(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) **1-0036532**

(51)[8] **C07J 63/00**; A61K 31/575; C12N 9/50; A61P 31/18; A61K 31/56; A61K 31/58

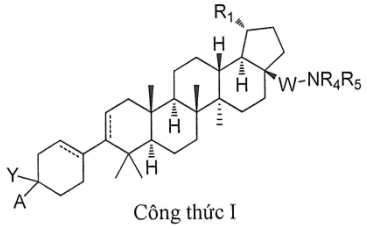
(13) **B**

(21) 1-2018-03890
(22) 02/02/2017
(86) PCT/IB2017/050568 02/02/2017
(87) WO 2017/134596 A1 10/08/2017
(30) 62/291,298 04/02/2016 US
(45) 25/08/2023 425
(43) 26/11/2018 368A

(73) VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) CHEN, Jie (CN); CHEN, Yan (US); DICKER, Ira B. (US); HARTZ, Richard A (US); MEANWELL, Nicholas A (US); NOWICKA-SANS, Beata (PL); REGUEIRO-REN, Alicia (ES); SIT, Sing-Yuen (US); SIN, Ny (US); SWIDORSKI, Jacob (US); VENABLES, Brian Lee (US).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT TRITERPENOID ĐIỀU BIẾN Ở VỊ TRÍ C-3 VÀ C-17 LÀM CHẤT ỨC CHẾ HIV-1 VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có tính chất dược phẩm và sinh học, dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dẫn xuất axit betulinic mà có hoạt tính kháng virut đặc hiệu được dùng làm chất ức chế sinh trưởng HIV, được thể hiện bởi hợp chất có công thức I:



Công thức I

Hợp chất này là hữu ích trong việc điều trị bệnh HIV và AIDS.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới hữu ích trong việc điều trị bệnh HIV và, cụ thể là, đề cập đến hợp chất có nguồn gốc từ axit betulinic và hợp chất khác mà hữu ích làm chất ức chế sinh trưởng HIV và dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh truyền nhiễm HIV-1 (virut gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người -1) vẫn là vấn đề y tế lớn với ước tính 45 đến 50 triệu người mắc phải trên toàn thế giới tính đến cuối năm 2010. Số lượng ca mắc HIV và AIDS (hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải) tăng lên nhanh chóng. Trong năm 2005, xấp xỉ 5,0 triệu ca lây nhiễm mới theo báo cáo, và 3,1 triệu người chết vì AIDS. Thuốc có sẵn hiện nay để điều trị bệnh HIV bao gồm thuốc ức chế phiên mã ngược nucleosit (RT) hoặc viên phối hợp duy nhất đã được cấp phép: zidovudin (hoặc AZT hoặc RETROVIR®), didanosin (hoặc VIDEX®), stavudin (hoặc ZERIT®), lamivudin (hoặc 3TC hoặc EPIVIR®), zalxitabin (hoặc DDC hoặc HIVID®), abacavir sucxinat (hoặc ZIAGEN®), muối tenofovir disoproxil fumarat (hoặc VIREAD®), emtrixitabin (hoặc FTC- EMTRIVA®), COMBIVIR® (chứa -3TC plus AZT), TRIZIVIR® (chứa abacavir, lamivudin, và zidovudin), EPZICOM® (chứa abacavir và lamivudin), TRUVADA® (chứa VIREAD® và EMTRIVA®); thuốc ức chế phiên mã ngược non-nucleosit: nevirapin (hoặc VIRAMUNE®), delavirdin (hoặc RESCRIPTOR®) và efavirenz (hoặc SUSTIVA®), ATRIPLA® (TRUVADA® + SUSTIVA®), và etravirin, và thuốc ức chế peptidomimetic proteaza hoặc chế phẩm đã được cấp phép: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA®(lopinavir và Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) và tipranavir (APTIVUS®) và cobicistat, và thuốc ức chế integraza như raltegravir (ISENTRESS®), và thuốc ức chế thâm nhập như enfuvirtit (T-20) (FUZEON®) và maraviroc (SELZENTRY®).

Mỗi trong số các thuốc này có thể chỉ hạn chế tạm thời sự nhân lên của virut nếu sử dụng riêng. Tuy nhiên, khi được sử dụng kết hợp, các thuốc này có tác động

đáng kể đến sự tiến triển bệnh và virut huyết. Thực tế, việc giảm đáng kể tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc AIDS đã được ghi nhận gần đây như là kết quả của việc ứng dụng rộng rãi liệu pháp kết hợp. Tuy nhiên, cho dù có các kết quả ấn tượng này, 30 đến 50% bệnh nhân cuối cùng có thể thất bại với các liệu pháp dùng thuốc kết hợp. Tác dụng thuốc không đủ, không tương thích, hạn chế xâm nhập mô và hạn chế thuốc đặc hiệu với loại tế bào nhất định (ví dụ hầu hết các chất tương tự nucleosit không thể được phosphoryl hóa trong tế bào nghỉ) có thể là nguyên nhân cho việc ngăn chặn không triệt để virut nhạy cảm. Hơn nữa, tỷ lệ nhân lên cao và tái nhiễm nhanh của HIV-1 kết hợp với việc kết hợp thường xuyên của sự đột biến, dẫn đến việc xuất hiện của biến thể kháng thuốc và sự thất bại trong việc điều trị khi có mặt nồng độ thuốc không tối ưu. Do đó, tác nhân chống HIV mới tạo ra mẫu kháng thuốc riêng biệt, và dược động học phù hợp cũng như phác đồ mang tính an toàn là cần thiết để cung cấp nhiều lựa chọn điều trị hơn. Chất ức chế tổng hợp HIV được cải thiện và chất đối kháng thụ thể xâm nhập HIV là hai ví dụ của tác nhân kháng HIV mới còn đang được nghiên cứu bởi một số nhà nghiên cứu.

Chất ức chế gắn kết HIV là phân lớp khác của hợp chất kháng virut liên kết với glycoprotein bề mặt HIV gp120, và can thiệp vào sự tương tác giữa protein bề mặt gp120 và thụ thể tế bào chủ CD4. Do đó, chúng ngăn HIV gắn kết với tế bào T CD4 người, và phong bế sự nhân lên của HIV trong thời kỳ đầu của vòng đời HIV. Đặc tính của chất ức chế gắn kết HIV được cải thiện với nỗ lực để thu được hợp chất với tính hữu dụng tối đa và hiệu quả làm tác nhân kháng virut. Cụ thể là, Patent Mỹ số US 7,354,924 và US 7,745,625 mô tả chất ức chế gắn kết HIV.

Một loại hợp chất mới nổi khác dùng cho việc điều trị HIV được gọi là chất ức chế sinh trưởng HIV. Sự sinh trưởng là bước cuối cùng của 10 hoặc nhiều hơn các bước nhân bản HIV hoặc vòng đời HIV, trong đó HIV trở nên lây nhiễm như một hệ quả của một số sự kiện phân tách proteaza có trung gian HIV trong protein gag mà dẫn đến sự giải phóng protein capsid (CA). Chất ức chế sinh trưởng ngăn ngừa HIV capsid tập hợp và phát triển đúng cách, ngăn ngừa việc tạo ra lớp bảo vệ bên ngoài, hoặc ngăn ngừa việc xuất hiện từ tế bào ở người. Thay vào đó, virut không lây nhiễm được tạo ra, ngăn ngừa sự nhiễm HIV tiếp theo.

Dẫn xuất của axit betulinic cụ thể hiện được chứng minh là có tác dụng kháng HIV mạnh như chất ức chế sinh trưởng HIV. Ví dụ, đơn US 7,365,221 bộc lộ dẫn xuất

monoaxylat betulin và dihydrobetulin, và sử dụng chúng làm tác nhân kháng HIV. Như được đề cập đến trong tham chiếu '221, este hóa của axit betulinic (1) với nhóm axyl được thế, như nhóm 3',3'-dimetylglutaryl và 3',3'-dimetylsucxinyl tạo ra dẫn xuất có hoạt tính được tăng cường (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Dẫn xuất axit betulinic và axit dihydrobetulinic được axyl hóa mà là tác nhân kháng HIV mạnh cũng được mô tả trong Patent US No. 5,679,828. Sự este hóa của hydroxyl trong 3 cacbon của betulin với axit sucxinic cũng tạo ra hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính HIV-1 (Pokrovskii, A. G., et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491 (2001) (Bản tóm tắt tiếng Anh).

Tài liệu tham khảo khác về việc sử dụng hợp chất có nguồn gốc từ axit betulinic để điều trị nhiễm HIV bao gồm US 2005/0239748 và US 2008/0207573, và WO2006/053255, WO2009/100532 và WO2011/007230.

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

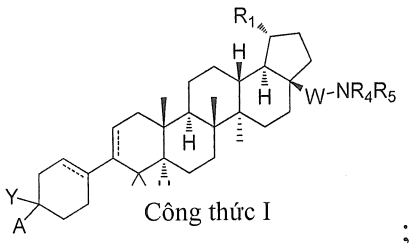
Bản mô tả này cũng tham khảo các đơn của Bristol-Myers Squibb với tên sáng chế "Dẫn xuất axit betulinic được điều biến ở vị trí C-3 làm chất ức chế sinh trưởng HIV" USSN 13/151,706 nộp ngày 2 tháng 6 năm 2011 (hiện là Patent Mỹ 8,754,068) và "Amit C-28 của dẫn xuất axit betulinic điều biến ở vị trí c-3 làm chất ức chế sinh trưởng HIV" USSN 13/151,722, nộp ngày 2 tháng 6 năm 2011 (hiện là Patent US 8,802,661). Bản mô tả này cũng tham khảo đơn với tên sáng chế "Amin C-28 của dẫn xuất axit betulinic được điều biến ở vị trí c-3 làm chất ức chế sinh trưởng HIV" USSN 13/359,680, nộp ngày 27 tháng 1 năm 2012 (hiện là Patent US 8,748,415). Ngoài ra, bản mô tả này cũng tham khảo đơn tên sáng chế "Triterpenoit được điều biến ở vị trí C-17 và C-3 làm hoạt tính ức chế sinh trưởng HIV" USSN 13/359,727 nộp ngày 27 tháng 1 năm 2012 (hiện là bằng Mỹ 8,846,647). Ngoài ra, bản mô tả này cũng tham khảo đơn với tên sáng chế "Triterpenoit xycloalkenyl C-3 có hoạt tính ức chế sinh trưởng HIV" nộp USSN 13/760,726 ngày 6 tháng 2 năm 2013 (hiện là Patent Mỹ U.S. 8,906,889), cũng như đơn với tên sáng chế "Triterpenoit có hoạt tính ức chế sinh trưởng HIV" USSN 14/682,179 nộp ngày 9 tháng 4 năm 2015.

Nhu cầu hiện nay trong lĩnh vực này là hợp chất mới mà hữu ích làm chất ức chế sinh trưởng HIV, cũng như dược phẩm mới chứa hợp chất này. Cụ thể là, hợp chất mới mà có hiệu quả trong việc chống lại các đột biến HIV kiểu gen mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất có công thức I dưới đây, kể cả muối dược dụng của nó, dược phẩm chứa nó, và sử dụng hợp chất này ở bệnh nhân mắc phải hoặc bị tổn thương do virut như HIV. Hợp chất có công thức I là chất chống virut hiệu quả, cụ thể làm chất ức chế HIV. Chúng hữu ích trong việc điều trị bệnh HIV và AIDS.

Cụ thể là, một phương án theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, bao gồm muối dược dụng của nó:



Công thức I ;

trong đó R_1 là isopropenyl hoặc isopropyl;

A là -C_{1-6} alkyl-OR_0;

trong đó R_0 là heteroaryl-Q_0;

Q_0 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -CN, -C_{1-6} alkyl, -COOH, -Ph, -OC_{1-6} alkyl, -halo, -CF_3,

Y được chọn từ nhóm bao gồm:

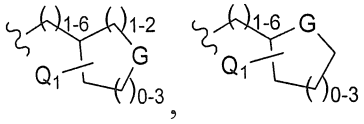
-$COOR_2$, -$C(O)NR_2SO_2R_3$, -$C(O)NHSO_2NR_2R_2$, -$SO_2NR_2C(O)R_2$, .tetrazol, và -CONHOH;

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

W là không có mặt, hoặc là -CH_2- hoặc -CO-;

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

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



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

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

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

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

với điều kiện nữa là chỉ một trong số R_4 hoặc R_5 được chọn từ nhóm bao gồm -COR_6, -$COCOR_6$,-SO_2R_7 và -$SO_2NR_2R_2$;

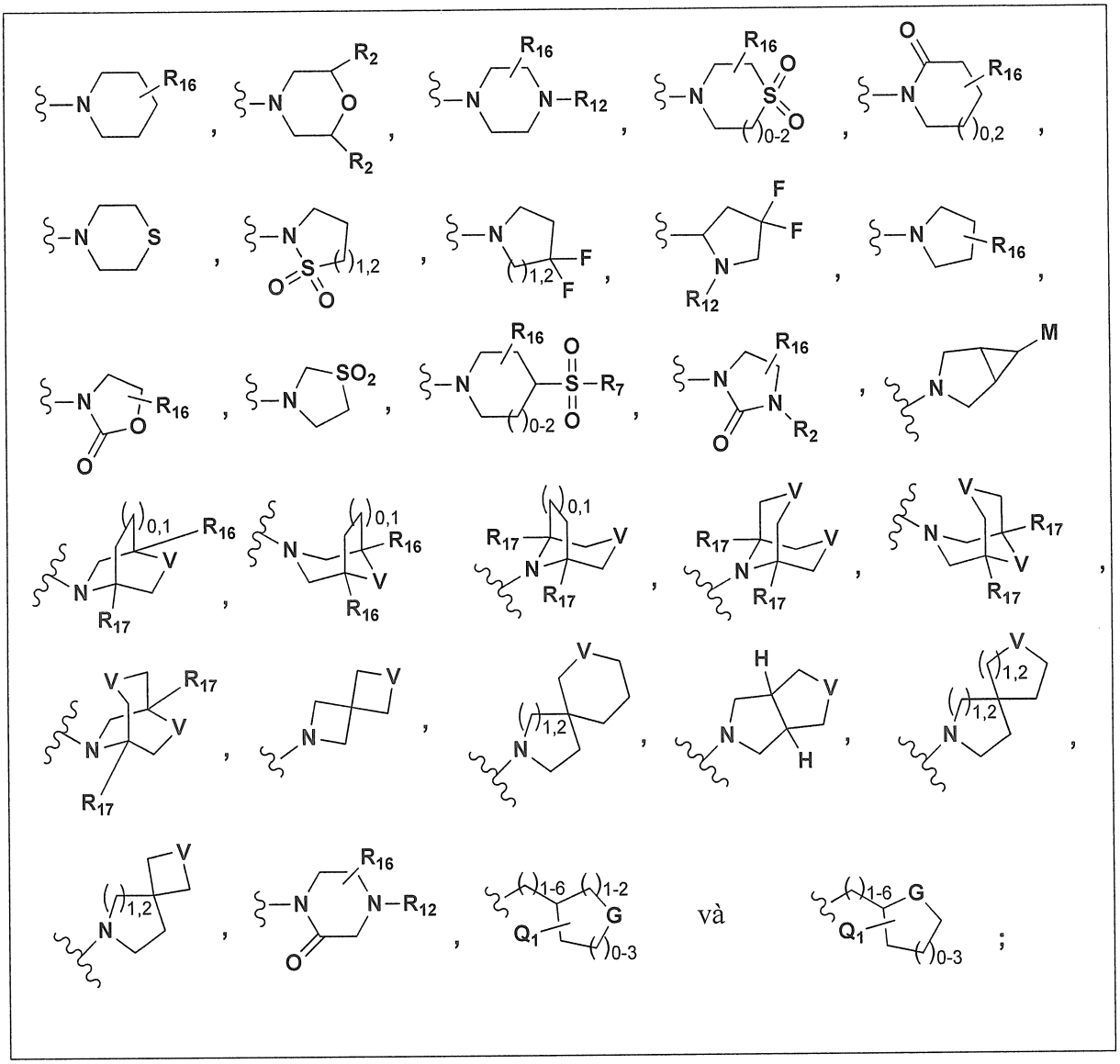
R_6 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C_{1-6} alkyl, alkyl được thế bởi -C_{1-6} alkyl, -C_{3-6} xycloalkyl, xycloalkyl-Q_2 được thế bởi -C_{3-6}, -C_{1-6} alkyl-Q_2, alkyl-Q_2 được thế bởi -C_{1-6} alkyl,-C_{3-6} xycloalkyl-Q_2, aryl-Q_2, -$NR_{13}R_{14}$, và -OR_{15};

trong đó Q_2 được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroaryl được thế, -OR_2, -$COOR_2$, -NR_8R_9, SO_2R_7, -$CONHSO_2R_3$, và -$CONHSO_2NR_2R_2$;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm –H, -C_{1-6} alkyl, alkyl được thế bởi -C_{1-6}, -C_{3-6} xycloalkyl, -CF_3, aryl, và heteroaryl;

R_8 và R_9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C_{1-6} alkyl, alkyl được thế bởi -C_{1-6}, aryl, heteroaryl, aryl được thế, heteroaryl được thế, -C_{1-6} alkyl-Q_2, và -$COOR_3$,

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

với điều kiện là khi V là $-NR_{12}-$; R_{16} không phải là $-NR_2R_2$; và

R_{17} được chọn từ nhóm bao gồm -H, $-C_{1-6}$ alkyl, $-COOR_3$, và aryl.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị lây nhiễm virut ở động vật có vú, đặc biệt là trong đó virut này là HIV, bao gồm cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu chống virut chứa hợp chất mà được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức I, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng. Tùy ý, hợp chất có công thức I có thể được sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu chống virut chứa chất điều trị AIDS khác được chọn từ nhóm bao gồm: (a) chất chống virut AIDS; (b) chất chống lây nhiễm; (c) chất điều biến miễn dịch; và (d) chất ức chế virut HIV xâm nhập khác.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I, và một hoặc nhiều chất mang, tá dược, và/hoặc chất pha loãng dược dụng; và tùy ý kết hợp với chất điều trị AIDS khác được chọn từ nhóm bao gồm: (a) chất chống virut AIDS; (b) chất chống lây nhiễm; (c) chất điều biến miễn dịch; và (d) chất ức chế virut HIV xâm nhập khác.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập một hoặc nhiều phương pháp điều chế hợp chất có công thức I được mô tả ở đây.

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

Sau đây, sáng chế mô tả các phương án này, cũng như các mục đích quan trọng khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng danh từ số ít bao gồm cả số nhiều, trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ cụ thể theo cách khác.

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

Định nghĩa

Trừ khi có quy định cụ thể khác, một hoặc nhiều thuật ngữ dưới đây có thể được sử dụng trong bản mô tả này, và có ý nghĩa như sau:

"H" dùng để chỉ hydro, bao gồm chất đồng vị của nó, như đơteri.

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

"C_1 –C_4 floalkyl" dùng để chỉ C_1 –C_4 alkyl được thế bởi F trong đó ít nhất một nguyên tử H được thế bởi nguyên tử F, và mỗi nguyên tử H có thể độc lập được thế bởi nguyên tử F;

"Halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ clo, brom, iot hoặc flo.

Nhóm "aryl" hoặc "Ar" dùng để chỉ tất cả các nhóm đa vòng (nghĩa là, vòng mà cùng chung cặp nguyên tử cacbon liền kề) vòng ngưng tụ hoặc vòng đơn cacbon có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Ví dụ về nhóm aryl, mà không nhằm giới hạn, là phenyl, naphtalenyl và antraxenyl. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) nhóm được thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thiohydroxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halogen, nitro, cacbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometyl, ureido, amino và -NR^xR^y, trong đó R^x và R^y là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl, cacbonyl, C-cacboxy, sulfonyl, trihalometyl, và, được kết hợp, vòng heteroalixyclic có 5 hoặc 6 cạnh.

Nhóm "heteroaryl" dùng để chỉ nhóm vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ (nghĩa là, vòng mà cùng chung cặp nguyên tử liền kề) có trong (các) vòng một hoặc nhiều nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, ôxy và lưu huỳnh và, ngoài ra, có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Trừ khi có quy định khác, nhóm heteroaryl có thể gắn với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong nhóm heteroaryl. Cần lưu ý rằng thuật ngữ heteroaryl nhằm mục đích bao gồm N-oxit của heteroaryl gốc nếu N-oxit này là linh động về mặt hóa học như đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ về nhóm heteroaryl, mà không nhằm giới hạn, là furyl, thienyl, benzothienyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrolyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, purinyl, carbazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl. diazinyl, pyrazin, triazinyl, tetrazinyl, và tetrazolyl. Khi được thế, (các) nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thioalkoxy, thiohydroxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halogen, nitro, cacbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometyl, ureido, amino, và $-NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y là như định nghĩa ở trên.

Nhóm "heteroalixyclic" dùng để chỉ nhóm vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ có trong (các) vòng một hoặc nhiều nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, ôxy và lưu huỳnh. Vòng là được chọn từ vòng mà có sự sắp xếp liên kết ổn định và không nhằm mục đích bao gồm hệ thống mà không tồn tại. Vòng này cũng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi. Tuy nhiên, vòng này không có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Ví dụ về nhóm heteroalixyclic, mà không nhằm giới hạn, là azetidinyl, piperidyl, piperazinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, 3-pyrolidin-1-yl, morpholinyl, thiomorpholinyl và S oxit và tetrahydropyranyl của nó. Khi được thế (các)nhóm được thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halogen, nitro, cacbonyl, thiocacbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonyl, silyl, guanyl,

guanidino, ureido, phosphonyl, amino và -NR^xR^y, trong đó R^x và R^y là như định nghĩa ở trên.

Nhóm "alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon béo bão hòa bao gồm nhóm mạch thẳng và mạch nhánh. Tốt hơn là, nhóm alkyl có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (khi dãy số; ví dụ, "1-20", được thể hiện ở đây, nó có nghĩa là nhóm, trong trường hợp này là nhóm alkyl có thể bao gồm 1 nguyên tử, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v và bao gồm 20 nguyên tử cacbon). Tốt hơn nữa là, alkyl kích thước trung bình có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Tốt nhất là, alkyl thấp có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm riêng rẽ được chọn từ trihaloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halo, nitro, cacbonyl, thiocacbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonyl, và được kết hợp, vòng heteroalixyclic có 5 hoặc 6 cạnh.

Nhóm "xycloalkyl" dùng để chỉ tất cả nhóm vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ (nghĩa là, vòng mà có cặp nguyên tử cacbon chung và liền kề) trong đó một hoặc nhiều vòng không có hệ thống điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Ví dụ về nhóm xycloalkyl, mà không nhằm giới hạn, là xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexen, xycloheptan, xyclohepten và adamantan. Nhóm xycloalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm riêng được chọn từ alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalixycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalixycloxy, xyano, halo, nitro, cacbonyl, thiocacbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalo-metanesulfonamido, trihalometansulfonyl, silyl, amidino, guanidino, ureido, phosphonyl, amino và -NR^xR^y với R^x và R^y là như định nghĩa ở trên.

Nhóm "alkenyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, là như được định nghĩa trong bản mô tả này, có ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon.

Nhóm "alkynyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, là như được định nghĩa trong bản mô tả này, có ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Nhóm "hydroxy" dùng để chỉ nhóm –OH.

Nhóm "alkoxy" dùng để chỉ cả nhóm –O-alkyl và–O-xycloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "aryloxy" dùng để chỉ cả nhóm –O-aryl và –O-heteroaryl, là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "heteroaryloxy" dùng để chỉ nhóm heteroaryl-O- với heteroaryl là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "heteroalixycloxy" dùng để chỉ nhóm heteroalixyclic-O- với heteroalixyclic là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "thiohydroxy" dùng để chỉ nhóm –SH.

Nhóm "thioalkoxy" dùng để chỉ cả nhóm S-alkyl và –S-xycloalkyl, là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "thioaryloxy" dùng để chỉ cả nhóm –S-aryl và –S-heteroaryl, là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "thioheteroaryloxy" dùng để chỉ nhóm heteroaryl-S- với heteroaryl là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "thioheteroalixycloxy" dùng để chỉ nhóm heteroalixyclic-S- với heteroalixyclic là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "cacbonyl" dùng để chỉ nhóm –C(=O)-R", trong đó R" là được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl (được liên kết bằng cacbon vòng) và heteroalixyclic (được liên kết bằng cacbon vòng), mỗi nhóm là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "aldehyt" dùng để chỉ nhóm cacbonyl trong đó R" là hydro.

Nhóm "thiocacbonyl" dùng để chỉ nhóm –C(=S)-R", với R" là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "keto" dùng để chỉ nhóm –CC(=O)C- trong đó cacbon trên một hoặc cả hai bên của C=O có thể là alkyl, xycloalkyl, aryl hoặc cacbon của nhóm heteroaryl hoặc heteroalixyclic.

Nhóm "trihalometancacbonyl" dùng để chỉ nhóm $Z_3CC(=O)$- với Z là halogen.

Nhóm "C-cacboxy" dùng để chỉ nhóm –C(=O)O-R", với R" là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "O-cacboxy" dùng để chỉ nhóm R"C(-O)O-, với R" là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "axit cacboxylic" dùng để chỉ nhóm C-cacboxy trong đó R" là hydro.

Nhóm "trihalometyl" dùng để chỉ nhóm $–CZ_3$, trong đó Z là nhóm halogen như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm "trihalometansulfonyl" dùng để chỉ nhóm $Z_3CS(=O)_2$- với Z là như định nghĩa ở trên.

Nhóm "trihalometansulfonamido" dùng để chỉ nhóm $Z_3CS(=O)_2NR^x$- với Z là như định nghĩa ở trên và R^x là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "sulfinyl" dùng để chỉ nhóm –S(=O)-R", với R" là (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "sulfonyl" dùng để chỉ nhóm $–S(=O)_2R$" với R" là (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "S-sulfonamido" dùng để chỉ $–S(=O)_2NR^XR^Y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "N-sulfonamido" dùng để chỉ nhóm $R"S(=O)_2NR_X$-, với R_x là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "O-carbamyl" dùng để chỉ nhóm $–OC(=O)NR^xR^y$, với R^X và R^Y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "N-carbamyl" dùng để chỉ nhóm $R^xOC(=O)NR^y$, với R^x và R^y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "O-thiocarbamyl" dùng để chỉ nhóm $–OC(=S)NR^xR^y$, với R^x và R^y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "N-thiocarbamyl" dùng để chỉ nhóm $R^xOC(=S)NR^y$-, với R^x và R^y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "amino" dùng để chỉ nhóm $-NH_2$,

Nhóm "C-amido" dùng để chỉ nhóm $-C(=O)NR^xR^y$, với R^x và R^y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "C-thioamido" dùng để chỉ nhóm $-C(=S)NR^xR^y$, với R^x và R^y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "N-amido" dùng để chỉ nhóm $R^xC(=O)NR^y$-, với R^x và R^y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "ureido" dùng để chỉ nhóm $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$, với R^x, R^y, và R^{y2} độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "guanidino" dùng để chỉ nhóm $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$, với R^x, R^y, vaf R^{y2} độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

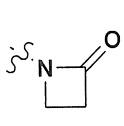
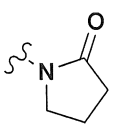
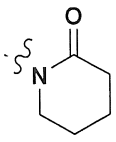
Nhóm "amidino" dùng để chỉ nhóm $R^xR^yNC(=N)$-, với R^x và R^y độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "xyano" dùng để chỉ nhóm –CN.

Nhóm "silyl" dùng để chỉ $-Si(R")_3$, với R" là (C_{1-6})alkyl hoặc phenyl.

Nhóm "phosphonyl" dùng để chỉ $P(=O)(OR^x)_2$ với R^x là (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "hydrazino" dùng để chỉ nhóm $-NR^xNR^yR^{y2}$, với R^x, R^y, và R^{y2} độc lập là H hoặc (C_{1-6})alkyl.

Nhóm "N-lactam vòng có vòng 4, 5, hoặc 6 cạnh" dùng để chỉ  ,  hoặc  .

Nhóm "spiro" là nhóm hữu cơ hai vòng có các vòng được nối chỉ bằng một nguyên tử. Các vòng này có thể khác nhau hoặc giống nhau về bản chất. Nguyên tử nối cũng được gọi là nguyên tử xoắn, thông thường nhất là cacbon bậc bốn ("spiro cacbon").

Nhóm "oxospiro" và "oxaspiro" là nhóm spiro có nguyên tử ôxy bao gồm trong cấu trúc vòng hai vòng. Nhóm "dioxospiro" hoặc "dioxaspiro" có hai nguyên tử ôxy trong cấu trúc vòng hai vòng.

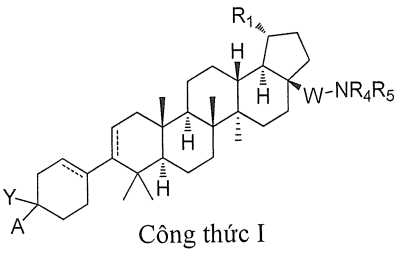
Hai nhóm R liền kề bất kỳ có thể kết hợp để tạo thành vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroxyclic bổ sung được hợp chất với vòng ban đầu tạo ra các nhóm R đó.

Đã biết trong lĩnh vực này là nguyên tử nitơ trong hệ thống heteroaryl có thể "tham gia vào liên kết đôi vòng heteroaryl", và điều này dùng để chỉ sự tạo thành của liên kết đôi trong hai cấu trúc hỗn biến mà chứa nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh. Điều này thể hiện cho dù nguyên tử nitơ có thể được thay thế cũng như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Sáng chế và yêu cầu bảo hộ của đơn này là dựa trên các nguyên lý chung đã biết về liên kết hóa học. Cần phải hiểu rằng bộ yêu cầu bảo hộ không bao gồm cấu trúc đã biết là không ổn định hoặc không thể tồn tại dựa trên các tài liệu chuyên ngành.

Muối dược dụng và tiền dược chất của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "muối dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong bộ yêu cầu bảo hộ nhằm bao hàm muối cộng bazơ không độc. Muối thích hợp bao gồm muối có nguồn gốc từ axit vô cơ và hữu cơ như, mà không nhằm giới hạn, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit axetic, axit tartaric, axit lactic, axit sulfinic, axit xitric, axit maleic, axit fumaric, axit sorbic, axit aconitic, axit salicylic, axit phtalic, và tương tự. Thuật ngữ "muối dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này cũng nhằm bao hàm muối của nhóm axitic, như cacboxylat, với ion đối như amoni, muối kim loại kiềm, cụ thể là natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, cụ thể là canxi hoặc magie, và muối với gốc hữu cơ thích hợp như alkylamin bậc thấp (metylamin, etylamin, xyclohexylamin, và tương tự) hoặc với alkylamin bậc thấp được thế (ví dụ, alkylamin được thế bởi hydroxyl như dietanolamin, trietanolamin hoặc tris(hydroxymetyl)-aminometan), hoặc với gốc như piperidin hoặc morpholin.

Là như định nghĩa ở trên, hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm "tiền dược chất". Thuật ngữ "tiền dược chất" trong bản mô tả này bao hàm cả thuật ngữ "este tiền dược chất" và thuật ngữ "ête tiền dược chất".

Như thể hiện ở trên, sáng chế đề cập đến hợp chất, bao gồm muối dược dụng của nó, mà được chọn từ hợp chất có công thức I:



Công thức I ;

trong đó R_1 là isopropenyl hoặc isopropyl;

A là -C_{1-6} alkyl-OR_0;

trong đó R_0 là heteroaryl-Q_0;

Q_0 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -CN, -C_{1-6} alkyl, -COOH, -Ph, -OC_{1-6} alkyl, -halo, -CF_3,

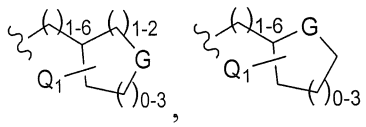
Y được chọn từ nhóm bao gồm -$COOR_2$, -$C(O)NR_2SO_2R_3$, -$C(O)NHSO_2NR_2R_2$, -$SO_2NR_2C(O)R_2$, .tetrazol, và -CONHOH;

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

W không có mặt, hoặc là -CH_2- hoặc -CO-;

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

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



,

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

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

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

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

với điều kiện nữa là chỉ một trong số R_4 hoặc R_5 được chọn từ nhóm bao gồm -COR_6, -$COCOR_6$,-SO_2R_7 và -$SO_2NR_2R_2$;

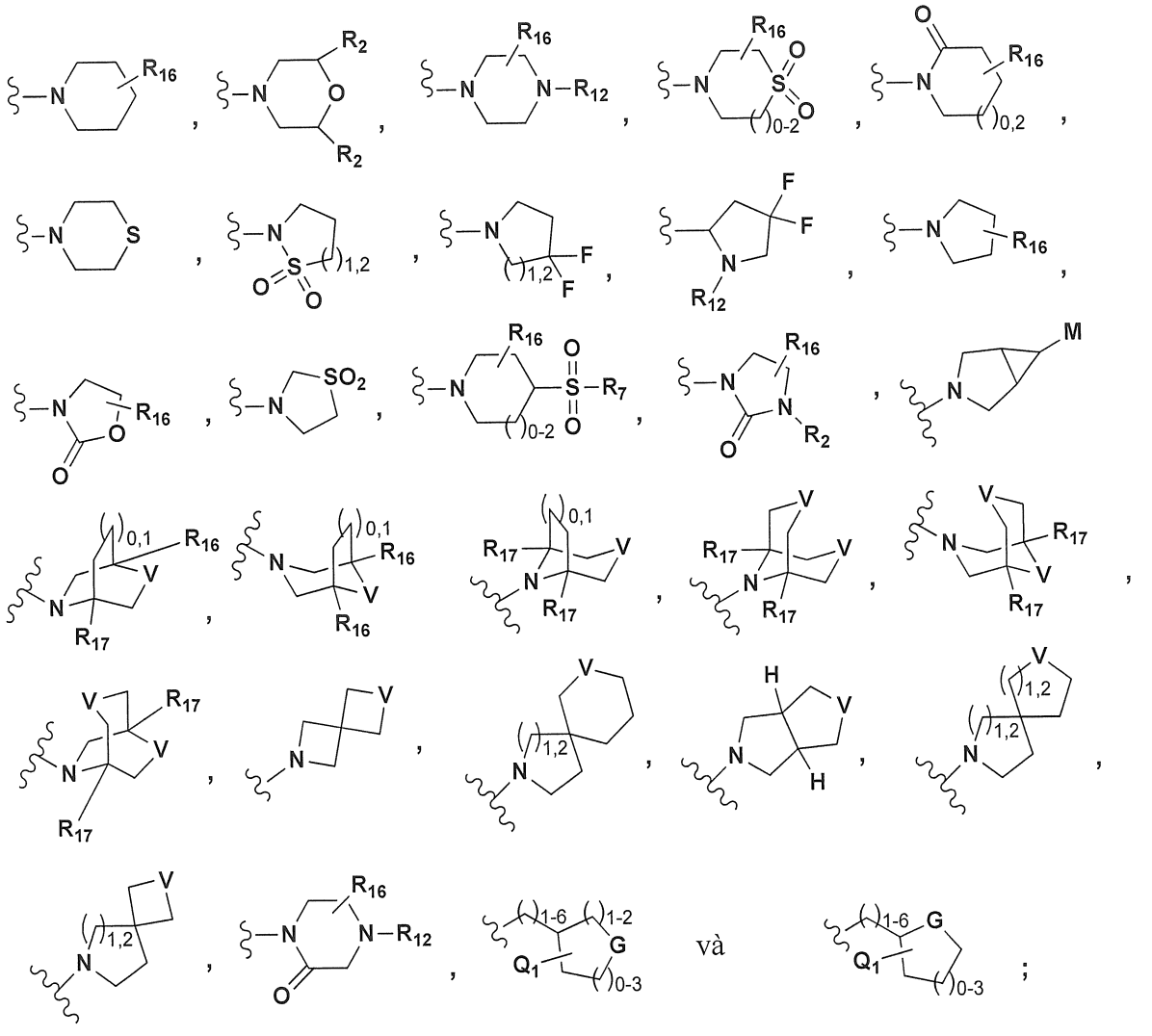
R_6 được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C_{1-6} alkyl, alkyl được thế bởi -C_{1-6} alkyl, -C_{3-6} xycloalkyl, xycloalkyl-Q_2 được thế bởi -C_{3-6}, -C_{1-6} alkyl-Q_2, alkyl-Q_2 được thế bởi -C_{1-6} alkyl,-C_{3-6} xycloalkyl-Q_2, aryl-Q_2, -$NR_{13}R_{14}$, và -OR_{15};

trong đó Q_2 được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroaryl được thế, -OR_2, -$COOR_2$, -NR_8R_9, SO_2R_7, -$CONHSO_2R_3$, và -$CONHSO_2NR_2R_2$;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm –H, -C_{1-6} alkyl, alkyl được thế bởi -C_{1-6}, -C_{3-6} xycloalkyl, -CF_3, aryl, và heteroaryl;

R_8 và R_9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -H, -C_{1-6} alkyl, alkyl được thế bởi -C_{1-6}, aryl, heteroaryl, aryl được thế, heteroaryl được thế, -C_{1-6} alkyl-Q_2, và -$COOR_3$,

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

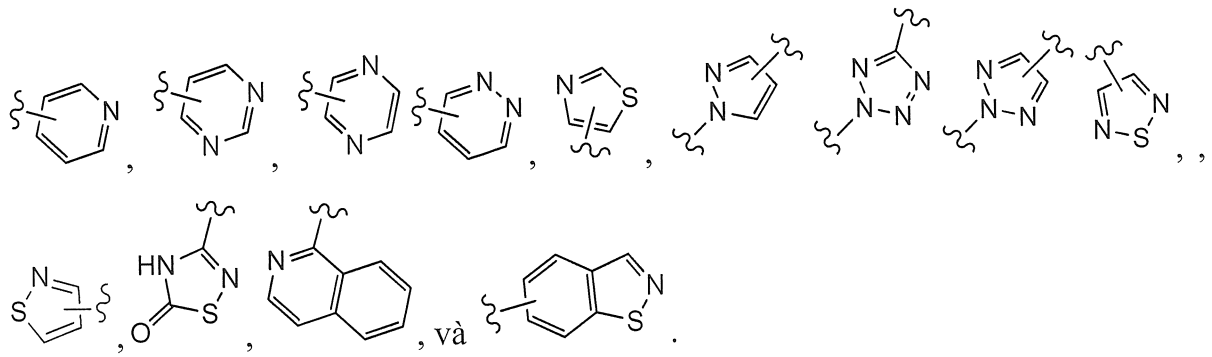
với điều kiện là khi V là $-NR_{12}$-; R_{16} không phải là $-NR_2R_2$; và

R_{17} được chọn từ nhóm bao gồm -H, $-C_{1-6}$ alkyl, $-COOR_3$, và aryl.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, R_1 là isopropenyl.

Ưu tiên hơn là Y là $-COOR_2$, Tốt hơn nữa là, R_2 theo phương án này là –H.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, trong nhóm R_0 gốc "heteroaryl" tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm:

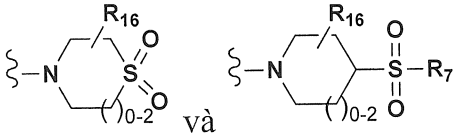


Cũng được ưu tiên là không có nhóm alkyl xen kẽ hoặc nhóm phần tử thế nào khác giữa gốc –O và nhóm R_0 trong phần tử thế A.

Ưu tiên hơn nữa là R_4 là $–C_{1-6}$ alkyl-Q_1,

Cũng được ưu tiên là phương án trong đó Q_1 là $–NR_8R_9$,

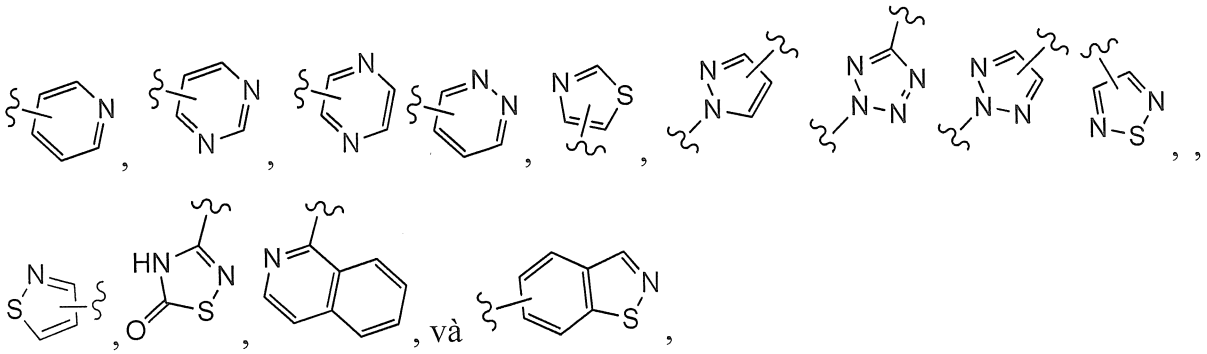
Ngoài ra, khi R_8 và R_9 được liên kết cùng với -N liền kề để tạo thành vòng, vòng được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm:


và

.

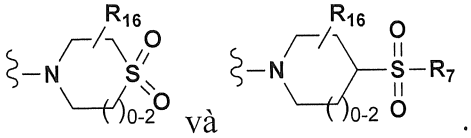
Theo một phương án, cũng được ưu tiên là Q_0 là –CN.

