19 H), 2,68-3,10 (m, 3H), 3,30-3,55 (m, 4H), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,00-7,22 (m, 2H), 7,52 (br s, 1H).

Hợp chất 15

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit

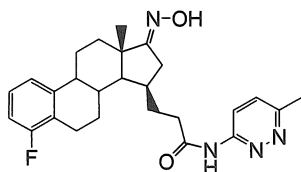


Hợp chất 15 được điều chế với hiệu suất 83% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 3-amino-6-metylpyridazin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4 giờ.

^1H -NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,20-2,47 (m, 16H), 2,55 (s, 3H), 2,70-2,95 (m, 2H), 6,89-7,06 (m, 1H), 7,08-7,25 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 11,05 (s, 1H).

Hợp chất 16

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit

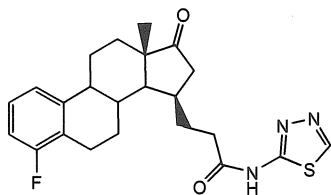


Hợp chất 16 được điều chế với hiệu suất 59% từ hợp chất 15 bằng phương pháp giống như với ví dụ 2 trong thời gian phản ứng 2,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,15-2,47 (m, 15H), 2,55 (s, 3H), 2,60-2,95 (m, 3H), 6,89-7,06 (m, 1H), 7,08-7,25 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 10,20 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

Hợp chất 17

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit

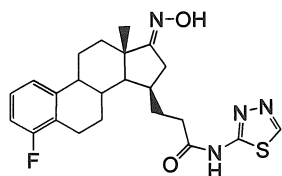


Hợp chất 17 được điều chế với hiệu suất 61% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-1,3,4-thiadiazol làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 5,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,03 (s, 3H), 1,20-3,05 (m, 18H), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,03-7,18 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 13,67 (br s, 1H).

Hợp chất 18

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit

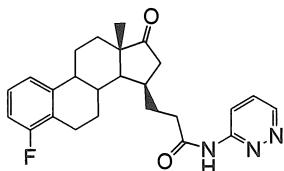


Hợp chất 18 được điều chế với hiệu suất 94% từ hợp chất 17 bằng phương pháp giống như với ví dụ 2 trong thời gian phản ứng 2,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,20-2,47 (m, 15H), 2,55-2,95 (m, 3H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 12,59 (br s, 1H).

Hợp chất 19

3-((13*S*,15*R*)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(pyridazin-3-yl)propanamit

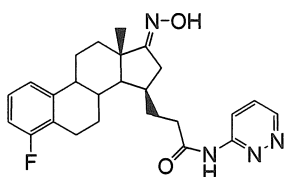


Hợp chất 19 được điều chế với hiệu suất 42% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 bằng cách sử dụng axit SM-IX và 3-aminopyridazin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 2 giờ, kết tinh bằng etanol.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,99 (s, 3H), 1,36-2,45 (m, 16H), 2,78-2,91 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 11,14 (s, 1H).

Hợp chất 20

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flu-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(pyridazin-3-yl)propanamit

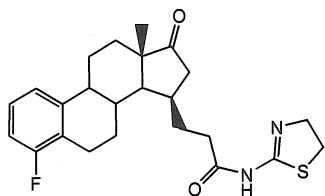


Hợp chất 20 được điều chế từ hợp chất 19 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3H), 1,33-3,00 (m, 19H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,97 (dd, 1H), 10,95 (br s, 1H).

Hợp chất 21

N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-3-((13*S*,15*R*)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit

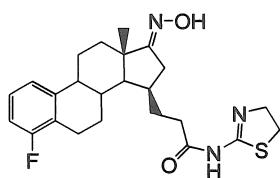


Hợp chất 21 được điều chế với hiệu suất 74% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-2-thiazolin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3H), 1,39-2,72 (m, 17H), 2,80-3,05 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 2H).

Hợp chất 22

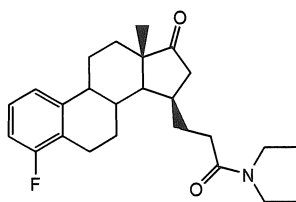
N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit



Hợp chất 22 được điều chế từ hợp chất 21 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2 giờ.

Hợp chất 23

N,N-dietyl-3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

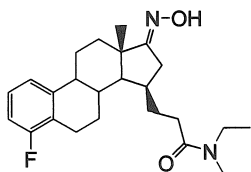


Hợp chất 23 được điều chế với hiệu suất 97% bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 bằng cách sử dụng axit SM-IX và dietylamin làm amin trong thời gian phản ứng hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,01 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,20-2,47 (m, 16H), 2,60-2,99 (m, 2H), 3,15-3,40 (m, 4H), 6,90-7,06 (m, 1H), 7,08-7,25 (m, 2H).

Hợp chất 24

N,N-diethyl-3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

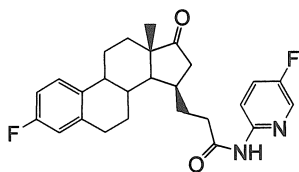


Hợp chất 24 được điều chế với hiệu suất 20% từ hợp chất 23 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 2,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3H), 1,05-1,24 (m, 6H), 1,25-2,55 (m, 15H), 2,60-3,05 (m, 3H), 3,20-3,53 (m, 4H), 6,80-6,92 (m, 1H), 7,03-7,20 (m, 2H), 8,33 (s, 1H).

Hợp chất 25

3-((13S,15R)-3-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit

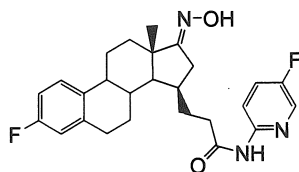


Hợp chất 25 được điều chế bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit SM-XV và 2-amino-5-flopyridin làm các chất ban đầu. Thời gian phản ứng là bốn giờ.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,22-2,45 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,83-7,03 (m, 2H), 7,20-7,39 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,62 (s, 1H).

Hợp chất 26

3-((13S,15R,E)-3-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit

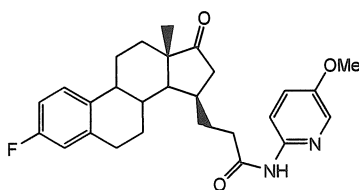


Hợp chất 26 được điều chế với hiệu suất 94% từ hợp chất 25 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng ba giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,12-2,48 (m, 15H), 2,57-2,78 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,79-7,01 (m, 2H), 7,18-7,38 (m, 1H), 7,72 (td, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,64 (s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 454 (M+1).

Hợp chất 27

3-((13*S*,15*R*)-3-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit

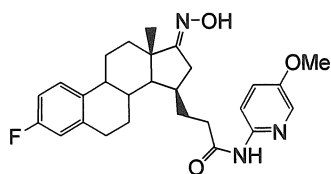


Hợp chất 27 được điều chế với hiệu suất 62% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 bằng cách sử dụng axit SM-XV và 5-metoxypyridin-2-amin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng ba giờ.

^1H -NMR (200MHz, CDCl₃): 1,07 (s, 3H), 1,39-2,50 (m, 16H), 2,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,79-6,88 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Hợp chất 28

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit

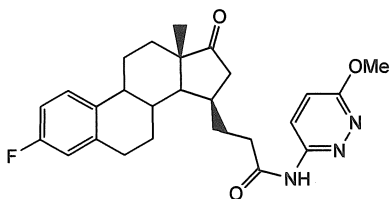


Hợp chất 28 được điều chế với hiệu suất 96% từ hợp chất 27 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng một giờ.

^1H -NMR (200MHz, CDCl₃): 1,15 (s, 3H), 1,40-2,70 (m, 16H), 2,88-3,02 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,77-6,90 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 466 (M+1)

Hợp chất 29

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit

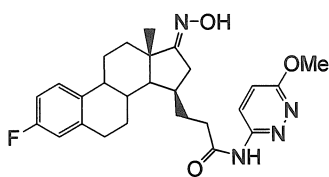


Hợp chất 29 được điều chế với thời gian phản ứng bốn giờ bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 bằng cách sử dụng axit SM-XV và 3-amino-6-metoxypyridazin làm các chất ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3H), 1,20-2,47 (m, 16H), 2,75-3,02 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,83-7,03 (m, 2H), 7,17-7,39 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 10,94 (br s, 1H).

Hợp chất 30

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit

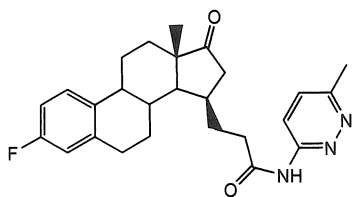


Hợp chất 30 được điều chế từ hợp chất 29 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng bốn giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,11-2,47 (m, 15H), 2,58-2,78 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,75-7,02 (m, 2H), 7,13-7,39 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 10,19 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 467 (M+1).

Hợp chất 31

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-methylpyridazin-3-yl)propanamit

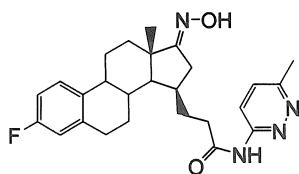


Hợp chất 31 được điều chế với hiệu suất 62% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 bằng cách sử dụng axit SM-XV và 3-amino-6-methylpyridazin làm các chất ban đầu, bằng cách sử dụng THF làm dung môi trong thời gian phản ứng năm giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,12-2,46 (m, 16H), 2,55 (s, 3H), 2,80-3,00 (m, 2H), 6,81-7,02 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 11,04 (br s, 1H).

Hợp chất 32

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-methylpyridazin-3-yl)propanamit

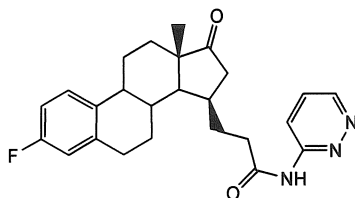


Hợp chất 32 được điều chế từ hợp chất 31 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng ba giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,11-2,44 (m, 15H), 2,55 (s, 3H), 2,59-2,77 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 2H), 6,79-7,03 (m, 2H), 7,29 (br t, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 451 (M+1)

Hợp chất 33

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit

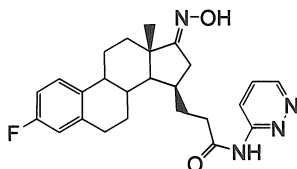


Hợp chất 33 được điều chế bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit SM-XV và 3-aminopyridazin làm các chất ban đầu. Lượng bổ sung (70-100% mol) của các chất phản ứng được bổ sung sau 5,5 giờ và quá trình khuấy được tiếp tục qua đêm.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,99 (s, 3H), 1,11-2,47 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,81-7,03 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H), 11,13 (s, 1H).

Hợp chất 34

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit

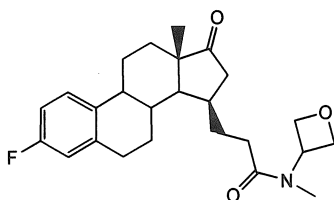


Hợp chất 34 được điều chế với hiệu suất 96% từ hợp chất 33 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1,5 giờ.

^1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,04 (s, 3H), 1,11-2,47 (m, 15H), 2,58-2,79 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 2H), 6,83-7,02 (m, 2H), 7,29 (br t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,15 (s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 419 (M-H₂O +1).

Hợp chất 35

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-N-(oxetan-3-yl)propanamit

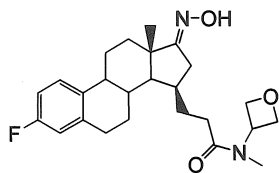


Hợp chất 35 được điều chế với hiệu suất 96% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-XV và N-metyl-3-oxetanamin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,96 (s, 3H), 1,12-2,45 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,95-3,13 (s, 3H), 4,43-4,84 (m, 4H), 5,12-5,40 (m, 1H), 6,82-7,03 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 1H).

Hợp chất 36

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-N-(oxetan-3-yl)propanamit

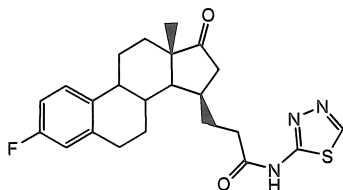


Hợp chất 36 được điều chế với hiệu suất 23% từ hợp chất 35 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng bốn giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3H), 1,27-2,61 (m, 15H), 2,75-3,09 (m, 3H), 3,16 (s, 3H) 4,58-4,90 (m, 4H), 5,05-5,61 (m, 1H), 6,67-6,95 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H).

Hợp chất 37

3-((13S,15R)-3-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit

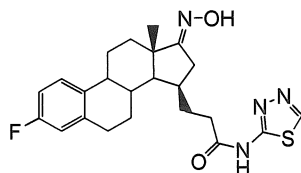


Hợp chất 37 được điều chế với hiệu suất 52% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-XV và 2-amino-1,3,4-thiadiazol làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 6 giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,20-2,70 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,85-7,03 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,56 (br s, 1H).

Hợp chất 38

3-((13S,15R,E)-3-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit

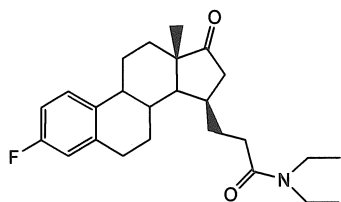


Hợp chất 38 được điều chế với hiệu suất 96% từ hợp chất 37 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng hai giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,20-2,80 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,85-7,03 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,57 (br s, 1H).
MS m/z (TOF ES⁺): 425 (M-H₂O +1)

Hợp chất 39

N,N-diethyl-3-((13S,15R)-3-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

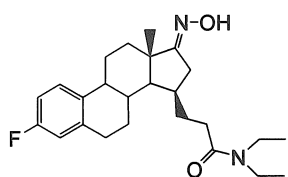


Hợp chất 39 được điều chế với hiệu suất 52% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 bằng cách sử dụng axit SM-XV và dietylamin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,08-1,24 (m, 6H), 1,31-2,57 (m, 16H), 2,78-3,11 (m, 2H), 3,19-3,57 (m, 4H), 6,73-6,92 (m, 2H), 7,20 (br d, 1H).

Hợp chất 40

N,N-diethyl-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

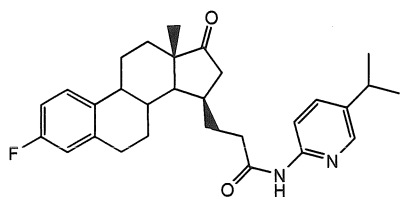


Hợp chất 40 được điều chế với hiệu suất 76% từ hợp chất 39 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng năm giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3H), 1,08-1,24 (m, 6H), 1,31-2,57 (m, 15H), 2,78-3,11 (m, 3H), 3,19-3,57 (m, 4H), 6,73-6,92 (m, 2H), 7,04 (br s, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H).

Hợp chất 41

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit

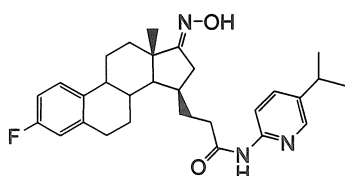


Hợp chất 41 được điều chế với hiệu suất 60% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 bằng cách sử dụng axit SM-XV và 2-amino-5-isopropylpyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,28-2,49 (m, 16H), 2,74-3,02 (m, 3H), 6,79-7,03 (m, 2H), 7,19-7,39 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

Hợp chất 42

3-((13S,15R,E)-3-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit

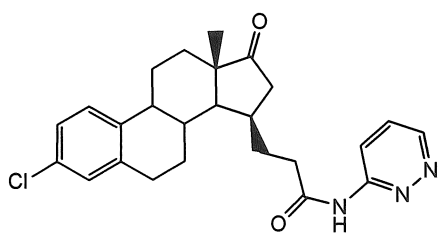


Hợp chất 42 được điều chế với hiệu suất 64% từ hợp chất 41 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng bốn giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,28-2,49 (m, 15H), 2,50-2,74 (m, 1H), 2,75-3,02 (m, 3H), 6,79-7,03 (m, 2H), 7,19-7,39 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).

Hợp chất 43

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit



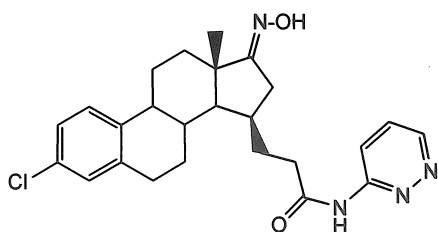
Axit SM-XVII (100mg, 0,28mmol, 100% mol) được hòa tan trong DCM khan (2ml). SOCl_2 (40 μl , 200% mol) được bổ sung trong môi trường nitơ vào hỗn hợp phản ứng và đun hồi lưu trong 30 phút, tiếp theo bổ sung thêm một lượng SOCl_2 (20 μl) cùng với hồi lưu liên tục trong 1,5 giờ. Pyridin khan (112 μl , 500% mol) và 3-aminopyridazin (54mg, 200% mol) được hòa tan trong DCM /DMF khan (1ml, 1:1 theo thể tích) và được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến

khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, sau đó bằng dung dịch HCl loãng, nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat. Các dung môi được làm bay hơi và chất kết tủa được tinh chế bằng cách sắc ký để thu được hợp chất 43 với hiệu suất 25%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3H), 1,38-2,75 (m, 16H), 2,90 (m, 2H), 7,09-7,22 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,95 (br s, 1H).

Hợp chất 44

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit

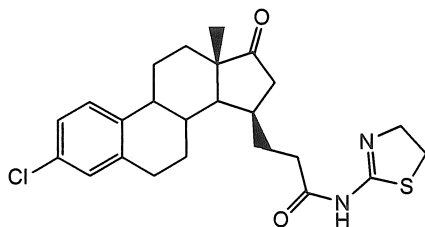


Hợp chất 44 được điều chế từ hợp chất 43 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,10 (s, 3H), 1,31-2,99 (m, 16H), 2,90 (m, 2H), 7,07-7,21 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 8,14 (br s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,75 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 475/477 (M + Na)

Hợp chất 45

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)propanamit

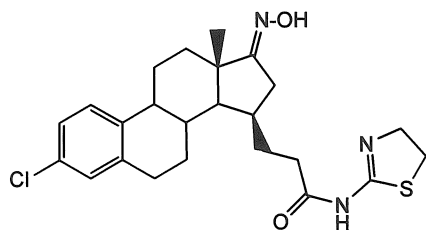


Hợp chất 45 được điều chế từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,05 (s, 3H), 1,50-2,56 (m, 17H), 2,94 (m, 2H), 3,35 (dd, 2H), 3,97 (dd, 2H), 7,09-7,22 (m, 3H).

Hợp chất 46

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)propanamit

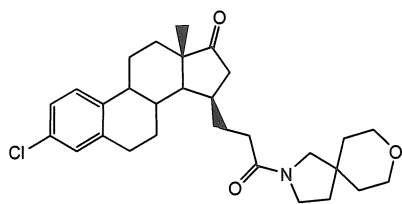


Hợp chất 46 được điều chế từ hợp chất 45 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,08 (s, 3H), 1,54-2,41 (m, 18H), 2,91-3,20 (m, 6H), 7,07-7,21 (m, 3H). MS m/z 460/462

Hợp chất 47

(13S,15R)-3-clo-13-metyl-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)propyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on

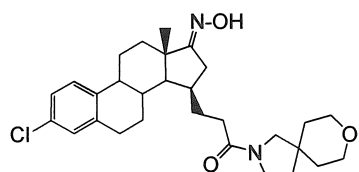


Hợp chất 47 được điều chế với hiệu suất 94% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách sử dụng 8-oxa-2-aza-spiro(4,5)decan hydroclorua làm amin. Thời gian phản ứng là 4,5 giờ.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,96 (s, 3H), 1,11-2,45 (m, 22H), 2,75-3,00 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,30-3,70 (m, 7H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H).

Hợp chất 48

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)propan-1-on

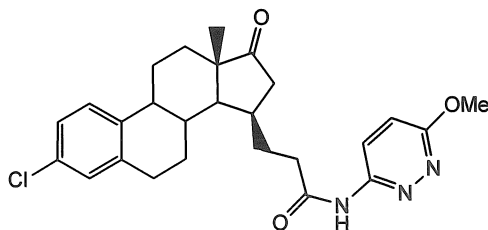


Hợp chất 48 được điều chế với hiệu suất 92% từ hợp chất 47 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong 5,5 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,01 (s, 3H), 1,20-2,45 (m, 21H), 2,50-2,75 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,30-3,70 (m, 7H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 10,17 (s, 1H).

Hợp chất 49

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit

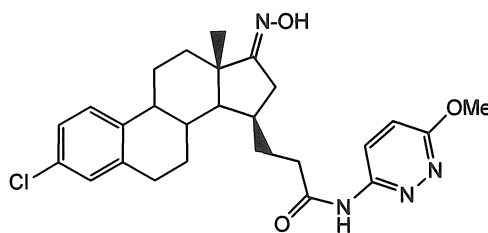


Hợp chất 49 được điều chế với hiệu suất 56% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 bằng cách khuấy ở +50°C trong vài ngày.

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3H), 1,45-2,43 (m, 15H), 2,67 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,04-7,22 (m, 4H), 8,47 (d, 1H), 10,0 (br s, 1H).

Hợp chất 50

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit

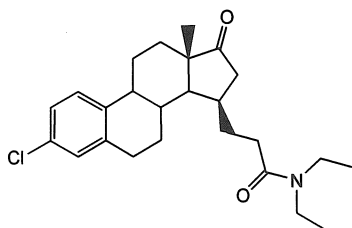


Hợp chất 50 được điều chế với hiệu suất 36% từ hợp chất 49 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong hai giờ.

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,50-3,03 (m, 20H), 4,09 (s, 3H), 7,03-7,21 (m, 4H), 8,51 (d, 1H), 9,01 (br s, 1H), 10,89 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 483/485 (M^+)

Hợp chất 51

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N,N*-dietylpropanamit

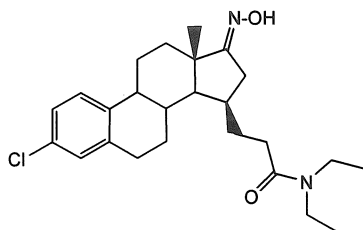


Hợp chất 51 được điều chế với hiệu suất 63% từ axit SM-XVII và dietylamin làm amit bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,15 (td, 6H), 1,44-2,40 (m, 16H), 2,93 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 7,09-7,23 (m, 3H).

Hợp chất 52

3-((13*S*,15*R,E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)- *N,N*-dietylpropanamit

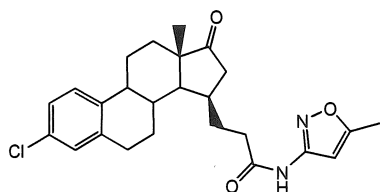


Hợp chất 52 được điều chế với hiệu suất 98% từ hợp chất 51 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong ba giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3H), 1,16 (td, 6H), 1,34-2,44 (m, 16H), 2,83-2,97 (m, 3H), 3,34 (m, 4H), 7,08-7,22 (m, 3H).

Hợp chất 53

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

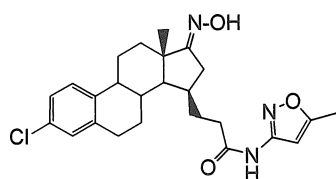


Hợp chất 53 được điều chế với hiệu suất 94% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng 3-amino-5-metylisoxazol làm amin. Thời gian phản ứng là 6 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,97 (s, 3H), 1,15-2,45 (m, 16H), 2,37 (s, 3H), 2,80-3,00 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 10,88 (br s, 1H).

Hợp chất 54

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

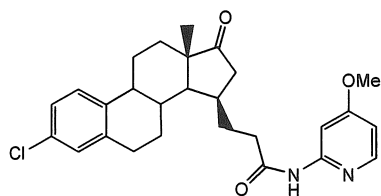


Hợp chất 54 được điều chế với hiệu suất 92% từ hợp chất 53 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong 2 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,02 (s, 3H), 1,15-2,45 (m, 15H), 2,37 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H).

Hợp chất 55

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit

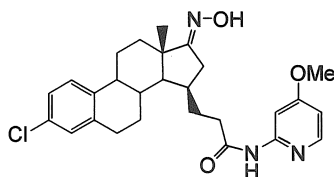


Hợp chất 55 được điều chế với hiệu suất 51% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách sử dụng 2-amino-4-metoxypyridin làm amin và khuấy trộn hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3H), 1,15-2,45 (m, 16H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,65-6,75 (dd, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,72-7,73 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 10,47 (br s, 1H).

Hợp chất 56

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit

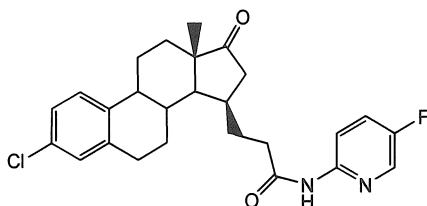


Hợp chất 56 được điều chế với hiệu suất 84% từ hợp chất 55 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong 1,5 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,15-2,45 (m, 15H), 2,55-2,75 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,65-6,75 (dd, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,72-7,73 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,48 (br s, 1H).

Hợp chất 57

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit

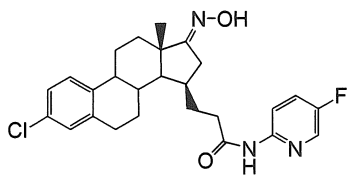


Hợp chất 57 được điều chế từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM. Thời gian phản ứng là bốn giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3H), 1,22-2,47 (m, 16H), 2,75-3,02 (m, 2H), 7,06-7,22 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 1H), 7,72 (td, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,62 (s, 1H).

Hợp chất 58

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit

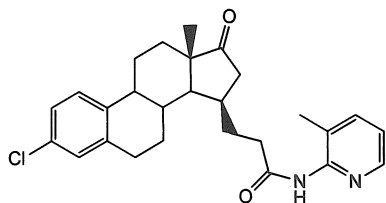


Hợp chất 58 được điều chế từ hợp chất 57 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 2 giờ ở 50°C.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,23-2,46 (m, 15H), 2,56-2,77 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 7,10-7,32 (m, 2H), 7,23-7,36 (m, 1H), 7,72 (td, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,63 (s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 470 (M+1)

Hợp chất 59

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-metylpyridin-2-yl)propanamit

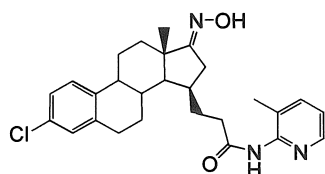


Hợp chất 59 được điều chế với hiệu suất 54% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng 3-metylpyridin-2-amin làm amin. Đầu tiên, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, sau đó lượng bổ sung (100% mol) gồm amin và T3P được bổ sung và quá trình khuấy được tiếp tục qua đêm. Cuối cùng, hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 4 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3H), 1,15-2,45 (m, 16H), 2,15 (s, 3H), 2,80-3,00 (m, 2H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 10,00 (br s, 1H).

Hợp chất 60

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-metylpyridin-2-yl)propanamit

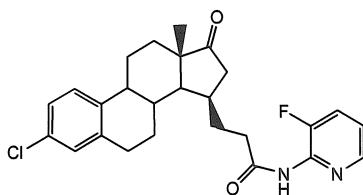


Hợp chất 60 được điều chế với hiệu suất 93% từ hợp chất 59 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 2 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3H), 1,15-2,45 (m, 15H), 2,15 (s, 3H), 2,60-2,79 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 10,01 (br s, 1H), 10,20 (s, 1H).

Hợp chất 61

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit

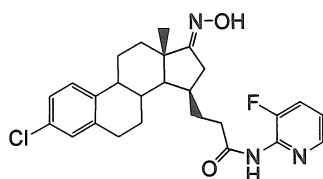


Hợp chất 61 được điều chế từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM. Thời gian phản ứng là ba giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,20-2,47 (m, 16H), 2,80-2,90 (m, 2H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,23-7,42 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 62

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit

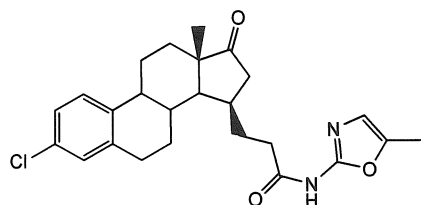


Hợp chất 62 được điều chế từ hợp chất 61 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 2,5 giờ ở 50°C.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,12-2,46 (m, 15H), 2,56-2,77 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,23-7,42 (m, 2H), 7,76 (td, 1H), 8,24 (dd, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Hợp chất 63

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metyloxazol-2-yl)propanamit

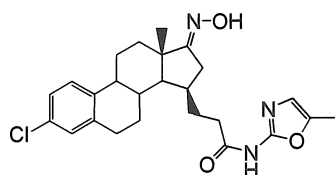


Hợp chất 63 được điều chế với hiệu suất 52% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 bằng cách sử dụng 2-amino-5-metyloxazol làm amin. Thời gian phản ứng là 3 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,97 (s, 3H), 1,15-2,47 (m, 19H), 2,80-2,90 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 10,95 (br s, 1H).

Hợp chất 64

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metyloxazol-2-yl)propanamit

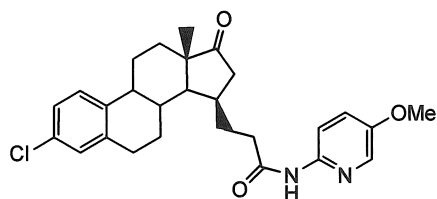


Hợp chất 64 được điều chế với hiệu suất 89% từ hợp chất 63 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 2,5 giờ.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 1,02 (s, 3H), 1,15-2,47 (m, 18H), 2,55-2,75 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,96 (br s, 1H).

Hợp chất 65

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit

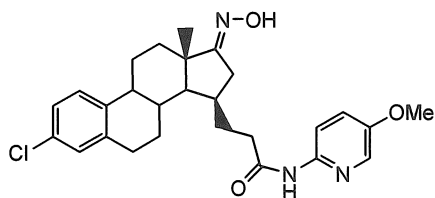


Hợp chất 65 được điều chế với hiệu suất 62% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 bằng cách khuấy ở +50°C trong hai giờ.

^1H -NMR (200MHz, DMSO- d_6): 0,97 (s, 3H), 1,35-2,42 (m, 16H), 2,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,15 (br s, 2H), 7,31-7,44 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 10,37 (br s, 1H).