Theo một phương án ưu tiên khác, R_1 là isopropenyl, trong nhóm R_0 gốc "heteroaryl" được chọn từ nhóm bao gồm:


, và

,

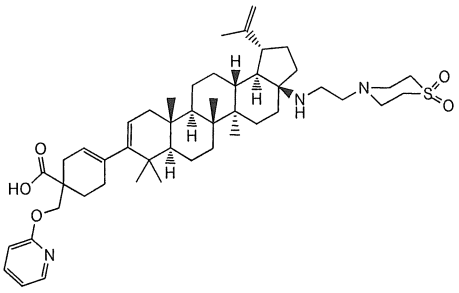
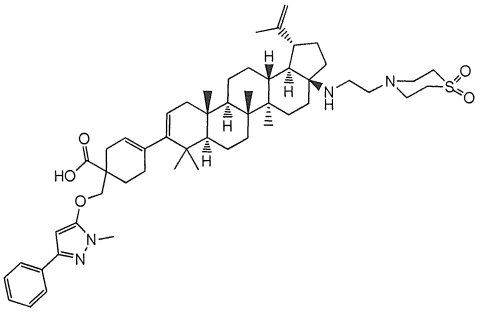
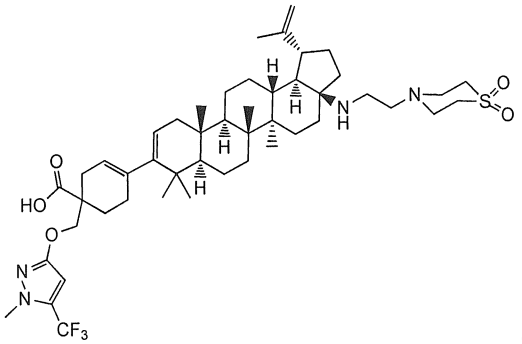
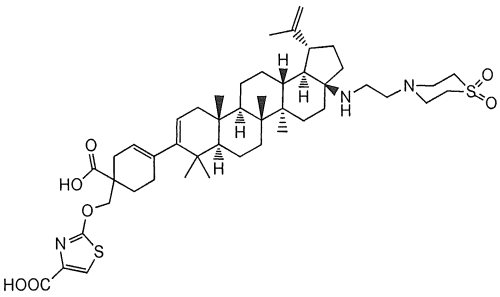
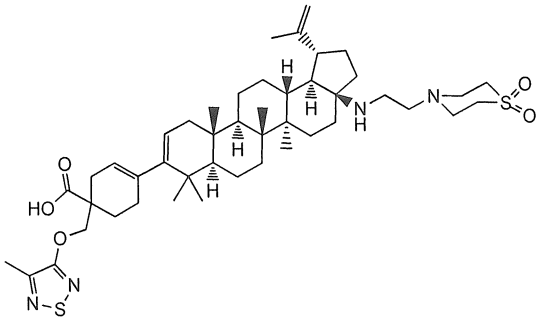
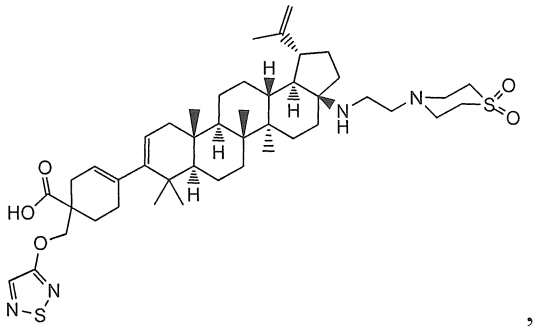
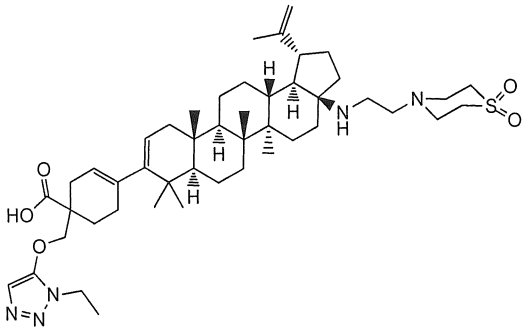
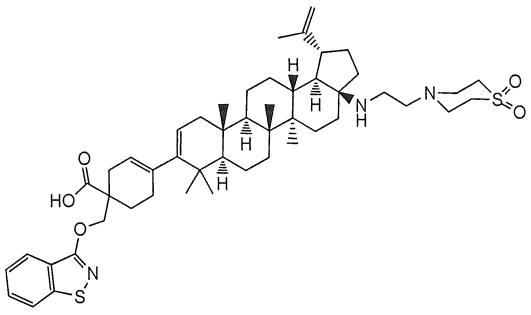
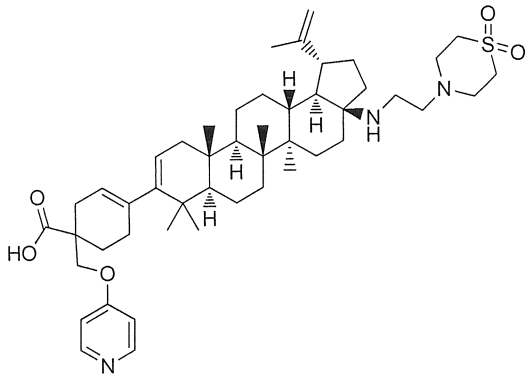
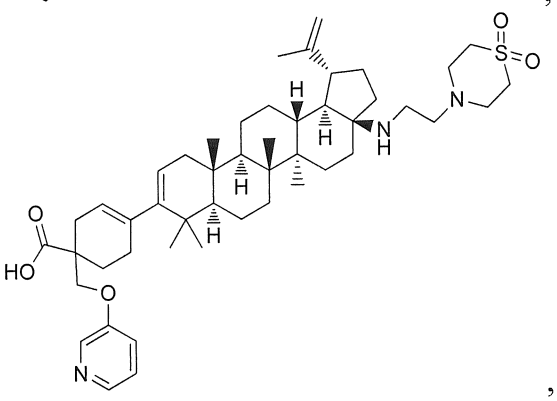
Y là –COOH, R_4 là $–C_{1-6}$ alkyl-Q_1, Q_1 là $–NR_8R_9$, và R_8 và R_9 được liên kết cùng với -N liền kề để tạo thành vòng mà được chọn từ nhóm bao gồm:

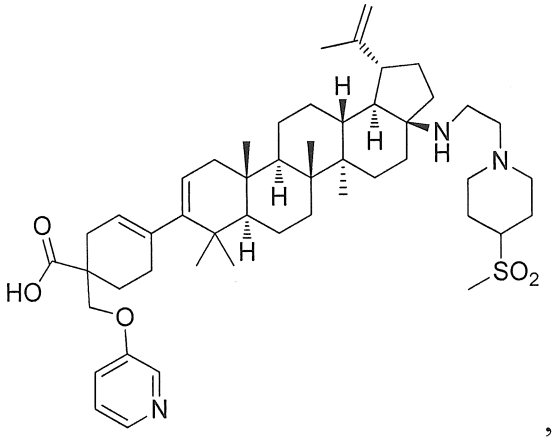

và

.

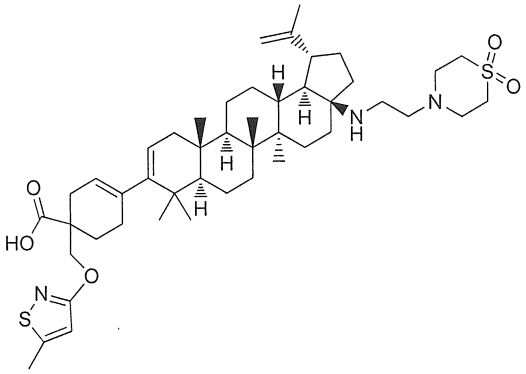
Theo phương án này, cũng ưu tiên là mỗi R_7 và R_{16} là –H hoặc $–C_{1-6}$ alkyl.

Hợp chất được ưu tiên, bao gồm muối dược dụng của nó, là một phần của sáng chế bao gồm hợp chất dưới đây:

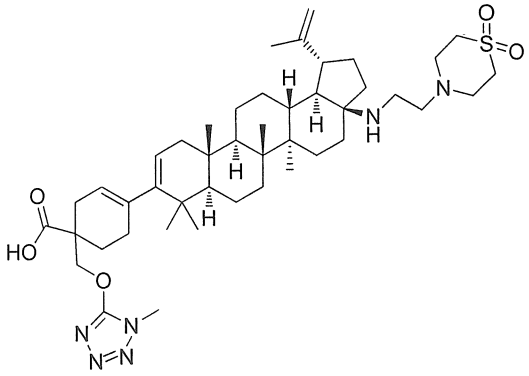

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



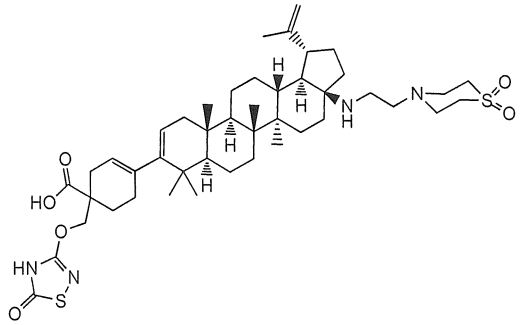
,



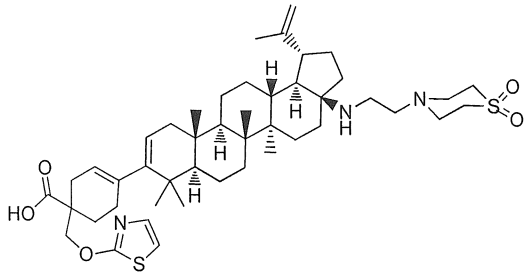
,



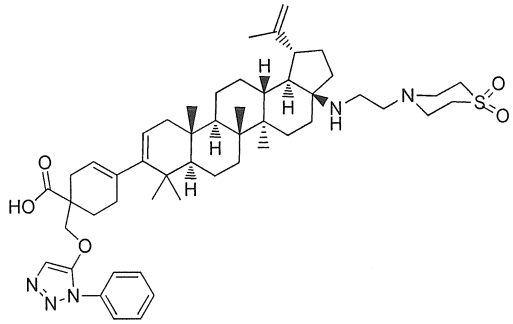
,



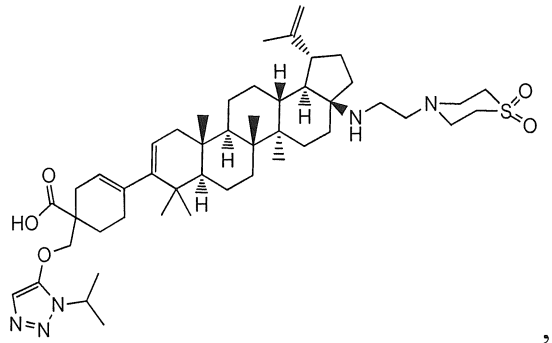
,



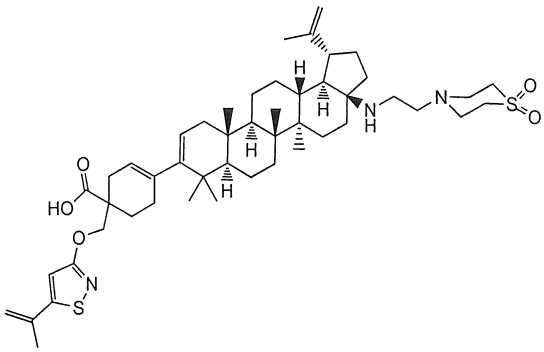
,



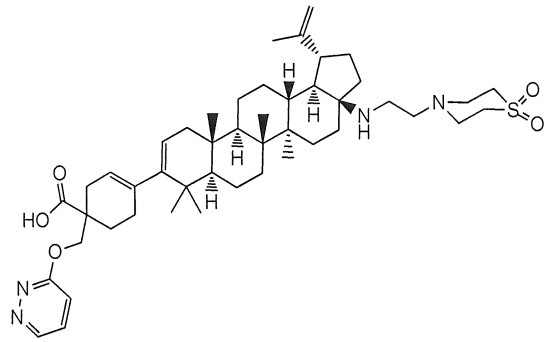
,



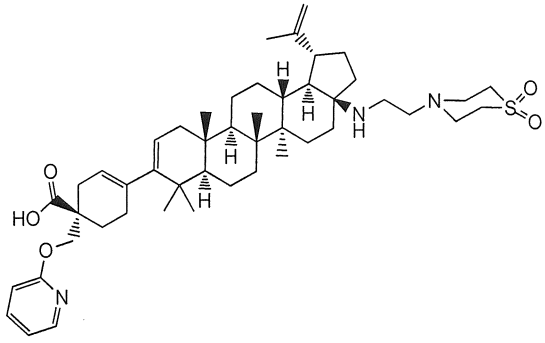
,



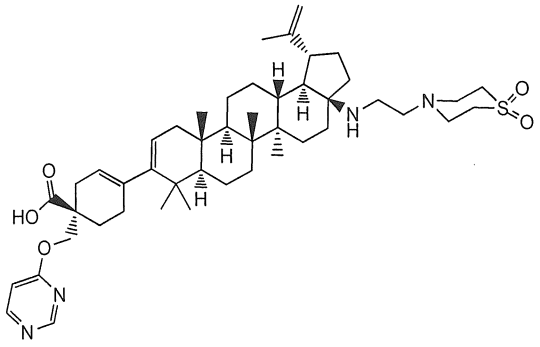
,

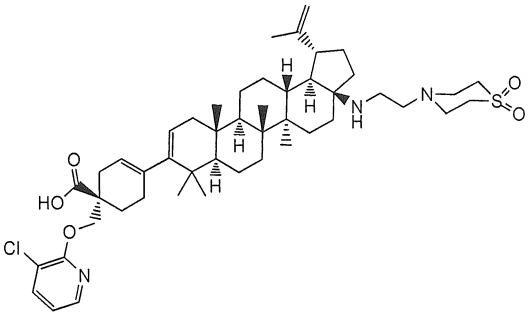


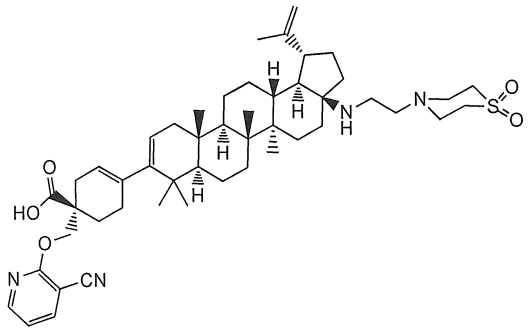
,

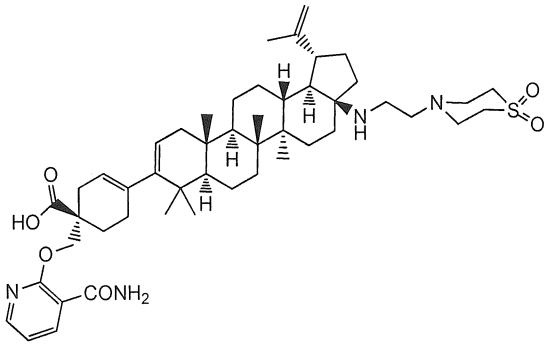


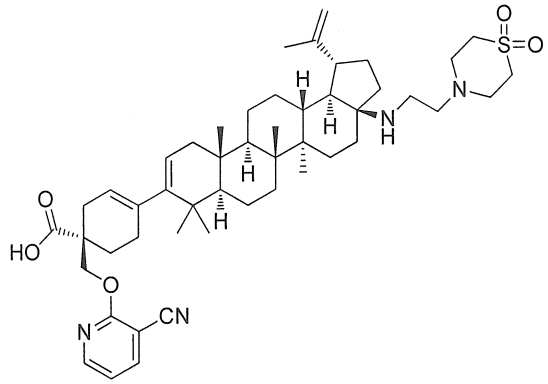
,

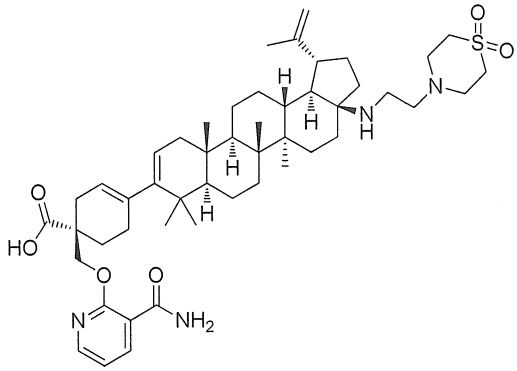

,

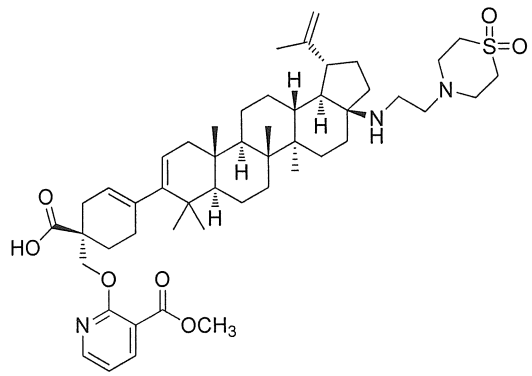

,

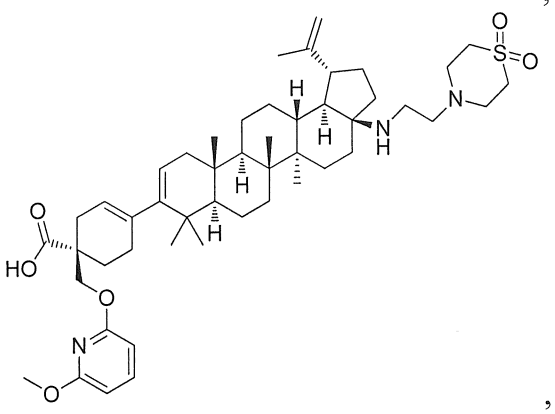

,

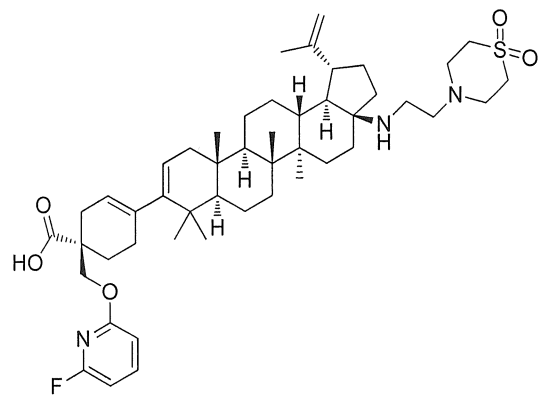

,

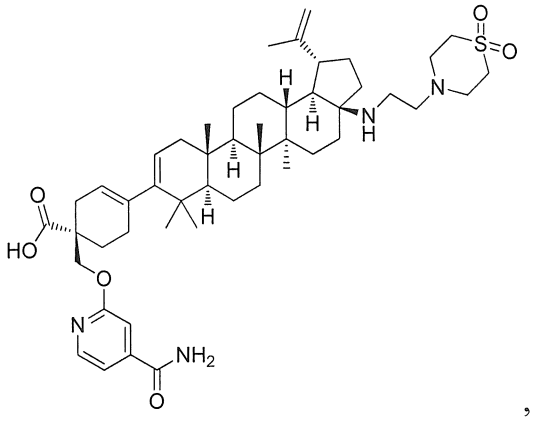

,

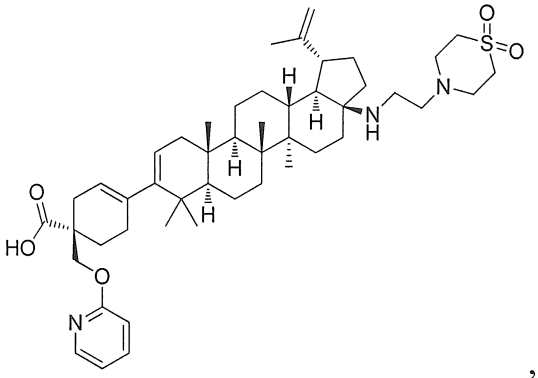
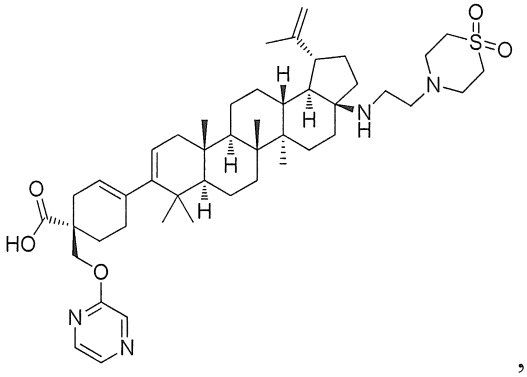
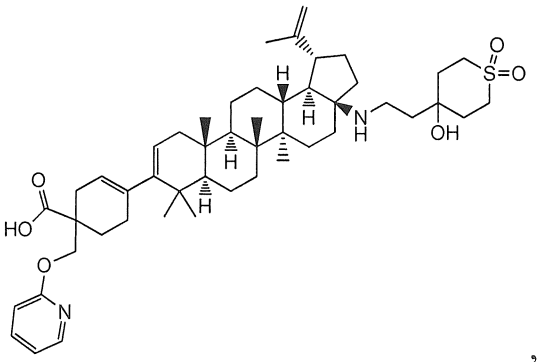
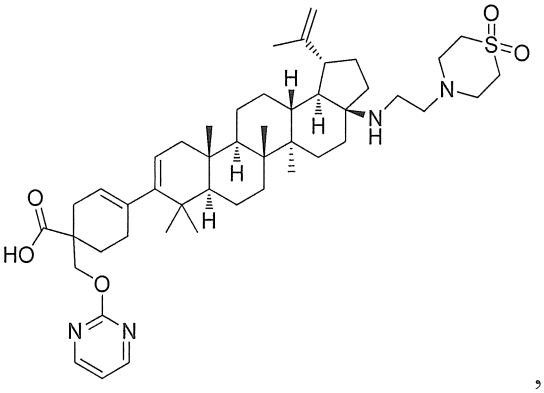
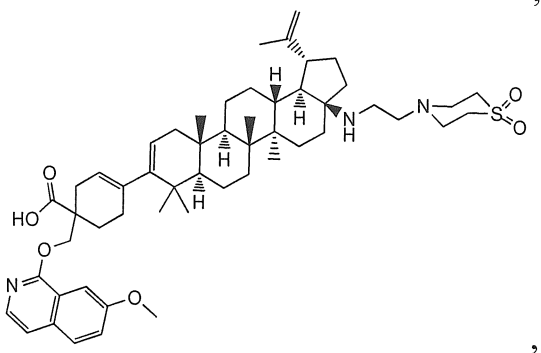
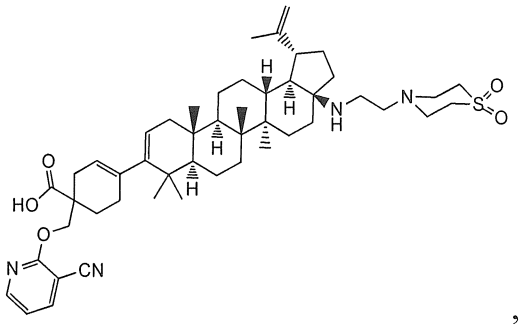
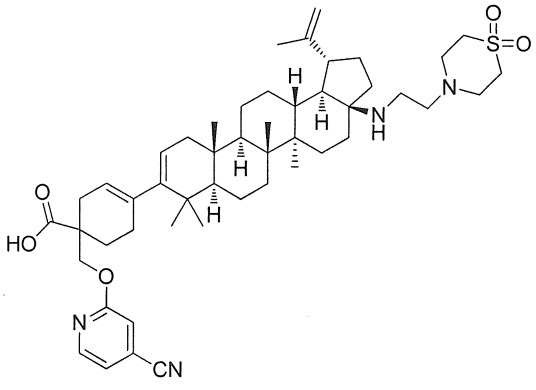
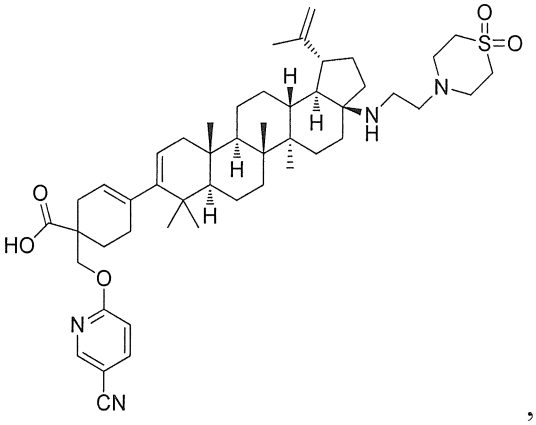

,

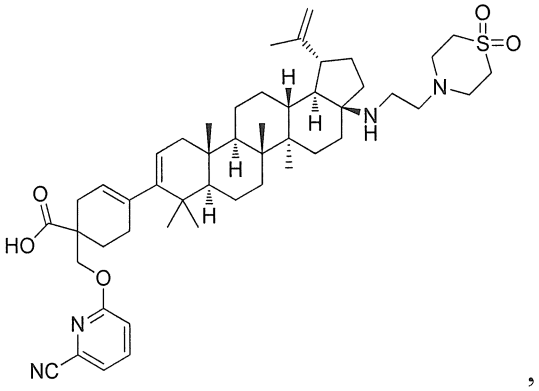
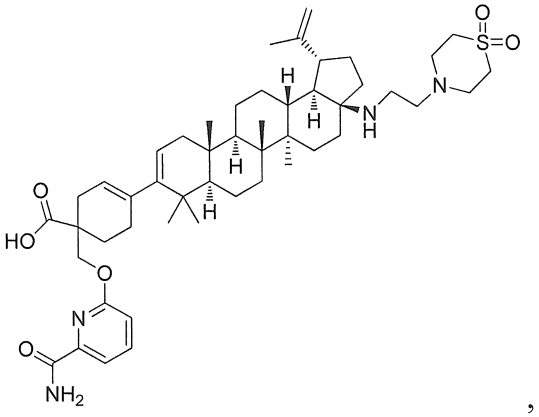
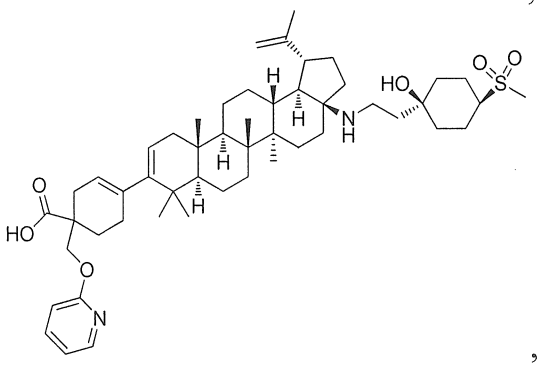
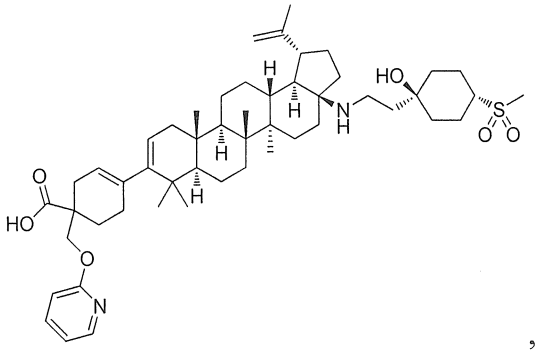
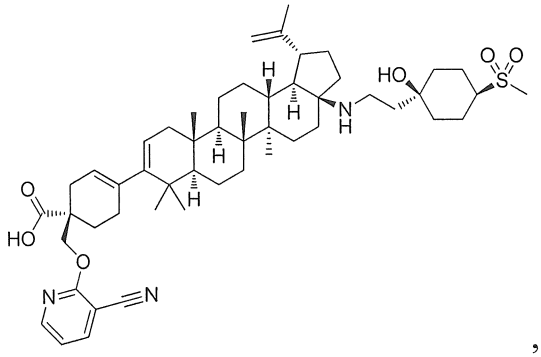
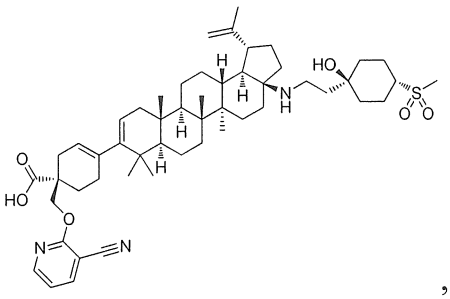
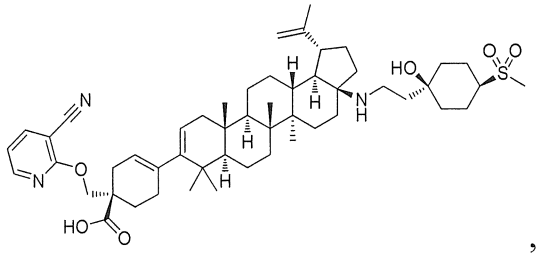
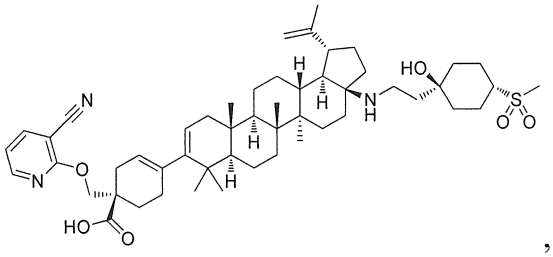
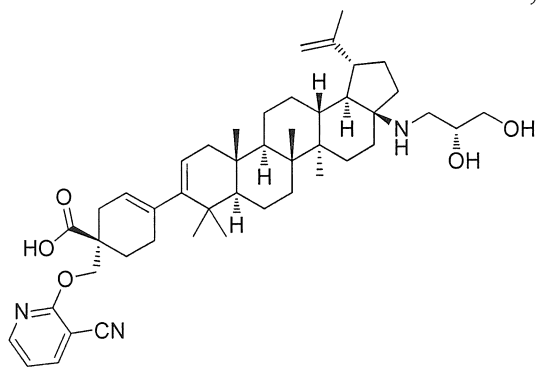
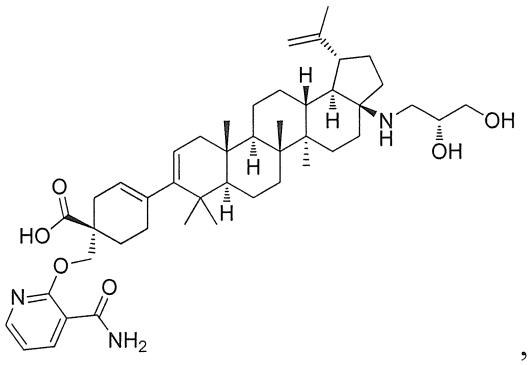

,

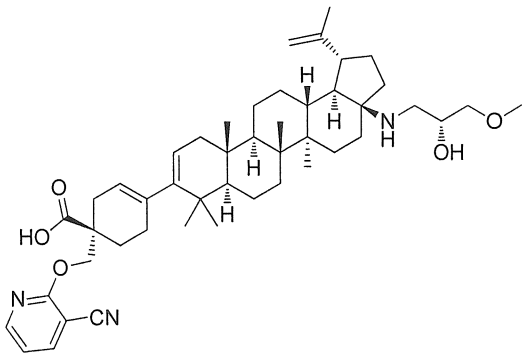
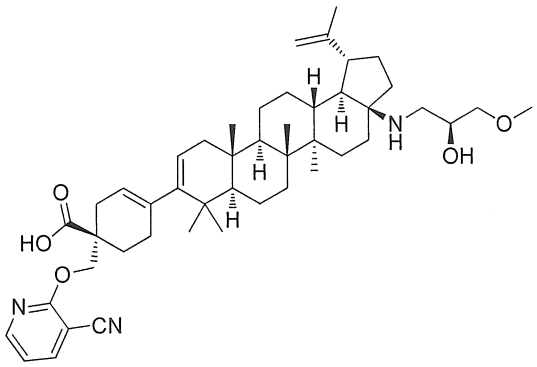
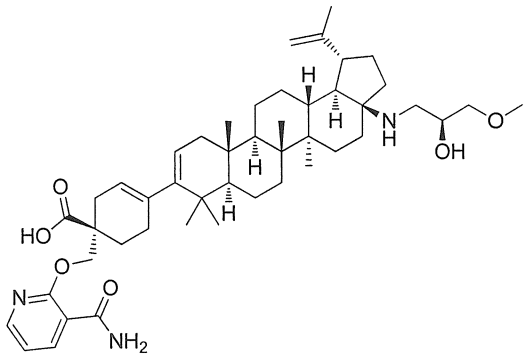
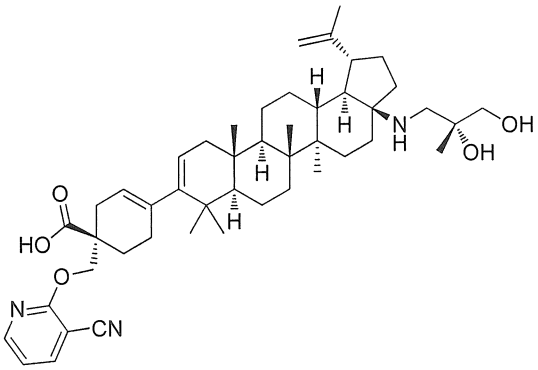
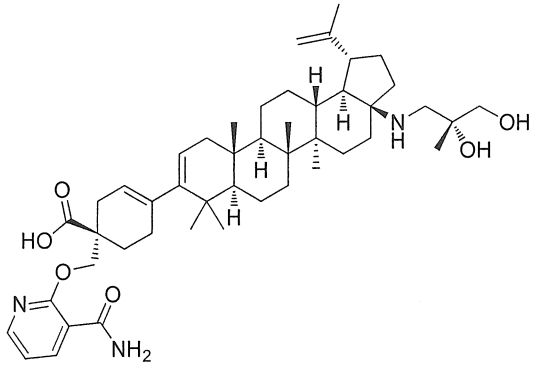
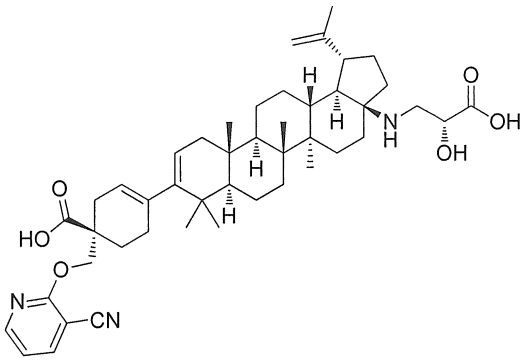
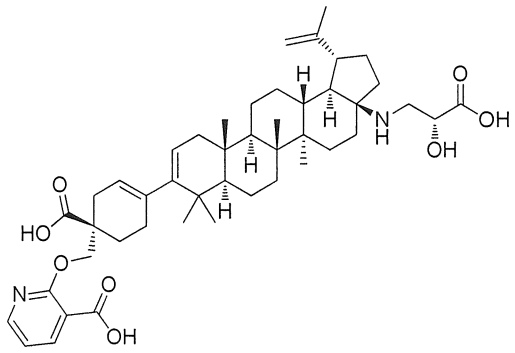
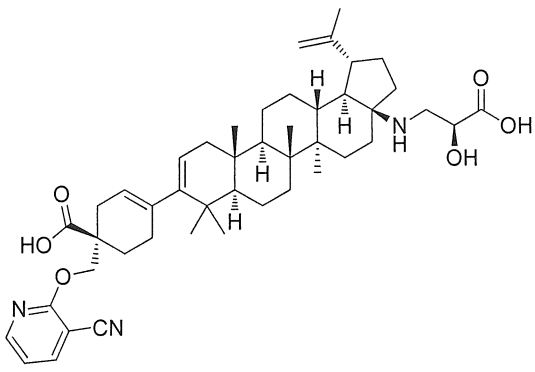
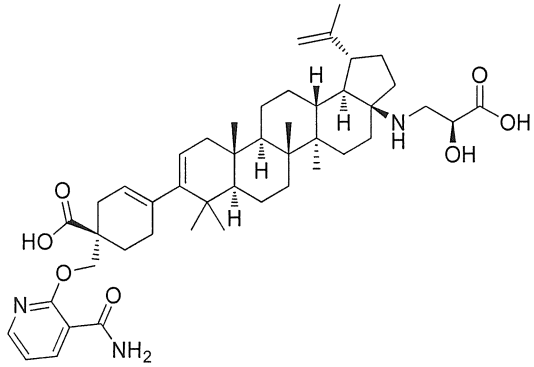
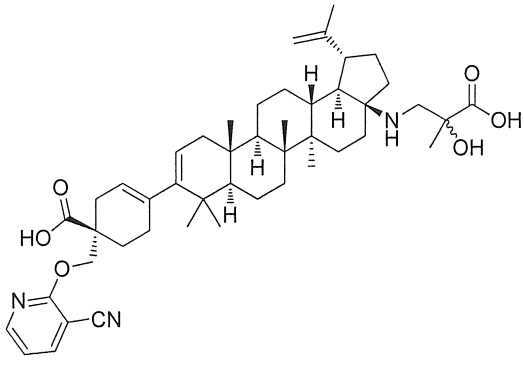