Hợp chất 66

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit

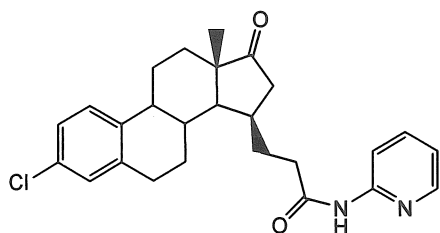


Hợp chất 66 được điều chế với hiệu suất 93% từ hợp chất 65 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong 2,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6): 1,03 (s, 3H), 1,38-2,45 (m, 16H), 2,86 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,14 (br s, 2H), 7,27-7,44 (2 x m, 2H), 8,03 (m, 2H), 10,18 (br s, 1H), 10,38 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 482/484 (M^+).

Hợp chất 67

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit

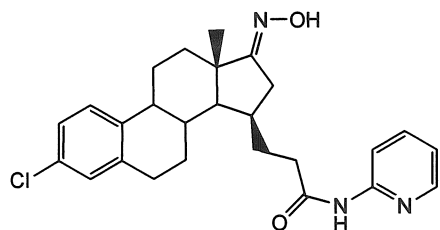


Hợp chất 67 được điều chế với hiệu suất 41% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 bằng cách khuấy ở +50°C trong 5 giờ và sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,05 (s, 3H), 1,37-2,60 (m, 16H), 2,92 (m, 2H), 7,03-7,15 (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 8,19-8,28 (m, 2H), 8,58 (br s, 1H).

Hợp chất 68

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit

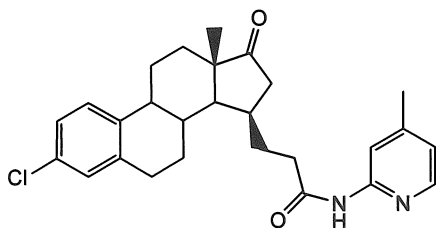


Hợp chất 68 được điều chế với hiệu suất 90% từ hợp chất 67 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong một giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3H), 1,42-2,58 (m, 16H), 2,88-3,03 (m, 3H), 7,07 (br s, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,97 (br s, 1H), 9,66 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 452/454 (M^+).

Hợp chất 69

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit

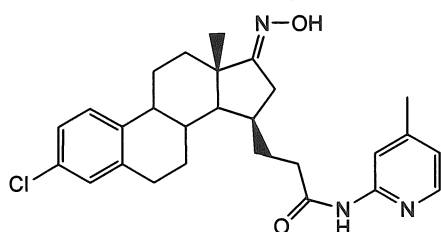


Hợp chất 69 được điều chế với hiệu suất 40% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 43 bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3H), 1,44- 2,54 (m, 19H), 2,91 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,09-7,22 (m, 3H), 8,06 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,49 (br s, 1H).

Hợp chất 70

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit

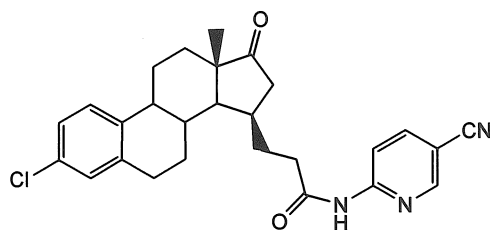


Hợp chất 70 được điều chế với hiệu suất 46% từ hợp chất 69. bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong một giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3H), 1,44-2,51 (m, 21H), 2,91 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,08-7,22 (m, 3H), 8,08-8,13 (m, 2H), 8,54 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H).

Hợp chất 71

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-xyanopyridin-2-yl)propanamit

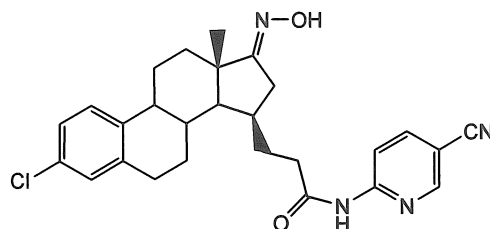


Hợp chất 71 được điều chế với hiệu suất 37% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 43 bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,46- 2,42 (m, 16H), 2,93 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,93 -8,08 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,56 (s, 1H).

Hợp chất 72

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-xyanopyridin-2-yl)propanamit

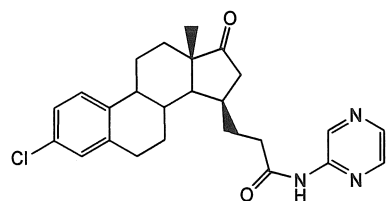


Hợp chất 72 được điều chế với hiệu suất 96% từ hợp chất 71 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3H), 1,42- 2,70 (m, 17H), 2,91 (m, 3H), 7,09-7,22(m, 3H), 7,96 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 477/479 (M^+).

Hợp chất 73

3-((13*S*,15*R*)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit

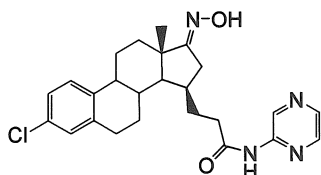


Hợp chất 73 được điều chế với hiệu suất 50% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng aminopyrazin làm amin. Thời gian phản ứng là 5 giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,15-2,65 (m, 16H), 2,80-2,90 (m, 2H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 8,30-8,45 (m, 2H), 9,35 (s, 1H), 10,81 (br s, 1H).

Hợp chất 74

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit

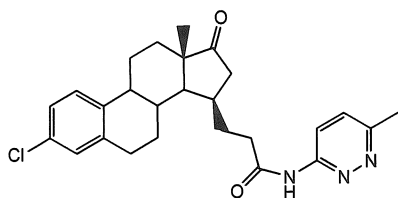


Hợp chất 74 được điều chế với hiệu suất 92% từ hợp chất 73 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 40°C trong 2,5 giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,15-2,79 (m, 16H), 2,80-2,90 (m, 2H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 8,30-8,45 (m, 2H), 9,35 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,82 (br s, 1H).

Hợp chất 75

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit

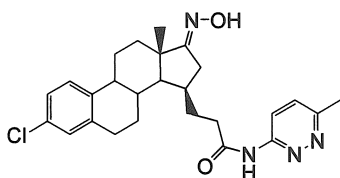


Hợp chất 75 được điều chế từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 trong THF. Thời gian phản ứng là 5 giờ.

^1H -NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,22-2,47 (m, 16H), 2,55 (s, 3H), 2,80-3,00 (m, 2H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 11,04 (br s, 1H).

Hợp chất 76

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit

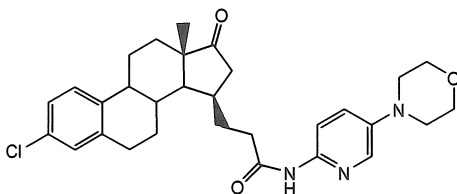


Hợp chất 76 được điều chế từ hợp chất 75 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 4,5 giờ ở 40°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,12-2,47 (m, 15H), 2,55 (s, 3H), 2,59-2,79 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 2H), 7,05-7,22 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

Hợp chất 77

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

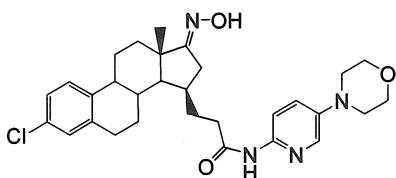


Hợp chất 77 được điều chế với hiệu suất 69% từ axit SM-XVII bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng triethylamin làm bazơ và 5-morpholinopyridin-2-amin làm amin. Thời gian phản ứng là 4,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,15-2,47 (m, 16H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,01-3,15 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,90-8,10 (m, 2H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 78

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

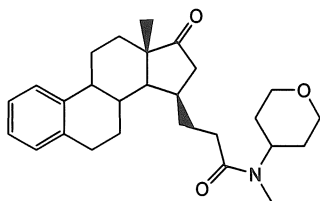


Hợp chất 78 được điều chế với hiệu suất 66% từ hợp chất 77 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 7 giờ ở 40-50°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3H), 1,15-2,47 (m, 15H), 2,50-2,75 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,01-3,15 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 7,08-7,22 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,90-8,10 (m, 2H), 10,18 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Hợp chất 79

N-metyl-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit

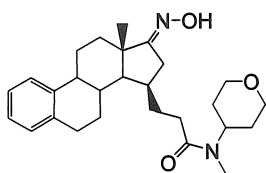


Hợp chất 79 được điều chế với hiệu suất 37% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách sử dụng methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amin hydroclorua làm amin. Thời gian phản ứng là 4 giờ.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,14-2,48 (m, 20H), 2,60-2,90 (m, 5H), 3,26-3,51 (m, 2H), 3,79-4,04 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 1H), 7,00-7,19 (m, 3H), 7,27 (br d, 1H). MS m/z (TOF ES^+): 424 ($\text{M}+1$).

Hợp chất 80

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit

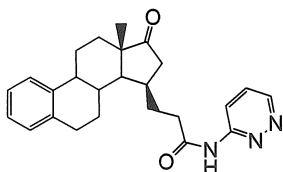


Hợp chất 80 được điều chế với hiệu suất 88% từ hợp chất 79 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách sử dụng 6 đương lượng pyridin và đun hồi lưu trong hai giờ.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3H), 1,10-2,45 (m, 19H), 2,50-2,90 (m, 6H), 3,21-3,57 (m, 2H), 3,76-4,00 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 1H), 7,00-7,19 (m, 3H), 7,27 (br d, 1H), 10,16 (m, 1H).

Hợp chất 81

3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit

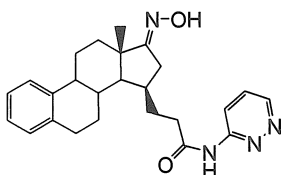


Hợp chất 81 được điều chế với hiệu suất 36% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 43 bằng cách sử dụng 3-aminopyridazin làm amin.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3H), 1,46-3,00 (m, 17H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H), 10,73 (br s, 1H).

Hợp chất 82

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit

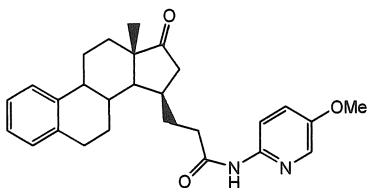


Hợp chất 82 được điều chế với hiệu suất 70% từ hợp chất 81 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,11 (s, 3H), 1,59-2,66 (m, 16H), 2,87-3,00 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,24-7,35 (br s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 10,77 (br s, 1H).

Hợp chất 83

N-(5-metoxypyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

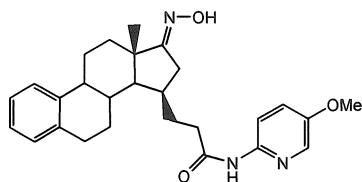


Hợp chất 83 được điều chế với hiệu suất 40% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 3, đun hồi lưu trong hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,40-2,57 (m, 17H), 2,96 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Hợp chất 84

3-((13S,15R,*E*)-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit

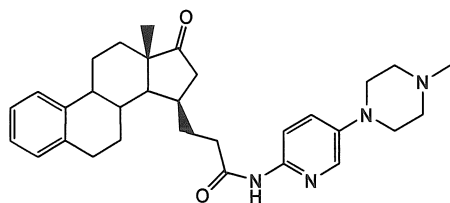


Hợp chất 84 được điều chế với hiệu suất 82% từ hợp chất 83 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3H), 1,42-2,52 (m, 16H), 2,92 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,12-7,16 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 448 (M+1).

Hợp chất 85

3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit

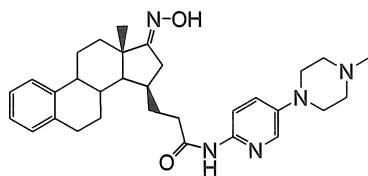


Hợp chất 85 được điều chế với hiệu suất 29% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng triethylamin làm bazơ. Thời gian phản ứng là 3,5 giờ.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,10-2,50 (m, 23H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,01-3,19 (m, 4H), 7,03-7,19 (m, 3H), 7,27 (br d, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,90-8,02 (m, 2H), 10,26 (s, 1H).

Hợp chất 86

3-((13S,15R,*E*)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit

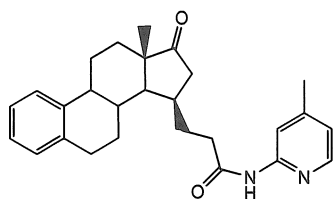


Hợp chất 86 được điều chế với hiệu suất 11% từ hợp chất 85 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ ở 50°C.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3H), 1,25-2,55 (m, 19H), 2,56-2,65 (m, 4H), 2,80-3,07 (m, 2H), 3,12-3,30 (m, 4H), 7,03-7,22 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,11 (d, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 516 (M+1).

Hợp chất 87

3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit

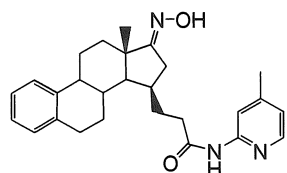


Hợp chất 87 được điều chế với hiệu suất 27% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 trong THF bằng cách sử dụng 200% mol EDCI và HOBT. Thời gian phản ứng là 6 giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,12-2,48 (m, 19H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,02-7,19 (m, 3H), 7,27 (br d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,41 (s, 1H).

Hợp chất 88

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit

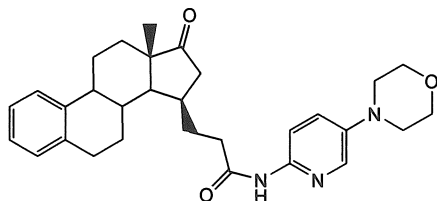


Hợp chất 88 được điều chế với hiệu suất 48% từ hợp chất 87 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 1,5 giờ ở 50°C.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,04 (s, 3H), 1,12-2,47 (m, 18H), 2,58-2,76 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,02-7,19 (m, 3H), 7,27 (br d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,43 (s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 432 (M+1).

Hợp chất 89

3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

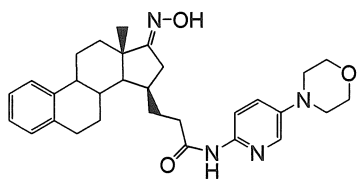


Hợp chất 89 được điều chế với hiệu suất 29% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng triethylamin làm bazơ. Thời gian phản ứng là năm giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,10-2,46 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,01-3,19 (m, 4H), 3,63-3,84 (m, 4H), 7,03-7,19 (m, 3H), 7,27 (br d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,88-8,07 (m, 2H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 90

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

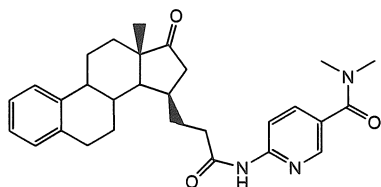


Hợp chất 90 được điều chế với hiệu suất 55% từ hợp chất 89 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 5 giờ ở +50°C.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,23-2,46 (m, 15H), 2,56-2,75 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,02-3,14 (m, 4H), 3,65-3,84 (m, 4H), 6,99-7,18 (m, 3H), 7,26 (br d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,89-8,07 (m, 2H), 10,17 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Hợp chất 91

N,N-dimetyl-6-(3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)nicotinamit

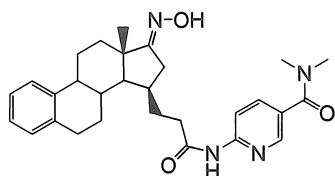


Hợp chất 91 được điều chế với hiệu suất 12% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng triethylamin làm bazơ. Thời gian phản ứng là 6 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) 1,08 (s, 3H), 1,13-2,67 (m, 16H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,08 (br s, 6H), 7,06-7,22 (m, 3H), 7,23-7,39 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H) 8,39 (d, 1H).

Hợp chất 92

6-(3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit

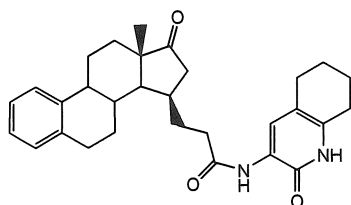


Hợp chất 92 được điều chế với hiệu suất định lượng từ hợp chất 91 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 1,5 giờ ở 50°C.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) 1,15 (s, 3H), 1,21-2,73 (m, 15H), 2,82-3,03 (m, 3H), 3,09 (br s, 6H), 7,05-7,23 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (br s, 1H).

Hợp chất 93

3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]-phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit

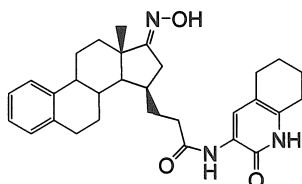


Hợp chất 93 được điều chế với hiệu suất 22% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 3. Thời gian phản ứng là 2,5 giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,10-2,48 (m, 24H), 2,76-2,95 (m, 2H), 7,02-7,19 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,68 (br s, 1H).

Hợp chất 94

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit

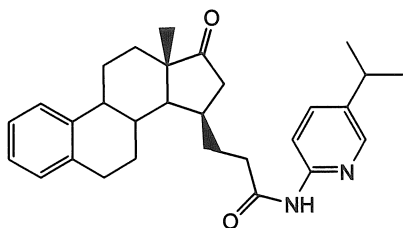


Hợp chất 94 được điều chế với hiệu suất 74% từ hợp chất 93 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2. Thời gian phản ứng là 2 giờ ở 50°C.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) 1,13 (s, 3H), 1,35-2,64 (m, 23H), 2,78-3,08 (m, 3H), 6,90 (br s, 1H), 7,06-7,21 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 1H), 8,19 (br s, 1H) 8,23 (s, 1H), 9,61 (br s, 1H).

Hợp chất 95

N-(5-isopropylpyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)propanamit

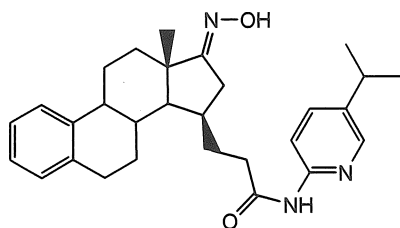


Hợp chất 95 được điều chế với hiệu suất 37% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 9, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,24 và 1,28 (2 x s, 6H), 1,45-2,58 (m, 16H), 2,95 (m, 3H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,14 (br s, 2H).

Hợp chất 96

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-*N*-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit

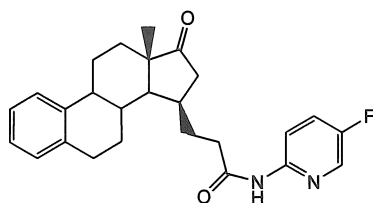


Hợp chất 96 được điều chế với hiệu suất 80% từ hợp chất 95 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách đun hồi lưu trong hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,16 (s, 3H), 1,24 và 1,27 (2 x s, 6H), 1,48-2,53 (m, 16H), 2,94 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,89 (br s, 1H). 9,69 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 460 (M+1)

Hợp chất 97

N-(5-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

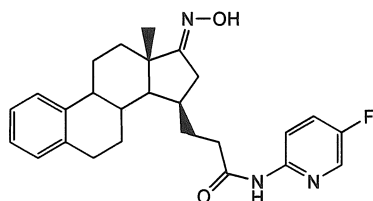


Hợp chất 97 được điều chế hiệu suất 14% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng 2-amino-5-flopyridin làm amin. Thời gian phản ứng là 4,5 giờ.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,20-2,77 (m, 16H), 2,80-3,15 (m, 2H), 7,06-7,23 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H).

Hợp chất 98

N-(5-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

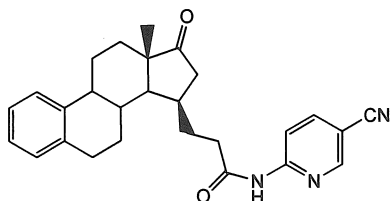


Hợp chất 98 được điều chế với hiệu suất 75% từ hợp chất 97 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 3 giờ.

^1H -NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,14-2,75 (m, 16H), 2,80-3,00 (m, 2H), 6,96-7,20 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,72 (td, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

Hợp chất 99

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

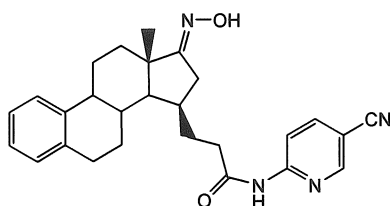


Hợp chất 99 được điều chế với hiệu suất 39% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng 2-amino-5-xyanopyridin làm amin. Thời gian phản ứng là 5 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,08 (s, 3H), 1,20-2,70 (m, 16H), 2,80-3,15 (m, 2H), 7,06-7,23 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (br s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Hợp chất 100

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

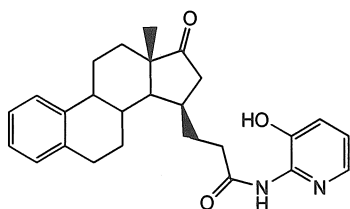


Hợp chất 100 được điều chế với hiệu suất 33% từ hợp chất 99 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 3 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3H), 1,35-2,70 (m, 15H), 2,80-3,15 (m, 3H), 7,06-7,23 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Hợp chất 101

N-(3-hydroxypyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

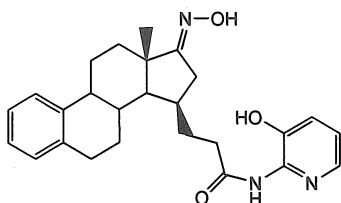


Hợp chất 101 được điều chế với hiệu suất 6% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách sử dụng 2-amino-3-hydroxypyridin làm amin. Thời gian phản ứng là 5 giờ.

^1H NMR (200MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4$): 1,08 (s, 3H), 1,20-2,72 (m, 16H), 2,80-3,15 (m, 2H), 7,06-7,23 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H).

Hợp chất 102

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-hydroxypyridin-2-yl)propanamit

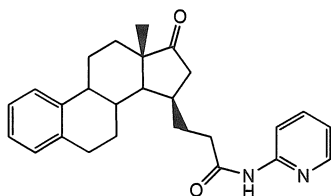


Hợp chất 102 được điều chế với hiệu suất 34% từ hợp chất 101 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 3 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3H), 1,20-2,72 (m, 15H), 2,80-3,15 (m, 3H), 7,06-7,23 (m, 4H), 7,25-7,36 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 9,29 (br s, 1H), 10,31 (br s, 1H).

Hợp chất 103

3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit

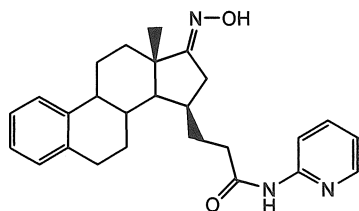


Hợp chất 103 được điều chế với hiệu suất 16% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 bằng cách sử dụng 2-aminopyridin làm amin. Thời gian phản ứng là 6,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,99 (s, 3H), 1,14-2,45 (m, 16H), 2,80-3,00 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,70-7,82 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H), 10,50 (s, 1H).

Hợp chất 104

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit

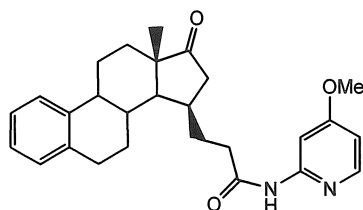


Hợp chất 104 được điều chế với hiệu suất 58% từ hợp chất 103 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 1 giờ.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-}d_4$): 1,15 (s, 3H), 1,20-2,70 (m, 15H), 2,80-3,10 (m, 3H), 7,00-7,17 (m, 4H), 7,21-7,35 (m, 1H), 7,68-7,82 (m, 1H), 8,20-8,33 (m, 2H), 8,72 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H).

Hợp chất 105

N-(4-metoxypyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

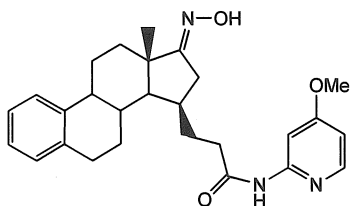


Hợp chất 105 được điều chế với hiệu suất 17% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 9 bằng cách sử dụng 2-amino-4-metoxypyridin làm amin. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm.

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,20-2,60 (m, 16H), 2,80-3,15 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,60 (dd, 1H), 7,06-7,23 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,09 (br s, 1H).

Hợp chất 106

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit

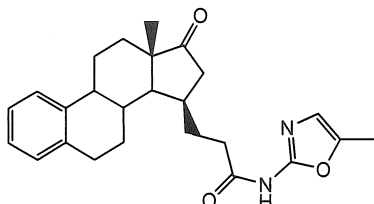


Hợp chất 106 được điều chế với hiệu suất 90% từ hợp chất 105 bằng phương pháp đã được biến đổi giống như với hợp chất 2 bằng cách sử dụng metanol làm đồng dung môi và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3H), 1,20-2,65 (m, 15H), 2,80-3,15 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,60 (dd, 1H), 7,06-7,23 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,78 (br s, 1H).

Hợp chất 107

3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metyloxazol-2-yl)propanamit

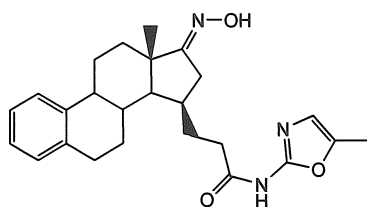


Hợp chất 107 được điều chế với hiệu suất 26% từ axit SM-XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 3 bằng cách sử dụng 2-amino-5-metyloxazol làm amin. Thời gian phản ứng là 2,5 giờ.

^1H -NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,14-2,45 (m, 19H), 2,80-2,98 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 10,96 (br s, 1H).

Hợp chất 108

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metyloxazol-2-yl)propanamit

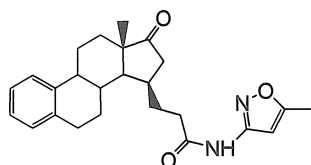


Hợp chất 108 được điều chế với hiệu suất định lượng từ hợp chất 107 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 bằng cách khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3H), 1,20-2,75 (m, 19H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,96 (br s, 1H).

Hợp chất 109

3-((13S,15R,E)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

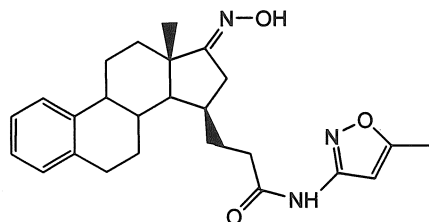


Hợp chất 109 được điều chế với hiệu suất 22% từ axit XXVI bằng phương pháp giống như với hợp chất 1 với sự có mặt của triethylamin bằng cách sử dụng 3-amino-5-metylisoxazol làm amin. Thời gian phản ứng là 5 giờ.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 0,97 (s, 3H), 1,29-2,44 (m, 19H), 2,86 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 10,88 (s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 407 (M+1), 429 (M + Na).

Hợp chất 110

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

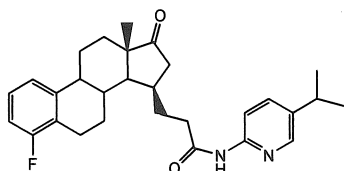


Hợp chất 110 được điều chế từ hợp chất 109 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3H), 1,37-2,66 (m, 18H), 2,86-3,00 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,49 (br s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 422 (M+1).

Hợp chất 111

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit

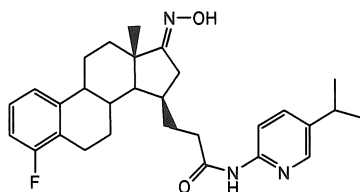


Hợp chất 111 được điều chế với hiệu suất 20% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-5-isopropylpyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,34-2,60 (m, 17H), 2,72-3,05 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 1H), 8,09-8,17 (m, 2H), 8,49 (br s, 1H).

Hợp chất 112

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit

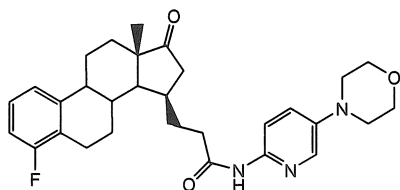


Hợp chất 112 được điều chế với hiệu suất 70% từ hợp chất 111 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,34-2,60 (m, 16H), 2,72-3,05 (m, 3H), 6,82-6,92 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H), 8,09-8,19 (m, 2H), 8,84 (br s, 1H).

Hợp chất 113

3-(((13S,15R)-4-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

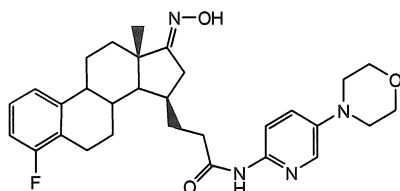


Hợp chất 113 được điều chế với hiệu suất 82% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng axit SM-IX và 5-morpholinopyridin-2-amin làm các chất ban đầu và triethylamin làm bazơ trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,46 (m, 16H), 2,63-2,80 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 4H), 3,68-3,80 (m, 4H), 6,90-7,03 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 10,29 (s, 1H).

Hợp chất 114

3-(((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

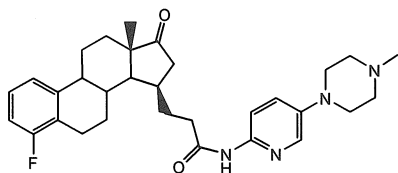


Hợp chất 114 được điều chế với hiệu suất 65% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký từ hợp chất 113 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 6,5 giờ ở 50-80°C. Phản ứng này cần 300% mol hydroxylamin hydroclorua và 800% mol pyridin.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,46 (m, 15H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,81-2,96 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 4H), 3,68-3,80 (m, 4H), 6,90-7,03 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 10,18 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Hợp chất 115

3-(((13S,15R)-4-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit

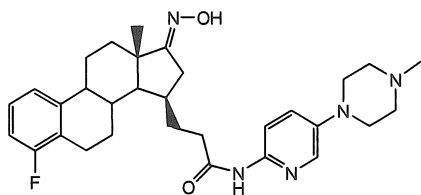


Hợp chất 115 được điều chế với hiệu suất 83% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng axit SM-IX và 1-metyl-4-(6-aminopyridin-3-yl)piperazin làm các chất ban đầu và triethylamin làm bazơ trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,42 (m, 16H), 2,21 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,63-2,80 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 4H), 6,93-7,03 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 10,27 (s, 1H).

Hợp chất 116

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit

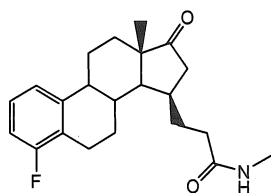


Hợp chất 116 được điều chế với hiệu suất 90% từ hợp chất 115 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,42 (m, 15H), 2,22 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,81-2,96 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 4H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 10,19 (s, 1H), 10,28 (s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 534 (M+1).

Hợp chất 117

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metylpropanamit

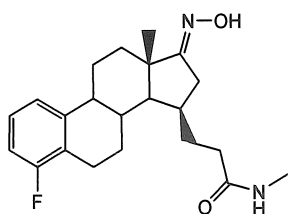


Hợp chất 117 được điều chế với hiệu suất 44% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-IX và metylamin hydroclorua làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,96 (s, 3H), 1,28-2,42 (m, 16H), 2,55/2,58 (2 x s, 3H, các chất đồng phân), 2,63-2,96 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H).