,

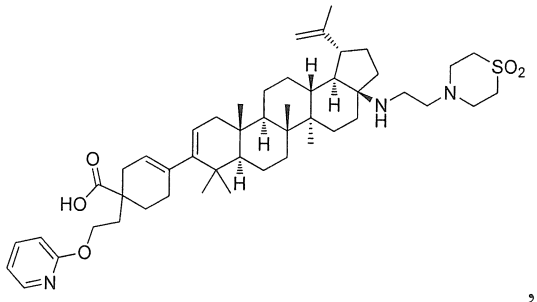

,

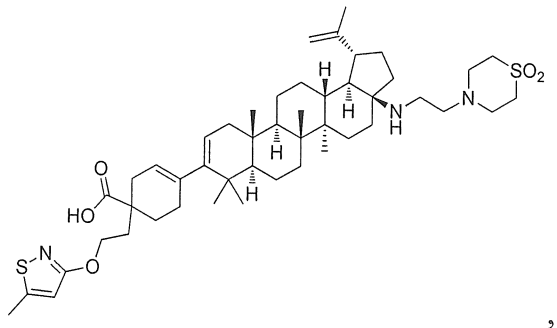

,

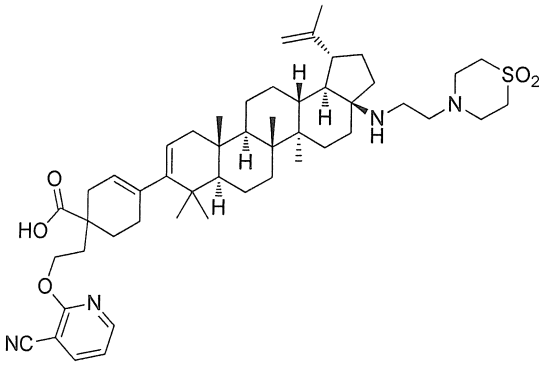

,

,

,

,

,

,

,

,

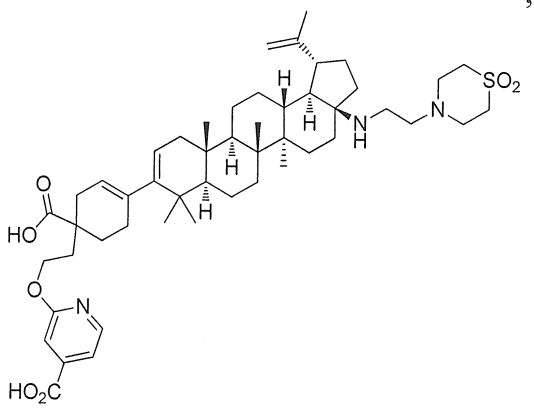

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

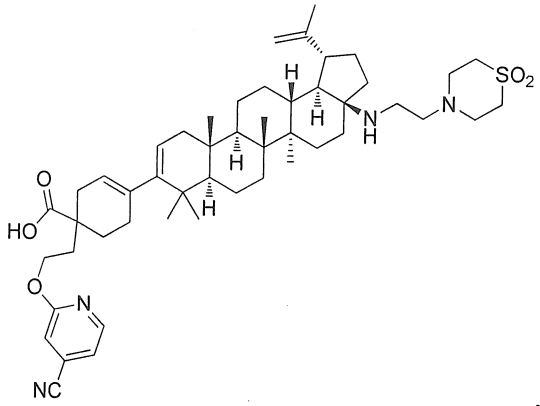

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

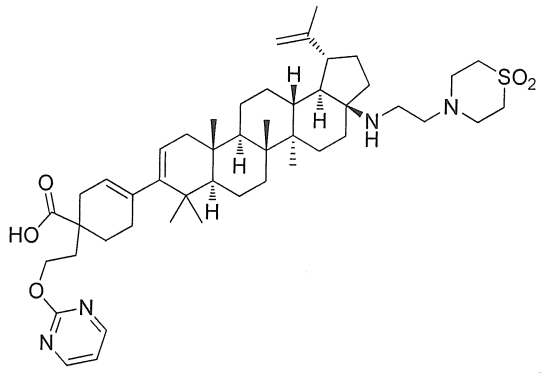

,

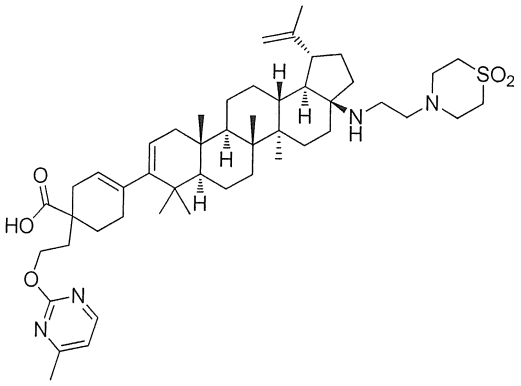

,

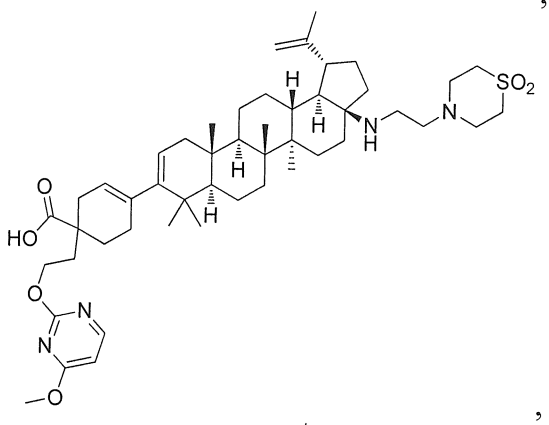

,

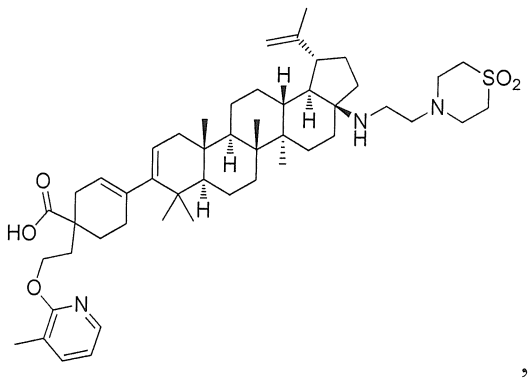

,

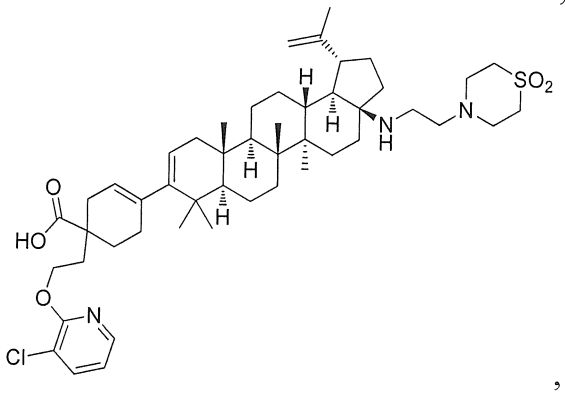

,

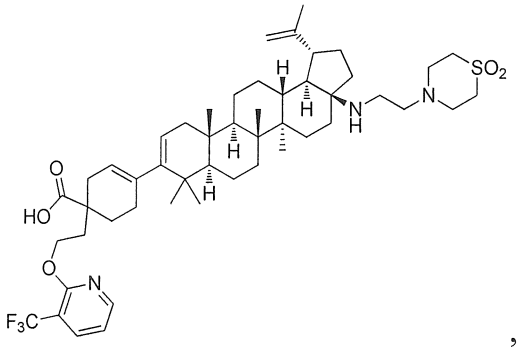

,


,

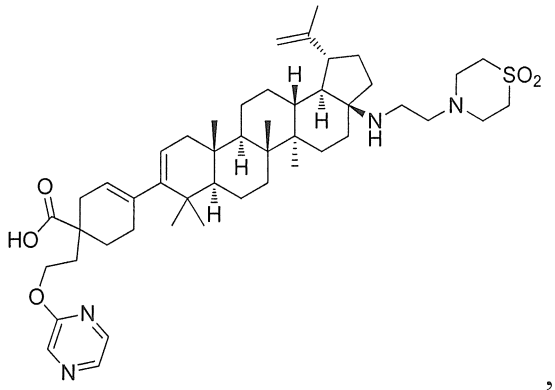

,


,

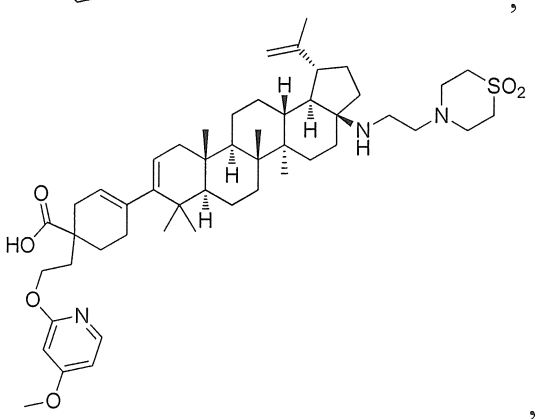

,



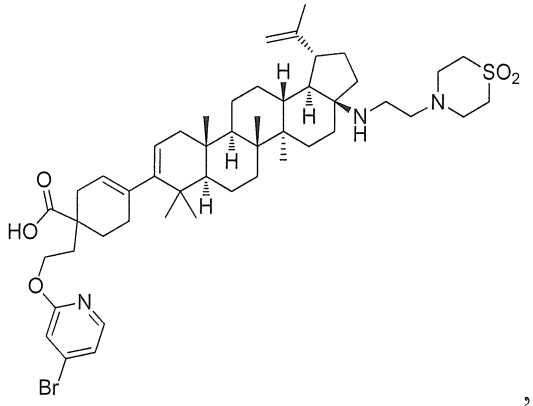
,



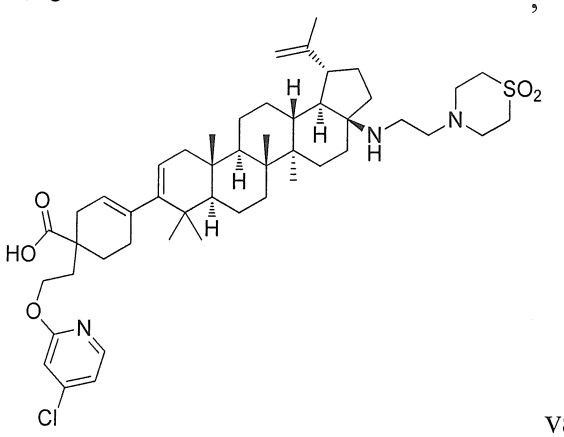
,



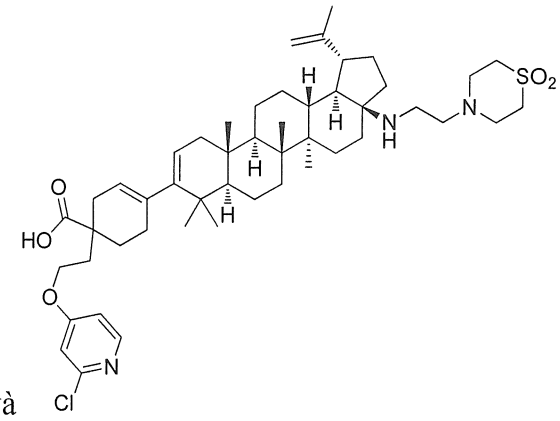
,



,

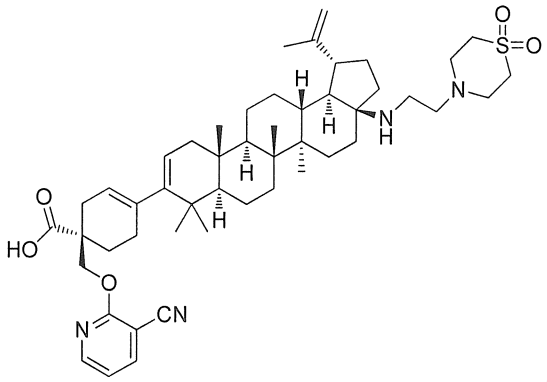


và

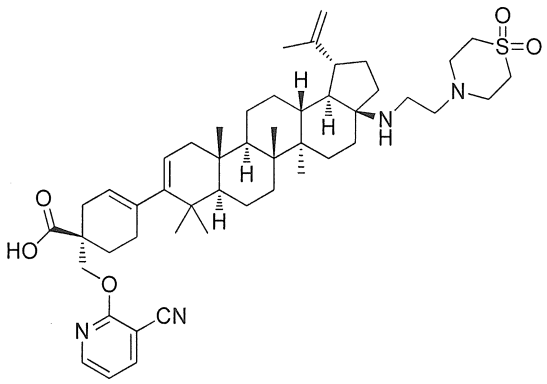


.

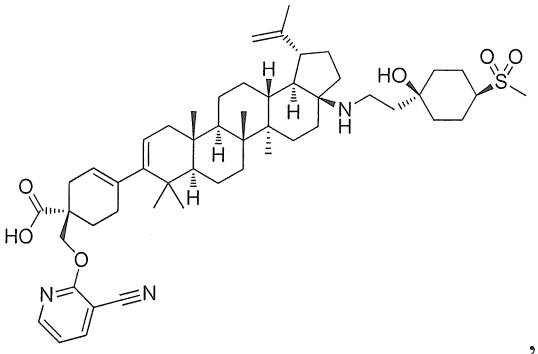
Theo một phương án khác, hợp chất được ưu tiên, bao gồm muối dược dụng của nó, là như sau:



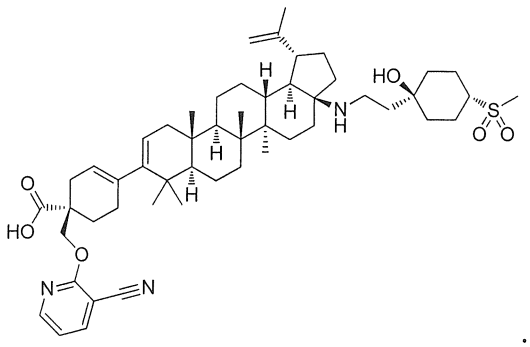
,



,



, và



.

Hợp chất trên là hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình, và hai chất đồng phân đối hình riêng rẽ. Theo phương án nhất định, một trong số các chất đồng phân đối hình riêng rẽ có thể được đặc biệt ưu tiên.

Hợp chất theo sáng chế, theo tất cả các phương án được mô tả ở trên, có thể sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, tiêm trong xương ức hoặc kỹ thuật tiêm truyền), bằng cách xông hít, hoặc qua trực tràng, và bằng cách phương pháp khác, trong các chế phẩm đơn vị liều chứa

chất mang, tá dược và chất pha loãng dược dụng không độc, mà được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Một hoặc nhiều chất phụ trợ cũng có thể được sử dụng.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị, và dược phẩm, để điều trị các bệnh truyền nhiễm do virut như nhiễm HIV và AIDS. Việc điều trị bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng dược phẩm mà chứa lượng hữu hiệu chống virut của một hoặc nhiều hợp chất có công thức I cùng với một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu chống virut" có nghĩa là tổng lượng của mỗi thành phần hoạt tính trong chế phẩm và phương pháp mà đủ để bộc lộ hiệu quả điều trị cho bệnh nhân, nghĩa là, ức chế, cải thiện, hoặc làm lành tình trạng bệnh cấp tính mà đặc trưng bằng cách ức chế nhiễm HIV. Khi sử dụng cho thành phần hoạt tính riêng lẻ, sử dụng riêng, thuật ngữ này đề cập đến thành phần riêng lẻ đó. Khi được sử dụng kết hợp, thuật ngữ này dùng để chỉ lượng kết hợp của thành phần hoạt tính mà tạo ra tác dụng điều trị, cho dù được sử dụng kết hợp, tuần tự hay đồng thời. Thuật ngữ "điều trị, đang điều trị, việc điều trị" trong bản mô tả này và trong bộ yêu cầu bảo hộ có nghĩa là ngăn ngừa, ức chế, cải thiện và/hoặc làm lành bệnh và tình trạng bệnh liên quan đến nhiễm HIV.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng viên nén hoặc huyền phù dùng qua đường miệng; cũng như thuốc xịt mũi, chế phẩm tiêm vô trùng, ví dụ hỗn dịch dầu hoặc nước tiêm vô trùng hoặc thuốc đạn. Chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng có thể được sử dụng cho dược phẩm, và là các loại được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm.

Khi được sử dụng qua đường miệng dưới dạng hỗn dịch, chế phẩm này được điều chế theo phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và có thể chứa xenluloza vi tinh thể để truyền số lượng lớn, axit alginic hoặc natri alginat làm chất tạo huyền phù, metylxenluloza làm chất tăng cường độ nhớt, và chất tạo độ ngọt/hương vị đã biết trong lĩnh vực. Đối với viên nén giải phóng tức thì, chế phẩm này có thể chứa xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột, magiê stearat và lactoza và/hoặc tá dược, chất kết dính, chất gây trương nở, chất gây rã, chất pha loãng, và chất làm trơn khác đã biết trong lĩnh vực.

Dung dịch hoặc hỗn dịch dùng để tiêm có thể điều chế theo cách đã biết, bằng cách sử dụng chất pha loãng hoặc dung môi dược dụng thích hợp ngoài đường tiêu hóa, không độc, như manitol, 1,3-butanediol, nước, dung dịch Ringer hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương, hoặc chất làm ướt hoặc chất phân tán thích hợp và chất tạo huyền phù, như dầu không bay hơi, dịu, vô trùng, bao gồm dạng mono- hoặc diglyxerit tổng hợp, và axit béo, bao gồm axit oleic.

Hợp chất được đề cập trong bản mô tả này có thể được sử dụng qua đường miệng cho người với liều lượng khoảng từ 1 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể theo dạng liều chia nhỏ, thông thường trong khoảng thời gian dài, như ngày, tuần, tháng, hoặc thậm chí theo năm. Liều lượng được ưu tiên là khoảng 1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể qua đường miệng với liều chia nhỏ. Liều lượng được ưu tiên khác là khoảng 1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể với liều chia nhỏ. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, mức độ liều lượng cụ thể và tần suất của liều lượng cho bệnh nhân cụ thể có thể thay đổi và phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được áp dụng, sự ổn định chuyển hóa và thời gian tác dụng của hợp chất, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính, thói quen ăn uống, cách và thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, sự nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể, và liệu trình điều trị mà đang áp dụng cho chủ thể.

Sáng chế cũng đề cập đến tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức I nêu trên, cùng với một hoặc nhiều chất khác hữu ích trong việc điều trị AIDS. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hiệu quả, cho dù ở giai đoạn trước khi phơi nhiễm và/hoặc sau khi phơi nhiễm, kết hợp với lượng hữu hiệu của thuốc chống virut AIDS, thuốc tăng cường miễn dịch, thuốc chống viêm, hoặc vacxin, như trong bảng không giới hạn dưới đây:

Thuốc chống virut

Tên thuốc	Nhà sản xuất	Chỉ định
097	Hoechst/Bayer	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế phiên mã ngược (RT) không nucleosit)
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Axyclovir	Burroughs Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen	Nhiễm HIV ARC, PGL

	(Los Angeles, CA)	HIV dương tính, AIDS
Alpha Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi's sarcoma, HIV kết hợp với Retrovir
Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Kháng thể mà trung hòa PH Labile alpha aberrant Interferon	Advanced Biotherapy (Rockville, MD)	AIDS, ARC Concepts
AR177	Aronex Pharm	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Beta-flo-ddA	Nat'l Cancer Institute	Bệnh liên quan đến AIDS
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
CI-1012	Warner-Lambert	Bệnh truyền nhiễm HIV-1
Cidofovir	Gilead Science	Viêm võng mạc CMV, Bệnh herpes, virut gây u nhú papilom
Curdlan sulfat	AJI Pharma USA	Nhiễm HIV

Cytomegalovirus Immune globin	MedImmune	Viêm võng mạc CMV
Xytoven	Syntex	Suy giảm thị lực
Ganxiclovir		CMV CMV ngoại biên viêm võng mạc
Darunavir	Tibotec- J & J	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Delaviridin	Pharmacia-Upjohn	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (Chất ức chế RT)
Dextran Sulfat	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV dương tính không có triệu chứng
ddC Dideoxycytidin	Hoffman-La Roche	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
ddI Dideoxyinosin	Bristol-Myers Squibb	Nhiễm HIV, AIDS, ARC; kết hợp với AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)

Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®) (-)6-clo-4-(S)-4(S)-triflo-metyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one, STOCRIN	Bristol Myers Squibb	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế RT non-nucleosit)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Nhiễm HIV
Etravirin	Tibotec/ J & J	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế phiên mã ngược non-nucleosit)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes đơn
GS 840	Gilead	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế phiên mã ngược)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế phiên mã ngược non-nucleosit)
Hypericin	VIMRx Pharm.	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Interferon Beta Tái kết hợp ở người	Triton Biosciences (Almeda, CA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC

Interferon alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
Indinavir	Merck	Bệnh truyền nhiễm HIV, AIDS, ARC, không có triệu chứng bệnh HIV dương tính, kết hợp với AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Viêm võng mạc CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	bệnh liên quan đến HIV
Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC chất ức chế phiên mã ngược); cùng với AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Bệnh truyền nhiễm CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Nevirapin	Boeheringer Ingleheim	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (Chất ức chế RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Chất ức chế HIV
Peptit T Octapeptit	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS

Trình tự		
Trisodium Phosphonoformat	Astra Pharm. Products, Inc. nhiễm CMV	Viêm võng mạc CMV, HIV bệnh truyền nhiễm, ngoại trừ lây
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Probucol	Vyrex	Nhiễm HIV, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Ritonavir	Abbott	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Stavudin; d4T Didehydrodeoxy-Thymidin	Bristol-Myers Squibb	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Nhiễm HIV, AIDS, ARC (chất ức chế proteaza)
Valaciclovir CMV	Glaxo Wellcome	Bệnh truyền nhiễm HSV &

		vùng sinh dục
Virazol Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	không có triệu chứng bệnh HIV dương tính, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Nhiễm HIV, AIDS, ARC
Zalcitabin	Hoffmann-LaRoche	Nhiễm HIV, AIDS, ARC, với AZT
Zidovudin; AZT	Glaxo Wellcome	Nhiễm HIV, AIDS, ARC, Kaposi's sarcoma, kết hợp với liệu pháp khác
Tenofovir disoproxil, Muối fumarat (VIREAD®)	Gilead	Nhiễm HIV, AIDS, (chất ức chế phiên mã ngược)
EMTRIVA® (Emtricitabin) (FTC)	Gilead	Nhiễm HIV, AIDS, (chất ức chế phiên mã ngược)
COMBIVIR®	GSK	Nhiễm HIV, AIDS, (chất ức chế phiên mã ngược)
Abacavir sucxinat (hoặc ZIAGEN®)	GSK	Nhiễm HIV, AIDS, (chất ức chế phiên mã ngược)
REYATAZ®	Bristol-Myers Squibb	Nhiễm HIV

(hoặc atazanavir)		AIDs, chất ức chế proteaza
FUZEON® (Enfuvirtit hoặc T-20)	Roche / Trimeris	Nhiễm HIV AIDs, ức chế virut dung hợp
LEXIVA® (or Fosamprenavir calcium)	GSK/Vertex	Nhiễm HIV AIDs, ức chế virut proteaza
Selzentry Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	Nhiễm HIV AIDs, (chất đối kháng CCR5, đang phát triển)
Trizivir®	GSK	Nhiễm HIV AIDs, (ba thuốc kết hợp)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Nhiễm HIV AIDs, (chất đối kháng CCR5, đang phát triển)
TAK-652	Takeda	Nhiễm HIV AIDs, (chất đối kháng CCR5, đang phát triển)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO đang phát triển)	Nhiễm HIV AIDs, (chất đối kháng CCR5,
Thuốc ức chế Integraza MK-0518 Raltegravir	Merck	Nhiễm HIV AIDs

TRUVADA®	Gilead	Kết hợp của muối disoproxil fumarat Tenofovir (VIREAD®) và EMTRIVA® (Emtricitabine)
Thuốc ức chế Integraza GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Nhiễm HIV AIDs đang phát triển
Thuốc kết hợp Triple	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Kết hợp của muối disoproxil fumarat Tenofovir (VIREAD®), EMTRIVA® (Emtrixitabin), và SUSTIVA® (Efavirenz)
FESTINAVIR® 4'-ethynyl-d4T	Oncolys BioPharma BMS	Nhiễm HIV AIDs đang phát triển
CMX-157 Sự kết hợp chất béo của nucleotit tenofovir	Chimerix	Nhiễm HIV AIDs
GSK1349572 Thuốc ức chế Integraza dolutegravir	GSK	Nhiễm HIV AIDS
Thuốc ức chế Integraza S/GSK1265744	GSK AIDS	Nhiễm HIV

Thuốc điều biến miễn dịch

Tên thuốc	Nhà sản xuất	Chỉ định
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
Bropirimine	Pharmacia Upjohn	AIDS đề xuất
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, sarcoma của Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Chặn liên hợp HIV Với các tế bào CD4+
Gamma Interferon	Genentech	ARC, kết hợp với TNF (yếu tố hoạt tử khối u)
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Genetics Institute Sandoz	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Schering-Plough	AIDS, kết hợp với AZT

HIV Core Particle Immunostimulant	Rorer	Huyết thanh dương tính với HIV
IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS, kết hợp với w/AZT
IL-2 Interleukin-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, kết hợp w/AZT
IL-2 Interleukin-2 (aldeslukin)	Chiron	AIDS, tăng số lượng tế bào CD4
Immune Globulin Intravenous (human)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Pediatric AIDS, kết hợp w/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, sarcoma của Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, sarcoma của Kaposi, ARC, PGL
Imuthiol Dietyl Dithio Carbamate	Merieux Institute	AIDS, ARC
Alpha-2 Interferon	Schering Plough	sarcoma của Kaposi w/AZT, AIDS
Methionine-Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC

MTP-PE Muramyl-Tripeptide	Ciba-Geigy Corp.	sarcoma của Kaposi
Granulocyte Colony Stimulating Factor	Amgen	AIDS, kết hợp với w/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Miễn dịch
rCD4 Recombinant Soluble Human CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4-IgG hybrids		AIDS, ARC
Recombinant Soluble Human CD4	Biogen	AIDS, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	sarcoma của Kaposi AIDS, ARC, kết hợp với w/AZT
SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	Nhiễm HIV
Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Nhiễm HIV
Tumor Necrosis Factor; TNF	Genentech	ARC, kết hợp w/gamma Interferon

Thuốc chống lây nhiễm

Tên thuốc	Nhà sản xuất	Chỉ định
Clindamycin with Primaquine	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazole	Pfizer	Cryptococcal Viêm màng não, Nấm candida
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Ngăn ngừa nấm candida qua đường miệng
Ornidyl Eflornithine	Merrell Dow	PCP
Pentamidine Isethionate (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Điều trị PCP
Trimethoprim		Kháng khuẩn
Trimethoprim/sulfa		Kháng khuẩn
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Điều trị PCP
Pentamidin Isethionat for Inhalation	Fisons Corporation	PCP prophylaxis
Spiramycin	Rhone-Poulenc	tiêu chảy Cryptosporidial
Intraconazol-	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis;

R51211		cryptococcal Viêm màng não
Trimetrexat	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	sarcoma của Kaposi
Recombinant Human Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	Thiếu máu nặng kết hợp với liệu pháp AZT
Recombinant Human Growth Hormone	Serono	tổn thương liên quan đến AIDS hao mòn
Megestrol Acetate	Bristol-Myers Squibb	Điều trị Chứng biếng ăn W/AIDS
Testosterone	Alza, Smith Kline	Tổn thương liên quan đến AIDS
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Bệnh tiêu chảy và hấp thu kém liên quan đến AIDS

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế virut HIV xâm nhập. Ví dụ về chất ức chế virut HIV xâm nhập được mô tả trong tài liệu: DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; và DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 và Inhibitors of the entry of HIV into host cells. Tài liệu khác: Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Đặc biệt là các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế kết hợp, chất ức chế dung hợp, và chất đối kháng thụ thể chemokin nhằm vào đồng thụ thể CCR5 hoặc CXCR4. Chất ức chế HIV kết hợp cũng

được mô tả trong US 7,354,924 và US 7,745,625.

Cần phải hiểu rằng phạm vi kết hợp của hợp chất trong đơn sáng chế này với virut chống AIDS, chất điều biến miễn dịch, chất chống lây nhiễm, chất ức chế virut HIV xâm nhập hoặc vacxin không giới hạn trong danh sách trong bảng trên nhưng bao gồm, về cơ bản, tổ hợp bất kỳ với dược phẩm bất kỳ hữu ích trong việc điều trị AIDS.

Sự kết hợp được ưu tiên là việc điều trị đồng thời hoặc thay thế của hợp chất theo sáng chế và chất ức chế HIV proteaza và/hoặc chất ức chế HIV phiên mã ngược không nucleosit. Thành phần thứ tư tùy ý trong tổ hợp này là chất ức chế HIV phiên mã ngược nucleosit, như AZT, 3TC, ddC hoặc ddI. Chất ức chế HIV proteaza được ưu tiên là REYATAZ® (thành phần hoạt tính là Atazanavir). Liều thông thường được sử dụng là 300 đến 600 mg một lần một ngày. Liều lượng này có thể được đồng thời sử dụng với liều thấp của Ritonavir (50 đến 500mgs). Chất ức chế HIV proteaza khác được ưu tiên là KALETRA®. Chất ức chế HIV proteaza hữu ích khác là indinavir, mà là muối sulfat N-(2(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2(R)-phenylmetyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridyl-metyl)-2(S)-N'-(t-butylcacboxamido)-piperazinyl))-pentanamit etanolat, và được tổng hợp theo U.S. 5,413,999, Indinavir thường được sử dụng với liều dùng 800 mg ba lần một ngày. Chất ức chế proteaza khác được ưu tiên là nelfinavir và ritonavir. Chất ức chế HIV proteaza được ưu tiên nữa là saquinavir mà được sử dụng với liều 600 hoặc 1200 mg tid. Chất ức chế HIV phiên mã ngược non-nucleosit bao gồm efavirenz. Những hỗn hợp này có thể có hiệu quả không mong muốn trong việc giới hạn sự lan tỏa và mức độ lây nhiễm HIV. Tổ hợp được ưu tiên bao gồm những tổ hợp dưới đây (1) indinavir với efavirenz, và, tùy ý, AZT và/hoặc 3TC và/hoặc ddI và/hoặc ddC; (2) indinavir, và bất kỳ AZT và/hoặc ddI và/hoặc ddC và/hoặc 3TC, cụ thể là, indinavir và AZT và 3TC; (3) stavudine và 3TC và/hoặc zidovudin; (4) muối tenofovir disoproxil fumarat và emtrixitabin.

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

Hóa học chung (phương pháp tổng hợp)

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, dược phẩm, và sử dụng nó cho bệnh nhân mắc phải hoặc bị tổn thương do nhiễm HIV. Hợp chất có công thức I cũng bao gồm muối dược dụng của nó. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I và chất trung gian hữu ích để tổng hợp các hợp chất này được mô tả sau phần các chữ viết tắt.

Chữ viết tắt

Một hoặc nhiều chữ viết tắt dưới đây, hầu hết trong số chúng là chữ viết tắt thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, có thể sử dụng trong phần mô tả sáng chế và phần ví dụ thực hiện sáng chế:

RT = nhiệt độ trong phòng

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

CSA = axit camphorsulfonic

LDA = lithi diisopropylamit

KHMDS = kali bis(trimetylsilyl)amit

SFC = sắc ký lỏng siêu tới hạn

Quant = định lượng

TBDMS = tert-butyldimetylsilan

PTFE = polytetrafloetylen

NMO = 4-metylmorpholin-N-oxit

THF = tetrahydrofuran

TLC = sắc ký lớp mỏng

DCM = diclometan

DCE = dicloetan

TFA = axit trifloaxetic

LCMS = sắc ký lỏng khối phổ

Prep = điều chế

HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao

DAST = (dietylamino)lưu huỳnh triflorua

TEA = trietylamin

DIPEA = N,N-diisopropyletylamin

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

DCC = N,N'-dixyclohexylcacbodiimit

DMAP = dimetylaminopyridin

TMS = trimetylsilyl

NMR = cộng hưởng từ hạt nhân

DPPA = diphenyl phosphoryl azit

AIBN = azobisisobutyronitril

TBAF = tetrabutylamoni fluoride

DMF = dimetylformamit

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

Min(s) = phút

h = giờ

sat. = bão hòa

TEA = trietylamin

EtOAc = etyl axetat

TFA = axit trifloaxetic

PCC = pyridinium clorochromat

TLC = sắc ký lớp mỏng

Tf_2NPh = (triflometylsulfonyl)metansulfonamit

dioxan = 1,4-dioxan

PG = nhóm bảo vệ

atm = atmosphere (đơn vị đo áp suất, môi trường)

mol = mol

mmol= milimol

mg = miligam

µg = microgam

µl = microlit

µm= micromet

mm= millimet

Rpm = vòng trên phút

SM = chất ban đầu

TLC = sắc ký lớp mỏng

AP = phần trăm diện tích

Equiv. = đương lượng

DMP = Dess-Martin periodinan

TMSCl = trimetylsilyl clorua

TBSCl = tert-Butyldimetylsilyl clorua

TBSOTf = trimetylsilyl triflometansulfonat

PhMe = toluen

$PhNTf_2$ = N-Phenyl-bis(triflometansulfonimit)

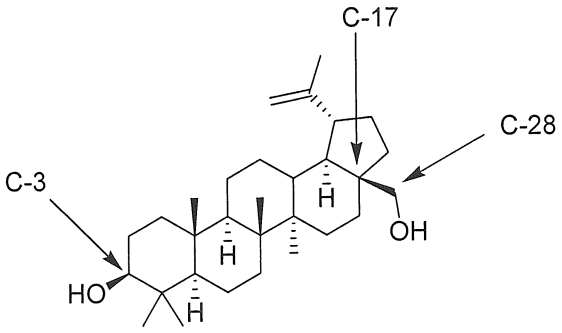
S-Phos = 2-Dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl

TFDO = metyl(triflometyl)dioxiran

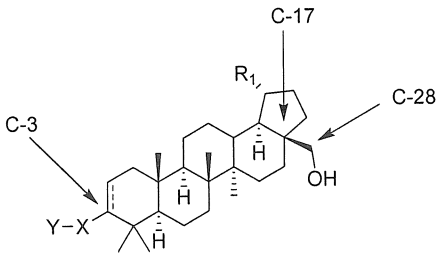
TEMPO = 2,2,6,6-tetrametylpiperidinyloxy

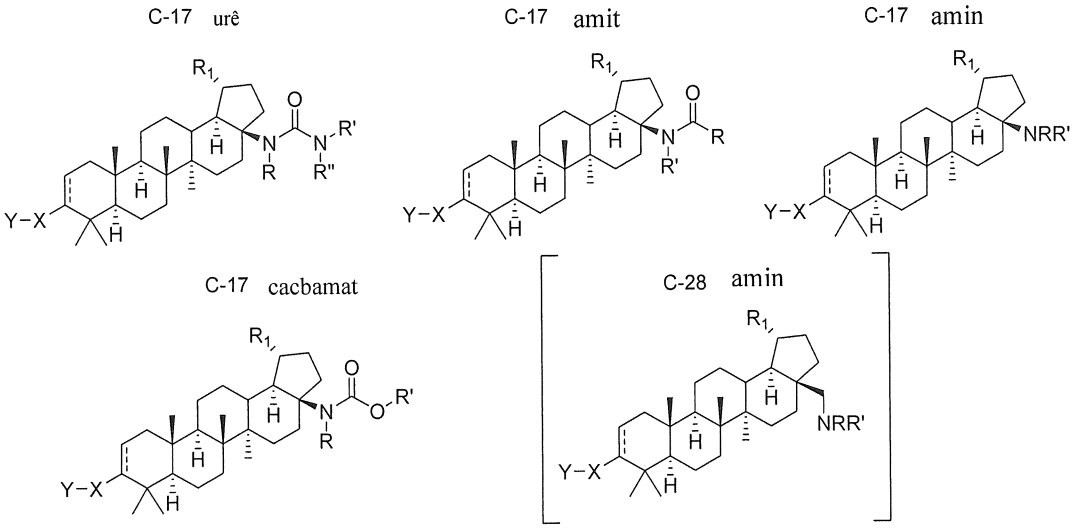
DI = nước đã khử ion hóa

Thuật ngữ "C-3" và "C-28" dùng để chỉ vị trí nhất định của lõi triterpen như được đánh số theo quy tắc IUPAC (vị trí được mô tả dưới đây liên quan đến triterpen minh họa: betulin):



Việc đánh số được duy trì tương tự khi dùng để chỉ dãy hợp chất trong sơ đồ và mô tả phương pháp chung.





Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây mô tả phương pháp tổng hợp điển hình của hợp chất có công thức I như được mô tả chung ở trên. Những ví dụ này chỉ minh họa và không nhằm giới hạn phần mô tả sáng chế theo bất cứ cách nào. Chất phản ứng và chất ban đầu dễ dàng tìm được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hóa học

Quy trình và đặc điểm chung của các ví dụ được chọn:

Trừ khi có quy định khác, dung môi và chất phản ứng được sử dụng trực tiếp như mua được từ nguồn cung cấp thương mại, và quá trình phản ứng được thực hiện trong môi trường nitơ. Sắc ký nhanh được thực hiện trên silica gel 60 (kích thước hạt là 0,040-0,063; EM Science cung cấp). Phổ ^{1}H NMR được ghi trên Bruker DRX-500f ở 500 MHz (hoặc Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B, hoặc Varian Gemini 300 ở 300 MHz như đã trình bày). Độ dịch chuyển hóa học được báo cáo theo đơn vị ppm trên thang δ tương ứng với δTMS = 0. Các tham chiếu nội chuẩn sau đây được sử dụng cho proton dư trong dung môi dưới đây: $CDCl_3$ (δ_H 7,26), CD_3OD (δ_H 3,30), axetic-d4 (Axit axetic d_4) (δ_H 11,6, 2,07), hỗn hợp DMSO hoặc DMSO-D6-$CDCl_3$ (δ_H 2,50 và 8,25) (tỉ lệ 75%:25%), và DMSO-D6 (δ_H 2,50). Các từ viết tắt tiêu chuẩn được sử dụng để mô tả các mẫu đa bội: s (vạch đơn), br. s (vạch đơn rộng), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (đa vạch), b (vạch rộng), app (biểu kiến). Hằng số ghép (J) theo đơn vị Hertz. Tất cả dữ liệu sắc ký lỏng (LC) được ghi trên máy đo sắc ký lỏng Shimadzu LC-10AS bằng cách sử dụng máy dò SPD-10AV UV-Vis với dữ liệu khối phổ (MS) được xác định bằng cách sử dụng Micromass Platform cho LC ở chế độ phun điện tử.

Phương pháp LCMS

Phương pháp LCMS 1:

% B bắt đầu = 0

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 2 phút

Tốc độ dòng = 1 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA

Cột = Phenomenex C18 2,0 x 30mm 3µm

Phương pháp LCMS 2:

% B bắt đầu = 20

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 3 phút

Tốc độ dòng = 0,6 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA

Cột = Xbridge Phenyl 2,1 X 50mM 2,5µm

Phương pháp LCMS 3:

% B bắt đầu = 20

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 2 phút

Tốc độ dòng = 0,6 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA

Cột = Xbridge Phenyl 2,1 X 50mM 2,5µm

Phương pháp LCMS 4:

% B bắt đầu = 0

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 4 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA

Cột = Phenomenex C18 2,0 x 50mm 3µm

Phương pháp LCMS 5:

% B bắt đầu = 20

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 3 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA

Cột = Phenomenex C18 2,0 x 50mm 3µm

Phương pháp LCMS 6:

% B bắt đầu = 20

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 2 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H2O - 0,1% TFA

Cột = Phenomenex C18 2,0 X 50mM 3µm

Phương pháp LCMS 7:

% B bắt đầu = 20

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 2 phút

Tốc độ dòng = 0,5 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H2O - 0,1% TFA

Cột = Xbridge Phenyl 2,1 X 50mM 2,5µM

Phương pháp LCMS 8:

% B bắt đầu = 20

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 2 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H2O - 0,1% TFA

Cột = Xbridge Phenyl 2,1 X 50mM 2,5µM

Phương pháp LCMS 9:

% B bắt đầu = 0

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 2 phút

Tốc độ dòng = 1,0 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 5% MeCN - 95% H2O - 10mM Amoni Axetat

Dung môi B = 95% MeCN - 5% H2O - 10mM Amoni Axetat

Cột = PHENOMENEX-LUNA C18 2,0 X 30mm 3µm

Phương pháp LCMS 10:

% B bắt đầu = 0

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 4 phút

Tốc độ dòng = 0,6 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H2O - 0,1% TFA

Cột = Xbridge Phenyl 2,1 X 50mM 2,5µM

Phương pháp LCMS 11:

% B bắt đầu = 0

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 4 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H2O - 0,1% TFA

Cột = Phenomenex C18 2,0 X 50mM 3µm

Phương pháp LCMS 12:

% B bắt đầu = 40

% B cuối = 60

Thời gian Gradien = 4 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng = 254 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H2O - 0,1% TFA

Cột = Xbridge Phenyl 2,1 X 50mM 2,5µM

Phương pháp LCMS 13:

% B bắt đầu = 35

% B cuối = 100

Thời gian Gradien = 4 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Dung môi A = 10% MeOH - 90% H2O - 0,1% TFA

Dung môi B = 90% MeOH - 10% H2O - 0,1% TFA

Cột = Phenomenex C18 2,0 X 50mM 3µm

Phương pháp LCMS 14

Điều kiện: 0% B → 100% B trong 4 phút gradien; giữ ở 100% B trong 1 phút

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

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

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

Tốc độ dòng: 1 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp LCMS 15

Điều kiện: 0% B → 100% B trong 2 phút gradien; giữ ở 100% B trong 1 phút

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

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

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

Tốc độ dòng: 1 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp LCMS 16

%B bắt đầu = 2, %B cuối = 98 trong 1,5 phút gradien; giữ ở 98%B trong 0,5 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

Dung môi A = 100% nước, 0,05% TFA

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

Cột = Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1 X 50mM 1,7 µm

Nhiệt độ lò = 40 °C

Phương pháp LCMS 17

%B bắt đầu = 2, %B cuối = 98 trong 3 phút gradien; giữ ở 98%B trong 1 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

Dung môi A = 100% nước, 0,05% TFA

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

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

Nhiệt độ lò = 40 °C

Phương pháp LCMS 18

%B bắt đầu = 0, %B cuối = 100 trong 4 phút gradien; giữ ở 100%B trong 1 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

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

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

Cột = Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 µm

Nhiệt độ lò = 40 °C

Phương pháp LCMS 19

%B bắt đầu = 2, %B cuối = 98 trong 4 phút gradien; giữ ở 98%B trong 1 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

Dung môi A = 100% nước, 0,05% TFA

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

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

Nhiệt độ lò = 40 °C

Phương pháp LCMS 20

%B bắt đầu = 2, %B cuối = 98 trong 2 phút gradien; giữ ở 98%B trong 1 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

Dung môi A = 100% nước, 0,05% TFA

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

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

Nhiệt độ lò = 40 °C

Phương pháp LCMS 21

%B bắt đầu = 0, %B cuối = 100 trong 2 phút gradien; giữ ở 100%B trong 3 phút

Tốc độ dòng = 0,8 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

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

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

Cột = Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 µm

Nhiệt độ lò = 40 °C

Phương pháp điều chế HPLC

Phương pháp điều chế HPLC 1

Điều kiện: 30% B → 100% B trong 20 phút gradien; giữ ở 100% B trong 4 phút

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

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

Cột: Waters Xbridge 30 x 100 mm, 5 µm

Tốc độ dòng: 40 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp điều chế HPLC 2

Điều kiện: 10% B → 100% B trong 25 phút gradien

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

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

Cột: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 µm

Tốc độ dòng: 40 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp điều chế HPLC 3

Điều kiện: 10% B → 100% B trong 20 phút gradien; giữ ở 100% B trong 5 phút

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

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

Cột: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 µm

Tốc độ dòng: 40 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp điều chế HPLC 4

Điều kiện: 30% B → 100% B trong 20 phút gradien; giữ ở 100% B trong 5 phút

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

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

Cột: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 µm

Tốc độ dòng: 40 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp điều chế HPLC 5:

% B bắt đầu = 20, % B cuối = 100 trong 10 phút gradien, giữ ở 100% B trong 4 phút

Tốc độ dòng = 50 mL/phút

Bước sóng = 220 nm

Cặp dung môi = Nước - axetonitril- TFA

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

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

Cột = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

Phương pháp điều chế HPLC 6

Điều kiện: 0% B → 100% B trong 20 phút gradien

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

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

Cột: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5 µm

Tốc độ dòng: 50 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp điều chế HPLC 7

Điều kiện: 30% B → 100% B trong 20 phút gradien

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

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

Cột: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5 µm

Tốc độ dòng: 50 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp điều chế HPLC 8

Điều kiện: 20% B → 100% B trong 15 phút gradien

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

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

Cột: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5 µm

Tốc độ dòng: 50 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp điều chế MPLC

Phương pháp điều chế MPLC 1

Điều kiện: 30% B trong 1 thể tích cột, 30%B đến 80%B Gradien trong 7 thể tích cột, 80%B đến 100%B Gradien trong 0,5 thể tích cột, 100%B trong 2 thể tích cột

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

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

Cột = Redi Sep Gold (150 g)

Tốc độ dòng = 60 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

Phương pháp điều chế MPLC 2

Điều kiện: 30% B cho 1 thể tích cột, 30%B đến 80%B Gradien trong 10 thể tích cột, 100%B trong 2 thể tích cột

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

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

Cột = Redi Sep Gold (150 g)

Tốc độ dòng = 60 mL/phút

Bước sóng dò = 220 nm

Phương pháp HPLC phân tích

Phương pháp HPLC phân tích 1

Điều kiện: 10% B → 100% B trong 15 phút gradien; giữ ở 100% B trong 10 phút

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

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

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

Tốc độ dòng: 1 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp HPLC phân tích 2

Điều kiện: 10% B → 100% B trong 15 phút gradien; giữ ở 100% B trong 10 phút

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

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

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

Tốc độ dòng: 1 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp HPLC phân tích 3

Điều kiện: 10% B → 100% B trong 15 phút gradien; giữ ở 100% B trong 10 phút

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

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

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

Tốc độ dòng: 0,5 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Phương pháp HPLC phân tích 4

Điều kiện: 10% B → 100% B trong 15 phút gradien; giữ ở 100% B trong 10 phút

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

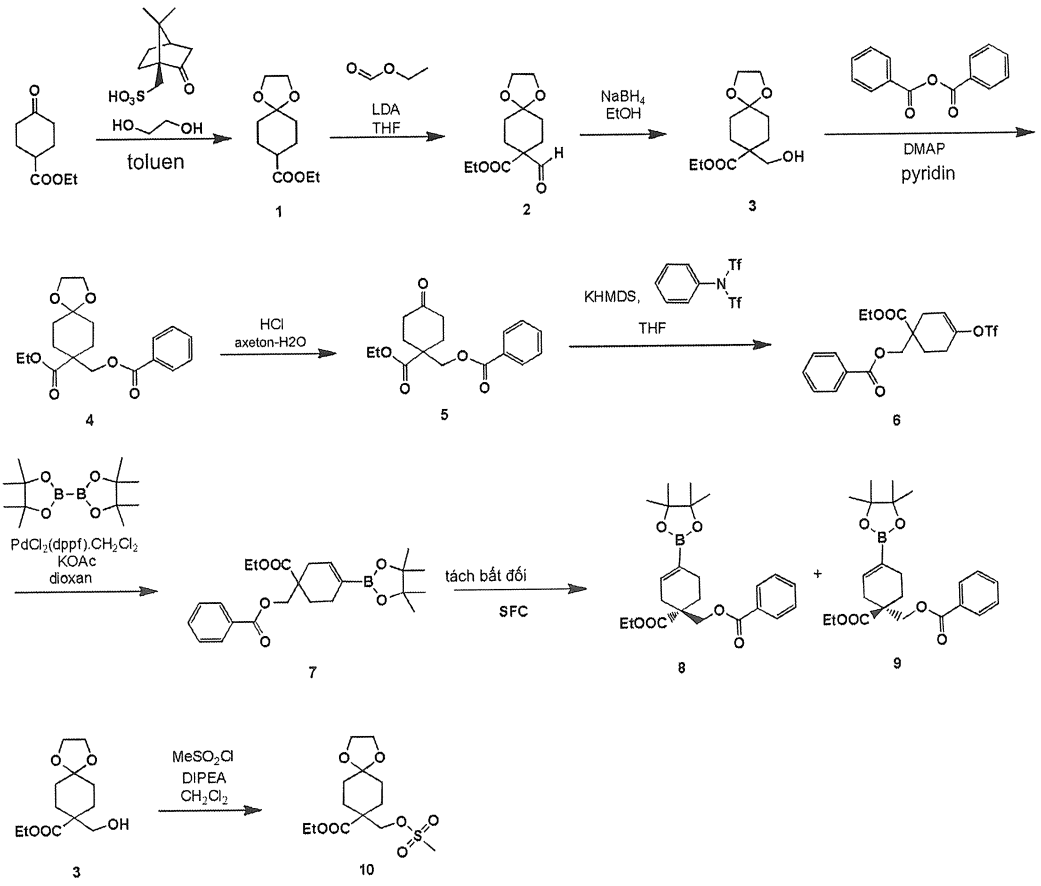
Dung môi B: 95% axetonitril, 5% nước, 0,1% TFA

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

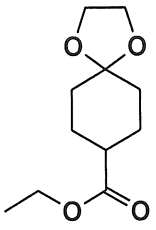
Tốc độ dòng: 0,5 mL/phút

Bước sóng dò: 220 nm

Điều chế chất trung gian



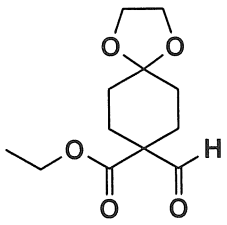
Chất trung gian 1. Điều chế etyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



Hỗn hợp bao gồm etyl 4-oxoxyclohexancacboxylat (12,7 g, 75 mmol), etylen glycol (21 ml, 373 mmol), axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic (0,175 g, 0,75 mmol) và toluen khan (300mL) được cho hồi lưu bằng bẫy gom nước Dean-Stark trong 8 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng phản ứng bằng 100 mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa và khuấy mạnh. Pha hữu cơ được tách được rửa bằng nước (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-15% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất dầu (15,9 g, 99%). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,13 (q, J=7,2 Hz, 2H),

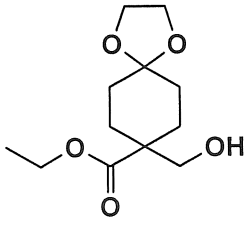
3,95 (s, 4H), 2,34 (tt, J=10,4; 4,0 Hz, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 4H), 1,61 – 1,51 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 2. Điều chế etyl 8-formyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



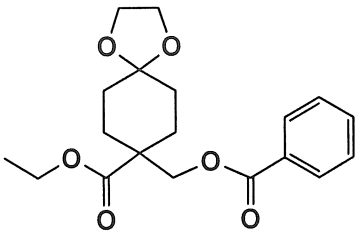
Thêm từng giọt LDA 2M (64 mL, 127 mmol) vào dung dịch chứa etyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (21 g, 98 mmol) trong THF (150mL) ở -78 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ, sau đó trong bồn nước đá trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ngược lại đến -78 °C và rây phân tử được thêm vào. Thêm từ từ từng giọt etyl format đã khan (12 mL, 147 mmol) vào hỗn hợp trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ. Loại bỏ bồn làm lạnh và phản ứng được làm dừng bằng cách nhỏ giọt dung dịch bão hòa chứa NH_4Cl trong 0,5 N HCl (250 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NH_4Cl trong HCl 0,5 N (200 mL), nước muối (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-20% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất dầu (9,3g, 39%). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 9,54 (s, 1H), 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 4H), 2,25 – 2,16 (m, 2H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 4H), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 3. Điều chế etyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



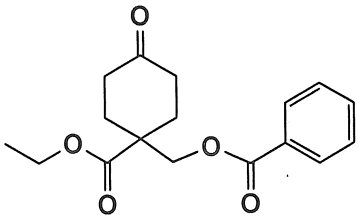
Thêm $NaBH_4$ (0,187 g, 4,95 mmol) vào dung dịch chứa etyl 8-formyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (1,0 g, 4,13 mmol) trong EtOH (10mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (10mL) và sau đó được pha loãng bằng H_2O cho đến khi hòa tan. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL), được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-25% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất dầu (0,86 g, 85 %). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 4H), 3,65 (d, J=6,5 Hz, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 1,68 (dd, J=6,8; 5,5 Hz, 4H), 1,63 – 1,57 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Chất trung gian 4. Điều chế etyl 8-((benzoyloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



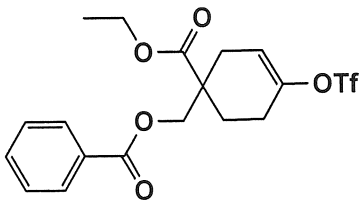
Thêm DMAP (0,3 g, 2,5 mmol) vào dung dịch chứa etyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (3,0 g, 12,3 mmol) trong pyridin (60 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50 °C và bổ sung thêm benzoic khan (3,1 g, 13,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (50 mL), được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng hexan/EtOAc 0-20% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất dầu (4,3 g, 100 %). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,01 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 4H), 2,36 – 2,23 (m, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 5. Điều chế (1-(etoxycacbonyl)-4-oxoxyclohexyl)metyl benzoat.