Hợp chất 118

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-metylpropanamit

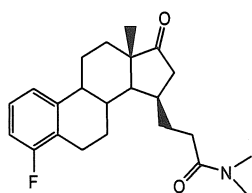


Hợp chất 118 được điều chế với hiệu suất 97% từ hợp chất 117 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,01 (s, 3H), 1,28-2,45 (m, 15H), 2,55/2,57 (2 x s, 3H, các chất đồng phân), 2,62-2,96 (m, 3H), 6,90-7,03 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,70-7,82 (m, 1H), 10,18 (s, 1H).

Hợp chất 119

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N,N-dimetylpropanamit

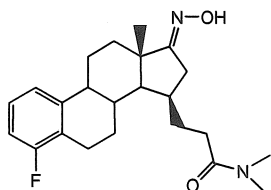


Hợp chất 119 được điều chế với hiệu suất 85% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-IX và dimetylamin hydroclorua làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,28-2,40 (m, 16H), 2,62-2,94 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 6,90-7,03 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H).

Hợp chất 120

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N,N-dimetylpropanamit

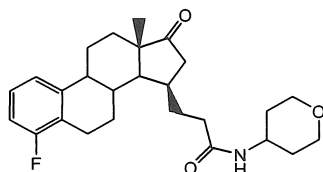


Hợp chất 120 được điều chế với hiệu suất 32% từ hợp chất 119 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3H), 1,24-2,60 (m, 15H), 2,62-3,00 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 6,80-6,92 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 2H), 8,34 (br s, 1H).

Hợp chất 121

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit

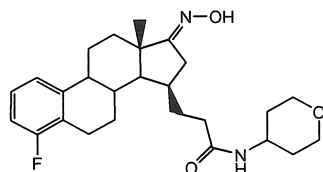


Hợp chất 121 được điều chế với hiệu suất 56% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-IX và 4-aminotetrahydropyran làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,96 (s, 3H), 1,30-2,41 (m, 20H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,29-3,30 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,84 (d, 1H).

Hợp chất 122

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamit

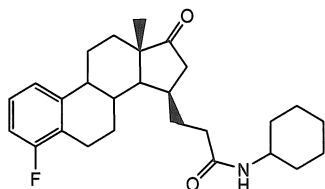


Hợp chất 122 được điều chế với hiệu suất định lượng từ hợp chất 121 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,01 (s, 3H), 1,28-2,40 (m, 19H), 2,60-2,76 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,29-3,30 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).

Hợp chất 123

N-xyclohexyl-3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

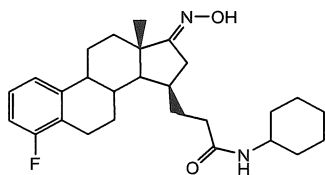


Hợp chất 123 được điều chế với hiệu suất 64% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-IX và xyclohexylamin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,95 (s, 3H), 1,10-2,41 (m, 26H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,71 (br d, 1H).

Hợp chất 124

N-xyclohexyl-3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

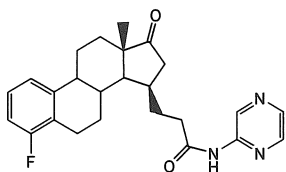


Hợp chất 124 được điều chế với hiệu suất 73% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký từ hợp chất 123 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,00 (s, 3H), 1,10-2,40 (m, 25H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,72 (br d, 1H), 10,17 (s, 1H).

Hợp chất 125

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit

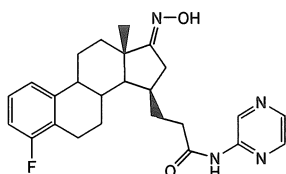


Hợp chất 125 được điều chế với hiệu suất 53% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng axit SM-IX và aminopyrazin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,99 (s, 3H), 1,30-2,60 (m, 16H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 8,33-8,40 (m, 2H), 9,35 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Hợp chất 126

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit

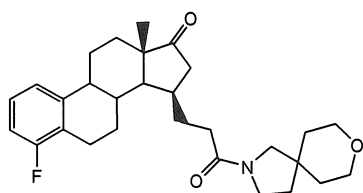


Hợp chất 126 được điều chế với hiệu suất 48% từ hợp chất 125 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3H), 1,34-2,65 (m, 15H), 2,72-2,87 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 6,82-6,90 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,10-8,20 (br s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H), 9,56 (s, 1H).

Hợp chất 127

(13S,15R)-4-flu-13-metyl-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)propyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on

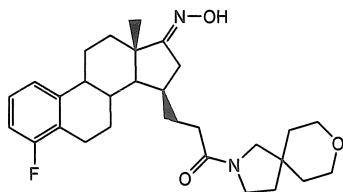


Hợp chất 127 được điều chế với hiệu suất 93% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 bằng cách sử dụng axit SM-IX và 8-oxa-2-aza-spiro(4,5)decan hydroclorua làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,30-2,45 (m, 22H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,46-3,65 (m, 5H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H).

Hợp chất 128

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)propan-1-on

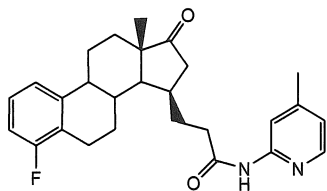


Hợp chất 128 được điều chế với hiệu suất 90% từ hợp chất 127 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3H), 1,30-2,45 (m, 21H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,46-3,65 (m, 5H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 10,17 (s, 1H).

Hợp chất 129

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit

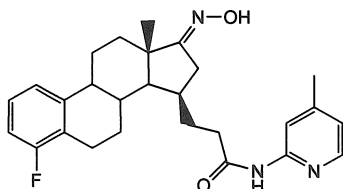


Hợp chất 129 được điều chế với hiệu suất 37% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 trong THF bằng cách sử dụng 200% mol EDCI và HOBT và axit SM-IX và 2-amino-4-metylpyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,48 (m, 16H), 2,30 (s, 3H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 10,42 (s, 1H).

Hợp chất 130

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit

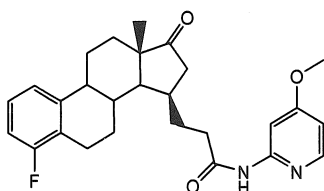


Hợp chất 130 được điều chế với hiệu suất 81% từ hợp chất 129 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,48 (m, 15H), 2,30 (s, 3H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

Hợp chất 131

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit

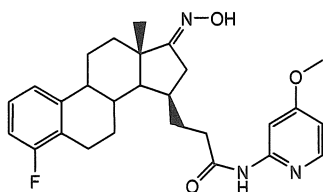


Hợp chất 131 được điều chế với hiệu suất 47% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-4-metoxypyridin làm các chất ban đầu trong 10 giờ và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này cần 250% mol amin, EDCI và HOBT.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,48 (m, 16H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 10,47 (s, 1H).

Hợp chất 132

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit

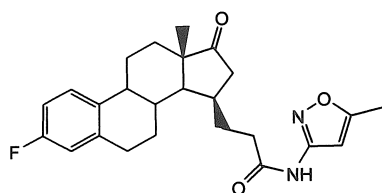


Hợp chất 132 được điều chế với hiệu suất 60% từ hợp chất 131 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,48 (m, 15H), 2,59-2,78 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

Hợp chất 133

3-((13S,15R)-3-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

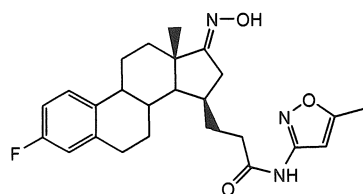


Hợp chất 133 được điều chế với hiệu suất định lượng bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng axit SM-XV và 3-amino-5-metylisoxazol làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,25-2,45 (m, 16H), 2,36 (s, 3H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,83-7,00 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 10,88 (br s, 1H).

Hợp chất 134

3-((13S,15R,E)-3-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)propanamit

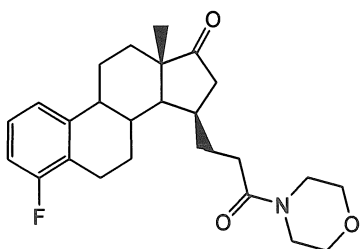


Hợp chất 134 được điều chế với hiệu suất 78% từ hợp chất 133 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3H), 1,25-2,45 (m, 15H), 2,37 (s, 3H), 2,58-2,74 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,87-7,00 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H).

Hợp chất 135

(13S,15R)-4-flu-13-metyl-15-(3-morpholino-3-oxopropyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-xyclopenta[a]phenantren-17-on

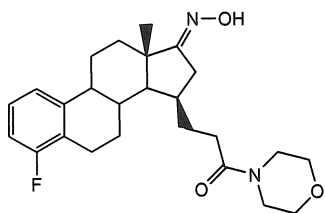


Hợp chất 135 được điều chế với hiệu suất 83% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 trong DMF bằng cách sử dụng axit SM-IX và morpholin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,35-2,37 (m, 15H), 2,76-2,92 (m, 3H), 3,45 (br s, 4H), 3,55 (br s 4H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H).

Hợp chất 136

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-1-morpholinopropan-1-on

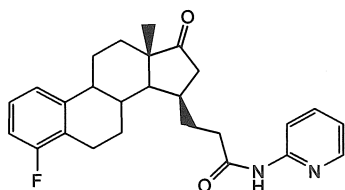


Hợp chất 136 được điều chế với hiệu suất 79% từ hợp chất 135 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3H), 1,35-3,03 (m, 18H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,66-3,72 (m, 6H), 6,82-6,90 (m, 1H), 7,05-7,19 (m, 2H), 8,23 (br s, 1H).

Hợp chất 137

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit

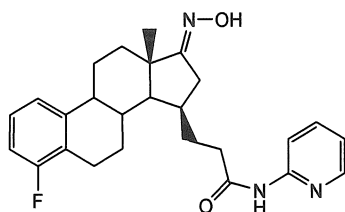


Hợp chất 137 được điều chế với hiệu suất 51% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 3 trong DMF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-aminopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,34-1,47 (m, 3H), 1,59-1,68 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,17- 2,46 (m, 8H), 2,68-2,82 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 10,50 (s, 1H).

Hợp chất 138

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit

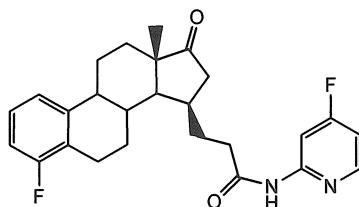


Hợp chất 138 được điều chế với hiệu suất 89% từ hợp chất 137 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,36-1,77 (m, 8H), 2,08-2,45 (m, 7H), 2,63-2,76 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).

Hợp chất 139

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit

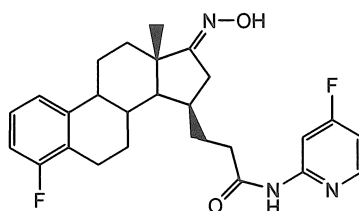


Hợp chất 139 được điều chế với hiệu suất 83% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-4-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,36-1,46 (m, 3H), 1,58-1,74 (m, 4H), 1,89-1,94 (m, 1H), 2,16- 2,43 (m, 7H), 2,68-2,91 (m, 3H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 10,83 (s, 1H).

Hợp chất 140

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit

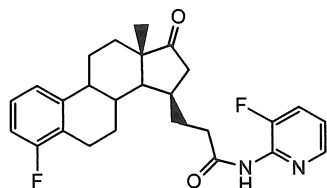


Hợp chất 140 được điều chế với hiệu suất 77% từ hợp chất 139 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,35-1,71 (m, 6H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,30-2,47 (m, 5H), 2,65-2,90 (m, 3H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Hợp chất 141

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit

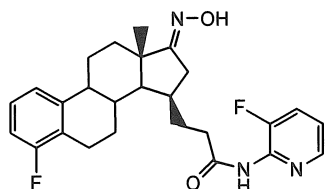


Hợp chất 141 được điều chế với hiệu suất 96% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-3-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,34-1,98 (m, 8H), 2,18- 2,47 (m, 8H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 142

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit

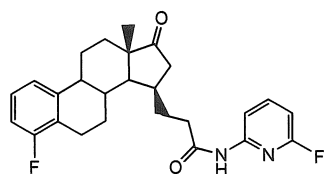


Hợp chất 142 được điều chế với hiệu suất 69% từ hợp chất 141 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (s, 3H), 1,33-1,70 (m, 6H), 1,88-2,46 (m, 9H), 2,66-2,90 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 143

3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit

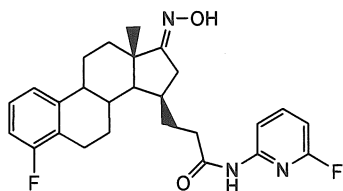


Hợp chất 143 được điều chế với hiệu suất 88% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-6-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,35-1,46 (m, 3H), 1,57-1,77 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 2,16-2,47 (m, 8H), 2,68-2,90 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Hợp chất 144

3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit



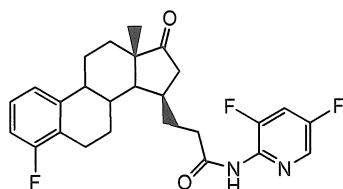
Hợp chất 144 được điều chế với hiệu suất 79% từ hợp chất 143 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-1,68 (m, 6H), 1,84-1,91 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 2,31-2,47 (m, 5H), 2,65-2,88 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Hợp chất 145

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flu-13-metyl-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit



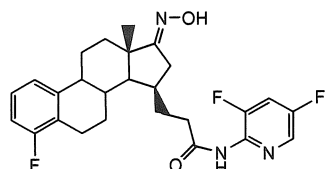
Hợp chất 145 được điều chế với hiệu suất 91% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-3,5-diflopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng hai giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,34-1,47 (m, 4H), 1,58-1,83 (m, 4H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,17-2,55 (m, 9H), 2,67-2,90 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).

Hợp chất 146

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flu-17-(hydroxyimino)-13-metyl-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

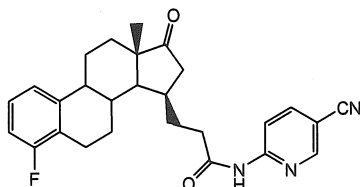


Hợp chất 146 được điều chế với hiệu suất 84% từ hợp chất 145 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-1,68 (m, 6H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 5H), 2,66-2,88 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Hợp chất 147

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

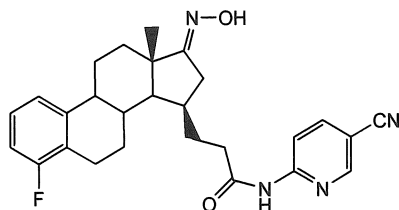


Hợp chất 147 được điều chế với hiệu suất 85% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 2-amino-5-xyanopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,36-1,97 (m, 8H), 2,17- 2,43 (m, 7H), 2,58 (m, 1H), 2,68-2,90 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 8,78 (d, 1H), 11,04 (s, 1H).

Hợp chất 148

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

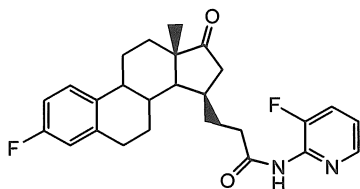


Hợp chất 148 được điều chế với hiệu suất 71% từ hợp chất 147 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-1,66 (m, 6H), 1,88-2,43 (m, 8H), 2,63-2,87 (m, 4H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 8,24 (s, 2H), 8,78 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

Hợp chất 149

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit

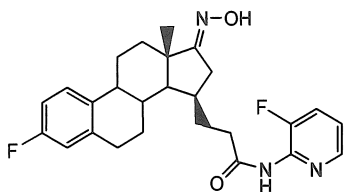


Hợp chất 149 được điều chế với hiệu suất 92% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XV và 2-amino-3-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,35-1,46 (m, 3H), 1,58-1,75 (m, 4H), 1,89-1,92 (m, 1H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,27-2,48 (m, 7H), 2,88 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 10,27 (s, 1H).

Hợp chất 150a

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit



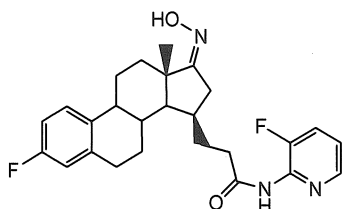
Hợp chất 150 được điều chế từ hợp chất 149 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ. Các chất đồng phân E và Z (tương ứng là các hợp chất 150a và 150b) được tách ra bằng cách tinh chế sắc ký.

Hợp chất 150a: chất đồng phân E, hiệu suất 58%:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3H), 1,43-1,75 (m 7H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 3H), 2,51 (d, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,90-2,97 (m, 3H), 6,78- 6,84 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,20 (d, 1H).

Hợp chất 150b: chất đồng phân Z, hiệu suất 4%:

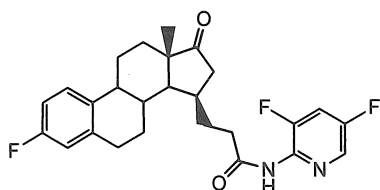
3-((13S,15R,Z)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1,31 (s, 3H), 1,43-1,87 (m, 7H), 2,16 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 4H), 2,53 (d, 1H), 2,60-3,04 (m, 5H), 6,81- 6,85 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,74 (br s, 1H).

Hợp chất 151

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-3-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

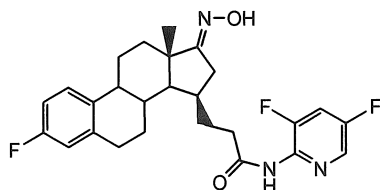


Hợp chất 151 được điều chế với hiệu suất 96% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XV và 2-amino-3,5-diflopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 3 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,34-1,74 (m, 7H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,11-2,48 (m, 8H), 2,88 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).

Hợp chất 152

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

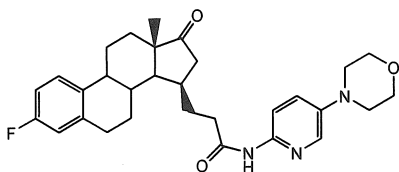


Hợp chất 152 được điều chế với hiệu suất 55% từ hợp chất 151 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 30 phút.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,35-1,65 (m, 6H), 1,85-2,44 (m, 9H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Hợp chất 153

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

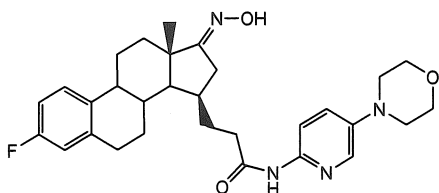


Hợp chất 153 được điều chế với hiệu suất 63% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong DCM bằng cách sử dụng axit SM-XV và 5-morpholinopyridin-2-amin làm các chất ban đầu và triethylamin làm bazơ trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 4H), 3,70-3,78 (m, 4H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,25-7,32 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 154

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit

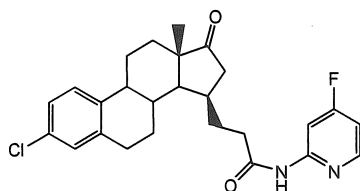


Hợp chất 154 được điều chế với hiệu suất 65% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký từ hợp chất 153 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 ở nhiệt độ 50-70°C trong thời gian phản ứng 4 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 4H), 3,70-3,78 (m, 4H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,25-7,32 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 10,17 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Hợp chất 155

3-((13S,15R)-3-chloro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit

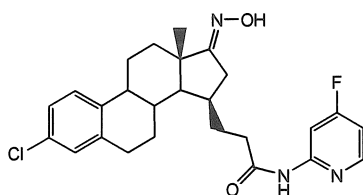


Hợp chất 155 được điều chế với hiệu suất 90% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XVII và 2-amino-4-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,81-2,96 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,30-8,37 (m, 1H), 10,82 (s, 1H).

Hợp chất 156

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit

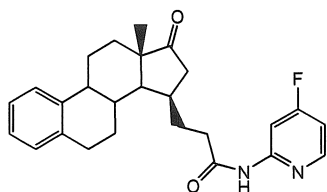


Hợp chất 156 được điều chế với hiệu suất 41% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký từ hợp chất 155 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3H), 1,35-2,65 (m, 15H), 2,81-3,00 (m, 3H), 6,80-6,83 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H).

Hợp chất 157

N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

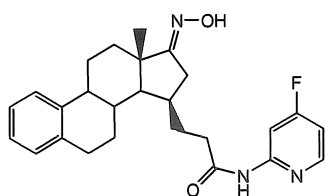


Hợp chất 157 được điều chế với hiệu suất 78% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XXVI và 290% mol 2-amino-4-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,81-2,96 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 3H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,30-8,37 (m, 1H), 10,82 (s, 1H).

Hợp chất 158

N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

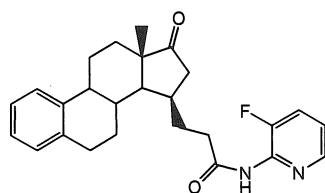


Hợp chất 158 được điều chế với hiệu suất 68% từ hợp chất 157 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,45 (m, 15H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 3H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,30-8,37 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Hợp chất 159

N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

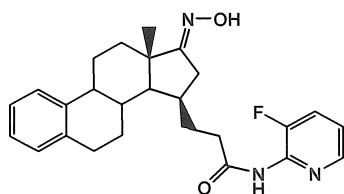


Hợp chất 159 được điều chế với hiệu suất 88% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XXVI và 2-amino-3-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,99 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,81-2,96 (m, 2H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 10,27 (s, 1H).

Hợp chất 160

N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

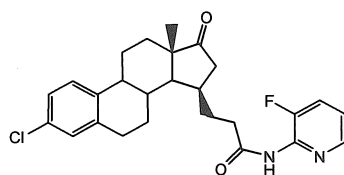


Hợp chất 160 được điều chế với hiệu suất 95% từ hợp chất 159 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,80-2,96 (m, 2H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 161

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit

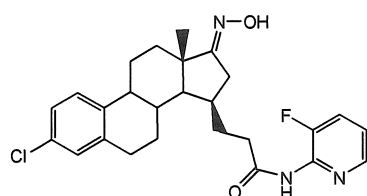


Hợp chất 161 được điều chế với hiệu suất 81% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XVII và 2-amino-3-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,81-2,94 (m, 2H), 7,15-7,16 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,23-8,25 (d, 1H), 10,27 (s, 1H).

Hợp chất 162

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit

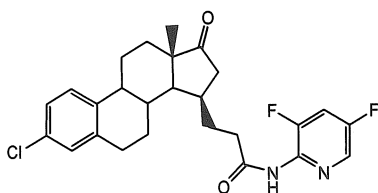


Hợp chất 162 được điều chế với hiệu suất 88% từ hợp chất 161 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2,5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 2H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 8,23-8,24 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Hợp chất 163

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit

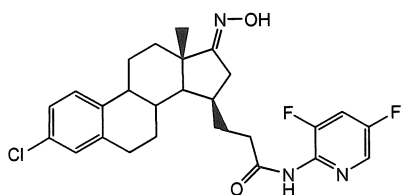


Hợp chất 163 được điều chế với hiệu suất 90% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XVII và 2-amino-3,5-diflopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 5 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,80-2,94 (m, 2H), 7,15-7,16 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,34-8,35 (m, 1H), 10,31 (s, 1H).

Hợp chất 164

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit

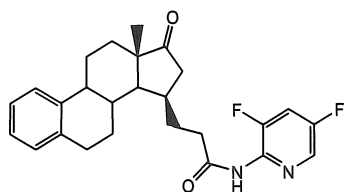


Hợp chất 164 được điều chế với hiệu suất 93% từ hợp chất 163 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 4 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,34-8,35 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Hợp chất 165

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

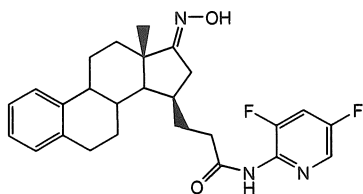


Hợp chất 165 được điều chế với hiệu suất 90% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XXVI và 2-amino-3,5-diflopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,80-2,94 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,34-8,35 (m, 1H), 10,31 (s, 1H).

Hợp chất 166

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

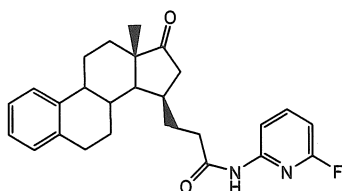


Hợp chất 166 được điều chế với hiệu suất 71% sau khi tinh chế bằng cách sắc ký từ hợp chất 165 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 3 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,34-8,35 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Hợp chất 167

N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

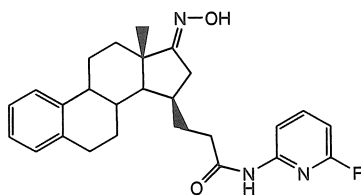


Hợp chất 167 được điều chế với hiệu suất 92% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XXVI và 2-amino-6-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng 4 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 10,69 (s, 1H).

Hợp chất 168

N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit

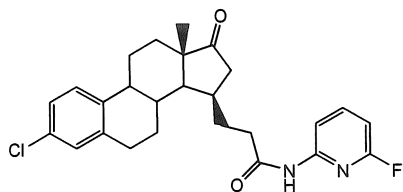


Hợp chất 168 được điều chế với hiệu suất 85% từ hợp chất 167 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

Hợp chất 169

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit

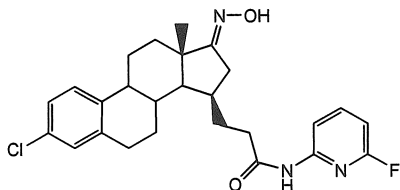


Hợp chất 169 được điều chế với hiệu suất 71% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XVII và 2-amino-6-flopyridin làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 10,68 (s, 1H).

Hợp chất 170

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit

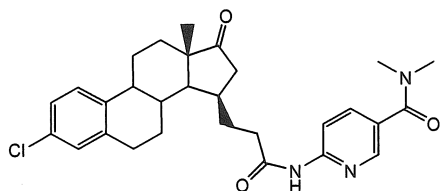


Hợp chất 170 được điều chế với hiệu suất 73% từ hợp chất 169 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 3 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

Hợp chất 171

6-(3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit

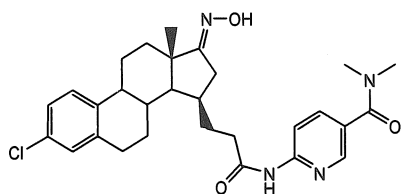


Hợp chất 171 được điều chế với hiệu suất 85% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XVII và 6-amino-N,N-dimethylpyridin-3-carboxamit làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Hợp chất 172

6-(3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit

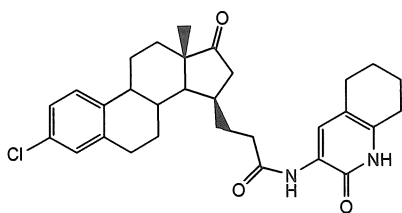


Hợp chất 172 được điều chế với hiệu suất 78% từ hợp chất 171 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,03 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

Hợp chất 173

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit

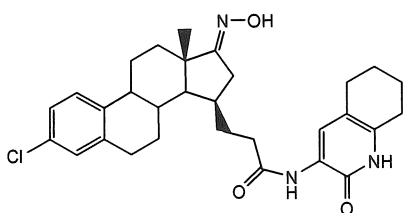


Hợp chất 173 được điều chế với hiệu suất 79% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-XVII và 3-amino-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-2-on làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 24H), 2,80-2,95 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Hợp chất 174

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit

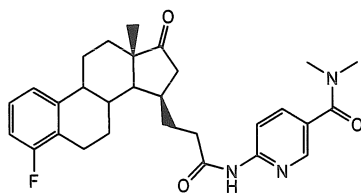


Hợp chất 174 được điều chế với hiệu suất 83% từ hợp chất 173 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 3 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3H), 1,29-2,47 (m, 23H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,67 (br s, 1H).

Hợp chất 175

6-(3-((13S,15R)-4-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimethylnicotinamit

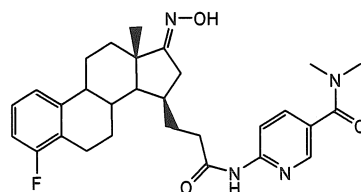


Hợp chất 175 được điều chế với hiệu suất định lượng bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 6-amino-N,N-dimethylpyridin-3-carboxamit làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 16H), 2,66-2,94 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Hợp chất 176

6-(3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimethylnicotinamit

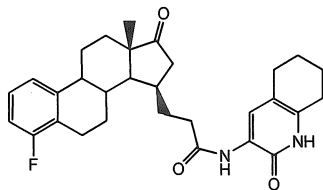


Hợp chất 176 được điều chế với hiệu suất 91% từ hợp chất 175 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 1 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 15H), 2,63-2,94 (m, 3H), 2,98 (s, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,08-7,21 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

Hợp chất 177

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit

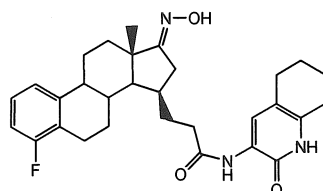


Hợp chất 177 được điều chế với hiệu suất 86% bằng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1 trong THF bằng cách sử dụng axit SM-IX và 3-amino-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-2-on làm các chất ban đầu trong thời gian phản ứng qua đêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 24H), 2,65-2,93 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,68 (br s, 1H).

Hợp chất 178

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit



Hợp chất 178 được điều chế với hiệu suất 78% từ hợp chất 177 bằng phương pháp giống như với hợp chất 2 trong thời gian phản ứng 2 giờ.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3H), 1,30-2,47 (m, 23H), 2,58-2,93 (m, 3H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,67 (br s, 1H).

Các thử nghiệm được lý học

Các thử nghiệm sau đây được đề xuất để chứng minh sáng chế theo cách minh họa và không được cho là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các nồng độ của hợp chất trong các thử nghiệm này là để làm ví dụ và không được cho là làm giới hạn. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này có thể xác định các nồng độ có liên quan về mặt dược học bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Ức chế enzym 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1

Sản xuất và phân lập 17 β -HSD1: Baculovirut tái tổ hợp được tạo ra bởi “hệ biểu hiện Bac to Bac” (Invitrogen). Bacmit tái tổ hợp được chuyển nhiễm vào các tế bào côn trùng Sd9 bằng cách sử dụng “chất phản ứng Cellfectin” (Invitrogen). 60 giờ sau, các tế bào được thu hồi; phân đoạn vi thể được tách ra như được mô tả bởi Puranen, T.J., Poutanen, M.H., Peltoketo, H.E., Vihko, P.T. and Vihko, R.K. (1994) Site-directed mutagenesis of the putative active site of human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Biochem. J.* 304: 289-293. Các phân phân ước được lưu giữ đông lạnh cho đến khi xác định hoạt tính enzym.