Dung dịch chứa etyl 8-((benzoyloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (4,3 g, 12,4 mmol) trong axeton (120mL) và HCl 0,5N (24,8 mL, 12,4 mmol) được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và được cô một phần trong chân không để loại bỏ axeton. Phần cặn được pha loãng bằng H_2O (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng hexan/EtOAc 0-30% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất dầu (3,8 g, 100 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,01 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,28 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,61 – 2,48 (m, 4H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3H).

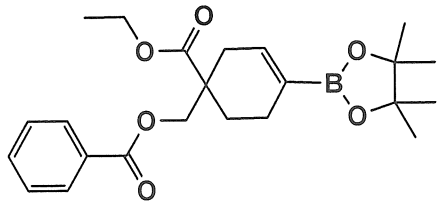
Chất trung gian 6. Điều chế (1-(etoxycacbonyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex -3-en-1-yl)metyl benzoat



Dung dịch chứa (1-(etoxycacbonyl)-4-oxoxyclohexyl)metyl benzoat (3,8 g, 12,4 mmol) và 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (4,95 g, 13,8 mmol) trong THF (120mL) được làm lạnh đến -78 °C. Thêm KHMDS (1M trong THF) (16,4mL, 16,4 mmol) vào dung dịch này. Dung dịch tạo thành được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL), được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối

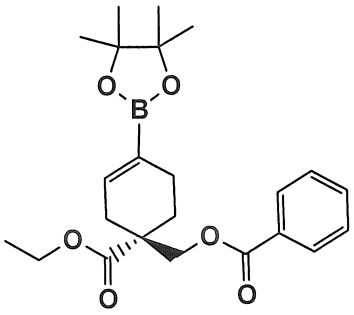
(50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-20% để thu được sản phẩm mong muốn (3,8 g, 69%) ở dạng chất dầu. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,00 (dd, J=8,4; 1,1 Hz, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 5,80 (td, J=3,2; 1,6 Hz, 1H), 4,46 – 4,40 (m, 2H), 4,21 (qd, J=7,1; 2,1 Hz, 2H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,59 – 2,27 (m, 4H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 7. (1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.

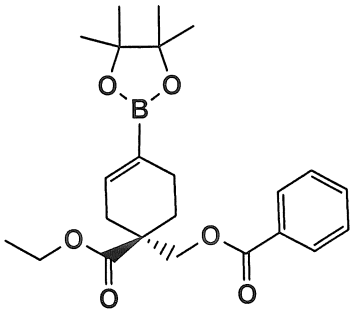


Hỗn hợp bao gồm (1-(etoxycacbonyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (3,8 g, 8,7 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,4 g, 9,5 mmol), kali axetat (2,6 g, 26,0 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,2 g, 0,260 mmol) trong 1,4-dioxan (80mL) được làm lạnh đến -78 °C. Thực hiện ba lần hút chân không bình và rửa sạch dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 70 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-20% để thu được sản phẩm mong muốn (5,8 g, 67 %) ở dạng chất dầu. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,00 (dd, J=8,4; 1,4 Hz, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 6,54 (dt, J=3,6; 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J=10,8 Hz, 2H), 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,27 (s, 12H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian 8 và 9, Quá trình tách bất đối (S)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat và (R)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



8



9

Hỗn hợp triệt quang được tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) để thu được (S)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat và (R)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.

Chi tiết thí nghiệm SFC:

Cột: ChiralCel OJ-H, 30 x 250mm, 5μm

Pha di động: MeOH 5%/ CO2 95%

Áp suất: 100 bar

Nhiệt độ: 40°C

Tốc độ dòng: 70 mL/phút

UV: 225 nm

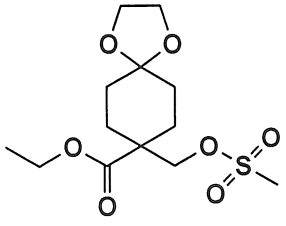
Bơm: 0,50 mL (~100 mg/mL trong IPA:ACN:MeOH, 2:2:1)

Thu gom phân đoạn:Độ dốc & mức độ (cửa sổ/ 6 mL/phút MeOH bổ sung):

Cửa sổ đỉnh 1: 3,00' - 4,50'

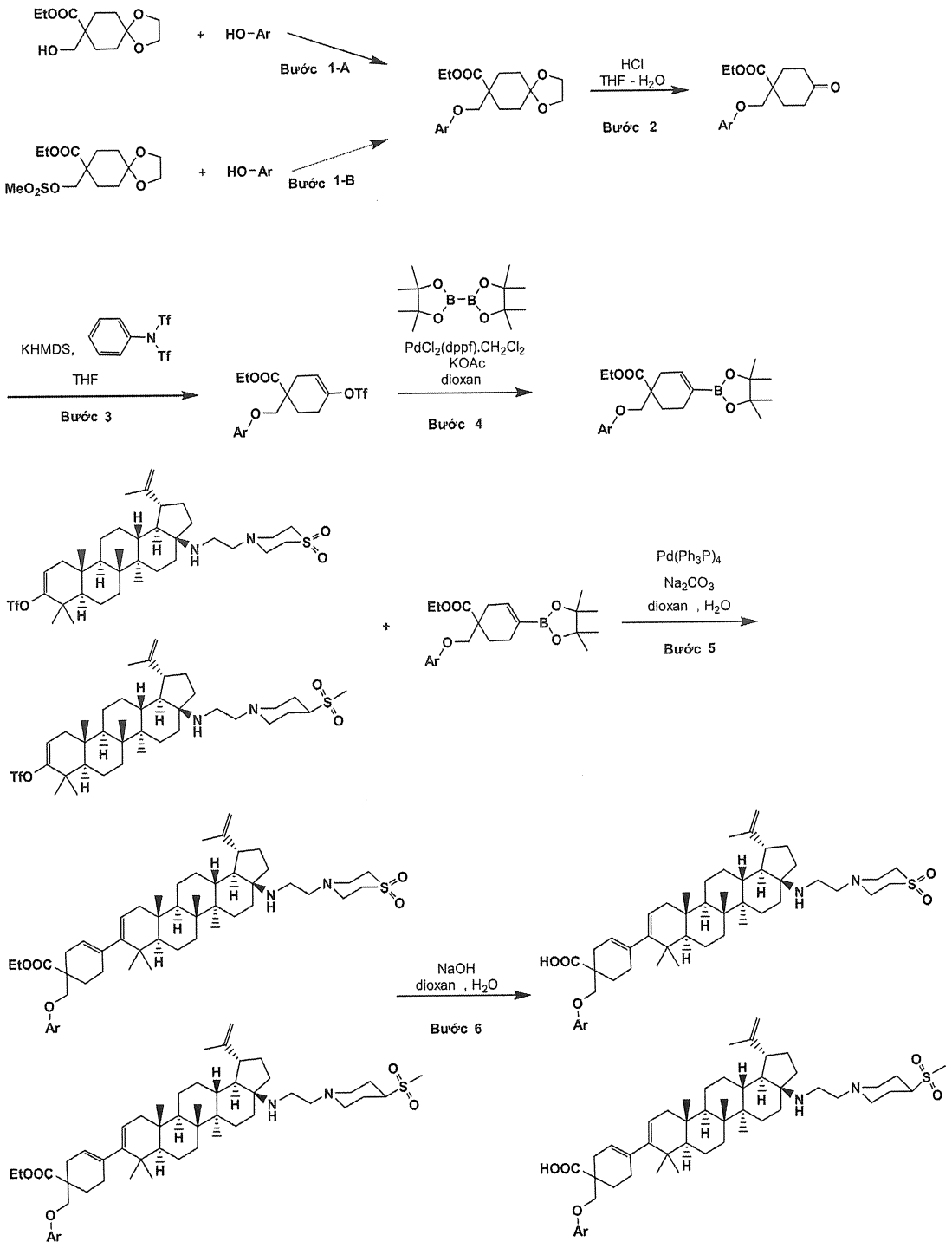
Cửa sổ đỉnh 2: 3,80' - 7,00'

Chất trung gian 10. Điều chế etyl 8-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] decan-8-cacboxylat.

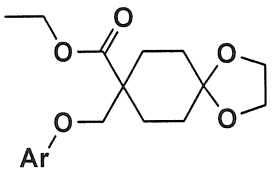


Thêm N,N-diisopropyletylamin (0,299 mL, 1,719 mmol) trong môi trường khí nitơ vào etyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (280 mg, 1,146 mmol) đã được làm khô trong chân không trong DCM (2 mL). Dung dịch trong được làm lạnh trong bồn nước đá. Cẩn thận thêm từng giọt metansulfonyl clorua (0,106 mL, 1,375 mmol) vào và dung dịch tạo thành được khuấy trong bồn nước đá và để qua đêm cho đến khi đạt nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế trên cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 50% để thu được sản phẩm mong muốn (304 mg, 82 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,26 - 4,17 (m, 4H), 3,97 - 3,93 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 6H), 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Quy trình chung A: Điều chế dẫn xuất axit xyclohexencacboxylic C-3 được thế ở vị trí α.



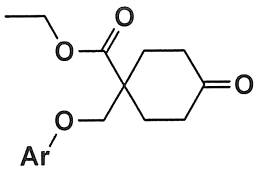
Bước 1: Điều chế ête.



Bước 1-A: Trong môi trường khí nitơ, thêm từng giọt diisopropyl diazen-1,2-dicacboxylat (1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (Chất trung gian 3) (1 đương lượng), chất phản ứng Ar-OH (1 đương lượng) và triphenylphosphin (1,2 đương lượng) trong THF. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó ở 50°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được sản phẩm mong muốn.

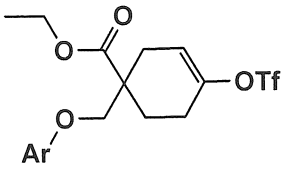
Bước 1-B: Hỗn hợp bao gồm etyl 8-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (1 đương lượng), xesi cacbonat (2,15 đương lượng) và Ar-OH (3,5 đương lượng) trong axetonitril được khuấy ở 85 °C trong 48 giờ. Muối vô cơ bị loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được rửa bằng nước, được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 2: Điều chế keton.



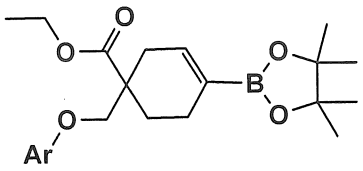
Dung dịch chứa sản phẩm từ bước 1 (1 đương lượng) và HCl 0,5 N (1 đương lượng) trong axeton được khuấy ở 50 °C trong 1-2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch bão hòa Na_2CO_3 và được cô một phần trong chân không để loại bỏ axeton. Phần cặn được pha loãng bằng H_2O, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được keton mong muốn.

Bước 3: Điều chế triflat.



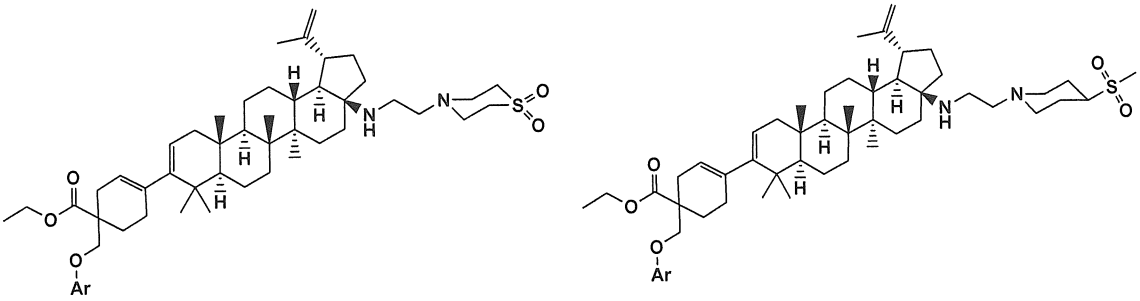
Thêm KHMDS (1M trong THF) (1,3 đương lượng) vào dung dịch chứa keton từ bước 2 (1 đương lượng) và 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-((triflometyl)sulfonyl)-metansulfonamit (1,1 đương lượng) trong THF ở -78 °C. Dung dịch tạo thành chuyển từ màu vàng sang màu cam được khuấy ở -78 °C trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được triflat mong muốn.

Bước 4: Điều chế boronat.



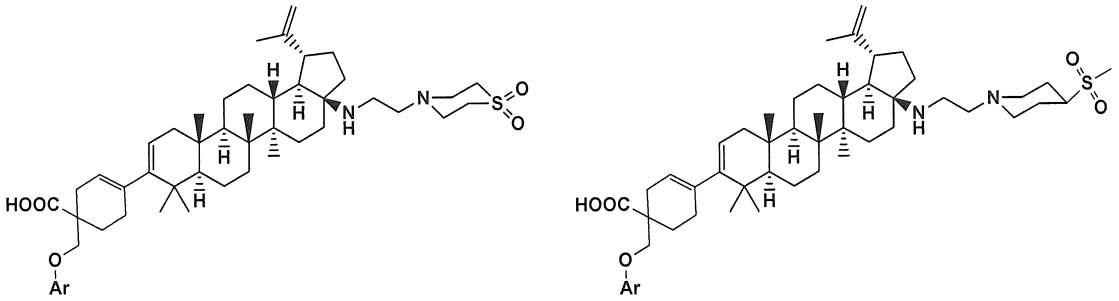
Trong bình áp suất, hỗn hợp bao gồm triflat từ bước 3 (1 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (1,1 đương lượng), KOAc (2,5 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,03 đương lượng) trong 1,4-dioxan được sục nitơ, đóng kín và gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa giải bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được boronat mong muốn.

Bước 5: Điều chế este xyclohexencacboxylic C-3 được thế ở vị trí α.



Hỗn hợp bao gồm C3-triflat (1 đương lượng), boronat từ bước 4 (1 đương lượng), Na_2CO_3 H_2O (3 đương lượng) và $Pd(Ph_3P)_4$ (0,06 đương lượng) trong dioxan và H_2O (4 : 1), được sục nitơ, đóng kín và gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và phần cặn được phân bố vào EtOAc và H_2O. Lớp nước đã tách được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được este xyclohexencacboxylic C-3 được thế ở vị trí α mong muốn.

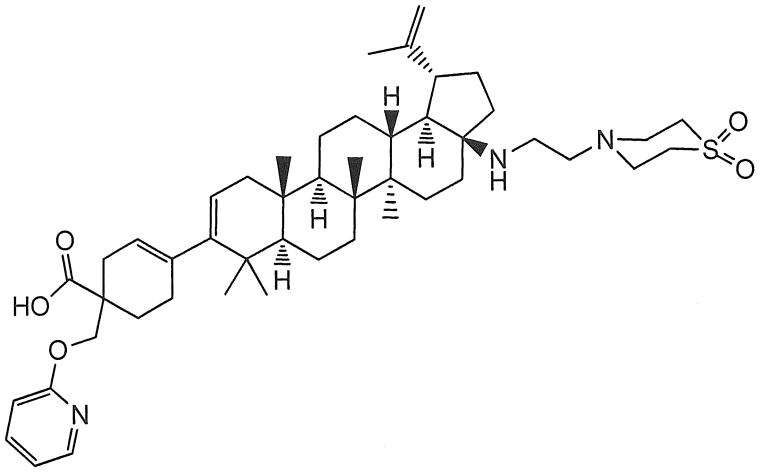
Bước 6: Điều chế axit cacboxylic.



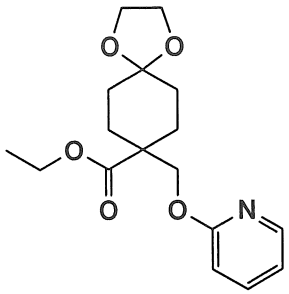
Dung dịch chứa este từ bước 5 trong 1,4-dioxan, MeOH và NaOH 1N (2 : 1 : 1) được khuấy ở 60 -70 °C trong 1-2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm cuối cùng.

Ví dụ 1

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

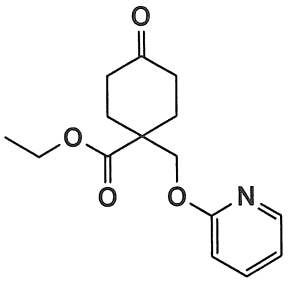


Bước 1. Điều chế etyl 8-((pyridin-2-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



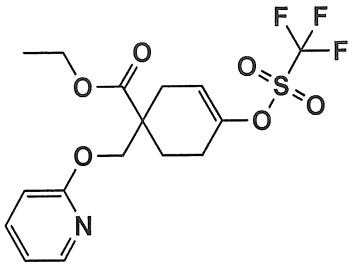
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 83% ở dạng chất dầu bằng cách sử dụng pyridin-2-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,14 (ddd, J=5,0; 2,0; 0,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 6,87 (ddd, J=7,1; 5,1; 0,9 Hz, 1H), 6,73 (dt, J=8,4; 0,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 4H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 6H), 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3H). LC/MS m/z 322,10 $(M+H)^+$, 1,93 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2. Điều chế etyl 4-oxo-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohexan-1-cacboxylat.



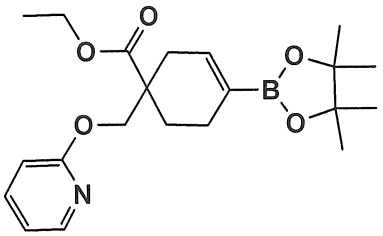
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 99% ở dạng chất dầu bằng cách sử dụng etyl 8-((pyridin-2-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,14 (ddd, J=5,1; 1,9; 0,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 6,90 (ddd, J=7,1; 5,1; 0,9 Hz, 1H), 6,74 (dt, J=8,3; 0,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 4H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 278,05 $(M+H)^+$, 1,74 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3. Điều chế etyl 1-((pyridin-2-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



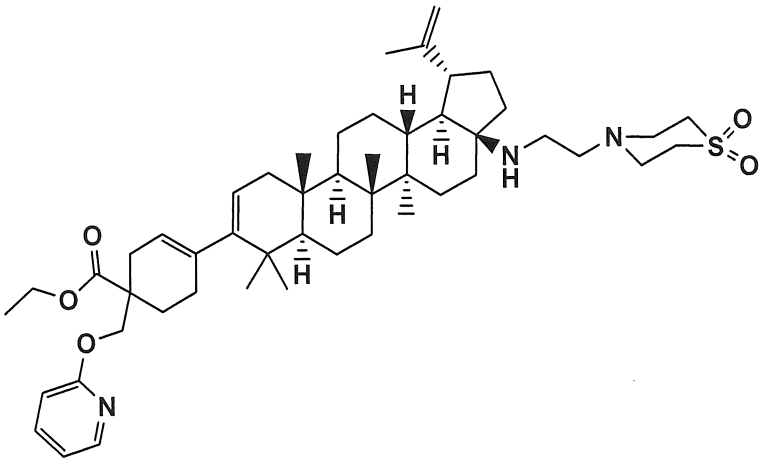
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 110% (chứa PhNHTf) ở dạng chất dầu bằng cách sử dụng etyl 4-oxo-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,14 (ddd, J=5,0; 2,0; 0,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 6,90 (ddd, J=7,1; 5,1; 0,9 Hz, 1H), 6,73 (dt, J=8,3; 0,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,76 (m 1H), 4,45 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,18 (qd, J=7,1, 1,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,56 - 2,25 (m, 4H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,87 (s, 3F). /LC/MS m/z 410,00 $(M+H)^+$, 2,24 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4. Điều chế etyl 1-((pyridin-2-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 75% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridin-2-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,13 (ddd, J=5,0; 2,0; 0,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 6,86 (ddd, J=7,0; 5,1; 0,9 Hz, 1H), 6,71 (dt, J=8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 4,42 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,14 (qd, J=6,7, 1,4 Hz, 2H), 2,73 (dq, J=18,8, 2,8 Hz, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,19 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC/MS m/z 388,20 $(M+H)^+$, 2,22 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



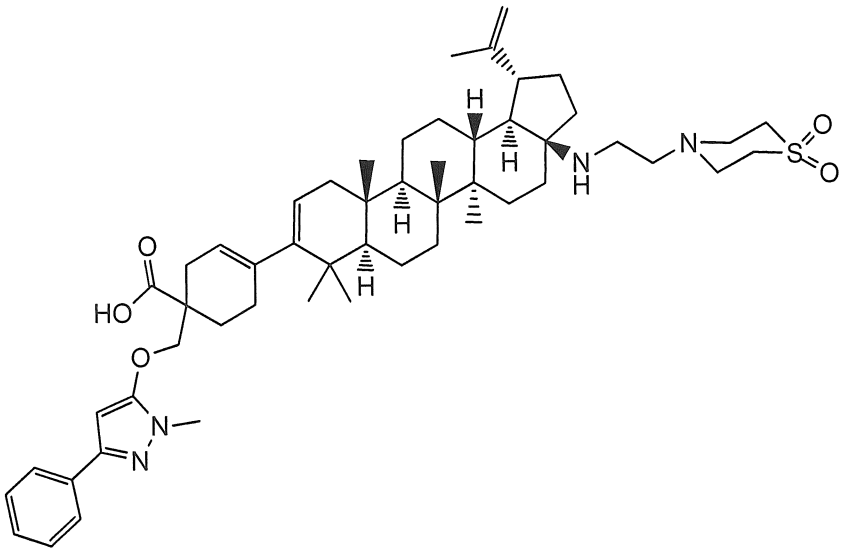
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 71% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridin-2-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,13 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J=8,6, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J=7,0; 5,3; 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,35 (br. s, 1H), 5,18 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s,

1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,14 ((qd, J=6,7, 1,4 Hz, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 8H), 2,73 - 2,39 (m, 6H), 2,23 - 0,84 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 -0,90 (m, 9H), 0,89 (s, 3H). LC/MS m/z 830,00 $(M+H)^+$, 3,74 phút (Phương pháp LCMS 2).

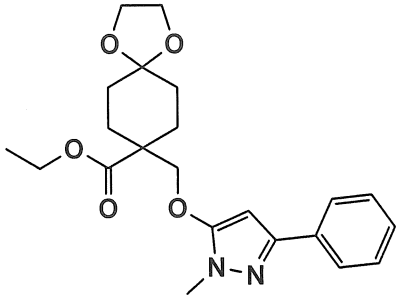
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 32% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,14 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,35 (br. s, 1H), 5,21 - 5,16 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 8H), 2,86 - 2,57 (m, 6H), 2,29 - 0,89 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 802,50 $(M+H)^+$, 3,56 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 2

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

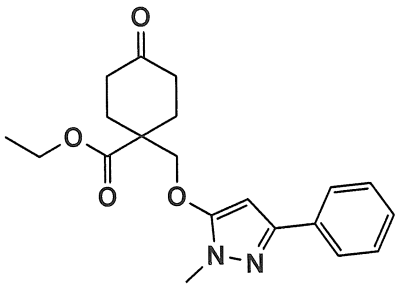


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



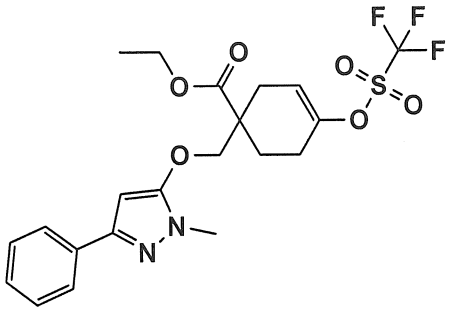
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 99% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng 1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,01 - 3,94 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 6H), 1,31 - 1,26 (m, 3H). LC/MS m/z 401,10 $(M+H)^+$, 2,17 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



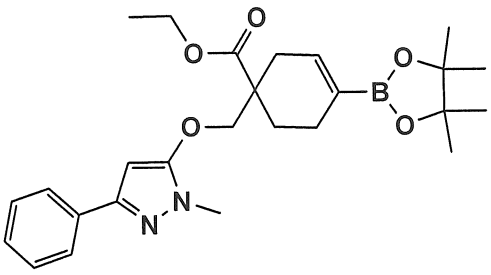
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 81% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 8-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,63 - 2,51 (m, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 357,15 $(M+H)^+$, 1,99 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



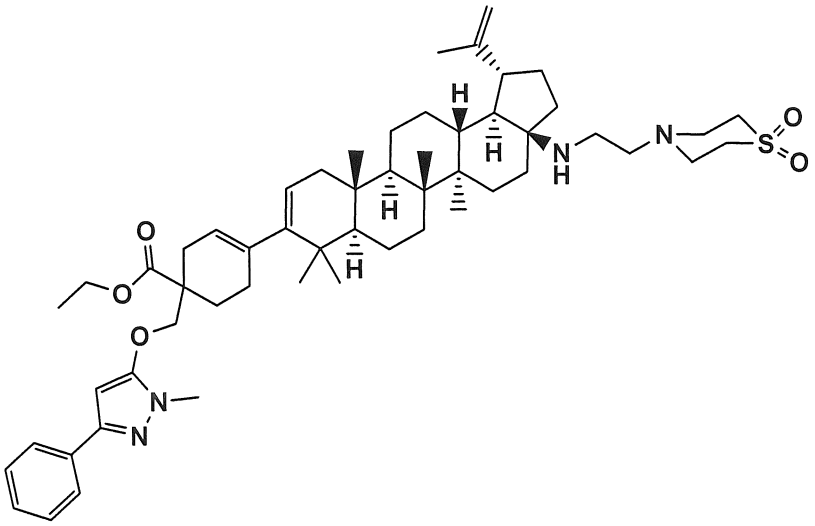
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 68% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,25 (m, 4H), 2,00 (ddd, J=13,7, 7,8, 6,4 Hz, 1H), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,83 (s, 3F). LC/MS m/z 489,20 $(M+H)^+$, 2,30 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 68% ở dạng chất sáp, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, J=7,5 Hz, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 2,03 - 1,86 (m, 2H), 1,27 (s, 12H), 1,23 (t, J=7,0 Hz 3H). LC/MS m/z 467,30 $(M+H)^+$, 3,58 phút (Phương pháp LCMS 2).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



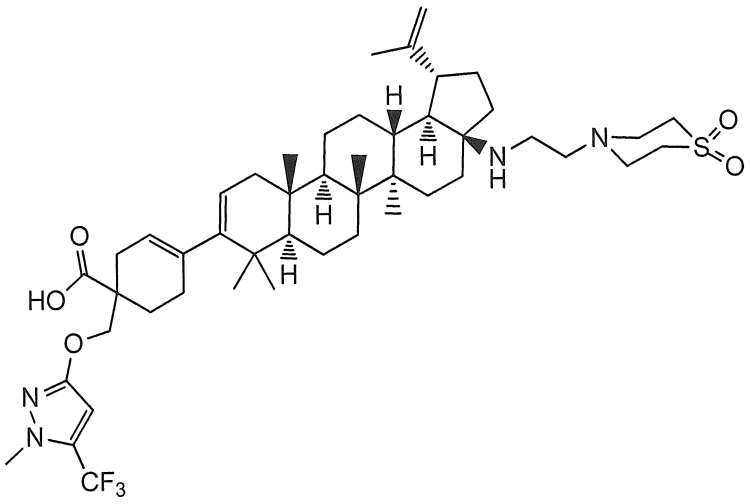
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 59% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d)

δ 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,10 - 2,98 (m, 8H), 2,74 - 2,43 (m, 6H), 2,32 - 1,02 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 9H), 0,86 (s, 3H). LC/MS m/z 909,60 $(M+H)^+$, 3,89 phút (Phương pháp LCMS 2).

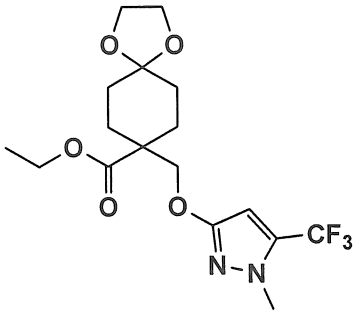
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 81% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl) xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,22 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,20 - 3,04 (m, 8H), 2,92 - 2,61 (m, 6H), 2,24 - 1,10 (m, 27H), 1,73 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). LC/MS m/z 881,55 $(M+H)^+$, 3,77 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 3

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

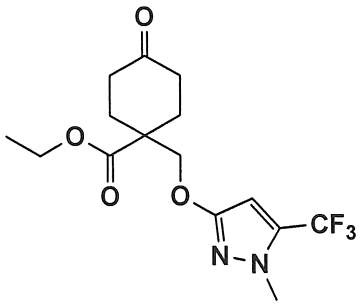


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



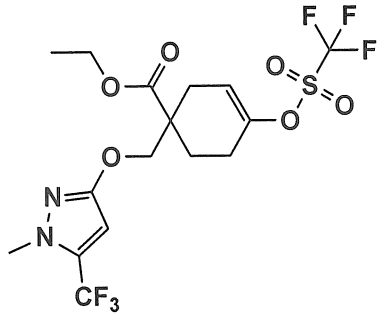
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 86% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng 1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 5,99 (s, 1H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (t, J=3,0 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 6H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H). LC/MS m/z 393,05 $(M+H)^+$, 2,18 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



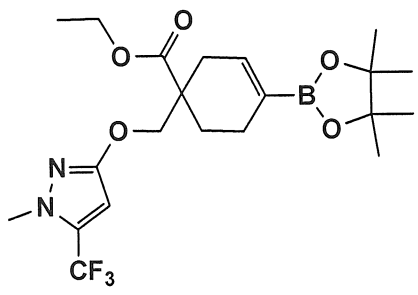
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 98% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 8-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,99 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J=0,8 Hz, 3H), 2,59 - 2,34 (m, 6H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,28 (t, J=6,8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -60,88 (s, 3F). LC/MS m/z 349,15 $(M+H)^+$, 2,08 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



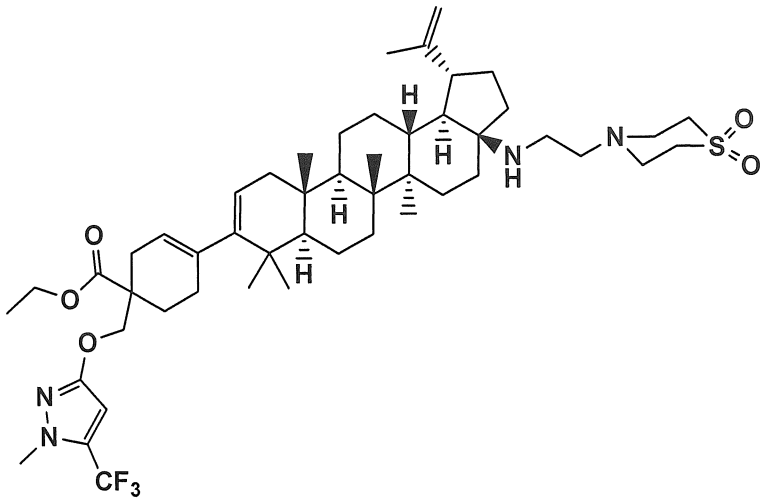
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 70% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,99 (s, 1H), 5,79 - 5,76 (m, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 4H), 3,81 (d, J=0,8 Hz, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,55 - 2,19 (m, 4H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -60,89 (s, 3F), -73,88 (s, 3F). LC/MS m/z 481,10 $(M+H)^+$, 2,32 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 79% ở dạng chất sáp, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,55 - 6,51 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,25 (d, J=9,3 Hz 1H), 4,19 - 4,13 (m, 3H), 3,81 (d, J=0,8 Hz, 3H), 2,69 (dq, J=19,1, 2,8 Hz, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,26 (s, 12H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -60,84 (s, 3F). LC/MS m/z 481,13 $(M+Na)^+$, 2,41phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.

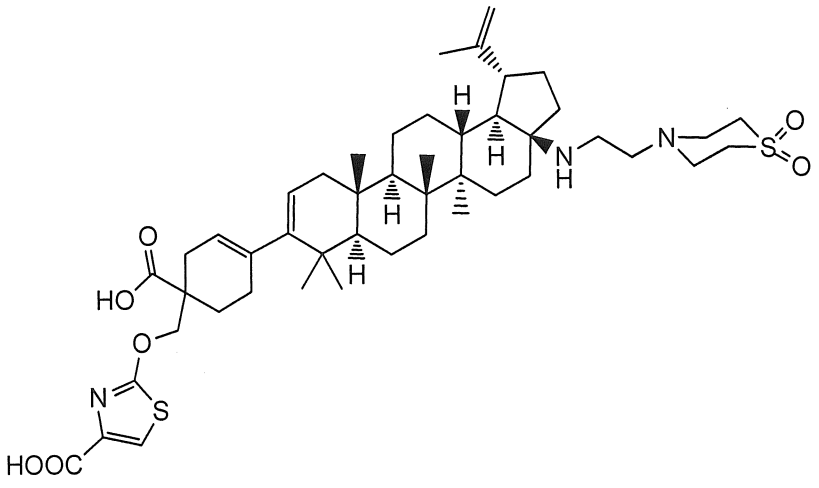


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 88% ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,98 (s, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,12 - 3,00 (m, 8H), 2,79 - 2,46 (m, 6H), 2,24 - 0,88 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,96 - 0,89 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -60,83 (s, 3F). LC/MS m/z 901,50 $(M+H)^+$, 3,89 phút (Phương pháp LCMS 2).

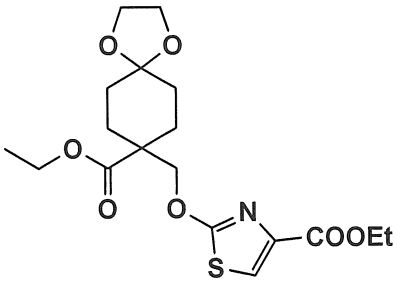
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 56% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,00 (s, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,14 - 2,99 (m, 8H), 2,76 - 2,54 (m, 6H), 2,23 - 1,04 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 - 0,92 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -60,81 (s, 3F). LC/MS m/z 873,45 $(M+H)^+$, 3,73 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 4

Điều chế axit 2-((1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylic.

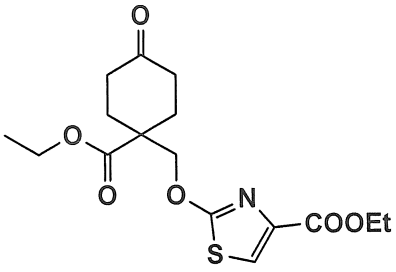


Bước 1. Điều chế etyl 2-((8-(etoxycacbonyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metoxy) thiazol-4-cacboxylat.



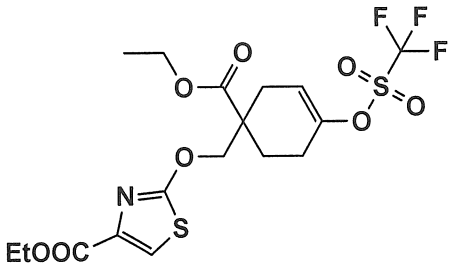
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất dầu mà không cần tinh chế thêm bằng cách sử dụng etyl 2-hydroxythiazol-4-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS m/z 400,30 $(M+H)^+$, 2,18 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2. Điều chế etyl 2-((1-(etoxycacbonyl)-4-oxoxyclohexyl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat.



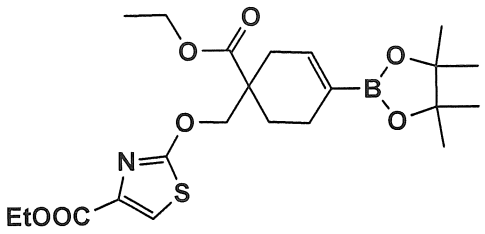
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 26% (hiệu suất được tính qua 2 bước) ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng etyl 2-((8-(etoxycacbonyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat thô làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,61 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,38 (q, J=7,3 Hz, 2H), 4,26 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,39 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Bước 3. Điều chế etyl 2-((1-(etoxycacbonyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 40% ở dạng chất dầu bằng cách sử dụng etyl 2-((1-(etoxycacbonyl)-4-oxoxyclohexyl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,60 (s, 1H), 5,80 - 5,76 (m, 1H), 4,66 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,38 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,19 (qd, J=7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,56 - 2,23 (m, 4H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,84 (s, 3F). LC/MS m/z 488,15 $(M+H)^+$, 2,41 phút (Phương pháp LCMS 1).