Thử nghiệm ức chế 17 β -HSD1 người tái tổ hợp: Protein tái tổ hợp (1 μ g/ml) được ủ trong KH₂PO₄ 20mM có độ pH=7,4 với estron 30nM (bao gồm ³H-estron với hàm lượng 800000cpm/ml) và NADPH 1mM trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất ức chế tiềm năng ở các nồng độ 1 μ M hoặc 0,1 μ M. Các dung dịch gốc chứa chất ức chế được điều chế trong DMSO. Nồng độ cuối cùng của DMSO được điều chỉnh đến 1% trong tất cả các mẫu. Phản ứng enzym được dừng lại bằng cách bổ sung dung dịch axit tricloaxetic 10% (nồng độ cuối cùng). Các mẫu được ly tâm trong đĩa vi chuẩn độ ở 4000 vòng/phút (round per minute, rpm) trong 10 phút. Dịch nổi bề mặt được sắc ký HPLC đảo pha trên cột Waters Symmetry C18, được trang bị cột bảo vệ Waters Sentry. Các lần chạy HPLC đẳng dòng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng ở tốc độ dòng 1ml/phút trong axetonitril:nước (48:52) dưới dạng dung môi pha động. Độ phóng xạ được theo dõi trong nước giải hấp bằng thiết bị phân tích nhấp nháy. Tổng độ phóng xạ đối với estron và estradiol được xác định trong mỗi mẫu và tỷ lệ phần trăm chuyển hóa estron thành estradiol được tính theo công thức dưới đây:

$$\% \text{ chuyển hóa} = 100 \times$$

$$\frac{\{(\text{cpm estradiol trong mẫu có chất ức chế}) / [(\text{cpm estron trong mẫu có chất ức chế}) + (\text{cpm estradiol trong mẫu có chất ức chế})]\}}{[(\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế}) / [(\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế}) + (\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế})]}}$$

trong đó: cpm nghĩa là số đếm trên mỗi phút (count per minute).

Tỷ lệ phần trăm ức chế được tính như sau: % ức chế = 100 - % chuyển hóa

Giá trị % ức chế được xác định đối với các hợp chất được lấy ví dụ và các kết quả được tổng hợp trong bảng 2.

Ức chế enzym 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 2

Sản xuất và phân lập 17 β -HSD2: Tương tự với 17 β -HSD1, baculovirut tái tổ hợp được tạo ra bởi “hệ biểu hiện Bac to Bac” (Invitrogen). Bacmit tái tổ hợp được chuyển nhiễm vào các tế bào côn trùng Sd9 bằng cách sử dụng “chất phản ứng Cellfectin” (Invitrogen). 60 giờ sau, các tế bào được thu hoạch và dịch nổi bề mặt được phân đoạn bằng các bước sau đây:

- các tế bào được hòa tan vào trong 40ml chất đệm A (TRIS 40mM, pH=8,0, glycerol 20%, NAD 20 μ M, PMSF 0,4mM, NaCl 150mM, dodexyl- β -maltosit 0,5% + dung dịch hỗn hợp chất ức chế proteaza)
- các tế bào được siêu âm
- dịch tan được ủ trên nước đá trong 15 phút
- dịch tan được ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút (rpm) trong 15 phút, + 4°C
- ly tâm dịch nổi bề mặt 180000g trong 30 phút, + 4°C
- hạt được hòa tan vào trong 8ml chất đệm A
- chất không tạo huyền phù lại được loại bỏ bằng cách ly tâm ở tốc độ 5000rpm trong 15 phút, + 4°C
- dịch nổi bề mặt trong suốt được chia thành các phần phân ước 100 μ l và được lưu giữ đông lạnh cho đến khi xác định hoạt tính enzym.

Lượng 17 β -HSD2 được phân tích bằng cách thâm tách miễn dịch và tổng hàm lượng protein của mỗi lô chiết được xác định.

Thử nghiệm ức chế 17 β -HSD2 người tái tổ hợp: Protein tái tổ hợp (4 μ g/ml) được ủ trong KH₂PO₄ 20mM, pH=8,5 với estradiol 50nM (bao gồm ³H-estradiol với hàm lượng 800000 cpm/ml) và NADH 1mM trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất ức chế tiềm năng ở các nồng độ 1 μ M hoặc 0,1 μ M. Các dung dịch gốc chứa chất ức chế được điều chế trong DMSO. Nồng độ cuối cùng của DMSO được điều chỉnh đến 1% trong tất cả các mẫu. Phản ứng enzym được dừng lại bằng cách bổ sung dung dịch axit tricloaxetic 10% (nồng độ cuối cùng). Các mẫu được ly tâm trong đĩa vi chuẩn độ ở 4000rpm trong 10 phút. Dịch nổi bề mặt được đưa đi sắc ký HPLC pha đảo trên cột

Waters Symmetry C18, được trang bị cột bảo vệ Waters Sentry. Các lần chạy HPLC đẳng dòng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng ở tốc độ dòng 1ml/phút trong axetonitril:nước (48:52) dưới dạng dung môi pha động. Độ phóng xạ được theo dõi trong nước giải hấp bằng thiết bị phân tích nhấp nháy. Tổng độ phóng xạ đối với estron và estradiol được xác định trong mỗi mẫu và tỷ lệ phần trăm chuyển hóa estradiol thành estron được tính theo công thức dưới đây:

$$\% \text{ chuyển hóa} = 100 \times$$

$$\frac{\{(\text{cpm estron trong mẫu có chất ức chế}) / [(\text{cpm estradiol trong mẫu có chất ức chế}) + (\text{cpm estron trong mẫu có chất ức chế})]\}}{[(\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế}) / [(\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế}) + (\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế})]}.}$$

$$\frac{\{(\text{cpm estron trong mẫu có chất ức chế}) / [(\text{cpm estradiol trong mẫu có chất ức chế}) + (\text{cpm estron trong mẫu có chất ức chế})]\}}{[(\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế}) / [(\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế}) + (\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế})]}.}$$

Tỷ lệ phần trăm ức chế được tính như sau: % ức chế = 100 - % chuyển hóa

Các giá trị % ức chế được xác định đối với các hợp chất được lấy ví dụ và các kết quả được tổng hợp trong bảng 2.

Ức chế sự chuyển hóa estron thành estradiol trong dịch đồng nhất mô thỏ

Thử nghiệm này được dựa trên phản ứng enzym, tại đó enzym HSD1 được biểu hiện ở mô nhau thỏ chuyển hóa estron (E1) có bản chất tự nhiên của nó thành estradiol (E2) với sự có mặt của đồng yếu tố β -NADPH.

Đồng nhất hóa mô nhau thỏ: Cân một mảnh mô đông lạnh vào ống chứa hạt ck28 của Precellys. Bổ sung dung dịch đệm (KH_2PO_4 20mM với EDTA 1mM, pH=7,4) theo tỷ lệ 1:2 (ví dụ, 300mg mô:600 μ l dung dịch đệm phản ứng). Cho ống chứa hạt này vào bộ đồng nhất hóa và đồng nhất hóa 2 lần, mỗi lần 30 giây ở tốc độ 6000 rpm, ly tâm trong 5 phút ở tốc độ 2600 rpm ở +4°C và thu hồi dịch nổi bề mặt. Các phân phân ước của dịch đồng nhất được lưu giữ ở -80°C.

Thử nghiệm ức chế sự chuyển hóa E1 thành E2 trong mô nhau thỏ: Phản ứng này xảy ra trong dung dịch đệm (KH_2PO_4 20mM với EDTA 1mM, pH=7,4), bao gồm lượng thích hợp của dịch đồng nhất nhau thỏ, đồng yếu tố (β -NADPH 1mM), chất nền (estron 30nM), chất nền được đánh dấu dùng làm chất chỉ thị đánh dấu ($[^3\text{H}]$ -estron 5nM). Trong

quá trình ủ kéo dài 30 phút, một phần estron được chuyển hóa thành estradiol. Phản ứng được dừng lại bằng cách giảm độ pH đến 1 bằng dung dịch axit tricloaxetic (TCA) 10%. Chất nền và các sản phẩm chuyển hóa được phân tích bằng HPLC và thiết bị phân tích đếm nhấp nháy. Tổng độ phóng xạ đối với estron và estradiol được xác định trong mỗi mẫu và tỷ lệ phần trăm chuyển hóa estron thành estradiol được tính theo công thức dưới đây:

$$\% \text{ chuyển hóa} = 100 \times$$

$$\frac{\{(\text{cpm estradiol trong mẫu có chất ức chế}) / [(\text{cpm estron trong mẫu có chất ức chế}) + (\text{cpm estradiol trong mẫu có chất ức chế})]\}}{[(\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế}) + (\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế})]}$$

$$\frac{\{(\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế}) / [(\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế}) + (\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế})]\}}{[(\text{cpm estron trong mẫu không có chất ức chế}) + (\text{cpm estradiol trong mẫu không có chất ức chế})]}.$$

Tỷ lệ phần trăm ức chế được tính như sau: % ức chế = 100 - % chuyển hóa. Các giá trị % ức chế được xác định đối với các hợp chất được lấy ví dụ và các kết quả được tổng hợp trong bảng 2.

Thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa

Độ ổn định chuyển hóa in vitro của các hợp chất theo sáng chế được xác định đối với các hợp chất được lấy ví dụ bằng cách sử dụng các quá trình ủ tế bào gan người. Các hợp chất nghiên cứu được ủ 0, 10, 20, 40 và 60 phút ở 37°C. Các mẫu được thu hồi ở tất cả các thời điểm và các hợp chất được phát hiện bằng phép phân tích LC-MS/MS. Phần trăm hợp chất còn lại được tính bằng cách so sánh diện tích đỉnh của hợp chất gốc ở mỗi thời điểm đến thời điểm zero. Độ ổn định chuyển hóa in vitro được xác định là thời gian bán hủy (T_{1/2}), mà được xác định bằng phép phân tích hồi quy của đường cong phần trăm mức triệt tiêu hợp chất gốc theo thời gian. Các kết quả được tổng hợp trong bảng 2.

Các kết quả của thử nghiệm được lý học

Bảng 2

#	% ức chế HSD1 @100nM	% ức chế HSD2 @1µM	% ức chế nhau thỏ @100nM	Tế bào gan người MetStab T1 2 phút
2	83	9	75	38
4	87	13	89	42
6	92	1	79	67
8	90	2	37	52
10	30	5	18	
12	73	2	5	
14	53	4	14	
16	79	9	81	
18	68	14	62	
20	80	0	50	17
24	85	12	18	
26	49	8	10	
28	74	7	48	
30	40	3	79	
32	35	9	55	
34	23	9	16	
36	33	10	12	
38	21	3	19	
40	46	6	6	
42	96	-5	41	78
44	20	2	11	
46	55	0	50	
48	30	-2	1	
50	37	-2	42	
52	64	2	6	
54	47	0	10	
56	63	3	0	334
58	60	18	1	
60	38	2	4	
62	45	-8	3	
64	26	0	5	
66	72	23	14	
68	67	3	12	
70	81	4	-7	
72	52	7	26	
74	27	2	13	
76	33	4	56	
78	76	1	37	
80	32	4	3	
82	17	7	18	
84	73	-15	35	35
86	61	6	51	
88	65	-2	10	

#	% ức chế HSD1 @100nM	% ức chế HSD2 @1μM	% ức chế nhau thỏ @100nM	Tế bào gan người MetStab T1 2 phút
90	82	-6	47	83
92	37	9	15	
94	63	0	8	
96	84	-4	51	46
98	60	0	4	28
100	51	-2	12	
102	57	20	1	
104	64	-13	9	
106	76	2	5	31
108	54	5	20	21
110	33	-4	35	26
112	96	7	67	29
114	100	7	75	40
116	85	26	76	
118	43	2	-1	
120	57	2	9	
122	67	6	4	
124	86	4	4	
126	53	3	26	
128	59	6	2	
130	92	14	40	
132	87	6	27	
134	75	-3	46	
136	39	-1	18	
138	89		36	
140	86	6	24	
142	93	-1	34	
144	74	10	24	
146	92	8	63% @ 1000nM	
148	90	9	35	
150a	74	0	10	
150b	30	6	3	
152	56	2	6	
154	83	7	38	
156	47	10	3	
158	36	4	12	
160	66	5	10	
162	44	10	7	
164	40	11	5	
166	56	7	3	
168	26	9	6	
170	34	12	13	
172	45	9	9	
174	84	12	10	

#	% ức chế HSD1 @100nM	% ức chế HSD2 @1μM	% ức chế nhau thỏ @100nM	Tế bào gan người MetStab T1 2 phút
176	87	5	34	
178	95	9	23	

Tính hữu ích của sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có khả năng ức chế chọn lọc enzym 17β -HSD1 và có hoạt tính ức chế thấp hoặc không có hoạt tính ức chế đối với enzym 17β -HSD2 và do đó, và có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc rối loạn phụ thuộc hormon steroid, cụ thể là để điều trị và phòng ngừa một số bệnh và tình trạng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư vú, carcinom tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, tăng sản màng trong tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc màng trong cơ tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng đau kinh, chứng đa kinh, tình trạng băng huyết, tình trạng tránh thụ thai, đau tuyến tiền liệt, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, chứng loạn chức năng tiết niệu, triệu chứng đường tiết niệu dưới, bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính/hội chứng đau vùng chậu mạn tính (CP/CPPS), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh béo phì, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, các vết thương phần mềm, các vết nhăn trên da và bệnh đục thủy tinh thể.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan tới các mức estradiol gia tăng và có thể được phòng ngừa, điều trị và/hoặc cải thiện bởi chất ức chế enzym 17β -HSD1.

“Điều trị hoặc phòng ngừa” như được sử dụng ở đây bao gồm điều trị dự phòng, hoặc phòng ngừa, cũng như làm giảm nguy cơ mắc rối loạn hoặc tình trạng nêu trên của mỗi cá nhân, hoặc làm giảm nhẹ, cải thiện, loại trừ, hoặc chữa trị rối loạn nêu trên một khi nó đã được thiết lập.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở lượng hữu hiệu trong khoảng liều lượng từ khoảng $0,1\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 300mg/kg , tốt hơn là nằm trong khoảng từ $1,0\mu\text{g/kg}$ đến 10mg/kg trọng lượng cơ thể. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng liều duy nhất hằng ngày, hoặc tổng liều lượng hằng ngày có thể được sử dụng ở dạng các liều chia nhỏ hai, ba hoặc bốn lần hằng ngày.

“Lượng hữu hiệu” dùng để chỉ lượng hợp chất tạo ra hiệu quả điều trị lên đối tượng được điều trị. Hiệu quả điều trị có thể là khách quan (nghĩa là có thể đo được bằng một số thử nghiệm hoặc dấu hiệu) hoặc chủ quan (nghĩa là đối tượng đưa ra dấu hiệu hoặc cảm thấy hiệu quả). Việc điều trị như vậy không nhất thiết phải cải thiện hoàn toàn tình trạng của bệnh. Ngoài ra, việc điều trị hoặc phòng ngừa như vậy có thể được sử dụng

phối hợp với các biện pháp điều trị truyền thống khác để làm giảm tình trạng mà người có hiểu biết trong lĩnh vực này đã biết.