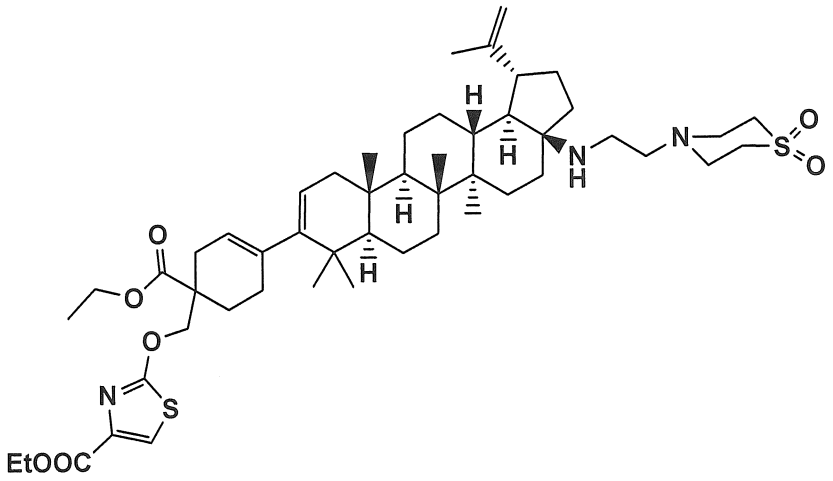
Bước 4. Điều chế etyl 2-((1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 57% ở dạng chất dầu bằng cách sử dụng etyl 2-((1-(etoxycacbonyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,58 (s, 1H), 6,54 - 6,49 (m, 1H), 4,64 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,37 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,16 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,68 (dq, J=19,1, 3,0 Hz, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,26 (s, 12H), 1,21 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC/MS m/z 466,30 $(M+H)^+$, 2,42 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5. Điều chế etyl 2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat.



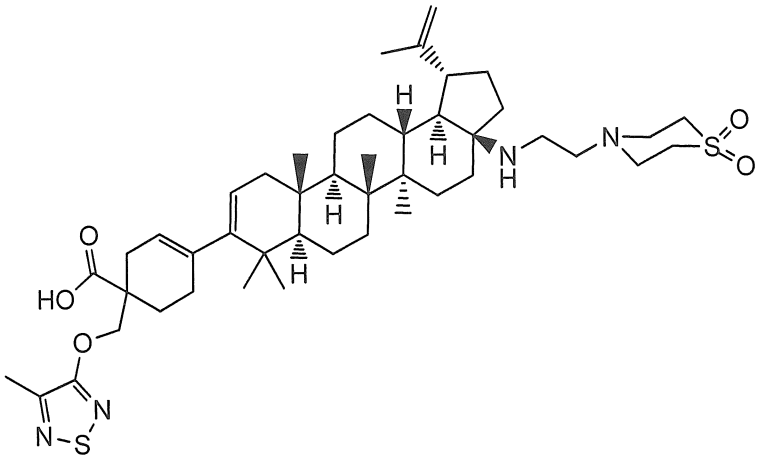
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 79% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 2-((1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,58 (s, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,37 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,12 - 2,96 (m, 8H), 2,74 - 2,41 (m, 6H), 2,21 - 0,86 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 908,60 $(M+H)^+$, 3,05 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 2-((1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 85% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)thiazol-4-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, METANOL-d_4) δ 7,49 (s, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,61 - 4,53 (m,

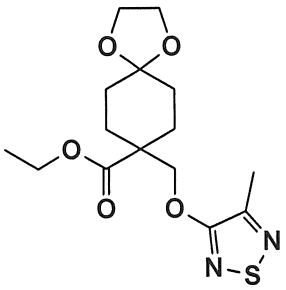
2H), 3,27 - 3,06 (m, 11H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 1,04 (m, 27H), 1,73 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 - 0,96 (m, 6H), 0,92 (s, 3H). LC/MS m/z 852,50 $(M+H)^+$, 2,86 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 5

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

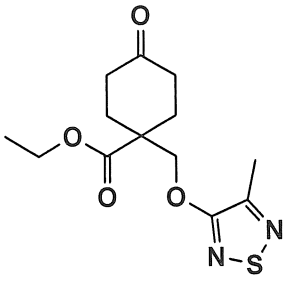


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



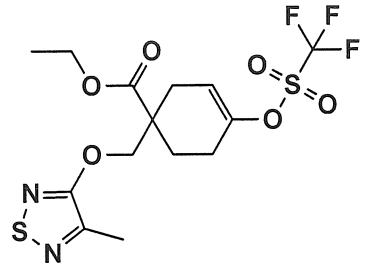
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 64% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng 4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,43 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 343,20 $(M+H)^+$, 2,17 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



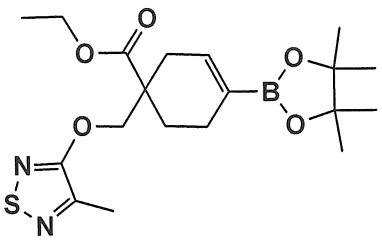
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 81% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 8-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,51 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,61 - 2,38 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 299,20 $(M+H)^+$, 1,94 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



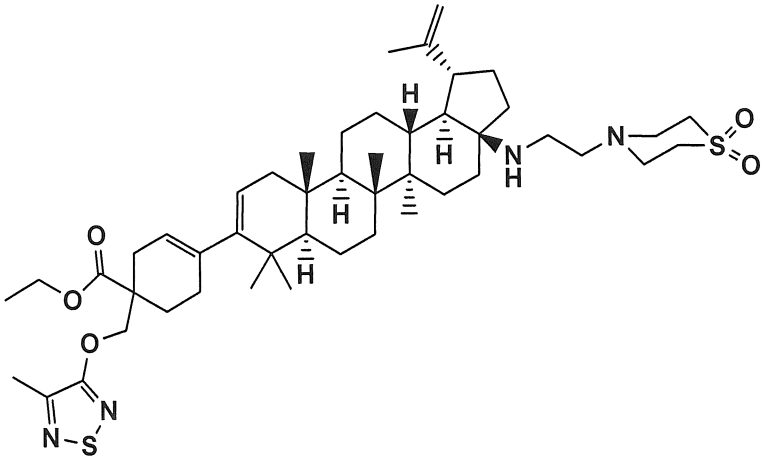
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 60% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,82 - 5,78 (m, 1H), 4,52 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,47 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,27 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,83 (s, 3F). LC/MS m/z 431,15 $(M+H)^+$, 2,41 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 74% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,51 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,16 (qd, J=7,1, 1,1 Hz, 2H), 2,71 (dq, J=19,1, 3,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 2H), 1,26 (s 12H), 1,21 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC/MS m/z 409,25 $(M+H)^+$, 2,45 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 73% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,36 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 8H), 2,98 - 2,59 (m, 6H), 2,23 - 0,82 (m,

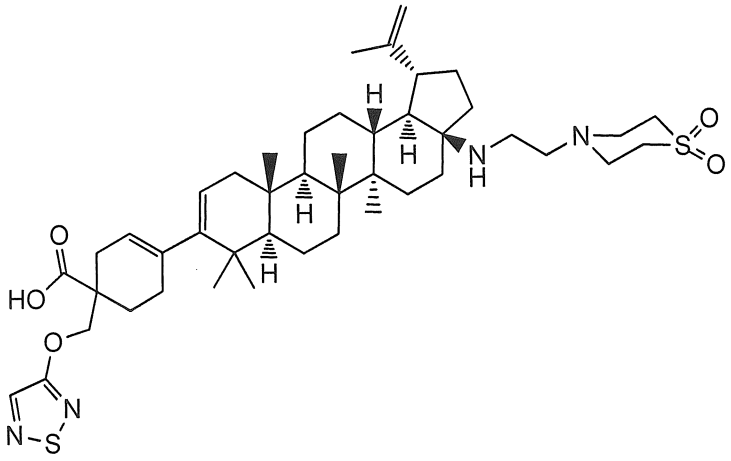
27H), 2,35 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 851,55 $(M+H)^+$, 3,07 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 53% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((4-metyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng.

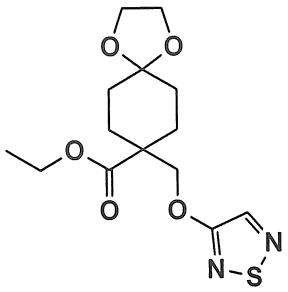
^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,36 (br. s., 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,65 (br. s., 1H), 4,59 - 4,45 (m, 2H), 3,24 - 2,98 (m, 9H), 2,89 - 2,51 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,22 - 0,97 (m, 27H), 1,15 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). LC/MS m/z 823,55 $(M+H)^+$, 2,85 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 6

Điều chế axit 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

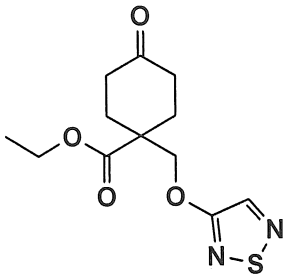


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



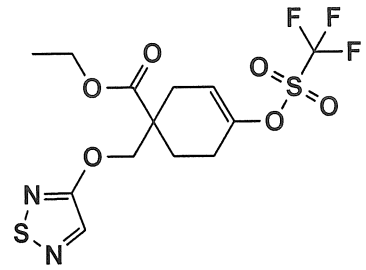
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 92% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng 1,2,5-thiadiazol-3-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,97 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 4H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 329,20 $(M+H)^+$, 2,07 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



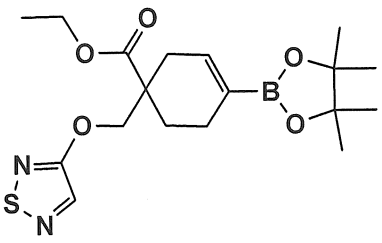
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 80% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 8-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,99 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC/MS m/z 285,15 $(M+H)^+$, 1,85 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



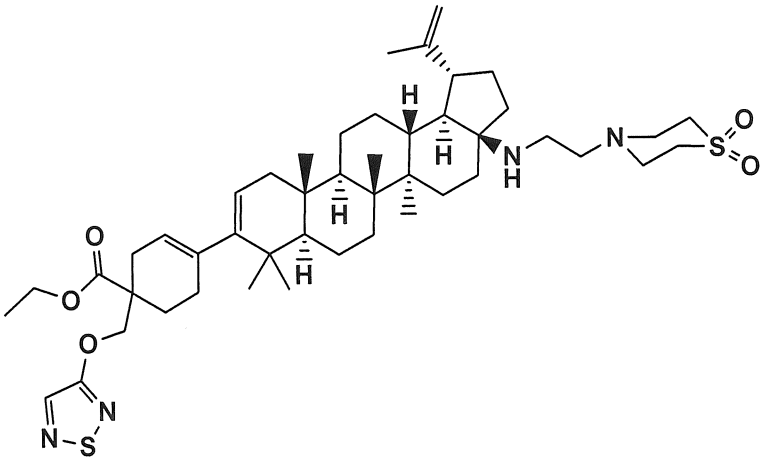
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 34% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,99 (s, 1H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 4,55 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,50 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,20 (qd, J=7,1; 0,8 Hz, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,57 - 2,25 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,83 (s, 3F). LC/MS m/z 417,10 $(M+H)^+$, 2,37 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 69% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,96 (s, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,54 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,16 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,71 (dq, J=18,9, 3,4 Hz, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,26 (s, 12H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 395,30 $(M+H)^+$, 2,40 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5. Điều chế etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



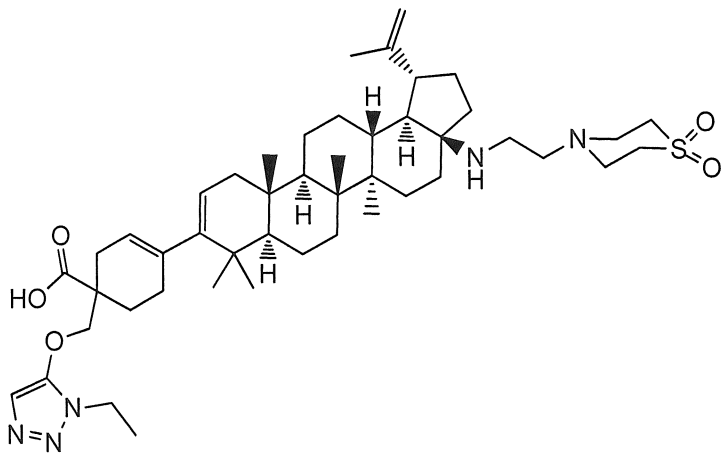
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 76% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,97 (s, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 4,16(q, J=7,5 Hz, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 8H), 2,76 - 2,43 (m, 6H), 2,22 - 0,82 (m,

27H), 1,69 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Hz 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 837,55 $(M+H)^+$, 3,08 phút (Phương pháp LCMS 3).

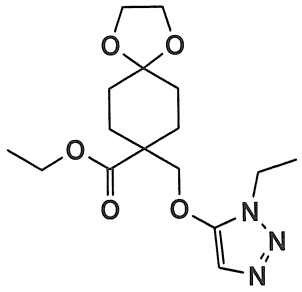
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 56% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,98 (s, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,19 (br. s., 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 2H), 3,23 - 3,00 (m, 8H), 2,90 - 2,53 (m, 6H), 2,28 - 0,89 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). LC/MS m/z 809,50 $(M+H)^+$, 2,90 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 7

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

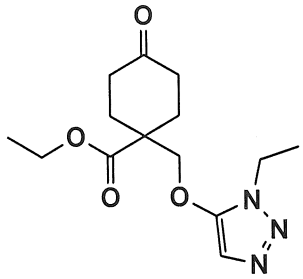


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



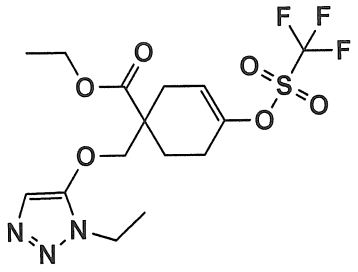
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-B, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 56% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng 1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 7,07 (s, 1H), 4,19 (q, J=7,1 Hz, 3H), 4,17 (q, J=7,3 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 4H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 6H), 1,44 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 340,25 $(M+Na)^+$, 1,91 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



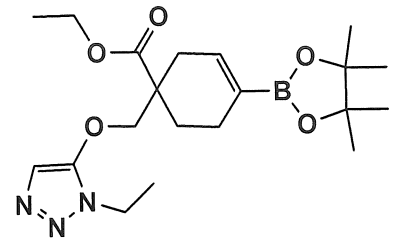
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 86% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 8-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,09 (s, 1H), 4,26 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,18 (q, J=7,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,45 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 296,25 $(M+H)^+$, 1,62 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



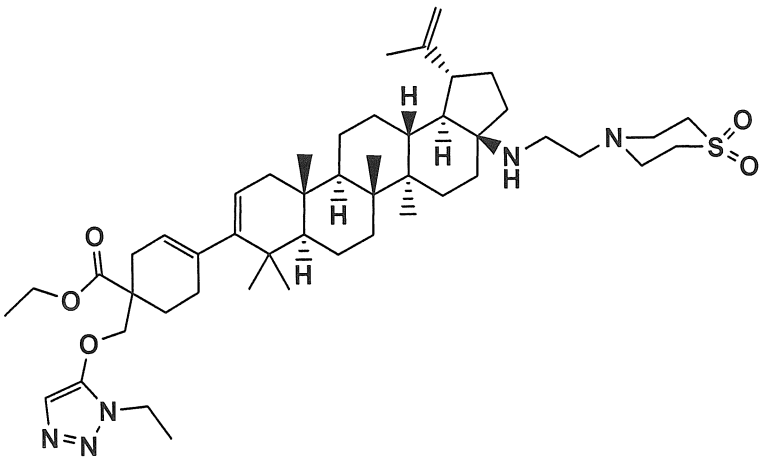
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 35% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,09 (s, 1H), 5,82 - 5,78 (m, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 6H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,60 - 2,24 (m, 4H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,44 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,82 (s, 3F). LC/MS m/z 428,20 $(M+H)^+$, 2,15 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 57% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,07 (s, 1H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 6H), 2,69 (dq, J=19,0, 2,9 Hz, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 2H), 1,43 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,27 (s, 12H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 406,20 $(M+H)^+$, 2,22 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 90% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,07 (s, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 6H), 3,11 - 2,97 (m, 8H), 2,71 - 2,42 (m, 6H), 2,24 - 0,86 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 848,60 $(M+H)^+$, 2,74 phút (Phương pháp LCMS 3).

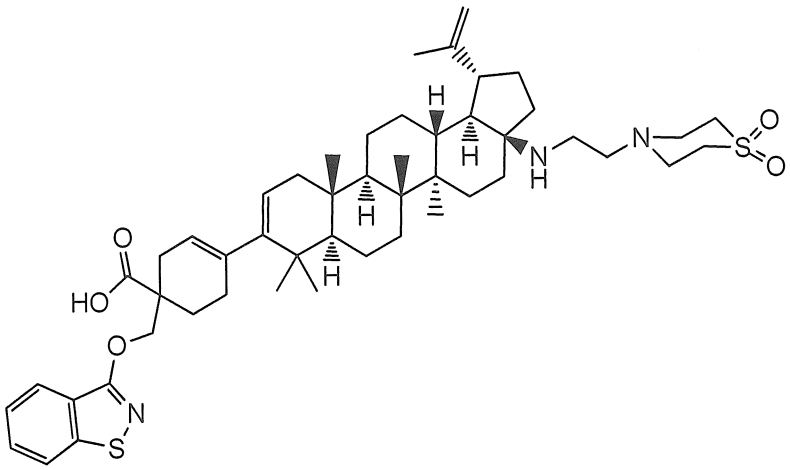
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 61% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-etyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng.

^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,10 (s, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,69 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 4,16 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 8H), 2,82 - 2,55 (m, 6H), 2,24 - 1,00 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,3 Hz, 3H),

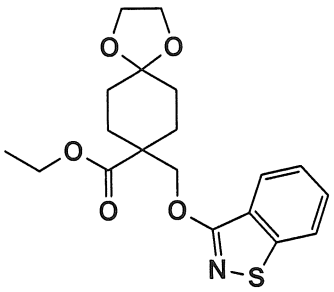
1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 820,55 $(M+H)^+$, 2,86 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 8

Điều chế axit 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

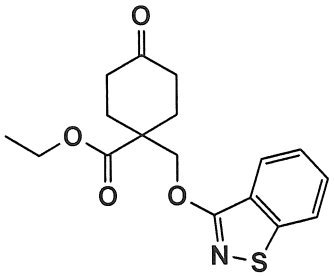


Bước 1. Điều chế etyl 8-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



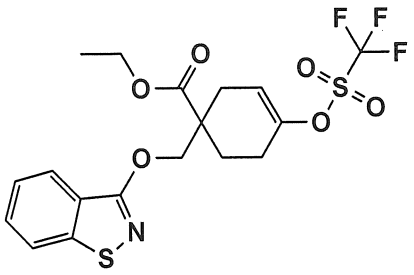
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-B, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 26% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng benzo[d]isothiazol-3(2H)-on làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 7,88 (dd, J=8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J=8,2, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (td, J=7,5, 0,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 2H), 4,20 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,97 (t, J=2,6 Hz, 4H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 6H), 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3H). LC/MS m/z 378,25 $(M+H)^+$, 4,17 phút (Phương pháp LCMS 4).

Bước 2. Điều chế etyl 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



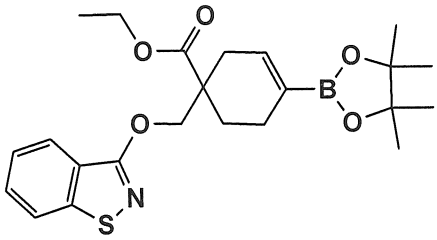
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 88% ở dạng chất sáp, bằng cách sử dụng etyl 8-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,87 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J=8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J=8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J=8,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 4H), 2,49 - 2,40 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 334,20 $(M+H)^+$, 2,31 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3. Điều chế etyl 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



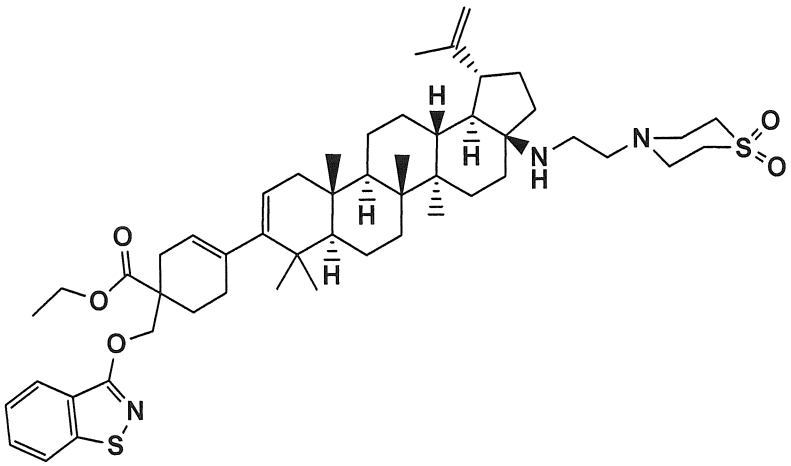
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 64% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,86 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J=8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J=8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 4,68 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,20 (qd, J=7,2, 2,1 Hz, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,59 - 2,32 (m, 4H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,83 (s, 3F). LC/MS m/z 466,15 $(M+H)^+$, 2,51 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4. Điều chế etyl 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 61% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,85 (dt, J=7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dt, J=8,2; 0,8 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J=8,2; 7,0; 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 6,58 - 6,54 (m. 1H), 4,66 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,16 (qd, J=7,1, 1,0 Hz, 2H), 2,76 (dq, J=18,9; 2,7 Hz, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 2H), 1,28 - 1,25 (m, 12H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 444,25 $(M+H)^+$, 2,58 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5. Điều chế etyl 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



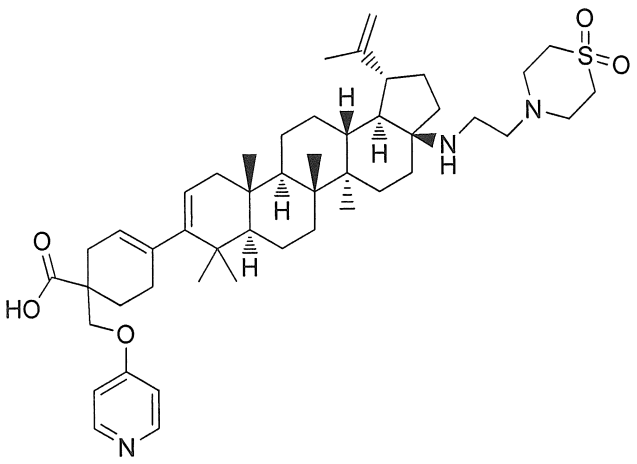
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 47% ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng etyl 1-

((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,87 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (td, J=7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (td, J=7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 8H), 2,79 - 2,36 (m, 6H), 2,28 - 0,83 (27H), 1,70 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 - 0,95 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 886,55 $(M+H)^+$, 3,07 phút (Phương pháp LCMS 3).

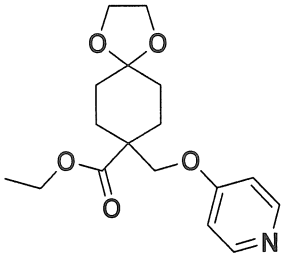
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 21% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-((benzo[d]isothiazol-3-yloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,88 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 5,39 (br. s., 1H), 5,20 (br. s., 1H), 4,78 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 2H), 3,34 - 2,52 (m, 14H), 2,33 - 1,00 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 6H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 858,50 $(M+H)^+$, 2,88 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 9

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

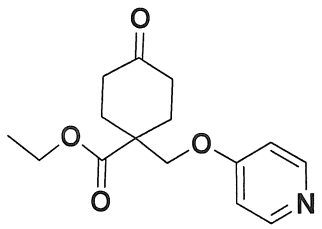


Bước 1. Điều chế etyl 8-((pyridin-4-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 77% bằng cách sử dụng 4-hydroxypyridin làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,46 - 8,41 (m, 2H), 6,81 - 6,77 (m, 2H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 4H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3H). LC/MS: m/e 322,05 $(M+H)^+$, 2,26 phút (Phương pháp LCMS 11).

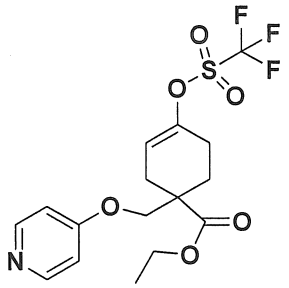
Bước 2. Điều chế etyl 4-oxo-1-((pyridin-4-yloxy)metyl)xyclohexan-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 64% bằng cách sử dụng etyl 8-((pyridin-4-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,27 - 8,23 (m, 2H), 6,67 - 6,62 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,92 (q, J=7,3

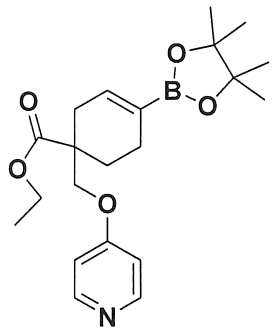
Hz, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 278,05 $(M+H)^+$, 0,81 phút (Phương pháp LCMS 8).

Bước 3. Điều chế etyl 1-((pyridin-4-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy) xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



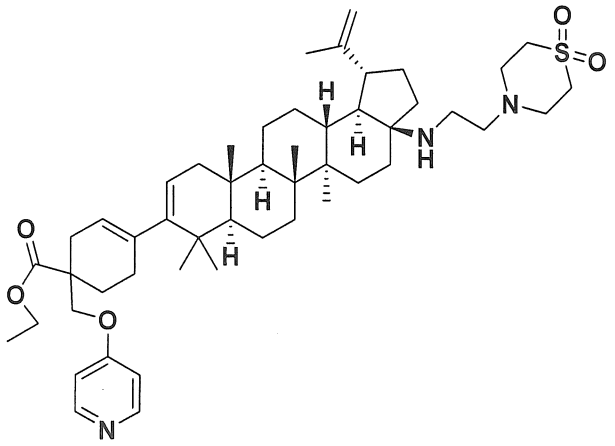
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 66% bằng cách sử dụng etyl 4-oxo-1-((pyridin-4-yloxy)metyl)xyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,47 - 8,44 (m, 2H), 6,83 - 6,79 (m, 2H), 5,82 (t, J=4,1 Hz, 1H), 4,21 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,45 - 2,25 (m, 4H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 410,00 $(M+H)^+$, 1,92 phút (Phương pháp LCMS 8).

Bước 4. Điều chế etyl 1-((pyridin-4-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 59% bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridin-4-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,33 - 8,30 (m, 2H), 6,73 - 6,69 (m, 2H), 6,46 (br. s., 1H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 4,02 - 3,95 (m, 2H), 2,63 (dd, J=19,2, 2,9 Hz, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,17 (s, 12H), 1,11 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 388,10 $(M+H)^+$, 1,90 phút (Phương pháp LCMS 8).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



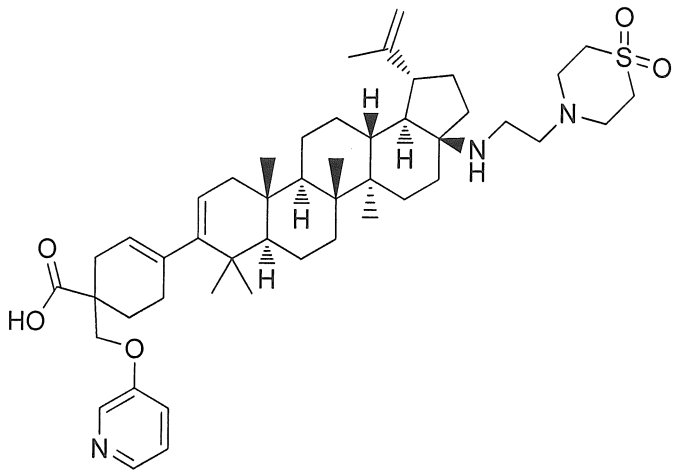
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 34% bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridin-4-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 831,45 $(M+H)^+$, 2,54 phút (Phương pháp LCMS 3). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,42 (d, J=6,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J=6,3 Hz, 2H), 5,36 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 4H), 3,12 - 2,97 (m, 8H), 2,74 - 2,51 (m, 4H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 4H), 2,11 - 1,98 (m, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 5H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,62 - 1,37 (m, 10H), 1,37 - 1,17 (m, 4H), 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,16 - 0,99 (m, 3H), 0,99 - 0,93 (m, 6H), 0,93 - 0,87 (m, 3H), 0,87 - 0,81 (m, 3H).

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 47% bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm

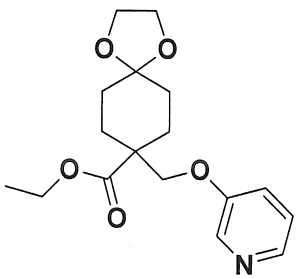
chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,33 (d, J=6,3 Hz, 2H), 6,98 (d, J=5,5 Hz, 2H), 5,38 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 3,24 - 3,00 (m, 8H), 2,94 - 2,72 (m, 5H), 2,66 (d, J=18,1 Hz, 1H), 2,37 - 1,97 (m, 8H), 1,97 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 3H), 1,66 - 1,21 (m, 14H), 1,16 (s, 3H), 1,20 - 1,08 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). LC/MS: m/e 802,45 $(M+H)^+$, 2,50 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 10

Điều chế 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-eneaxit cacboxylic.



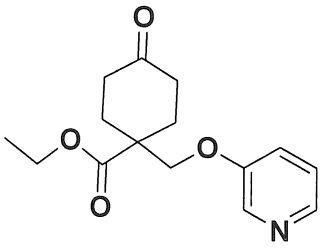
Bước 1. Điều chế etyl 8-((pyridin-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 84% bằng cách sử dụng 3-hydroxypyridin làm chất phản ứng ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,30 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 4,21 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 4H),

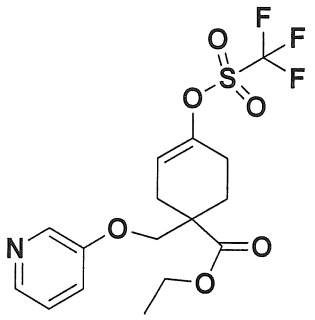
2,38 - 2,25 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 6H), 1,32 - 1,22 (m, 3H). LC/MS: m/e 322,10 $(M+H)^+$, 2,534 phút (Phương pháp LCMS 11).

Bước 2. Điều chế etyl 4-oxo-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohexan-1-cacboxylat.



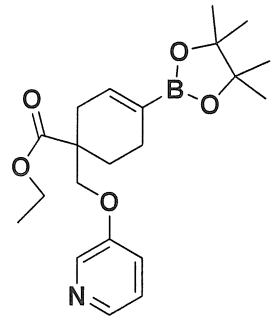
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 47,8% bằng cách sử dụng etyl 8-((pyridin-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. LCMS: m/e 279,00 $(M+H)^+$, 2,079 phút (Phương pháp LCMS 8). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,22 (dd, J=2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=4,3, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,07 - 4,04 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 4H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Bước 3. Điều chế etyl 1-((pyridin-3-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl) oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



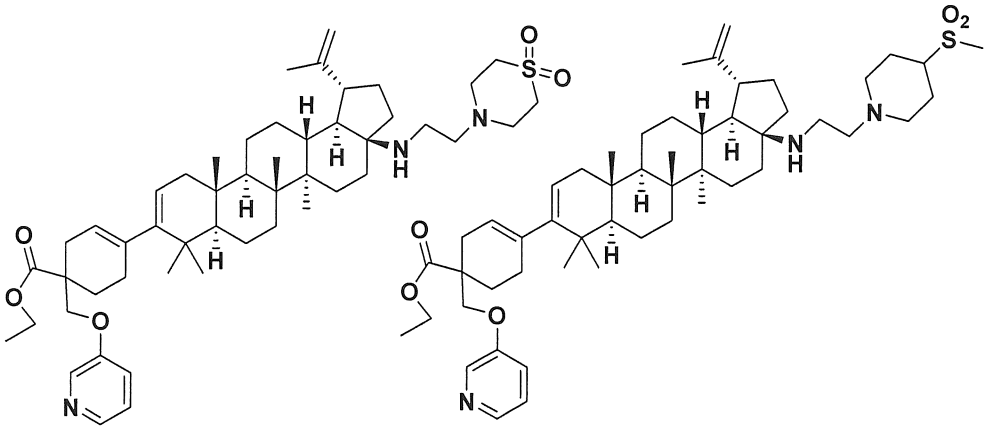
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 51,9% bằng cách sử dụng etyl 4-oxo-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. LCMS: m/e 410,00 $(M+H)^+$, 1,983 phút (Phương pháp LCMS 8). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,21 - 1,15 (m, 3H).

Bước 4. Điều chế etyl 1-((pyridin-3-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 88% bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridin-3-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. LCMS: m/e 388,10 $(M+H)^+$, 1,986 phút (Phương pháp LCMS 8). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,20 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=4,0, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 4H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,03 (m, 3H), 1,96 - 1,79 (m, 2H), 1,20 - 1,18 (m, 12H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H).

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



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất tương ứng là 26,4% và 28,4% bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridin-3-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng.

Đối với etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat: LCMS: m/e 830,50 $(M+H)^+$, 2,363 phút (Phương pháp LCMS 8). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,28 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=4,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 5,35 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 4H), 3,14 - 2,96 (m, 8H), 2,91 - 2,48 (m, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,29 - 1,00 (m, 30H), 0,97 - 0,89 (m, 9H), 0,86 - 0,81 (m, 3H).

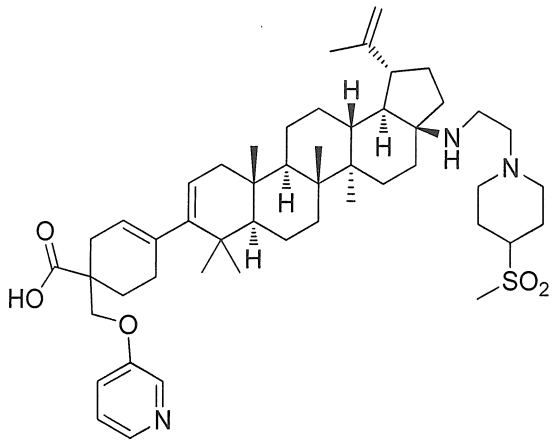
Đối với etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat: LCMS: m/e 858,55 $(M+H)^+$, 2,454 phút (Phương pháp LCMS 8). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,28 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=4,0, 1,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 5,35 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 4H), 3,11 (t, J=8,5 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,2,74 - 2,38 (m, 7H), 1,68 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,27 - 0,78 (m, 47H).

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic được điều chế với hiệu suất 68,1% bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,32 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,23 (br. s., 2H), 5,37 (br. s., 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 3,16 - 2,99 (m, 8H), 2,89 - 2,57 (m, 6H), 2,33 - 1,79 (m, 9H), 1,68 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93-0,92 (m, 3H), 0,86 (s, 3H), 1,75 - 0,81 (m, 18H). LC/MS: m/e 802,45 $(M+H)^+$, 2,346 phút (Phương pháp LCMS 8).

Ví dụ 11

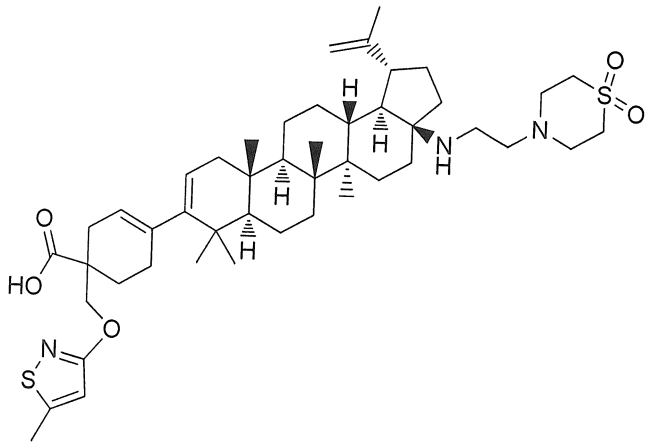
Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic.



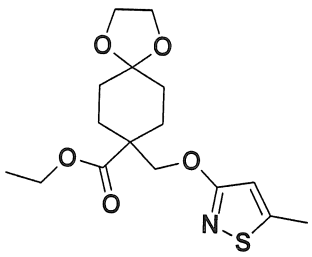
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 4,02% bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-3a-((2-(4-(metylsulfonyl)piperidin-1-yl)etyl)amino)-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. LCMS: m/e 830,50 $(M+H)^+$, 2,367 phút (Phương pháp LCMS 8). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,31 (s, 1H), 8,20 (t, J=2,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J=2,3 Hz, 2H), 5,37 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,16 (br. s., 2H), 3,13 (t, J=10,2 Hz, 2H), 2,92 - 2,59 (m, 9H), 2,48 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,31 - 1,78 (m, 15H), 1,68 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93-0,92 (m, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,71 - 0,77 (m, 18H).

Ví dụ 12

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

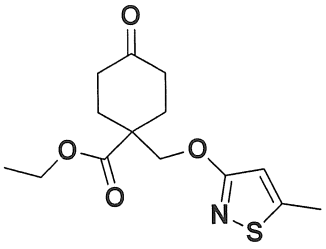


Bước 1. Điều chế etyl 8-((isothiazol-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



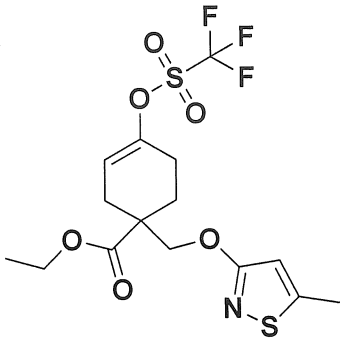
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 69% bằng cách sử dụng 5-metylisothiazol-3-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,32 (d, J=1,0 Hz, 1H), 4,37 (br. s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,47 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,28 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 6H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342,10 $(M+H)^+$, 3,67 phút (Phương pháp LCMS 11).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



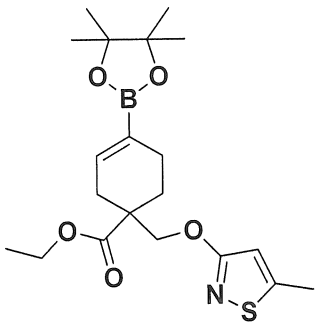
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 87% bằng cách sử dụng etyl 8-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,34 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,59 - 2,45 (m, 4H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H). LC/MS: m/e 298,05 $(M+H)^+$, 2,20 phút (Phương pháp LCMS 8).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



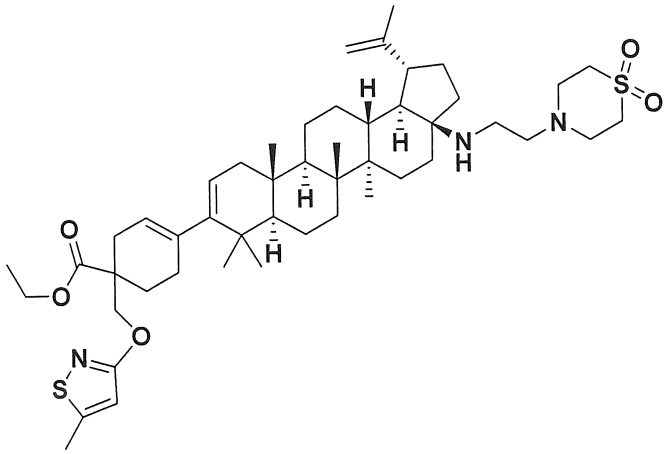
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 87% bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,31 (s, 1H), 5,74 (br. s., 1H), 4,43 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,79 (dd, J=17,8, 2,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 - 2,17 (m, 4H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,22 (t, J=7,3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 430,2 $(M+H)^+$, 2,20 phút.

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 32% bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,51 - 6,45 (m, 1H), 6,26 (d, J=1,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,22 (d, J=2,0 Hz, 12H), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



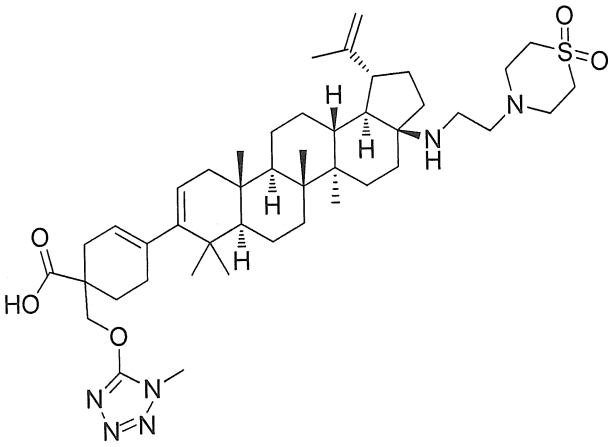
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 43% bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,30 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,58 (d, J=1,5 Hz, 2H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,13 - 2,96 (m, 8H), 2,73

- 2,62 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,46 (d, J=1,0 Hz, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 8H), 2,10 - 1,97 (m, 3H), 1,96 - 1,65 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,64 - 1,37 (m, 7H), 1,37 - 1,23 (m, 6H), 1,20 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,16 - 0,98 (m, 5H), 0,98 - 0,81 (m, 9H). LC/MS: m/e 850,55 $(M+H)^+$, 2,99 phút (Phương pháp LCMS 3).

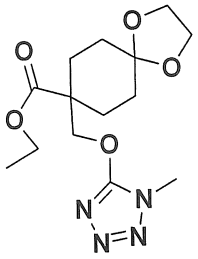
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 36% bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,36 (d, J=0,8 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,30 - 5,10 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=10,0, 3,5 Hz, 1H), 3,39 (d, J=12,3 Hz, 1H), 3,28 - 2,87 (m, 11H), 2,86 - 2,57 (m, 2H), 2,49 (d, J=0,8 Hz, 3H), 2,31 - 1,83 (m, 12H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,23 (m, 13H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (m, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,88 (s, 3H). LC/MS: m/e 822,60 $(M+H)^+$, 2,83 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 13

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

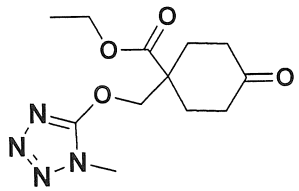


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 82% bằng cách sử dụng 1-metyl-1H-tetrazol-5-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,57 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,97 - 3,92 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 327,20 $(M+H)^+$, 2,15 phút (Phương pháp LCMS 3).

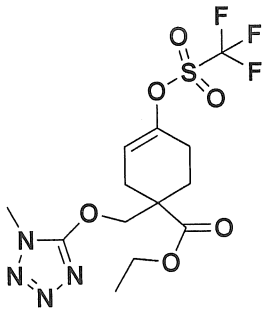
Bước 2. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 91%, bằng cách sử dụng etyl 8-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,67 (s, 2H), 4,27 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,61 -

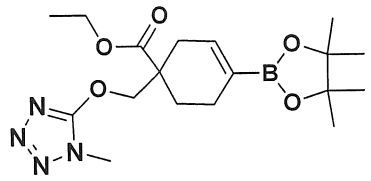
2,36 (m, 6H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 283,15 $(M+H)^+$, 3,01 phút (Phương pháp LCMS 10).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 29% bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,80 - 5,72 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,50 - 2,23 (m, 4H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 415,25 $(M+H)^+$, 2,51 phút (Phương pháp LCMS 3).

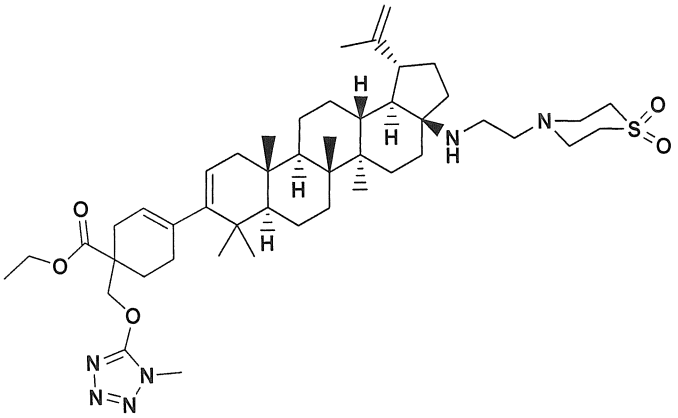
Bước 4. Điều chế etyl 1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 90% bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,54 - 6,40 (m, 1H), 4,64 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,23 (s, 12H), 1,21 (t, J=7,2 Hz 3H). LC/MS: m/e 393,35 $(M+H)^+$, 4,06 phút (Phương pháp LCMS 10).

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

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat



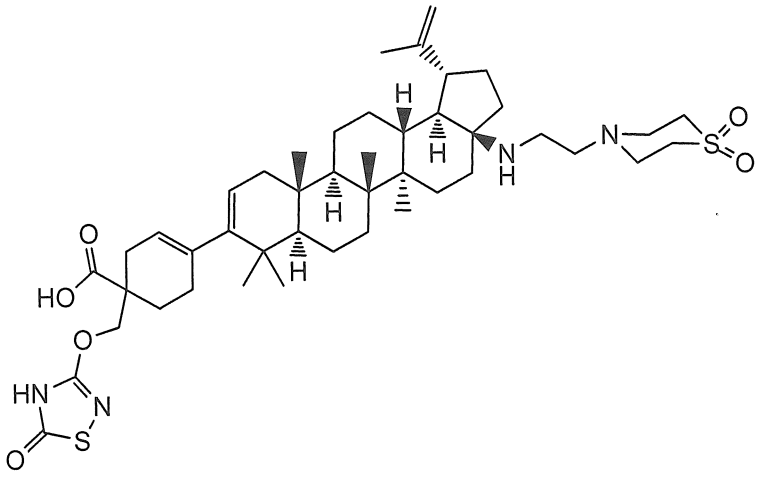
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 56% bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 4H), 3,75(s, 3H), 3,12 - 2,97 (m, 8H), 2,76 - 2,40 (m, 6H), 2,26 - 0,87 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 - 0,87 (m, 6H), 0,84 (s, 3H). LC/MS: m/e 835,60 $(M+H)^+$, 2,82 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 74%, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,37 (br. s., 1H), 5,20 (t, J=6,4 Hz, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,26 - 2,98 (m, 10H), 2,82 (d, J=9,3 Hz, 4H), 2,76 - 2,55 (m, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,11 -

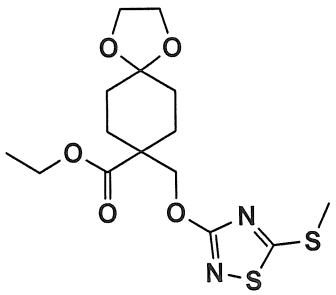
1,82 (m, 8H), 1,70 (s, 3H), 1,65 - 1,37 (m, 10H), 1,36 – 1,22 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 1,5H), 0,97 (s, 1,5H), 0,94 (s, 1,5H), 0,93 (s, 1,5H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 807,60 $(M+H)^+$, 2,90 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 14

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

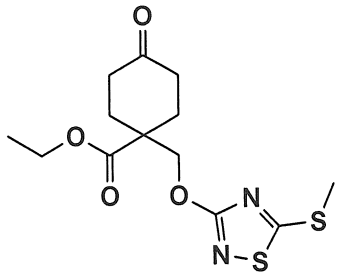


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



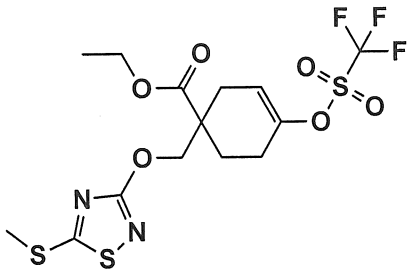
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 90%, bằng cách sử dụng 5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,45 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 375,10 $(M+H)^+$, 2,50 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat.



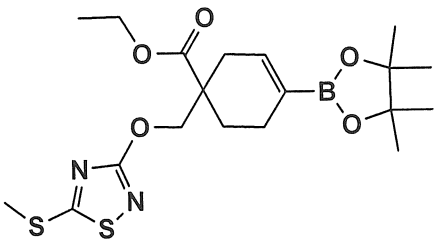
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 100%, bằng cách sử dụng etyl 8-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,53 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 331,05 $(M+H)^+$, 2,32 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



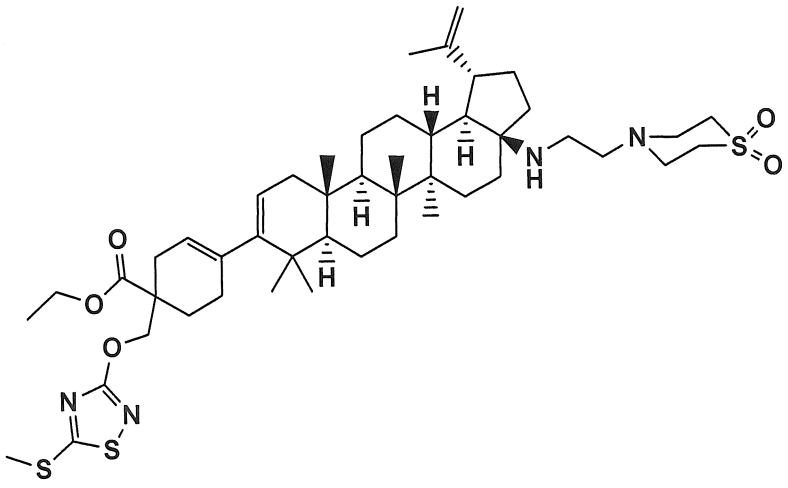
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 55%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,74 (td, J=3,1, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J=10,3 Hz, 1H),4,15 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,51 - 2,19 (m, 4H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4 trong 7 giờ, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 39%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,50 (dt, J=3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,23 (s, 12H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 441,25 $(M+H)^+$, 2,92 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.

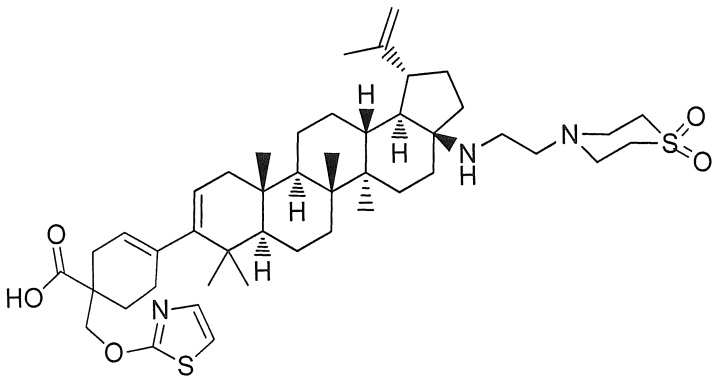


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5 ở 90°C trong 4 giờ, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 883,55 $(M+H)^+$, 3,11 phút (Phương pháp LCMS 3).

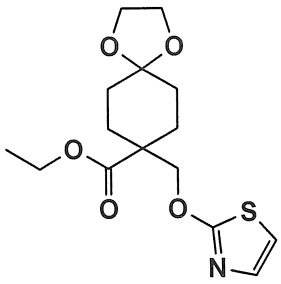
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 10%, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-(metylthio)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,80 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,60 -4,50 (m, 2H), 3,35 - 3,01 (m, 10H), 3,01 - 2,78 (m, 4H), 2,67 - 2,51 (m, 4H), 2,51 - 2,36 (m, 5H), 2,36 - 2,14 (m, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,34 (m, 11H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,13 – 1,03 (m, 4H), 0,94 (s, 3H). LC/MS: m/e 825,50 $(M+H)^+$, 2,78 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 15

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

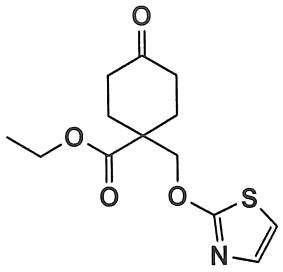


Bước 1: Điều chế etyl 8-((thiazol-2-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



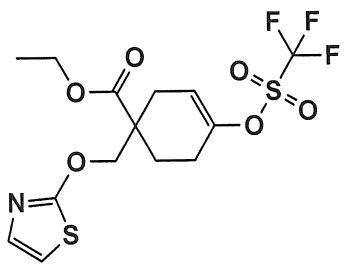
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 35%, bằng cách sử dụng thiazol-2-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,39 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,03 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,09 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,68 - 1,46 (m, 6H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 328,10 $(M+H)^+$, 2,09 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 2. Điều chế etyl 4-oxo-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohexan-1-cacboxylat.



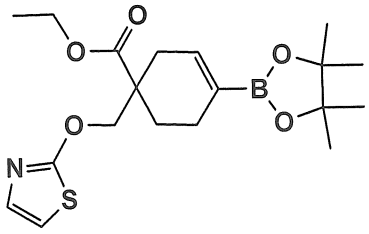
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 80%, bằng cách sử dụng etyl 8-((thiazol-2-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,47 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,55 - 2,35 (m, 6H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3H). MS m/z 284,20 $(M+H)^+$, 1,72 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 3. Điều chế etyl 1-((thiazol-2-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



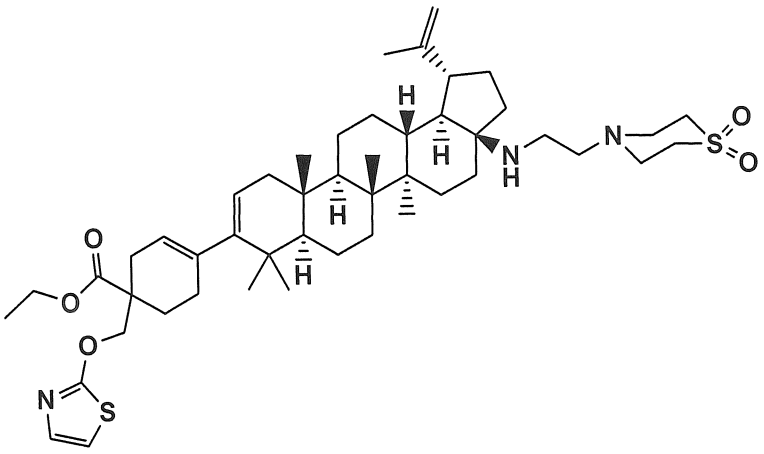
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 22% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 4-oxo-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohexan-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,43 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,73 (td, J=3,4, 1,5 Hz, 1H), 4,16 (qd, J=7,2, 2,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H). MS m/z 416,20 $(M+H)^+$, 2,75 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Điều chế etyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 71%, bằng cách sử dụng etyl 1-((thiazol-2-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,49 - 6,46 (m, 1H), 6,45 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,06 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,12 (qd, J=7,2, 2,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 1,99 (m, 4H), 1,60 (ddd, J=13,0, 9,0, 5,6 Hz, 1H), 1,23 (s, 12H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H). MS m/z 394,30 $(M+H)^+$, 2,65 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



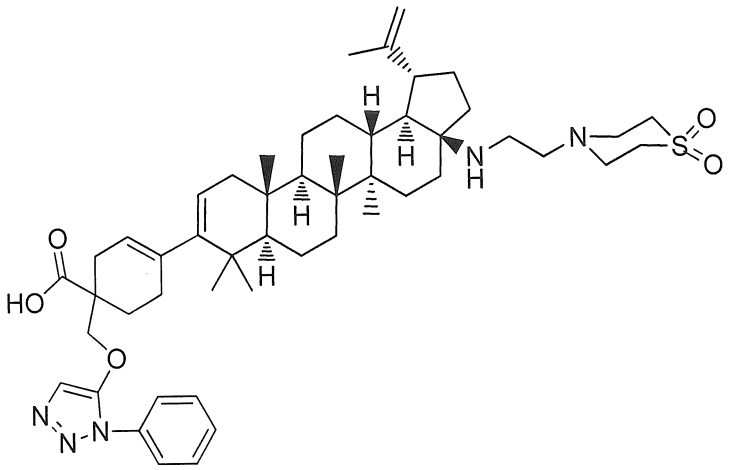
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 30% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat và etyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,46 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,06 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,30 (br. s., 1H), 5,18 - 5,13 (m, 1H), 4,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,11 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,11 - 2,97 (m, 8H), 2,74 - 2,42 (m, 6H), 2,22 - 0,85 (m, 27H), 1,67 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 6H), 0,83 (s, 3H). MS m/z 836,65 $(M+H)^+$, 2,98 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 68% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((thiazol-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,70 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,08 (d,

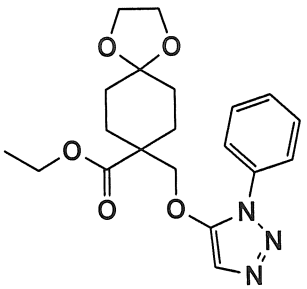
J=5,5 Hz, 1H), 5,42 - 5,28 (m, 1H), 5,20 (dd, J=16,2, 4,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 3,29 (d, J=15,8 Hz, 1H), 3,24 - 2,95 (m, 7H), 2,85 (d, J=10,8 Hz, 2H), 2,61 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,43 (d, J=15,1 Hz, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 8H), 2,12 - 1,85 (m, 6H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,21 (m, 12H), 1,17 (s, 3H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). LC/MS: m/e 808,55 $(M+H)^+$, 1,832 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 16

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



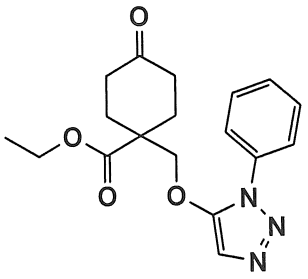
Bước 1. Điều chế etyl 8-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-ol làm chất phản ứng.

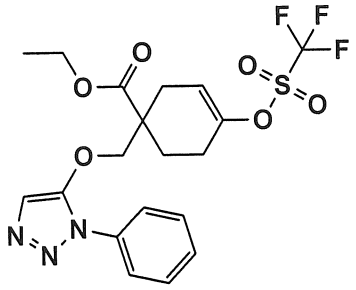
Chất này được thực hiện trước bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LC/MS: m/e 388,20 $(M+H)^+$, 2,32 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 2. Điều chế etyl 4-oxo-1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohexancacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 9%, bằng cách sử dụng etyl 8-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 4H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 388,20 $(M+H)^+$, 2,32 phút (Phương pháp LCMS 3).

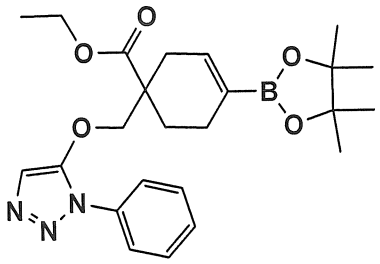
Bước 3. Điều chế etyl 1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 144%, bằng cách sử dụng etyl 4-oxo-1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,80 - 5,75 (m, 1H), 4,29 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 3H), 1,97

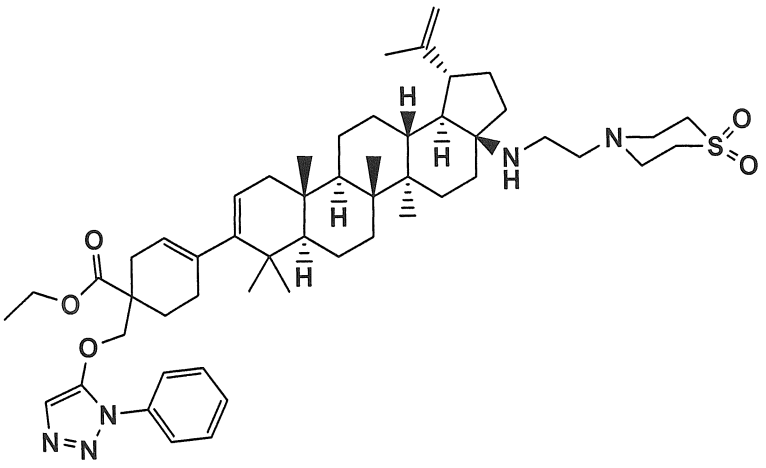
- 1,89 (m, 1H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 476,25 $(M+H)^+$, 2,65 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 91% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,49 (dt, J=3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,08 (qd, J=7,1, 1,0 Hz, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,23 (s, 12H), 1,12 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 454,35 $(M+H)^+$, 2,63 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



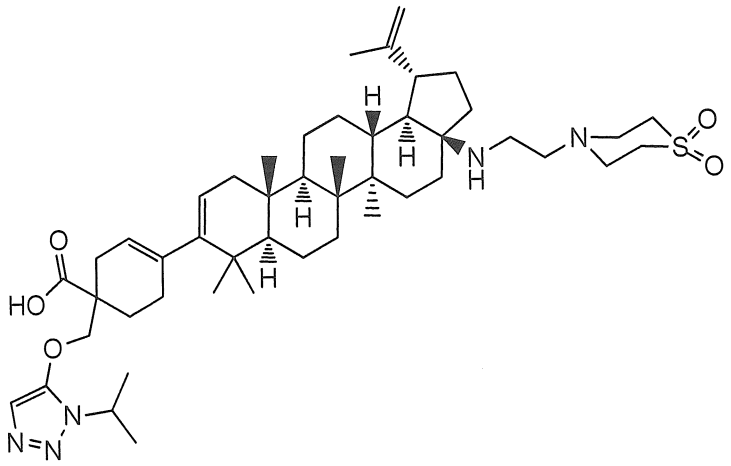
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 58% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,32 (br. s., 1H), 5,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 4,09 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 8H), 2,71 - 2,38 (m, 6H), 2,25 - 0,86 (m, 27H), 1,66 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 6H), 0,83 (s, 3H).

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 20% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,18 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 8H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,54 (m, 4H), 2,31 - 2,10 (m, 4H), 2,04 - 1,80 (m, 6H), 1,73 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,54 (d, J=17,8 Hz, 3H), 1,49 - 1,35 (m,

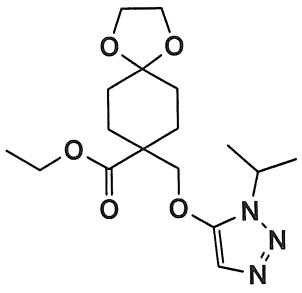
6H), 1,35 - 1,15 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,97 – 0,94 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 - 0,92 (m, 3H), 0,85 (s, 3H). LC/MS: m/e 868,65 $(M+H)^+$, 2,83 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 17

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

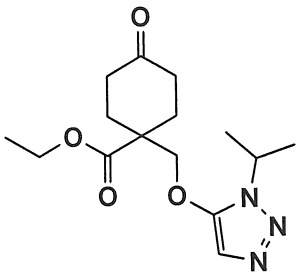


Bước 1. Điều chế etyl 8-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



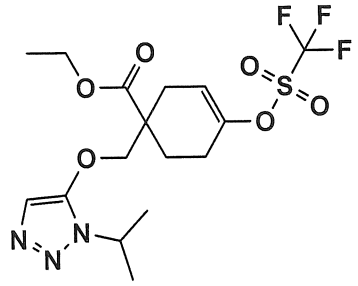
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-B ở 105 °C, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 43% dưới dạng nửa rắn, bằng cách sử dụng 1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-ol làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,06 (s, 1H), 4,59 (spt, J=6,8 Hz, 1H), 4,18 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 4H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 6H), 1,51 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 354,30 $(M+H)^+$, 3,33 phút (Phương pháp LCMS 11).

Bước 2. Điều chế etyl 1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexan-1-cacboxylat.



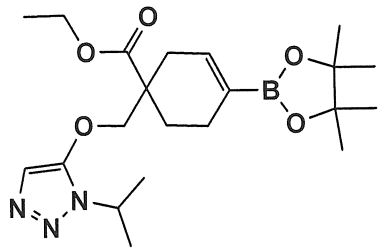
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 91% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 8-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,02 (s, 1H), 4,50 (spt, J=6,8 Hz, 1H), 4,17 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,52 - 2,40 (m, 4H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 354,30 $(M+H)^+$, 1,96 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat.



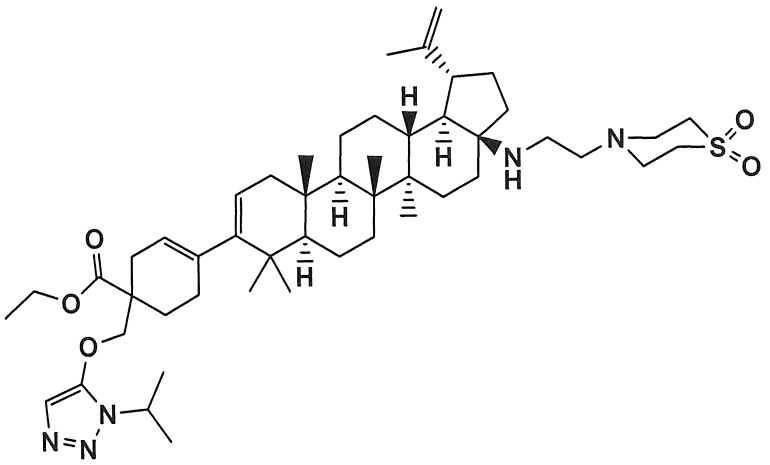
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 97% ở dạng chất dầu, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,04 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 4,53 (spt, J=6,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 4H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,55 - 2,21 (m, 4H), 1,92 (ddd, J=13,7, 7,9, 6,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CLOFORM-d) δ -73,94 (s, 3F). LC/MS: m/e 442,20 $(M+H)^+$, 2,64 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 100%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,02 (s, 1H), 6,48 (dt, J=3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,53 (spt, J=6,8 Hz, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,46 (dd, J=6,8, 2,3 Hz, 6H), 1,22 (s, 12H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 420,30 $(M+H)^+$, 2,65 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



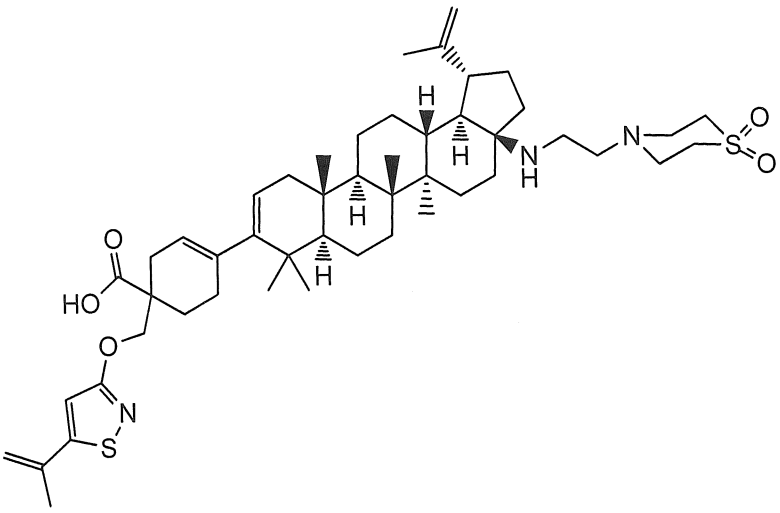
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 100%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,05 (s, 1H),

5,33 (br. s., 1H), 5,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,56 (spt, J=6,7 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 4H), 3,11 - 2,93 (m, 8H), 2,71 - 2,36 (m, 6H), 2,30 - 0,86 (m, 27H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,3 Hz, 6H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 6H), 0,83 (s, 3H). LC/MS: m/e 862,73 $(M+H)^+$, 2,35 phút (Phương pháp LCMS 1).

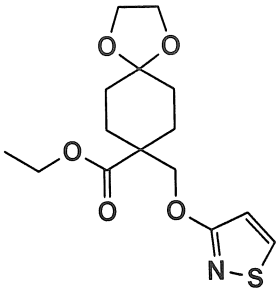
Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 45%, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((1-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,12 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,67 - 4,52 (h, J=6,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 8H), 2,87 - 2,68 (m, 3H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 1,85 (m, 11H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,71 – 1,65 (m. 1H), 1,68 (s, 3H), 1,51 (d, J=6,5 Hz, 6H), 1,64 - 1,36 (m, 9H), 1,36 - 1,19 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (br. s., 2H), 1,01 (s, 3H), 0,97 - 0,96 (m, 4H), 0,94 - 0,89 (m, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 834,69 $(M+H)^+$, 2,32 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 18

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

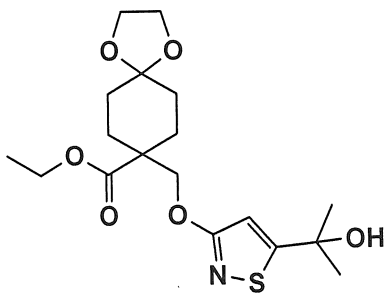


Bước 1. Điều chế etyl 8-((isothiazol-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



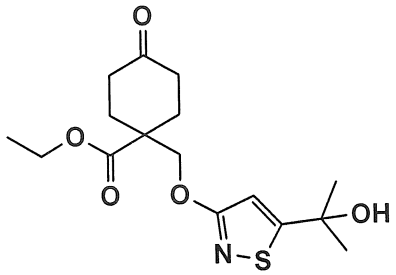
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 1-A, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 36%, bằng cách sử dụng isothiazol-3(2H)-on làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,42 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 4H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 6H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 328,20 $(M+H)^+$, 3,59 phút (Phương pháp LCMS 12).

Bước 2. Điều chế etyl 8-(((5-(2-hydroxypropan-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



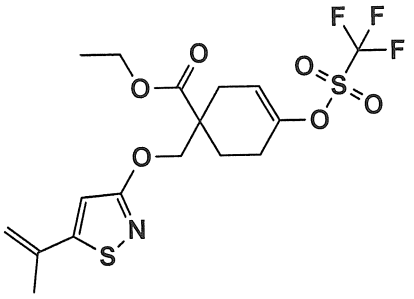
Thêm dung dịch chứa LDA 2M (0,305 mL, 0,611 mmol) vào dung dịch chứa etyl 8-((isothiazol-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (100 mg, 0305 mmol) trong THF (2mL) trong môi trường khí nitơ ở -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78 °C trong 20 phút trước khi thêm từ từ propan-2-on (0,045 mL, 0,611 mmol) vào. Tiếp tục khuấy trong 30 phút nữa ở -78 °C. Phản ứng được làm dừng bằng amoni clorua nửa bão hòa trong HCl 0,5M, được chiết bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng EtOAc/hexan 0-45% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất dầu (83 mg, 70 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,35 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 4H), 2,84 (s, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 386,20 $(M+H)^+$, 2,75 phút (Phương pháp LCMS 13).

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((5-(2-hydroxypropan-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat.



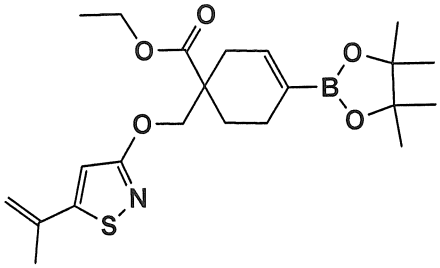
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 100%, bằng cách sử dụng etyl 8-(((5-(2-hydroxypropan-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,36 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 4H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342,15 $(M+H)^+$, 2,03 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Điều chế etyl 1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 22%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-(2-hydroxypropan-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,50 (s, 1H), 5,76 (td, J=3,3, 1,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,47 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,19 (qd, J=7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,53 - 2,22 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 456,10 $(M+H)^+$, 2,76 phút (Phương pháp LCMS 3).

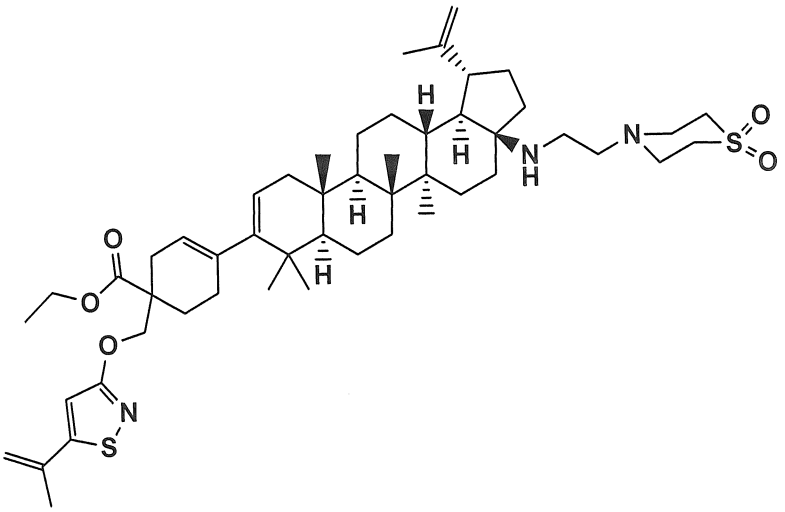
Bước 5. Điều chế etyl 1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4 hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 78%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,55 - 6,50 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,46 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,15 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,01 - 1,80 (m, 2H), 1,26 (s, 12H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 434,20 $(M+H)^+$, 2,79 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 6. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



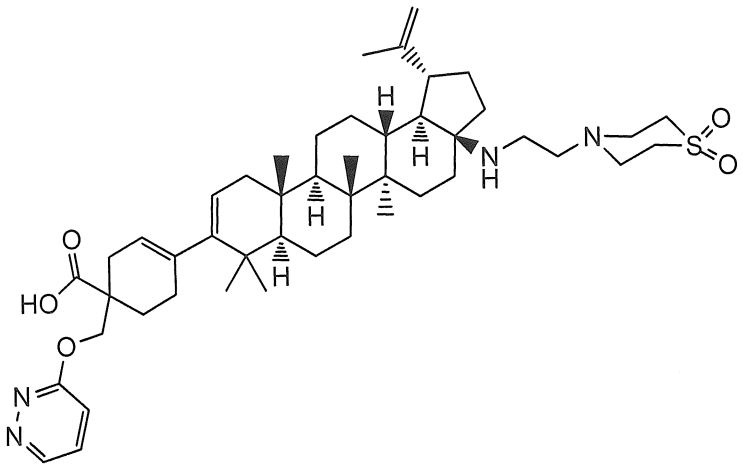
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 42%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,51 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,19 (br. s., 1H), 5,17 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,41 - 2,92 (m, 11H), 2,78 - 2,54 (m, 3H), 2,22 - 0,89 (m, 27H), 2,09 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 6H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 876,60 $(M+H)^+$, 3,01 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 7. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 56%, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((5-(prop-1-en-2-yl)isothiazol-3-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,55 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=5,3 Hz, 1H),

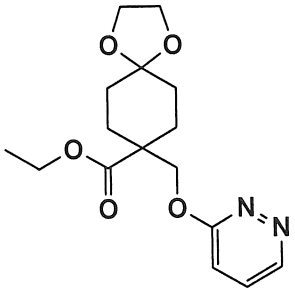
5,19 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,40 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,29 - 2,91 (m, 10H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,34 - 2,09 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 4H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,37 (m, 12H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,13 – 1,03 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,98 - 0,97 (m, 3H), 0,95 – 0,93 (m, 3H), 0,89 (s, 3H). LC/MS: m/e 848,50 $(M+H)^+$, 3,05 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 19

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



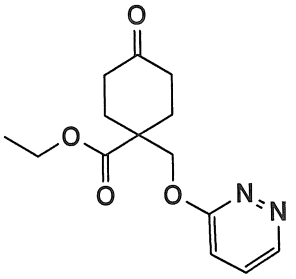
Bước 1. Điều chế etyl 8-((pyridazin-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat.



Thêm kali tert-butoxit (1,84 mL, 1,84 mmol) vào dung dịch chứa etyl 8-(hydroxymetyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat (300 mg, 1,23 mmol) trong DMF (6mL) ở 0 °C, sau đó cho thêm 3-cloropyridazin (211 mg, 1,84 mmol). Huyền phù tạo thành được khuấy ở 0°C sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm.

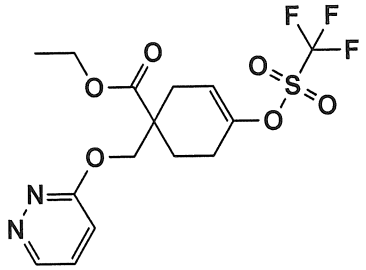
Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (10 mL), rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. LC/MS: m/e 323,20 $(M+H)^+$, 2,09 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 2. Điều chế etyl 4-oxo-1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)xyclohexancacboxylat.



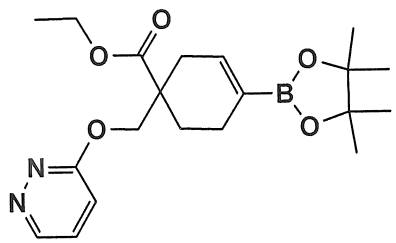
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 70%, bằng cách sử dụng etyl 8-((pyridazin-3-yloxy)metyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,82 (dd, J=4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=9,0, 4,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,9, 1,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,57 - 2,28 (m, 6H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 279,15 $(M+H)^+$, 1,71 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 3. Điều chế etyl 1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat.



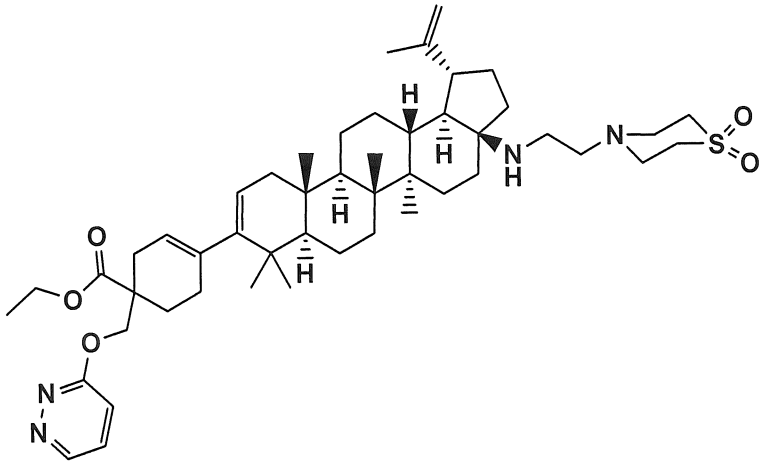
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 39%, bằng cách sử dụng etyl 4-oxo-1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)xyclohexancacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,82 (dd, J=4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=9,0, 4,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=9,0, 1,3 Hz, 1H), 5,75 (td, J=3,1, 1,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,53 - 2,23 (m, 4H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 411,15 $(M+H)^+$, 2,66 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 4. Điều chế etyl 1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 43%, bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,78 (dd, J=4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,9, 4,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=8,9, 1,4 Hz, 1H), 6,49 (dt, J=3,7, 1,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,07 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,21 (s, 12H), 1,21 (t, J=7,3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 389,25 $(M+H)^+$, 2,74 phút (Phương pháp LCMS 7).

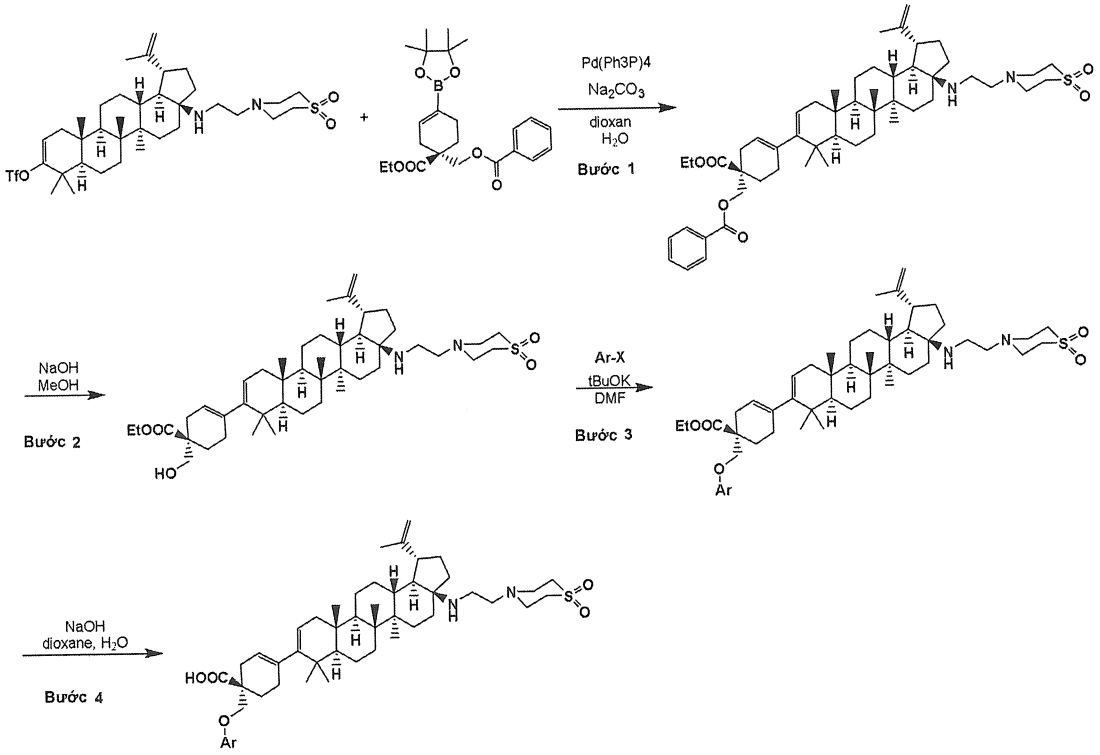
Bước 5. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



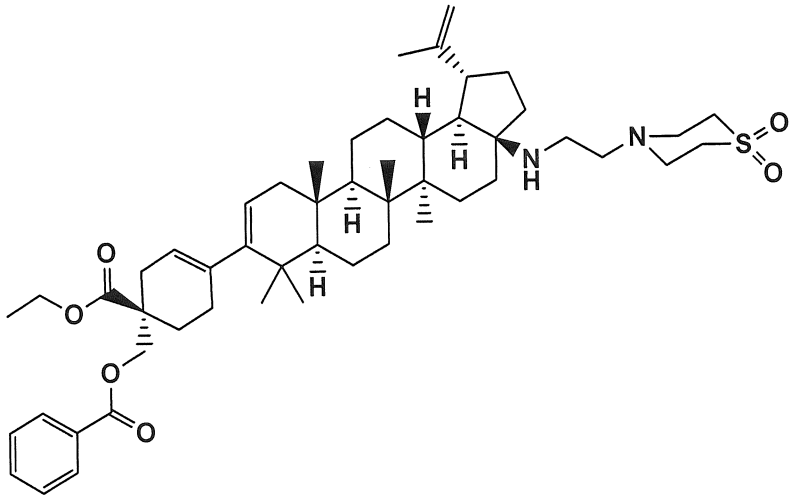
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 5, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng etyl 1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. Chất thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung A bước 6, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 22% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridazin-3-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 9,09 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,21 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,76 - 4,64 (m, 2H), 3,39 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 9H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,62 (m, 2H), 2,32 - 2,06 (m, 5H), 2,06 - 1,84 (m, 6H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,66 - 1,35 (m, 10H), 1,35 - 1,20 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,97 – 0,95 (m, 3H), 0,92 - 0,91 (m, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 803,48 $(M+H)^+$, 2,27 phút (Phương pháp LCMS 1).

Quy trình chung B: Điều chế dẫn xuất axit xyclohexencacboxylic (R) được thế ở vị trí α.



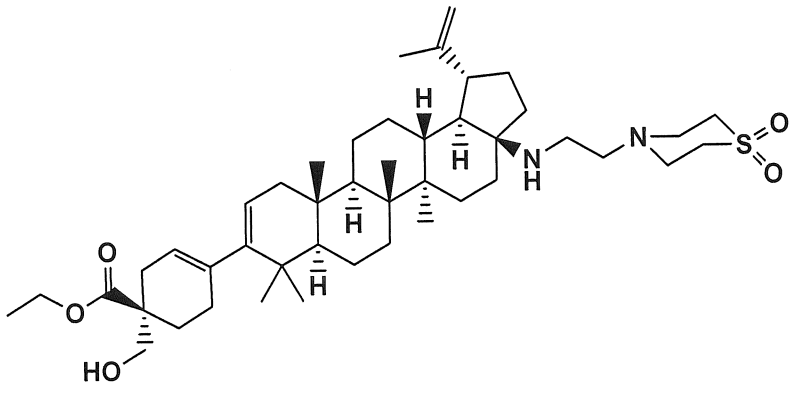
Bước 1. Điều chế ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Hỗn hợp bao gồm (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (1 đương lượng), (R)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,2 đương lượng), Na_2CO_3 (3 đương lượng) và $Pd(Ph_3P)_4$ (0,06 đương lượng) trong 1,4-dioxan và H_2O (4 : 1) được sục nitơ, đóng kín và gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng Etyl axetat/hexan 0-35% để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 68%) ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,01 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 5,36 (br. s., 1H), 5,20 (dd, J=6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 4,18 (qd, J=7,2, 1,4 Hz, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 8H), 2,73 - 2,43 (m, 6H), 2,27 - 0,89 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,25 - 1,20 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (br. s., 3H), 0,96 (br. s., 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 857,65 $(M+H)^+$, 2,43 phút (Phương pháp LCMS 1).