Tốt nhất là, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng một mình hoặc phối hợp nghĩa là được sử dụng đồng thời, tách biệt hoặc tiếp sau với thành phần hoạt tính khác, ví dụ các hợp chất có dược tính hoặc các sản phẩm sinh học. Các lượng của (các) hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc các muối được dùng của chúng, và (các) thành phần hoạt tính khác và việc định giờ sử dụng tương ứng sẽ được lựa chọn để đạt được hiệu quả điều trị phối hợp mong muốn. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng các đường khác nhau, ví dụ, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong tĩnh mạch, trong động mạch, nội tủy mạc, trong cơ, trong màng bụng, khu trú, và bằng cách tiêm trong chân bì, và qua các đường qua chân bì, trực tràng, khoang miệng, niêm mạc miệng, mũi, mắt và qua đường xông hít và qua đường cấy.

Các hợp chất có thể được bào chế thành chế phẩm thích hợp, các dạng sử dụng thích hợp bao gồm, ví dụ, dung dịch, thể phân tán, hỗn dịch, bột, viên nang, viên nén, viên tròn, viên nang giải phóng có kiểm soát, viên nén giải phóng có kiểm soát và viên tròn giải phóng có kiểm soát. Ngoài các hợp chất có dược tính, các dược phẩm chứa các hợp chất này có thể chứa các chất mang dược dụng thích hợp bao gồm các tá dược và các chất phụ trợ tạo điều kiện thuận lợi để bào chế các hợp chất hoạt tính này thành các chế phẩm có thể được sử dụng trong dược phẩm.

Những người có hiểu biết trong lĩnh vực này có kiến thức và kỹ năng cho phép họ lựa chọn các tá dược được dụng thích hợp với các lượng phù hợp để sử dụng theo sáng chế. Ngoài ra, có một số nguồn có sẵn cho người có kinh nghiệm định rõ các tá dược được dụng và có thể được sử dụng để lựa chọn các tá dược được dụng thích hợp.

Các tá dược được dụng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại tá dược sau đây: các chất pha loãng (ví dụ tinh bột, manitol), các chất độn (ví dụ lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat), các chất kết dính (ví dụ tinh bột ngô được gelatin hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon hoặc metylxenluloza), các chất phụ gia (ví dụ magie stearat, bột talc, silic oxit), các chất làm rải (ví dụ tinh bột khoai tây), các chất làm trơn (ví dụ natri lauryl sulfat), các chất làm trượt (ví dụ silic oxit xông khói, bột talc, magie cacbonat), các chất tạo hạt (ví dụ nước, etanol), các chất bao (ví dụ hydroxypropyl metylxenluloza, gelatin, sáp, senlac, chất dẻo, xơ thực vật), các chất thấm ướt (ví dụ sorbitan monopalmitat, poloxame 407), các dung môi (ví dụ nước), các đồng dung môi

(ví dụ etanol, propylen glycol), các chất tạo hỗn dịch (ví dụ sorbitol, dẫn xuất xenluloza, chất béo hydro hóa ăn được), các chất nhũ hóa (ví dụ lexithin hoặc acaxcia), các chất làm ngọt (ví dụ sucroza), các chất tạo hương vị (ví dụ chery, chanh xanh), các chất che dấu hương vị (ví dụ vani, cam quýt), các chất tạo màu (ví dụ titan oxit), các chất chống kết khối (ví dụ silic dioxit), các chất làm ẩm (ví dụ glyxerin, sorbitol), các chất chelat hóa (ví dụ muối EDTA, histidin, axit aspartic), các chất dẻo hóa (ví dụ tributyl xitrat, dietyl phthalat), các chất làm tăng độ nhớt (ví dụ metylxenluloza), các chất chống oxy hóa (ví dụ axit ascorbic, xystein), các chất bảo quản (ví dụ metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat, axit sorbic hoặc axit ascorbic), các chất làm ổn định (ví dụ polysorbat 20 và 80, poloxame 407), các chất hoạt động bề mặt (ví dụ polyetylen glycol, polysorbat 80), và các chất tạo đệm (ví dụ natri và kali phosphat, xitrat, axetat, cacbonat hoặc các chất đệm glyxin phụ thuộc vào khoảng độ pH mục tiêu). Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng một số tá dược được dụng có thể có nhiều hơn một chức năng và có thể có các chức năng khác phụ thuộc vào việc bao nhiêu tá dược có mặt trong chế phẩm và các thành phần khác nào có mặt trong chế phẩm.

Các dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật và các phương pháp mà người có hiểu biết trong lĩnh vực này đã biết. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa và khu trú, các dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dung môi vô khuẩn hệ nước hoặc không phải hệ nước, các hỗn dịch và các nhũ tương. Ví dụ về các dung môi không phải hệ nước là propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật, dầu cá, các este hữu cơ tiêm được. Các chất mang hệ nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, dung dịch nước-rượu, bao gồm nước muối và các chất dẫn y tế dùng ngoài đường tiêu hóa được tạo đệm bao gồm dung dịch natri clorua, dung dịch Ringer chứa dextroza, dung dịch natri clorua cộng dextroza, dung dịch Ringer chứa lactoza, hoặc dầu không bay hơi. Các chất dẫn dùng trong tĩnh mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất lưu và các chất bổ sung dinh dưỡng, các chất bổ sung điện giải, như các chất trên cơ sở dung dịch Ringer chứa dextroza và chất bổ sung điện giải tương tự. Các chế phẩm hệ nước theo sáng chế có thể chứa các chất tạo đệm thích hợp, như các chất đệm natri và kali phosphat, xitrat, axetat, cacbonat hoặc glyxin phụ thuộc vào khoảng độ pH mục tiêu. Việc sử dụng natri clorua làm chất điều chỉnh trương lực cũng có thể có ích. Các chế phẩm có thể bao gồm các tá dược khác, như các chất làm ổn định hoặc các chất bảo quản. Các tá dược làm ổn định có ích bao gồm các chất hoạt động

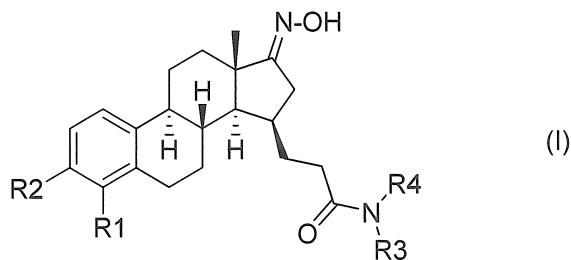
bề mặt (polysorbat 20 và 80, poloxame 407), các polyme (polyetylen glycol, povidon), các hydrat cacbon (sucroza, manitol, glucoza, lactoza), các rượu (sorbitol, glyxerol propylen glycol, etylen glycol), các protein thích hợp (albumin), các axit amin thích hợp (glyxin, axit glutamic), các axit béo (etanolamin), các chất chống oxy hóa (axit ascorbic, xystein, v.v.), các chất chelat hóa (muối EDTA, histidin, axit aspartic) hoặc các ion kim loại (Ca, Ni, Mg, Mn). Trong số các chất bảo quản có ích là rượu benzylic, clobutanol, benzalkoni clorua và có thể là các paraben. Dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng đậm đặc hoặc ở dạng bột để được hoàn nguyên theo yêu cầu. Trong các trường hợp như vậy, các chế phẩm gồm bột cho dung dịch để tiêm/truyền, các tá dược nêu trên có thể được sử dụng. Trong trường hợp làm đông khô nhanh, một số chất bảo quản đông lạnh được ưu tiên, bao gồm các polyme (povidon, polyetylen glycol, dextran), các đường (sucroza, glucoza, lactoza), axit amin (glyxin, arginin, axit glutamic) và albumin. Nếu dung dịch để hoàn nguyên được bổ sung vào bao bì, nó có thể bao gồm, ví dụ, nước tinh khiết để tiêm hoặc các dung dịch natri clorua hoặc dung dịch dextroza hoặc glucoza.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng dưới dạng các chất trung gian tổng hợp để điều chế các hợp chất khác, cụ thể là các thành phần dược tính khác, có thể thu được hợp chất có công thức (I), ví dụ bằng cách đưa vào các nhóm thế hoặc làm biến đổi các nhóm chức.

Sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, khi công nghệ tiên bộ, khái niệm sáng tạo có thể được thực hiện theo nhiều cách khác nhau. Sáng chế và các phương án của nó không bị giới hạn ở các ví dụ được mô tả ở trên mà có thể thay đổi trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

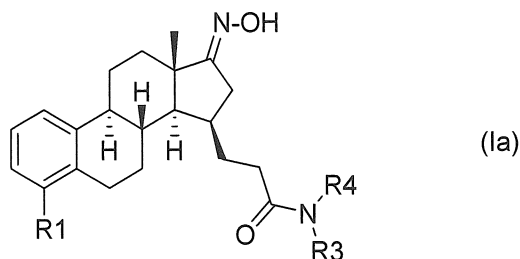


trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm gồm H và halogen;

(i) R3 được chọn từ nhóm gồm H và C1-3-alkyl; và

R4 là dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh bao gồm 1 nguyên tử nitơ và tùy ý từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề có thể tạo ra vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh; hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ia):



trong đó R1 được chọn từ nhóm gồm H và halogen;

(i) R3 được chọn từ nhóm gồm H và C1-3-alkyl; và

R4 là dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh bao gồm 1 nguyên tử nitơ và tùy ý từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-

alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề có thể tạo ra vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh; hoặc muối được dụng của nó.

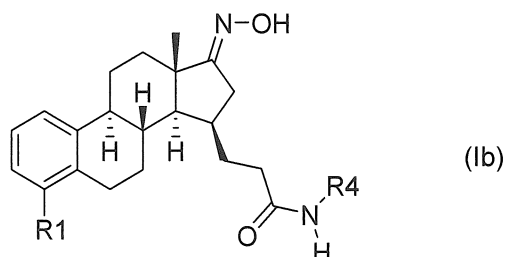
3. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó R1 được chọn từ nhóm gồm H, F và Cl, tốt hơn là F và Cl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R3 là H hoặc metyl.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 4, trong đó R3 là H.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R4 được chọn từ nhóm gồm pyridinyl, flopyridinyl, xyanopyridinyl, metylpyridinyl, dimethylpyridinyl, isopropylpyridinyl, hydroxypyridinyl, metoxypyridinyl, morpholinopyridinyl, metylpiperazinylpyridinyl, pyrazinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl; cụ thể là từ nhóm gồm flopyridinyl, metoxypyridinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ib):



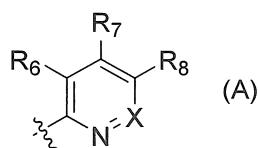
trong đó R1 được chọn từ nhóm gồm H và halogen; và

R4 là

dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh bao gồm 1 nguyên tử nitơ và tùy ý từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị

vòng no có 6 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề có thể tạo ra vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh; hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 7, trong đó R4 là dị vòng thơm có 6 cạnh có công thức (A):



trong đó

X là CR9 hoặc N;

một trong số R6, R7, R8 là H, và các nhóm còn lại độc lập được chọn từ nhóm gồm H, halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, C1-3-alkoxy, và vòng morpholin; và

R9 là H hoặc C1-3-alkyl.

9. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm gồm:

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-xyanopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-y')-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyamino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

N-(5-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-hydroxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R,E)-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R,E)-3-clo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R,E)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

hoặc muối được dụng của nó.

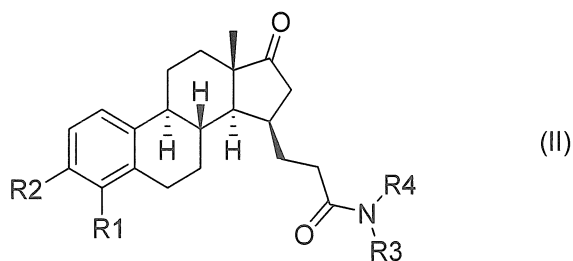
10. Hợp chất theo điểm 9 được chọn từ nhóm gồm:

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;
hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 9 được chọn từ nhóm gồm:

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-flo-17-(hydroxyimino)-13-metyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;
hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất có công thức (II):



trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm gồm H và halogen;

(i) R3 được chọn từ nhóm gồm H và C1-3-alkyl; và

R4 là dị vòng thơm hoặc không no có 6 cạnh bao gồm 1 nguyên tử nitơ và tùy ý từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại nữa độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, oxo, C1-3-alkoxy, C(O)N(C1-3-alkyl)₂, và dị vòng no có 6 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, C1-3-alkyl, C1-3-(per)haloalkyl, OH, và C1-3-alkoxy, hoặc hai nhóm thế liền kề có thể tạo ra vòng ngưng tụ no có 5 hoặc 6 cạnh.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm gồm H và halogen, tốt hơn là F và Cl.

14. Hợp chất theo điểm 12 hoặc 13, trong đó R3 là H hoặc metyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó R4 được chọn từ nhóm gồm pyridinyl, flopyridinyl, xyanopyridinyl, metylpyridinyl, dimethylpyridinyl,

isopropylpyridinyl, hydroxypyridinyl, metoxypyridinyl, morpholinopyridinyl, metylpiperazinylpyridinyl, pyrazinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl; cụ thể là từ nhóm gồm flopyridinyl, metoxypyridinyl, metylpyridazinyl, và metoxypyridazinyl.

16. Hợp chất theo điểm 12 được chọn từ nhóm gồm:

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-isopropylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(5-(4-metyl piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(pyrazin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(4-metylpyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(4-metoxypyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(pyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13*S*,15*R*)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[*a*]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(5-morpholinopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(4-flopyridin-2-yl)propanamit;

N-(4-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(3-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3-flopyridin-2-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)propanamit;

N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

N-(6-flopyridin-2-yl)-3-((13S,15R)-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(6-flopyridin-2-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit;

3-((13S,15R)-3-clo-13-metyl-17-oxo- 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8- hexahydroquinolin-3-yl)propanamit;

6-(3-((13S,15R)-4-flo-13-metyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15- yl)propanamido)-N,N-dimetylnicotinamit, và

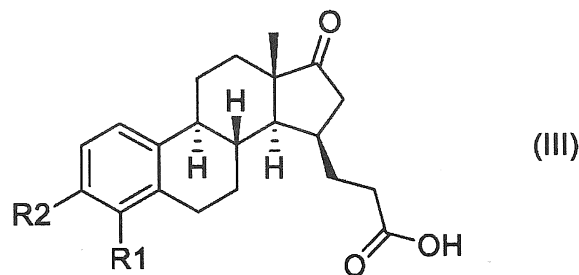
3-((13S,15R)-4-flo-13-methyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-xyclopenta[a]phenantren-15-yl)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8- hexahydroquinolin-3-yl)propanamit.

17. Dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

18. Dược phẩm theo điểm 17 bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 phối hợp với một hoặc nhiều tá thành phần hoạt tính khác.

19. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức (III):



trong đó mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halogen; phản ứng với hợp chất có công thức (IV)



trong đó R3 và R4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I),

với sự có mặt của chất phản ứng tạo liên kết amit, cụ thể là T₃P và bazơ, tốt hơn là pyridin,

để thu được hợp chất có công thức (II), và cho hợp chất thu được phản ứng với



hoặc hydro halogenua của nó,

với sự có mặt của bazơ, tốt hơn là pyridin,

để thu được hợp chất có công thức (I); và tùy ý chuyển hoá hợp chất có công thức (I) thành muối dược dụng của nó.