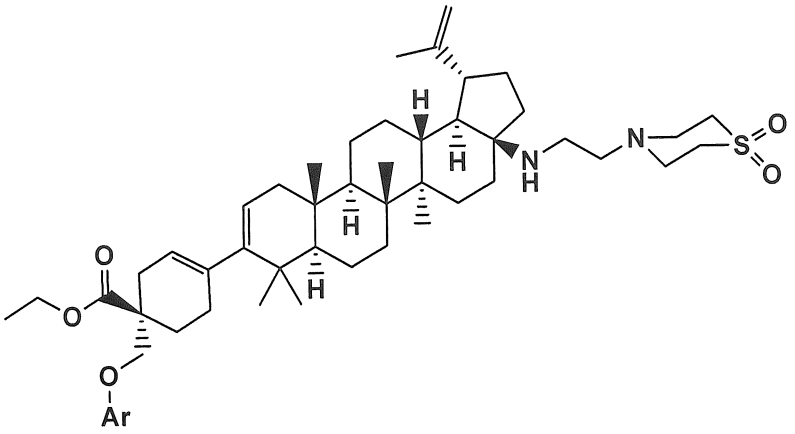
Bước 2. Điều chế etyl (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Huyền phù chứa ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1 đương lượng) và NaOH 1N (1 đương lượng) trong MeOH và THF được khuấy ở nhiệt

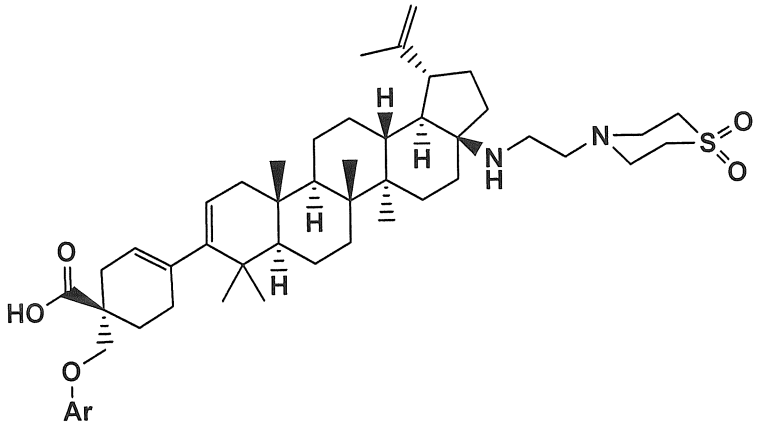
độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp này được trung hòa bằng HCl 1N và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được cho vào CH_2Cl_2, rửa bằng H_2O sau đó bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế trên silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 85 %) ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,32 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,19 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,69 (br. s., 2H), 3,12 - 2,98 (m, 8H), 2,72 - 2,43 (m, 6H), 2,28 - 0,89 (m, 27H), 1,70 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). LC/MS m/z 753,65 $(M+H)^+$, 3,79 phút (Phương pháp LCMS 2).

Bước 3. Điều chế (R) α-metyl ête.



Thêm KOtBu (2 đương lượng) ở 0°C vào dung dịch chứa etyl (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat (1 đương lượng) và Ar-X (2 đương lượng) trong DMF. Hỗn hợp được tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtAOc, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

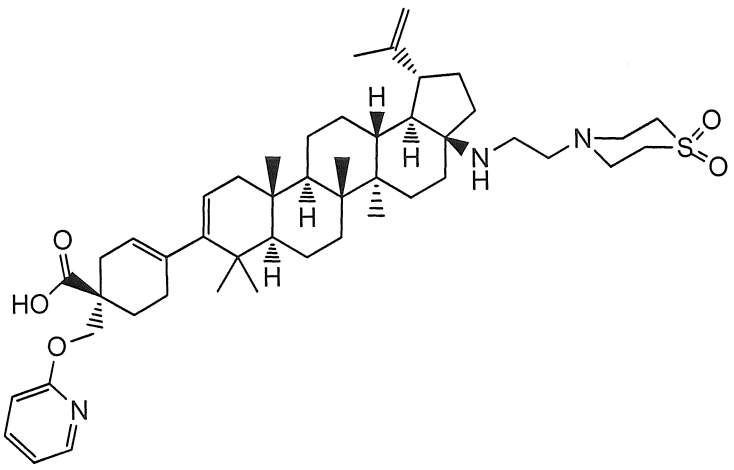
Bước 4: Điều chế axit xyclohexencacboxylic (R) được thế ở vị trí α.



Dung dịch chứa (R) α-metyl ête từ bước 3 trong 1,4-dioxan, MeOH và NaOH 1N (2 : 1 : 1) được khuấy ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm cuối cùng.

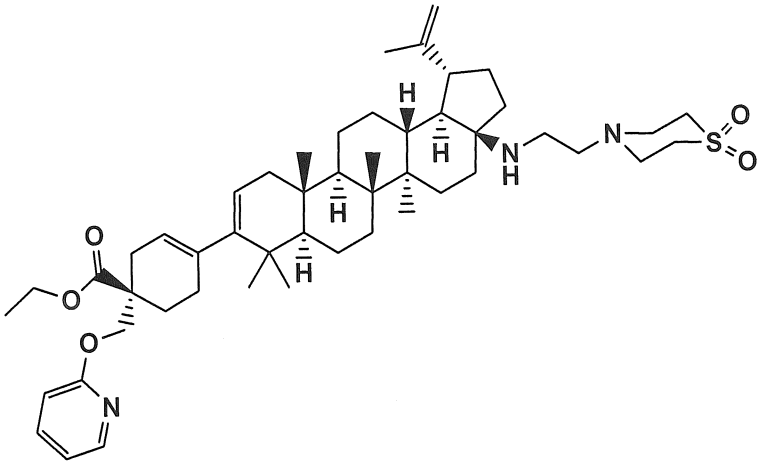
Ví dụ 20

Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung B.

Bước 3. Điều chế etyl (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



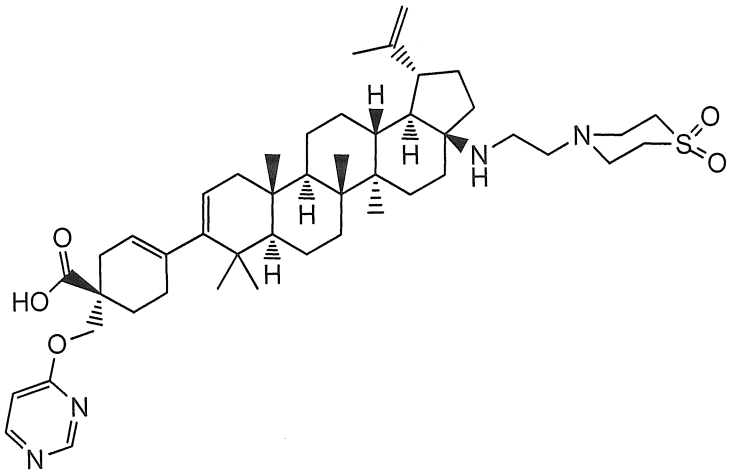
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-cloropyridin làm chất phản ứng. LC/MS m/z 830,55 $(M+H)^+$, 3,56 phút (Phương pháp LCMS 5).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 4 trong 6 giờ, axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 41% (2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,21 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J=8,6, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J=7,1, 5,3, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,20 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 9H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,79 (dt, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,28 - 1,86 (m, 11H), 1,76 - 1,07 (m, 16H), 1,70 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 802,45 $(M+H)^+$, 3,34 phút (Phương pháp LCMS 5).

Ví dụ 21

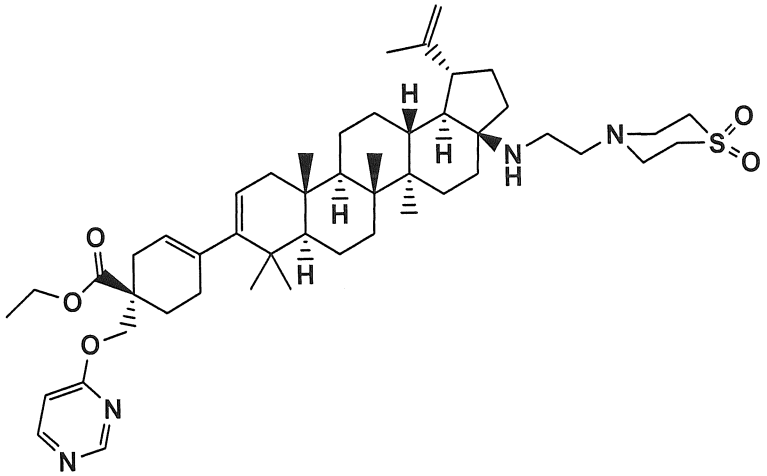
Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung B.

Bước 3. Điều chế etyl (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



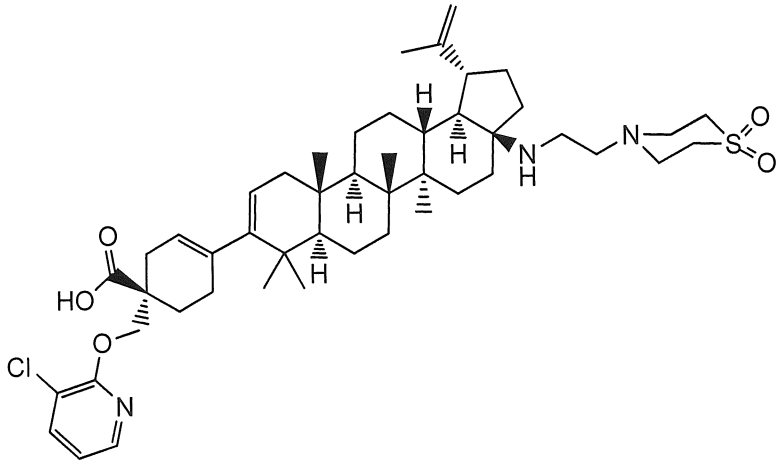
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 4-cloropyrimidin làm chất phản ứng. LC/MS m/z 831,55 $(M+H)^+$, 3,45 phút (Phương pháp LCMS 5).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 4 trong 4 giờ, axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 31% (2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-4-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=6,3, 0,9 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,23 - 3,01 (m, 9H), 2,97 - 2,86 (m, 2H), 2,80 (dt, J=10,6, 5,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 1,87 (m, 11H), 1,76 - 1,01 (m, 16H), 1,70 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 725,50 $(M+H)^+$, 3,23 phút (Phương pháp LCMS 5).

Ví dụ 22

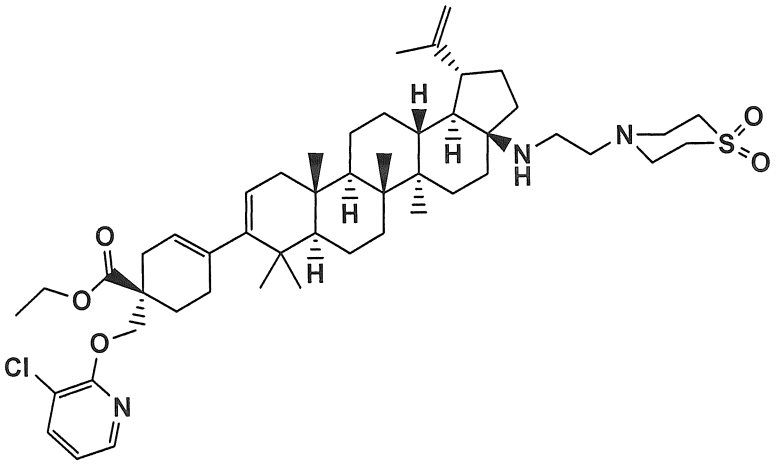
Điều chế axit (R)-1-(((3-cloropyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung B.

Bước 3. Điều chế etyl (R)-1-(((3-cloropyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

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

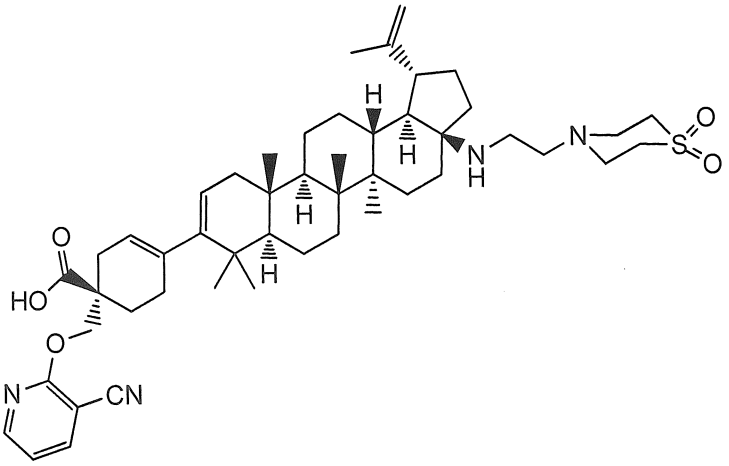


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2,3-diclopyridin làm chất phản ứng. LC/MS m/z 864,45 $(M+H)^+$, 3,83 phút (Phương pháp LCMS 5).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 4 trong 6 giờ, axit (R)-1-(((3-cloropyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 69% (2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (R)-1-(((3-cloropyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,04 (dd, J=4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=7,6, 5,0 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,54 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,01 (m, 9H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 2,75 (td, J=10,9, 5,7 Hz, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 1,85 (m, 11H), 1,76 - 1,07 (m, 16H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 836,45 $(M+H)^+$, 3,48 phút (Phương pháp LCMS 5).

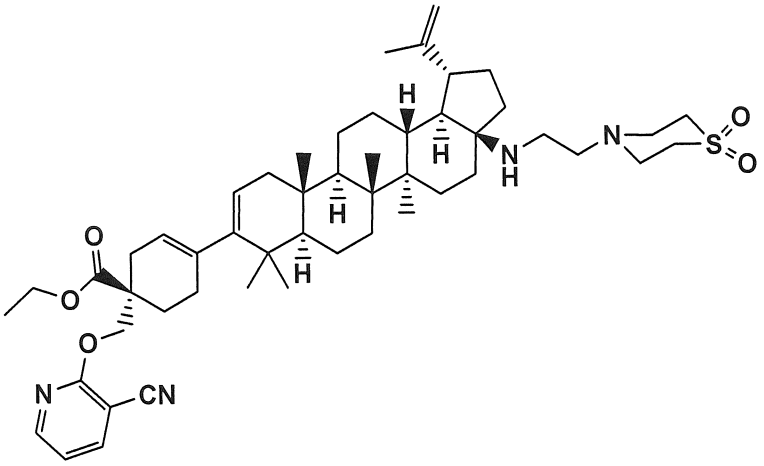
Ví dụ 23

Điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung B.

Bước 3. Điều chế etyl (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



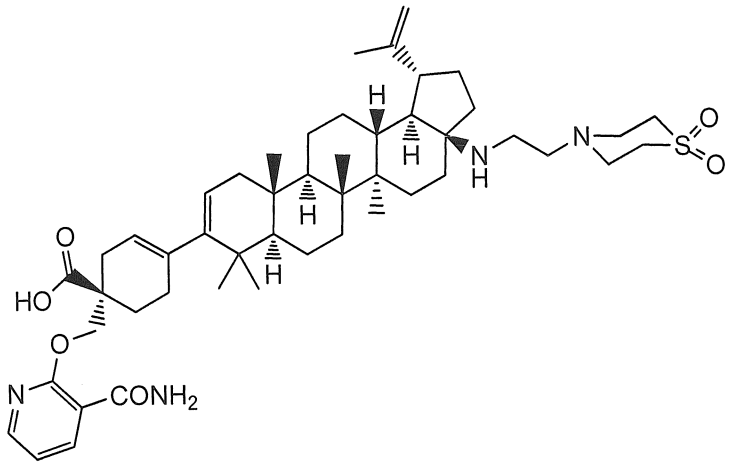
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 97% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-flonicotinonitril làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,33 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H),

7,87 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57 - 4,53 (m, 2H), 4,18 (qd, J=7,2, 2,6 Hz, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 8H), 2,76 - 2,41 (m, 6H), 2,28 - 0,90 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). LC/MS m/z 855,60 $(M+H)^+$, 4,03 phút (Phương pháp LCMS 2).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 3 ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 67% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,37 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,22 (dd, J=6,0, 1,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,76 (t, J=1,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 11 H), 2,91 (ddd, J=14,4, 10,0, 4,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,61 (m, 2H), 2,32 - 1,09 (m, 27H), 1,77 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). LC/MS m/z 827,60 $(M+H)^+$, 3,70 phút (Phương pháp LCMS 2).

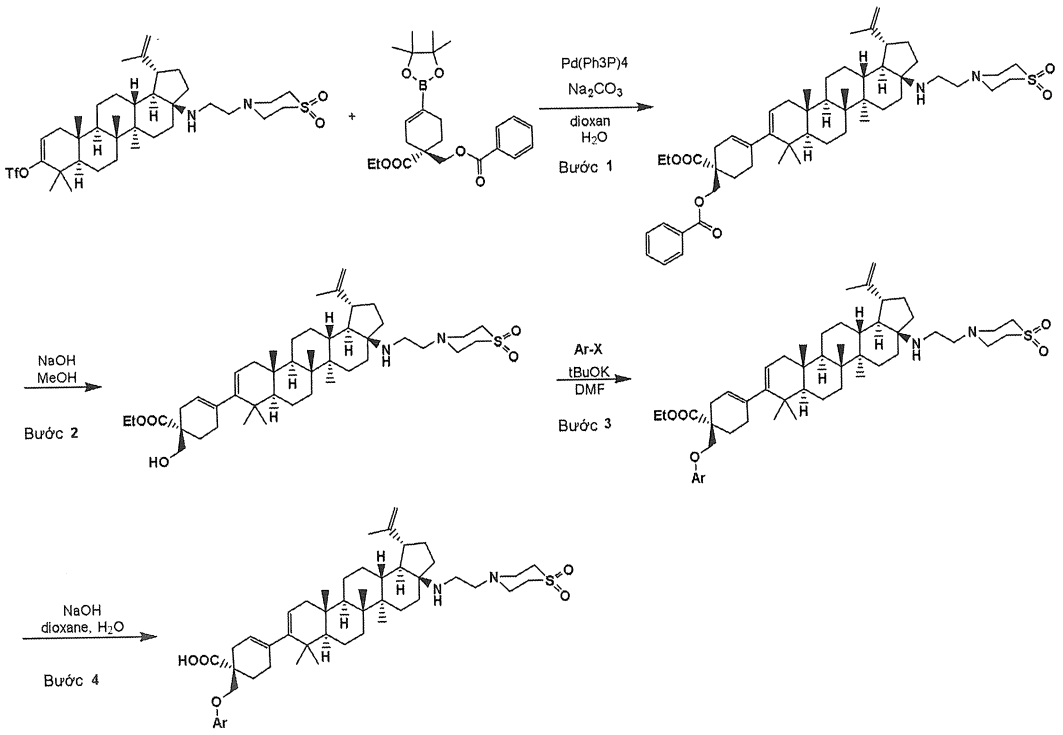
Ví dụ 24

Điều chế axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

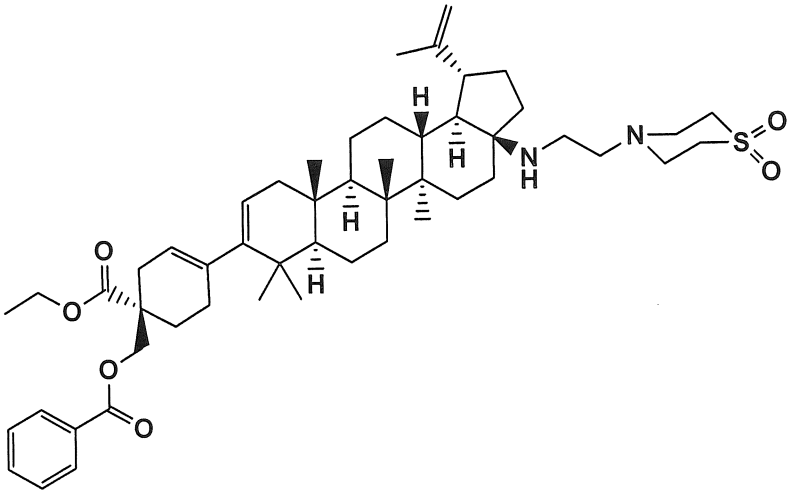


Hợp chất nêu ở đề mục là sản phẩm phụ được tạo thành trong suốt bước 4 của quy trình điều chế etyl (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat. Chất được tách ra với hiệu suất 14% ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,40 (dd, J=7,8, 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=7,7, 4,9 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,28 - 3,03 (m, 11H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,37 - 1,06 (m, 27H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). LC/MS m/z 845,60 $(M+H)^+$, 3,66 phút (Phương pháp LCMS 2).

Quy trình chung C: Điều chế dẫn xuất axit xyclohexencacboxylic (S) được thế ở vị trí α.



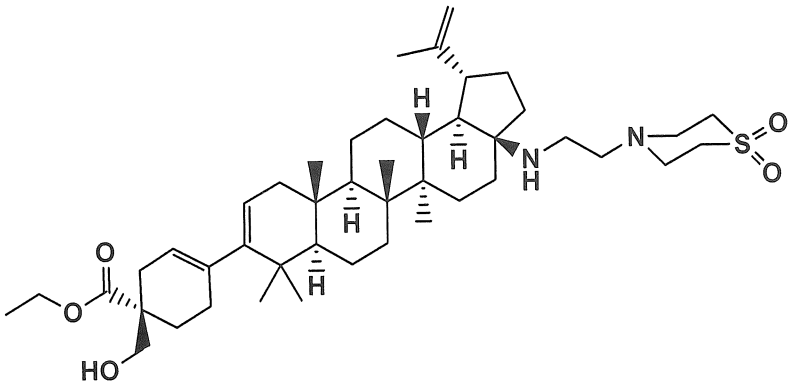
Bước 1. Điều chế ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 1, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 86% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng (S)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat thay vì (R)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat làm chất phản ứng. LC/MS m/z 857,50 $(M+H)^+$, 3,055 phút (Phương pháp LCMS 3). ^1H NMR (400MHz,

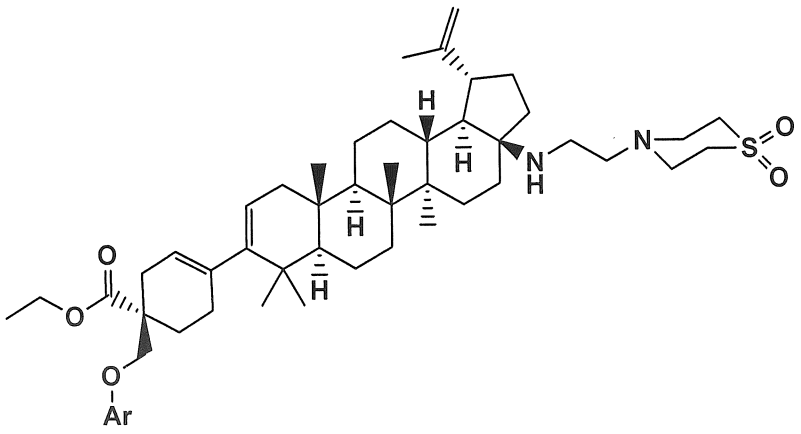
CLOFORM-d) δ 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 5,37 (br. s., 1H), 5,21 (dd, J=6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 8H), 2,78 - 2,53 (m, 5H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 2,22 - 0,80 (m, 29H).

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



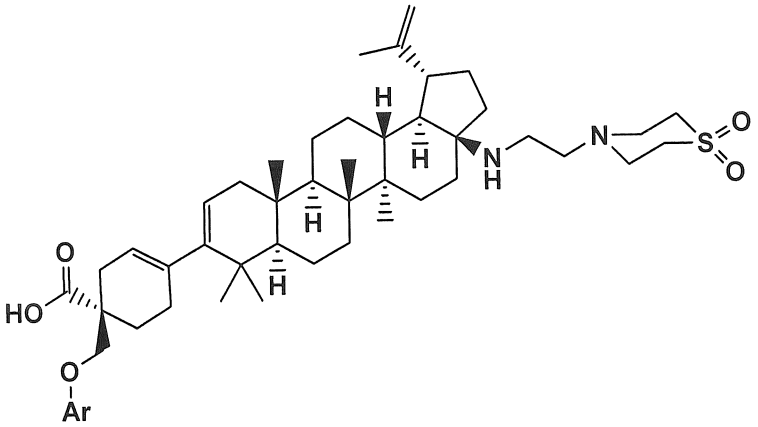
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 94% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat thay vì ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat làm chất phản ứng. LC/MS m/z 753,55 $(M+H)^+$, 2,754 phút (Phương pháp LCMS 3). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,30 (s, 1H), 5,16 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,28 - 2,65 (m, 13H), 2,54 (d, J=16,1 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 2,23 - 0,78 (m, 30H).

Bước 3. Điều chế etyl (S)-1-((aryloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Thêm KOtBu (2 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat (1 đương lượng) trong DMF ở -78 °C. Hỗn hợp đã tạo thành được khuấy trong 20 phút trước khi thêm Ar-X (2 đương lượng). Sau đó, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtAOc, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm hoặc tinh chế bằng phép sắc ký silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải.

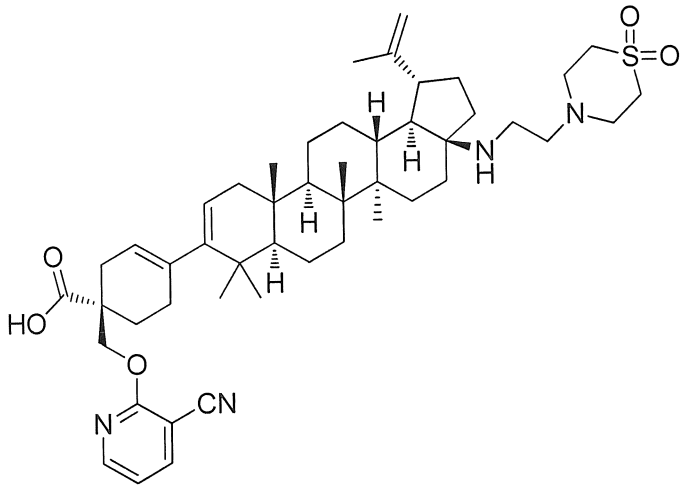
Bước 4. Điều chế axit (S)-1-((aryloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Dung dịch chứa etyl (S)-1-((aryloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat từ bước 3 trong 1,4-dioxan, MeOH và NaOH 1N (2 : 1 : 1) được khuấy ở 50°C trong 2 đến 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm cuối cùng.

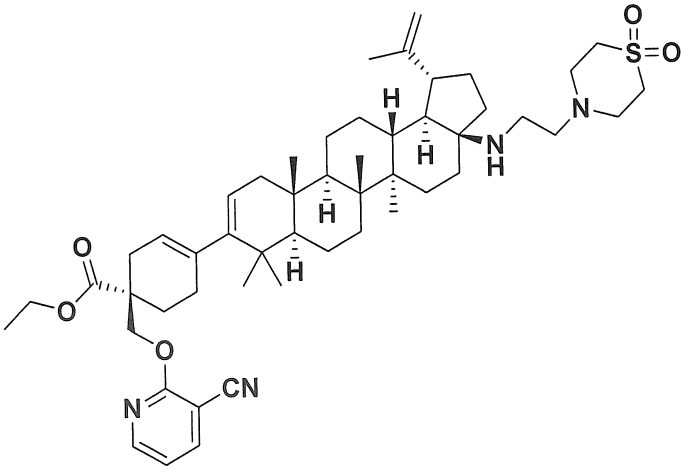
Ví dụ 25

Điều chế axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung C bước 1-2,

Bước 3. Điều chế etyl (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.

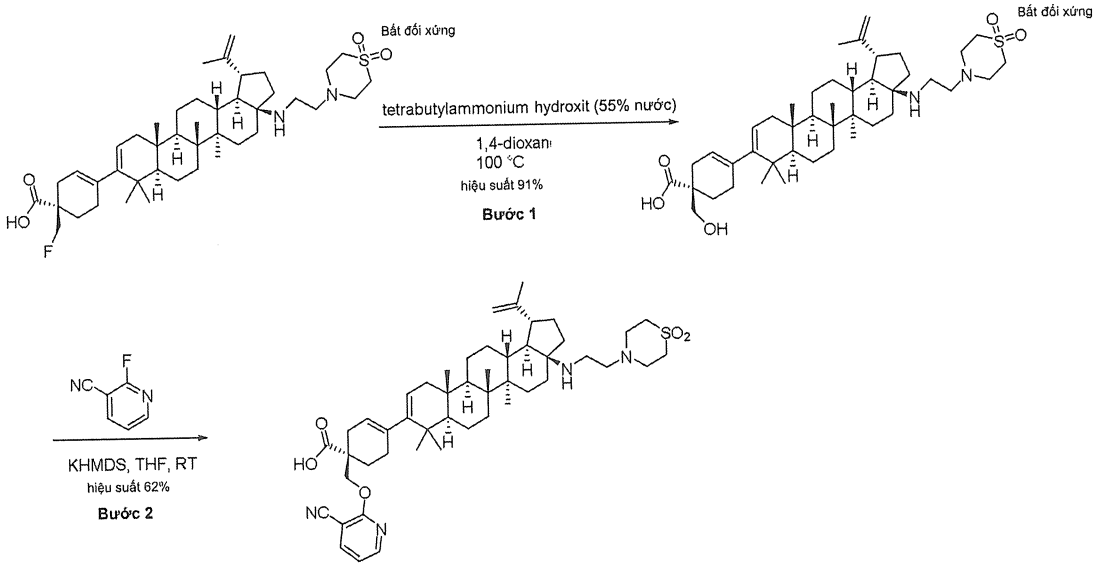


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-cloronicotinonitril làm chất phản ứng. LC/MS m/z 855,50 $(M+H)^+$, 3,004 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 4 trong 7 giờ, axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 29% (qua 2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 827,50 $(M+H)^+$, 3,393 phút (Phương pháp LCMS 7). ^1H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,40 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,39 (br. s., 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 8H), 3,16 – 3,12 (m,

2H), 3,12 – 3,07 (m, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 1H), 2,80 (td, J=11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,26 - 2,01 (m, 8H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,72 - 1,44 (m, 10H), 1,42 - 1,31 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,27 - 1,09 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Theo cách khác, ví dụ 28 có thể được điều chế theo quy trình sau:



Bước 1: Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylic, HCl. Thêm tetrabutylamoni hydroxit (55% trong nước) (26,5 g, 56,1 mmol) vào bình chứa huyền phù chứa axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(flometyl)xyclohex-3-enecacboxylic (4,08 g, 5,61 mmol) được điều chế như mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2015157483 trong 1,4-dioxan (50,0 mL). Bình này được gắn vào bình ngưng hồi lưu và được gia nhiệt trong bình dầu ở 100°C. Sau 8,5 ngày gia nhiệt, LC/MS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và cho vào phễu bổ sung được chia độ. Sau khi giữ nguyên trong phễu, hai lớp riêng biệt được tạo thành. Lớp dưới chứa sản phẩm được chia nửa dựa theo vạch chia độ trong phễu. Một nửa chất này được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và

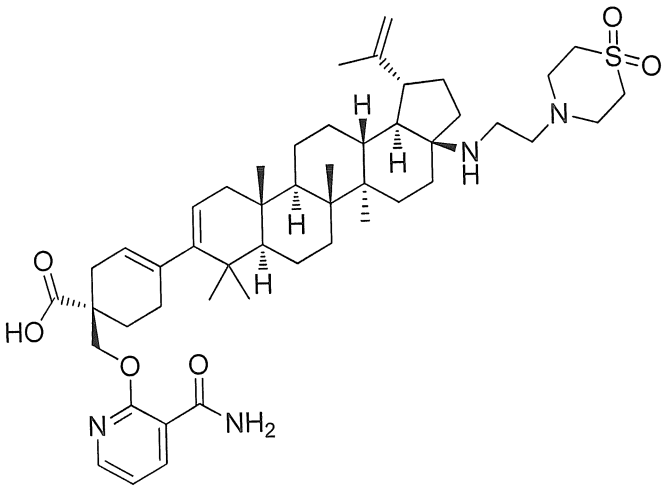
rửa bằng nước. Sau đó chất rắn được nghiền bằng ête và thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng ête sau đó để cho khô trên giấy thấm. Sản phẩm nêu ở đề mục được tách ra ở dạng chất rắn màu trắng (1,95g, 2,56 mmol, hiệu suất 45,6%, 91% nếu tính là một nửa của hỗn hợp). LCMS: m/e 725,4 $(M+H)^+$, 1,15 phút (phương pháp 16).

Bước 2. Thêm KHMDS (0,91M trong THF) (9,0 mL, 8,19 mmol) vào huyền phù chứa axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothio morpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylic, HCl (1,95 g, 2,56 mmol) trong THF (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, sau đó cho thêm 2-flonicotinonitril (1,0 g, 8,19 mmol). Sau 2,5 giờ, loại bỏ một phần hỗn hợp. LC/MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng HCl 1N (30mL) sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 75 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, và làm khô bằng magiê sulfat. Chất làm khô được loại bỏ bằng cách lọc. Chất làm khô không được lọc kỹ, nên có khả năng chất rắn đã lắng trong khi để yên ở nhiệt độ trong phòng, nên bánh lọc rắn được khuấy bằng etyl axetat, sau đó bằng diclometan, sau đó được lọc lại. Chất lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng ete và chất rắn mà được tạo thành được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng ete. Phần cặn được hòa tan trong metanol và được tinh chế bằng sắc ký lỏng pha đảo bằng cách sử dụng cột C18 275g Isco Redisep gold và 20%B-80%A đến 100%B Gradien mà A là 90% nước, 10% axetonitril với đệm TFA 0,1% và B là 10% nước, 90% axetonitril với đệm TFA 0,1%. Phần chứa sản phẩm được kết hợp và cô dưới áp suất giảm để thu được (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-eneaxit cacboxylic, TFA (1,50g, 1,59 mmol, 62%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/e 827,4 $(M+H)^+$, 1,32 phút (phương pháp 16).

Ví dụ 26

Điều chế axit (S)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

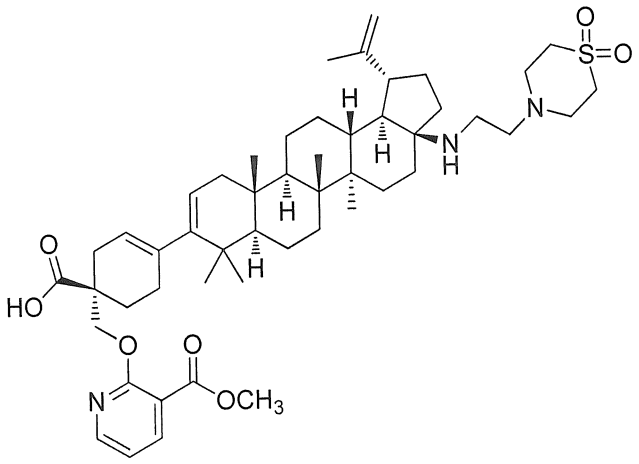


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 4 trong 7 giờ, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng sản phẩm phụ với hiệu suất 7% (qua 2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 845,55 $(M+H-H_2O)^+$, 3,349 phút (Phương pháp LCMS 7). ^1H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,42 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J=4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,40 (br. s., 1H), 5,24 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66 - 4,62 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,53 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 7H), 3,12 (d, J=17,3 Hz, 3H), 2,96 – 2,92 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 5H), 2,12 - 2,00 (m, 3H), 1,92 - 1,67 (m, 6H), 1,78 (s, 3H), 1,67 - 1,41 (m, 10H), 1,26 - 1,06 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ví dụ 27

Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

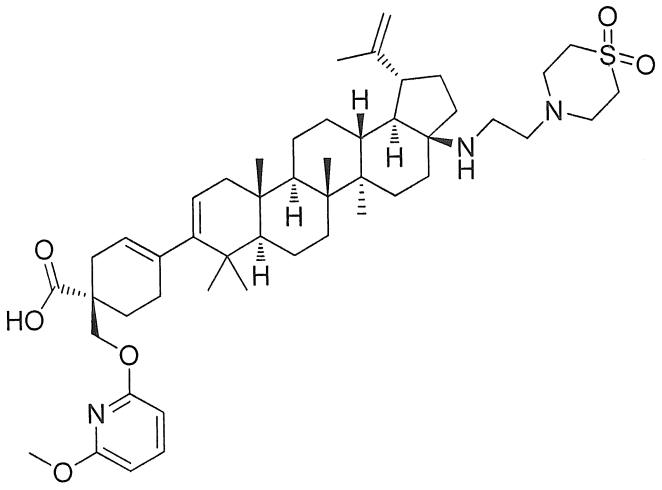
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-(metoxycacbonyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung B bước 4 trong 15 giờ, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế làm sản phẩm phụ với hiệu suất 0,6% (qua 2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 860,65 $(M+H)^+$, 2,93 phút (Phương pháp LCMS 7). ^1H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,30 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,39 (br. s., 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,16 - 3,07 (m, 3H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,81 (td, J=11,0, 5,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,36 - 2,00 (m, 9H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,75 - 1,34 (m, 12H), 1,26 - 1,09 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

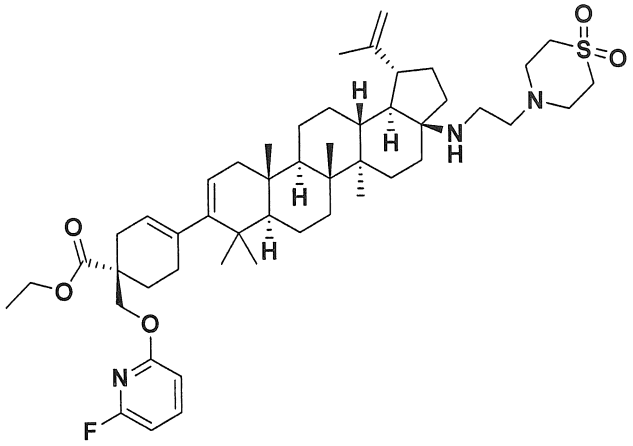
Ví dụ 28

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((6-metoxypyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung C bước 1-2,

Bước 3. Điều chế etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((6-flopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



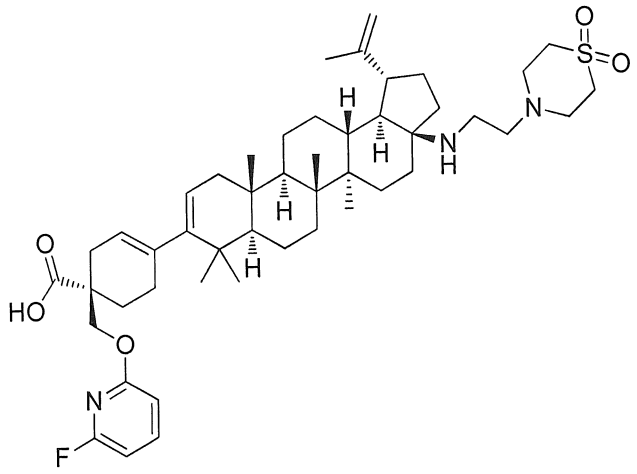
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2,6-diflopyridin làm chất phản ứng. LC/MS m/z 848,50 $(M+H)^+$, 3,031 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 4 trong 15 giờ, axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((6-metoxypyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 3,7% (qua 2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách

sử dụng etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((6-flopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 832,50 $(M+H)^+$, 3,267 phút (Phương pháp LCMS 7). ^{1}H NMR (500MHz, METANOL-d_4) δ 7,54 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,32 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,30 (d, J=2,9 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,29 - 5,15 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,485 - 4,345 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 2,94 (ddd, J=14,5, 10,2, 4,7 Hz, 1H), 2,78 (td, J=11,0, 5,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,30 (d, J=18,2 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,66 (m, 8H), 1,78 (s, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 10H), 1,43 - 1,29 (m, 2H), 1,29 - 1,09 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ví dụ 29

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((6-flopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

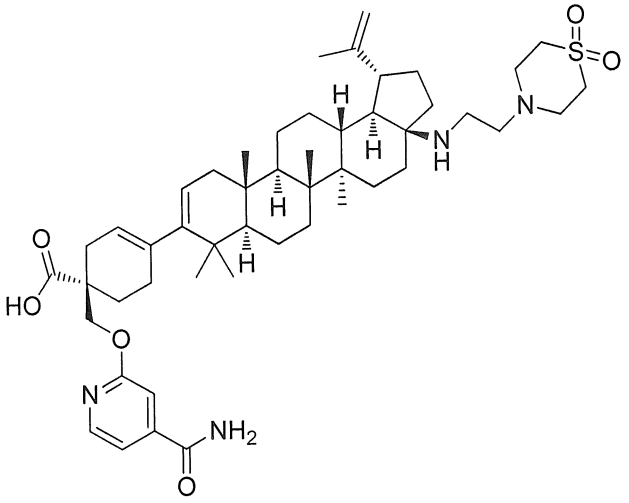


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 4 trong 7 giờ, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 69,8% (2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((6-flopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 820,45 $(M+H)^+$, 3,136 phút (Phương pháp LCMS 7). ^{1}H NMR (500MHz, ACETONE-d_6) δ 7,85 (q, J=8,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=7,8, 2,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,35 (m, 1H), 5,23 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,43 - 3,24 (m, 8H), 3,23 - 3,12 (m, 5H), 3,12 - 3,05 (m, 3H), 3,02 (td, J=10,8, 5,7 Hz, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,38 - 2,16 (m, 4H), 2,17 - 2,01 (m, 3H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,64 (d, J=16,8 Hz, 1H), 1,61 - 1,42 (m, 8H), 1,40 - 1,22 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

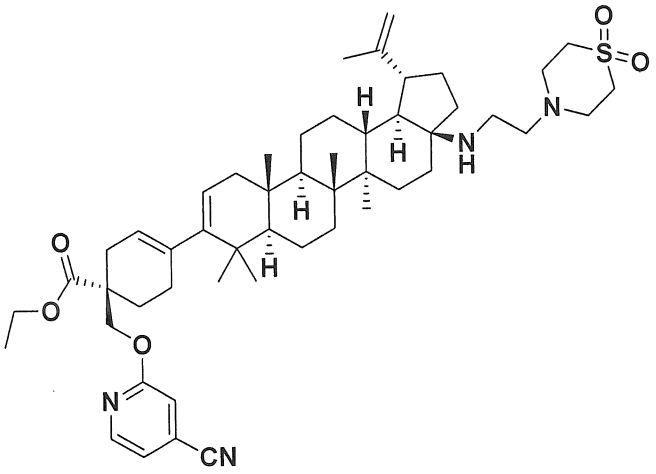
Ví dụ 30

Điều chế axit (S)-1-(((4-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung C bước 1-2,

Bước 3. Điều chế etyl (S)-1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



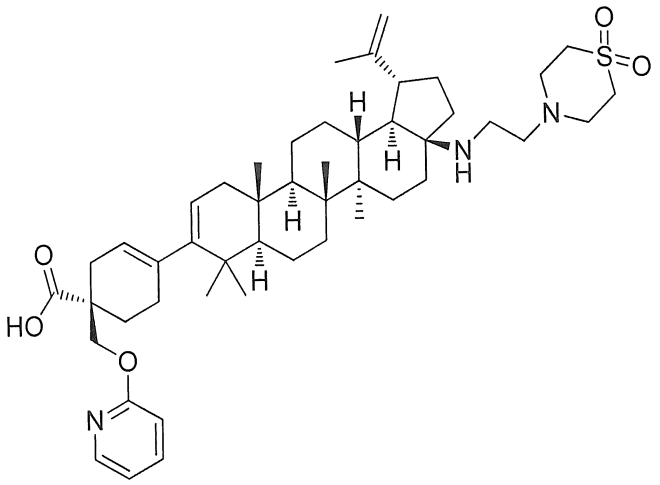
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-floisonicotinonitril làm chất phản ứng. LC/MS m/z 855,50 $(M+H)^+$, 3,048 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 4 trong 7 giờ, axit (S)-1-(((4-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 30,5% (qua 2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (S)-1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 845,55 $(M+H)^+$, 3,048 phút (Phương pháp LCMS 7). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,02 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,16 (br. s., 1H), 5,00 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,58 (br. s., 1H), 4,48 (br. s., 1H), 4,35 - 4,18 (m, 2H), 3,25 - 2,65 (m, 18H), 2,47 (d, J=17,1 Hz, 1H), 2,14 - 1,64 (m, 10H), 1,52 – 1,48 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,03 (m, 10H), 0,98 (s, 3H), 0,88 – 0,84 (m, 2H), 0,86 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,73 (s, 3H), 0,68 (s, 3H).

Ví dụ 31

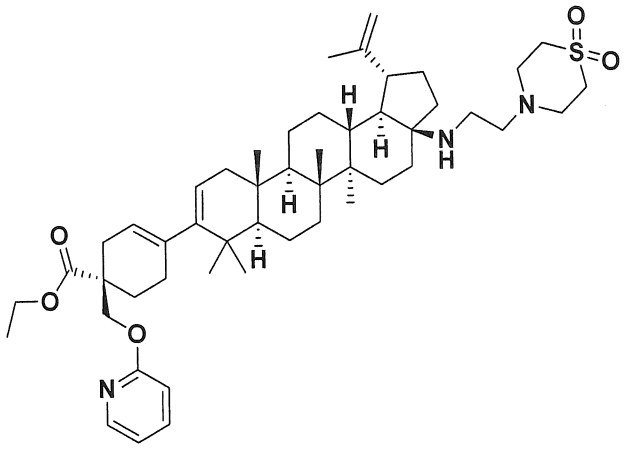
Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung C bước 1-2,

Bước 3. Điều chế etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



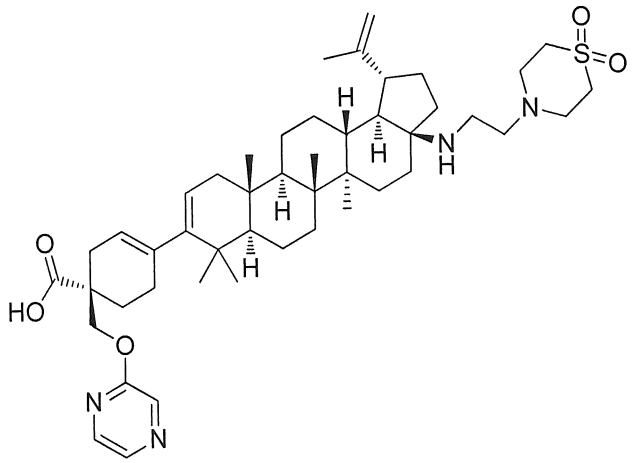
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-bromopyridin làm chất phản ứng. LC/MS m/z M+1=830,55, 2,822 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 4 trong 7 giờ, axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic

được điều chế với hiệu suất 22,9% (qua 2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 802,45 $(M+H)^+$, 2,824 phút (Phương pháp LCMS 3). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,21 (dd, J=5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J=8,6, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (td, J=6,2, 0,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51 (d, J=10,0 Hz 1H), 4,46 (d, J=10,0 Hz 1H), 3,37 – 3,34 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 7H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 2H), 2,82 (dt, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,73 (d, J=15,3 Hz, 1H), 2,35 - 2,13 (m, 4H), 2,13 - 1,88 (m, 7H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,66 - 1,26 (m, 13H), 1,18 (s, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

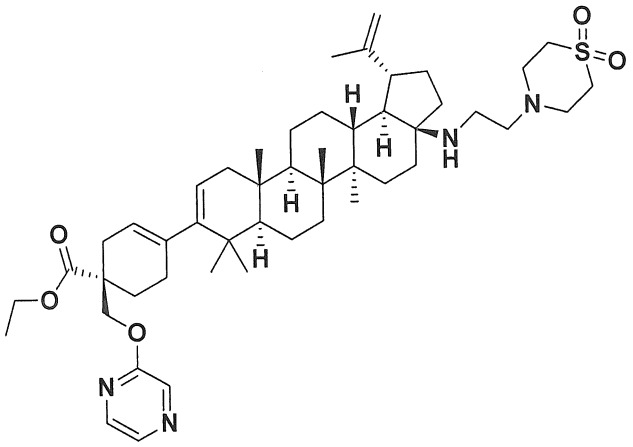
Ví dụ 32

Điều chế axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrazin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1 - 2: Quy trình chung C bước 1-2,

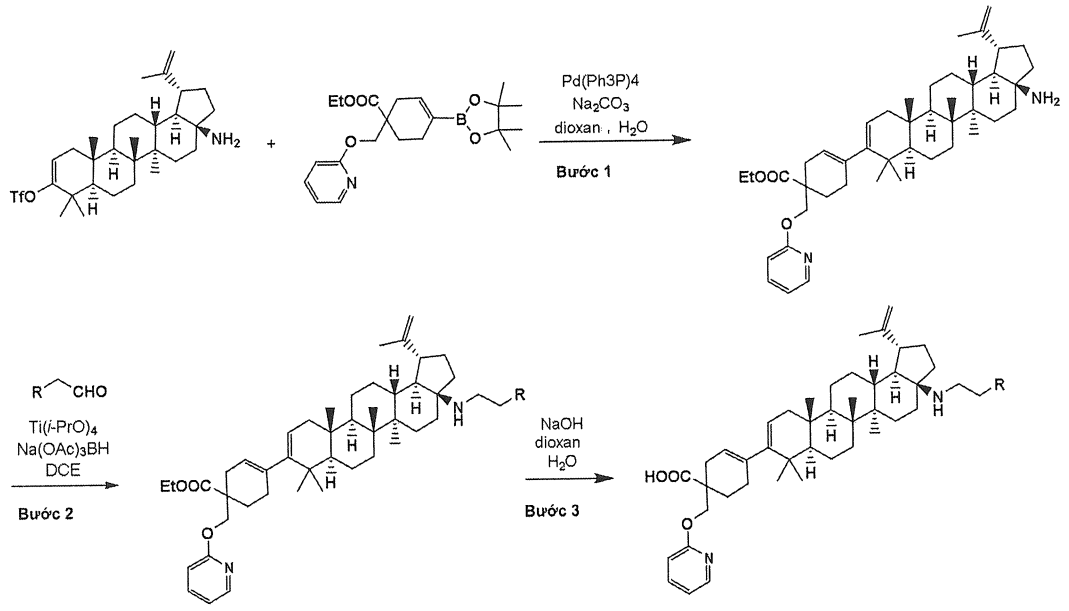
Bước 3. Điều chế etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrazin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



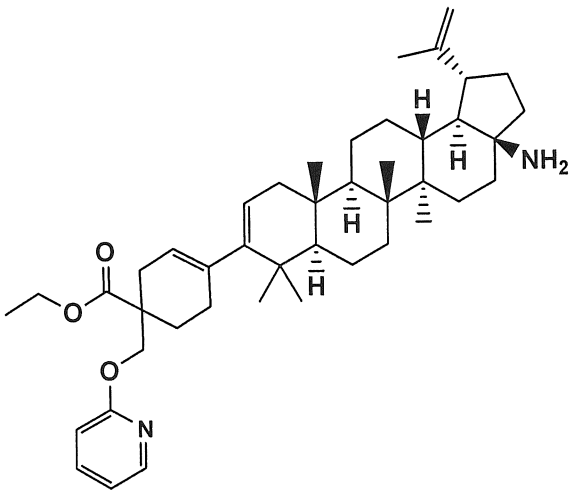
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-flopyrazin làm chất phản ứng. LC/MS m/z M+1=831,55, 2,922 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung C bước 4 trong 9 giờ, axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrazin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 77,0% (qua 2 bước) ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrazin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 803,42 $(M+H)^+$, 2,38 phút (Phương pháp LCMS 1). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,27 (br. s., 2H), 8,17 (br. s., 1H), 5,39 (br. s., 1H), 5,22 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 - 4,48 (dd, J=10,5, 17,3 Hz, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 3,30 - 2,89 (m, 11H), 2,84 - 2,64 (m, 2H), 2,38 - 1,83 (m, 11H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,37 (m, 10H), 1,38 - 1,22 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Quy trình chung D: Điều chế dẫn xuất axit xyclohexencacboxylic pyridin-2-yloxy được thế ở vị trí α.



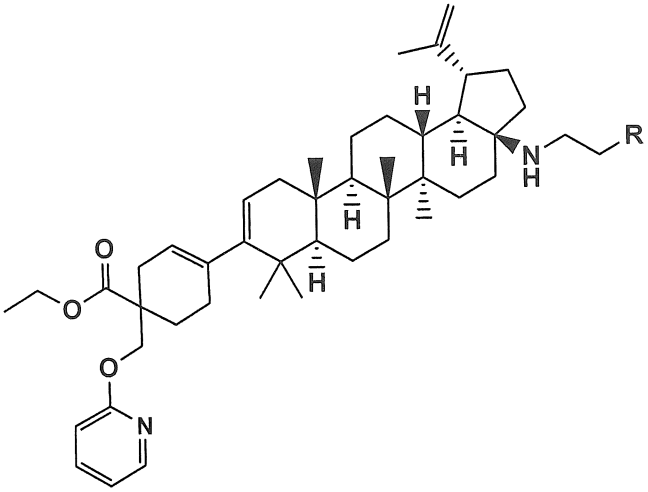
Bước 1. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Hỗn hợp bao gồm (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (1 đương lượng), etyl 1-((pyridin-2-yloxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat (1eq), Na_2CO_3 (3 đương lượng) và $Pd(Ph_3P)_4$ (0,06 đương lượng) trong 1,4-dioxan và H_2O (4 : 1), được sục nitơ, đóng kín và gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô

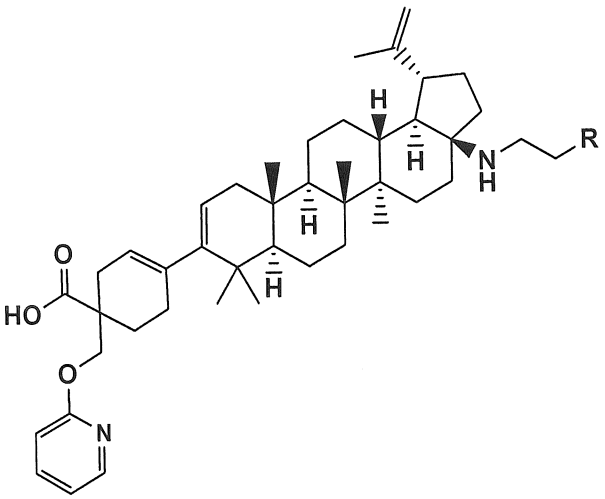
bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-55% để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 57 %) ở dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,13 (dd, J=5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 6,86 (ddd, J=7,2, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,54 (td, J=10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,29 - 0,84 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). LC/MS m/z 669,60 $(M+H)^+$, 2,82 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 2: Điều chế dẫn xuất amin C-17.



Thêm titanium (IV) isopropoxit (2 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat (1 đương lượng) và aldehyt (2 đương lượng) trong DCE. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxyborohydrit (2 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch bão hòa Na_2CO_3. Huyền phù tạo thành được chiết bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan để thu được sản phẩm mong muốn.

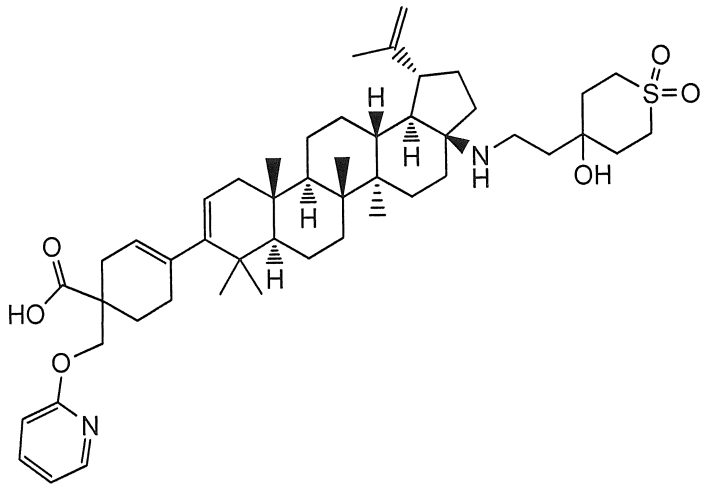
Bước 3: Điều chế axit cacboxylic.



Dung dịch chứa este từ bước 2 trong 1,4-dioxan, MeOH và NaOH 1N (2 : 1 : 1) được khuấy ở 60 -70 °C. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm cuối cùng.

Ví dụ 33

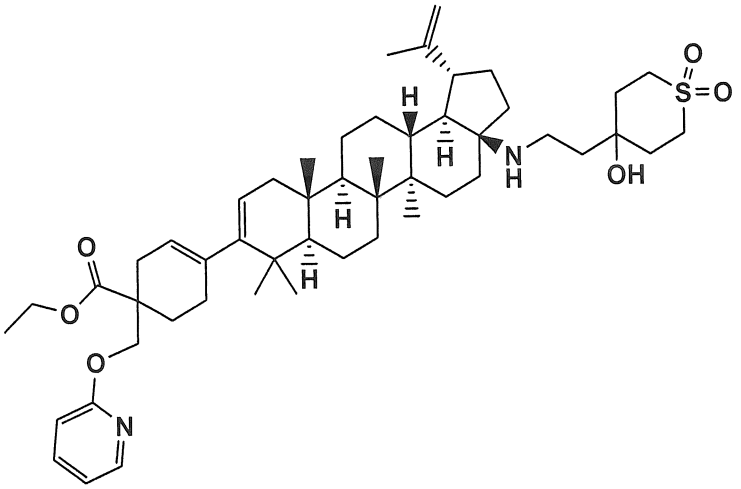
Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1: Quy trình chung D bước 1.

Bước 2. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.

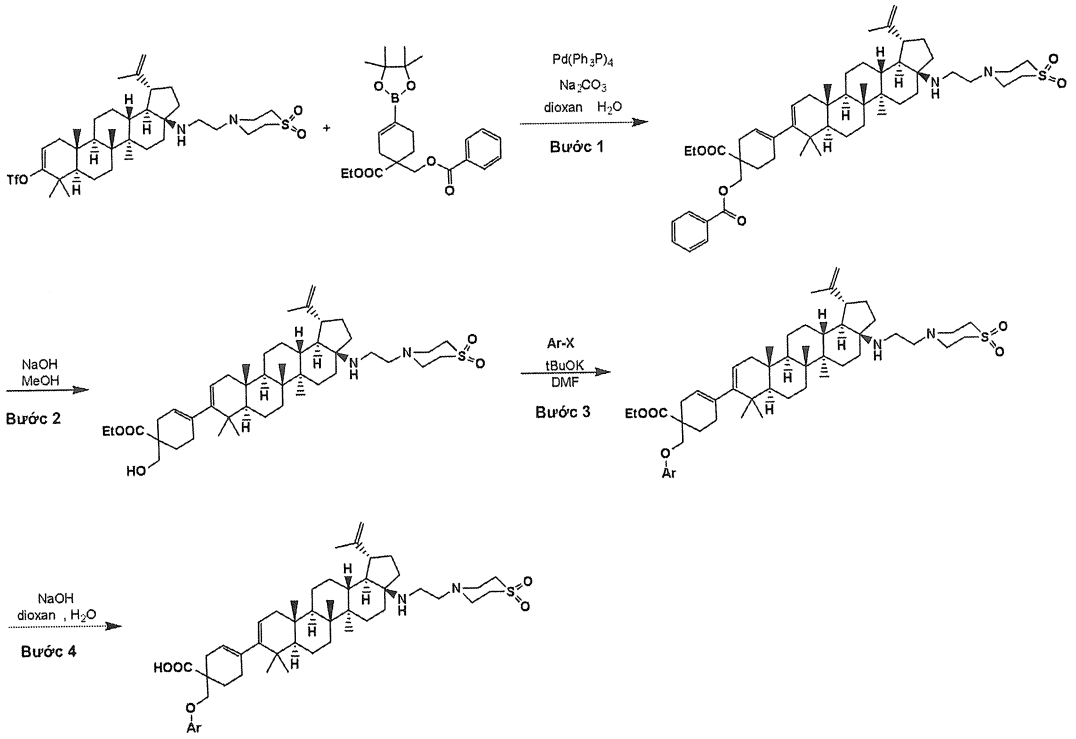


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung D bước 2, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 78% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetaldehyt làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,12 (dd, J=5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 6,85 (ddd, J=7,0, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 4,18 - 4,08 (m, 4H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 2,91 - 2,61 (m, 5H), 2,50 (td, J=10,7, 5,5 Hz, 1H), 2,24 - 0,88 (31H), 1,68 (s, 3H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 845,60 $(M+H)^+$, 3,59 phút (Phương pháp LCMS 4).

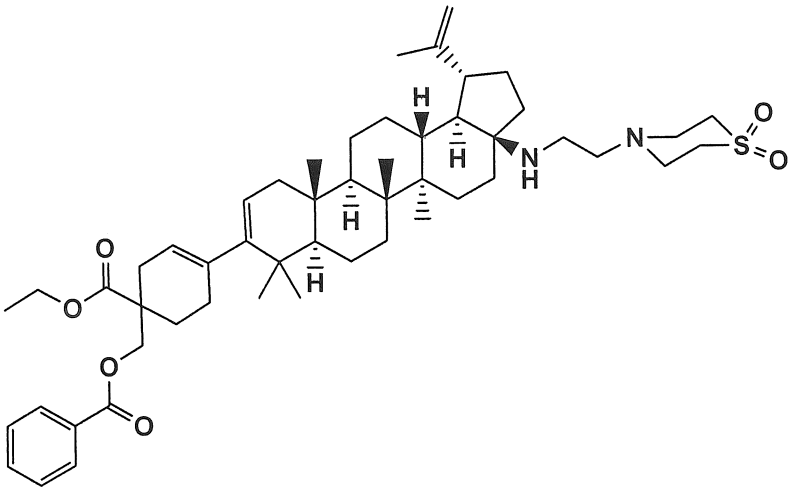
Bước 3. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung D bước 3 ở 60° C trong 12 giờ, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 76% ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,29 (br. s., 1H), 7,96 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,17 (br. s., 1H), 7,04 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,18 (d,

J=5,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 3,58 - 3,35 (m, 2H), 3,21 (br. s., 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,44 (m, 1H), 2,34 - 1,04 (m, 32H), 1,68 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 - 0,91 (m, 6H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 817,55 $(M+H)^+$, 5,51 phút (Phương pháp LCMS 4).

Quy trình chung E. Điều chế dẫn xuất axit xyclohexencacboxylic được thế ở vị trí α bằng cách ankyl hóa rượu α-metyl.



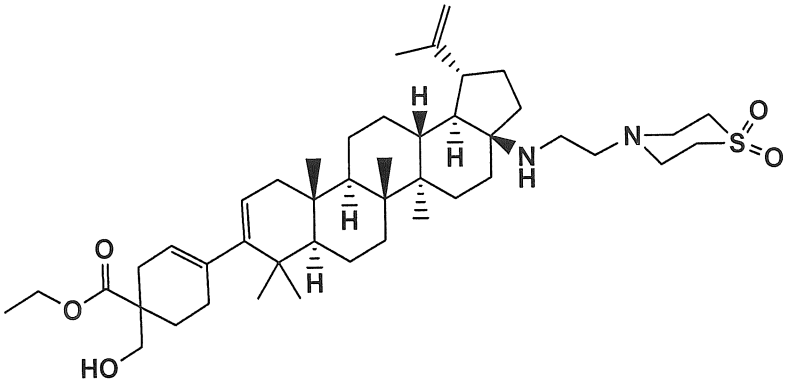
Bước 1. Điều chế (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Hỗn hợp bao gồm (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (1 đương lượng), (1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,05 đương lượng), Na_2CO_3 H_2O (3 đương lượng) và $Pd(Ph3P)_4$ (0,06 đương lượng) trong 1,4-dioxan và H_2O (4 : 1) được sục nitơ, đóng kín và gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và phần cặn được phân bố vào EtOAc và H_2O. Lớp nước đã tách được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0 - 60% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn (hiệu suất 67 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,01 (dd, J=8,2, 1,1 Hz, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 5,36 (br. s., 1H), 5,20 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 8H), 2,73 - 2,53 (m, 5H), 2,50 - 2,42 (m, 1H),

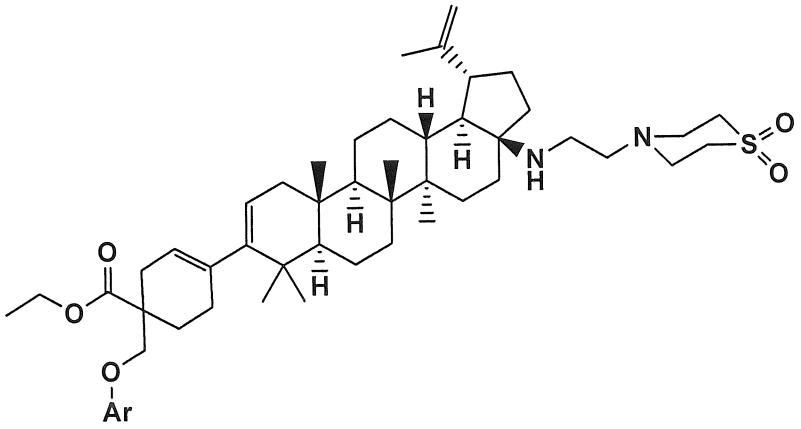
2,31 - 0,81 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). LC/MS: m/e 857,50 $(M+H)^+$, 2,91 phút (Phương pháp LCMS 3).

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



Huyền phù chứa 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1 đương lượng) và 1N NaOH (1 đương lượng) trong MeOH và THF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch axit xitric bão hòa và loại bỏ dung môi trong chân không. Phần cặn được cho vào EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn mà không cần tinh chế thêm. LC/MS m/z 753,70 $(M+H)^+$, 2,85 phút (Phương pháp LCMS 3).

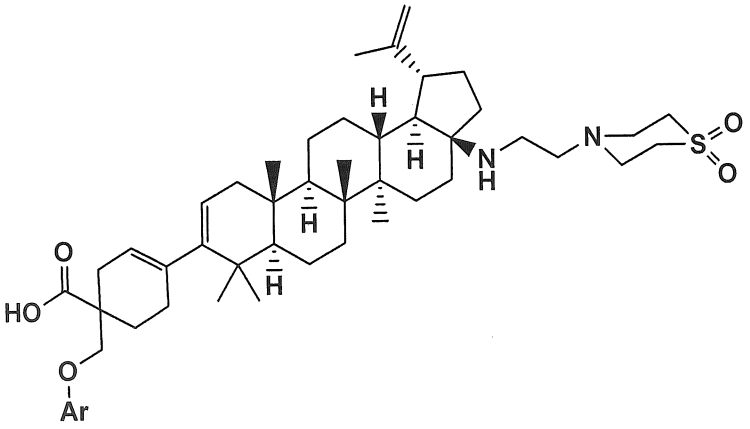
Bước 3. Điều chế este xyclohexencacboxylic được thế ở vị trí α.



Thêm KOtBu (2 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat (1 đương lượng) và Ar-X (2 đương lượng) trong DMF. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến

nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtAOc, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

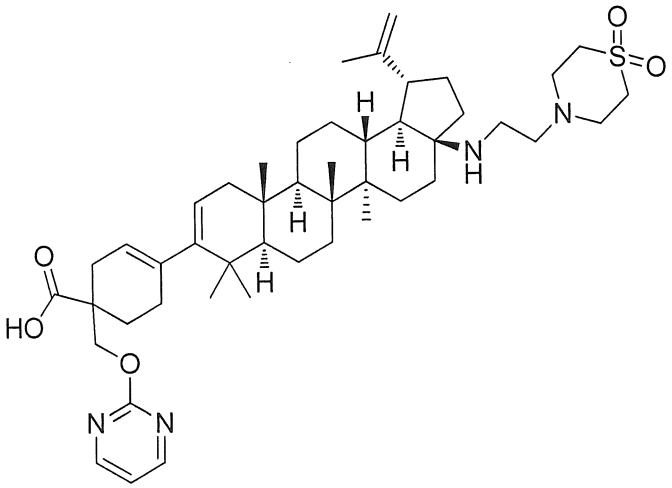
Bước 4. Điều chế axit xyclohexencacboxylic được thế ở vị trí α.



Dung dịch chứa α-metyl ête từ bước 4 trong 1,4-dioxan, MeOH và NaOH 1N (2 : 1 : 1) được khuấy ở 50 °C. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm cuối cùng.

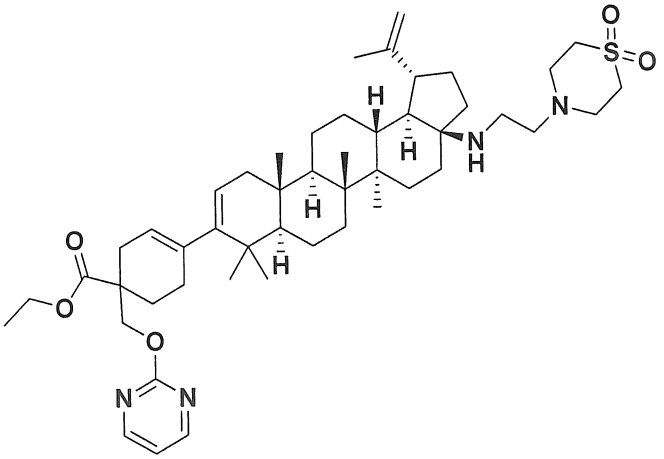
Ví dụ 34

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1-2: Quy trình chung E.

Bước 3. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.

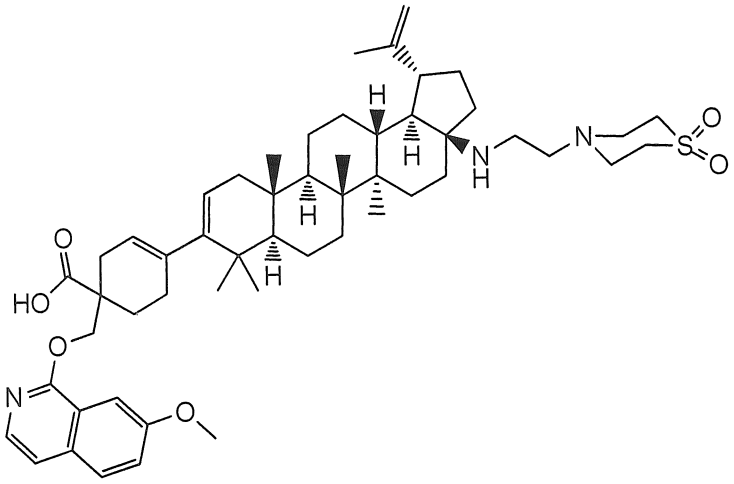


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung E bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế làm sản phẩm thô, bằng cách sử dụng 2-bromopyrimidin làm chất phản ứng. LC/MS m/z 831,60 $(M+H)^+$, 2,76 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung E bước 4, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 11% ở dạng chất rắn bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyrimidin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,62 (d, J=4,8 Hz, 2H), 7,10 (t, J=4,9 Hz, 1H), 5,39 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 3,39 (br. d, J=13,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 9H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,33 - 2,06 (m, 4H), 2,06 - 2,02 (m, 6H), 2,02 - 1,85 (m, 4H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,37 (m, 10H), 1,37 - 1,25 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,98 – 0,97 (m, 3H), 0,95 - 0,94 (m, 3H), 0,89 (s, 3H). LC/MS: m/e 803,50 $(M+H)^+$, 2,80 phút (Phương pháp LCMS 3).

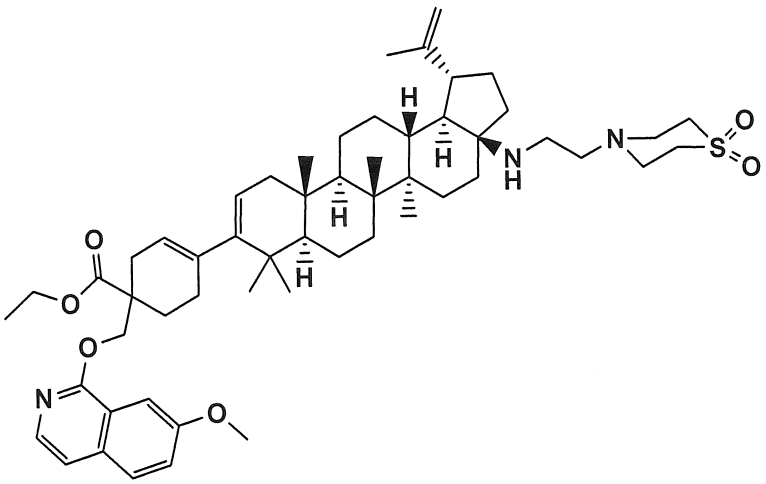
Ví dụ 35

Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((7-metoxyisoquinolin-1-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1-2: Quy trình chung E.

Bước 3. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((7-metoxyisoquinolin-1-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.

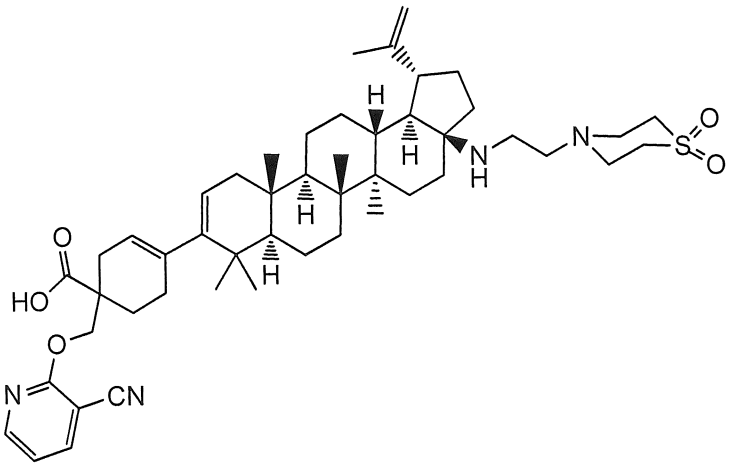


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung E bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế làm sản phẩm thô, bằng cách sử dụng 1-clo-7-metoxyisoquinolin làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 910,65 $(M+H)^+$, 2,98 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 4: Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung E bước 4, axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((7-metoxyisoquinolin-1-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 39% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((7-metoxyisoquinolin-1-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 882,60 $(M+H)^+$, 2,83 phút (Phương pháp LCMS 3).

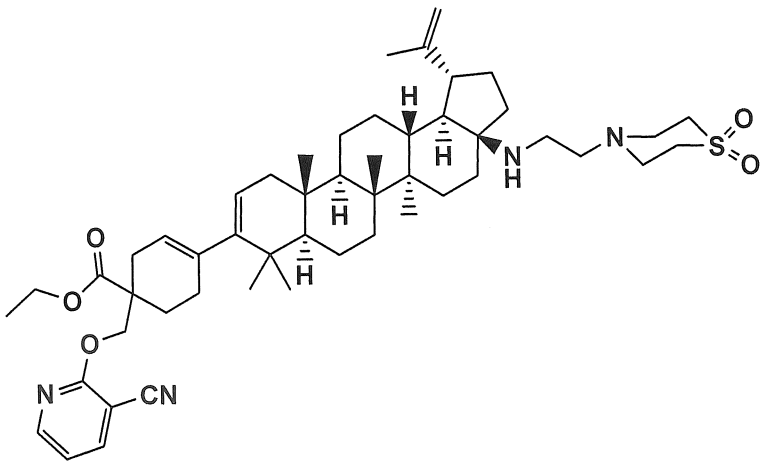
Ví dụ 36

Điều chế axit 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1-2: Quy trình chung E.

Bước 3. Điều chế etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.

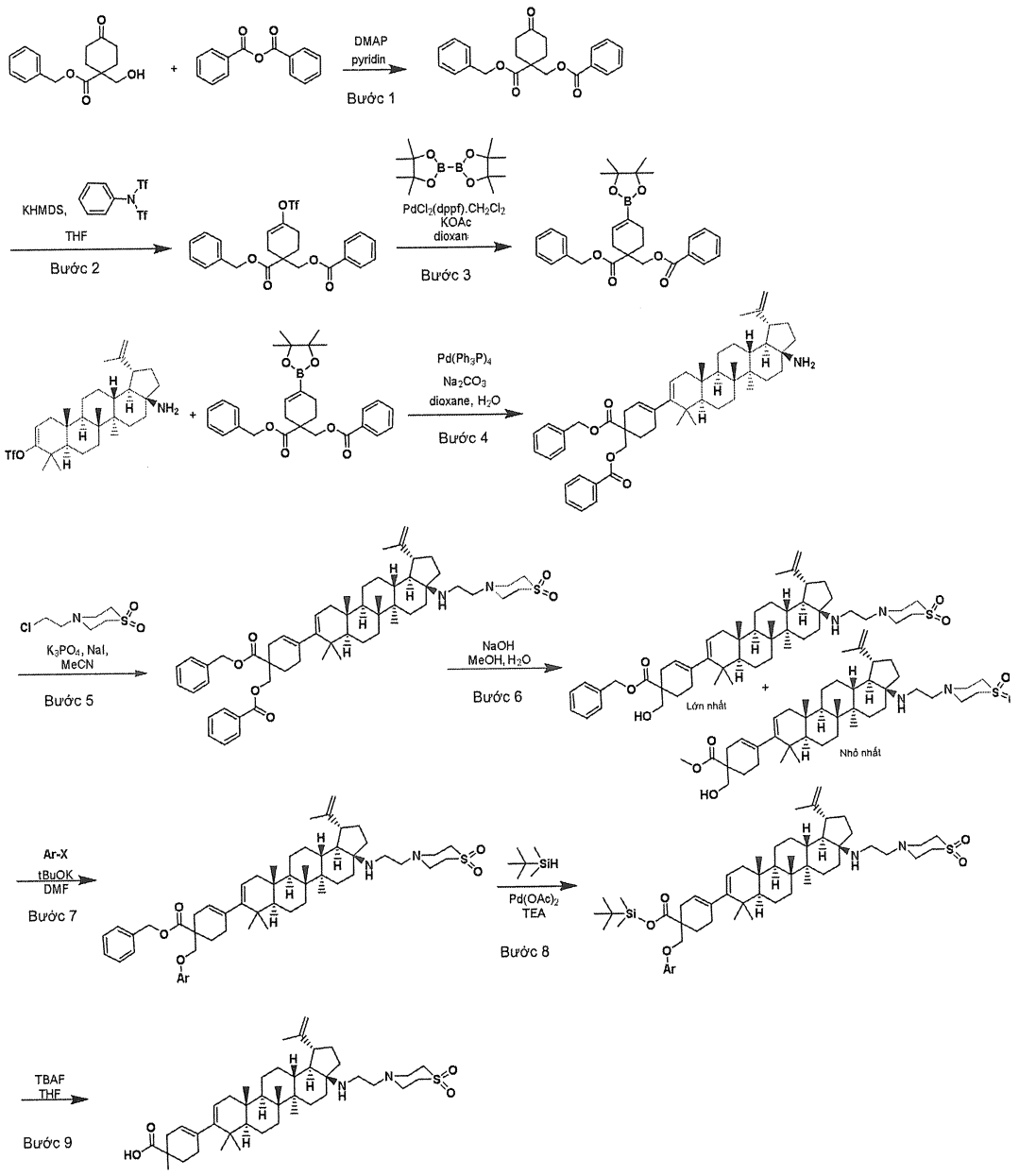


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung E bước 3, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 41%, bằng cách sử dụng 2-cloronicotinonitril làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,31 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=7,4, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,57 (br. s., 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 8H), 2,74 - 2,40 (m, 6H), 2,28 - 0,82 (m, 27H), 1,67 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,88 (m, 6H), 0,84 (s, 3H). LC/MS: m/e 855,60 $(M+H)^+$, 3,08 phút (Phương pháp LCMS 7).

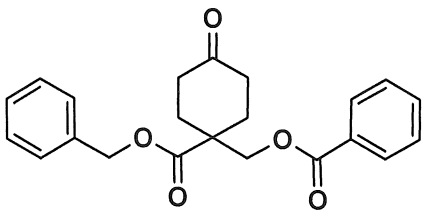
Bước 4. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung E bước 3 ở nhiệt độ trong phòng, axit 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 33%, bằng cách sử dụng etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat làm chất phản ứng. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,08 (dd, J=7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,7, 5,1 Hz, 1H), 5,39 (br. s., 1H), 5,23 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (dd, J=3,8, 10,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,80 (td, J=11,0, 5,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 7H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 9H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,24 - 1,18 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,18 - 1,10 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,025 – 1,015 (m, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). LC/MS: m/e 827,65 $(M+H)^+$, 3,12 phút (Phương pháp LCMS 7).

Quy trình chung F. Điều chế dẫn xuất axit xyclohexencacboxylic được thế ở vị trí α bằng silyl cacboxylat.



Bước 1. Điều chế (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-oxoxyclohexyl)metyl benzoat.

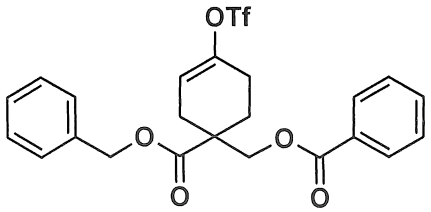


Thêm benzoic khan (4,45 g, 19,7 mmol) vào dung dịch chứa benzyl 1-(hydroxymetyl)-4-oxoxyclohexancacboxylat (4,3 g, 16,4 mmol) trong pyridin (20 mL), sau đó thêm DMAP (2,00 g, 16,4 mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 55 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 50 mL etyl axetat và được rửa bằng HCl

0,5 N đến độ pH = 4, Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-50% để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất dầu (3,3 g, 49 %).

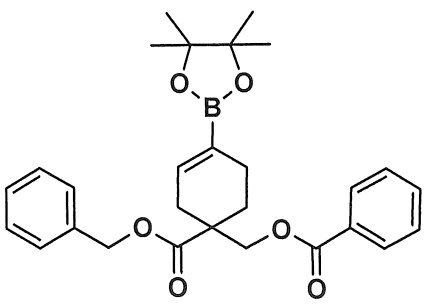
^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,63 - 2,35 (m, 6H), 1,86 (td, J=12,4, 5,0 Hz, 2H).

Bước 2. Điều chế (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



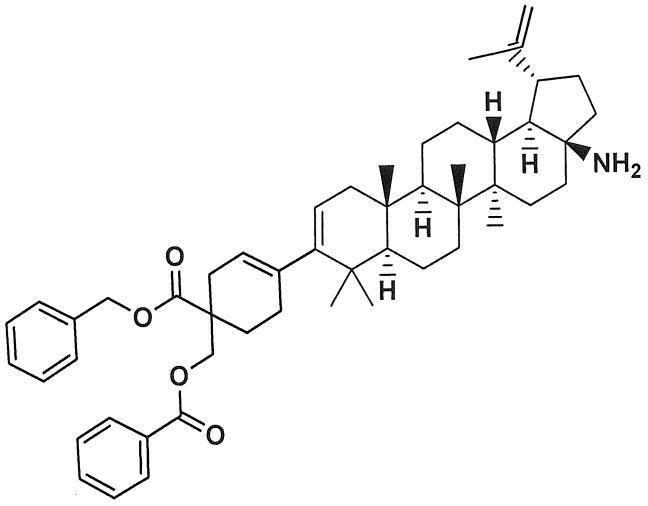
Thêm KHMDS (1 M trong THF) (14,9 mL, 14,9 mmol) vào dung dịch chứa (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-oxoxyclohexyl)metyl benzoat (4,2 g, 11,5 mmol) và 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-((triflometyl)sulfonyl)-metansulfonamit (4,5 g, 12,6 mmol) trong THF (50mL) ở -78 °C. Dung dịch tạo thành màu vàng được khuấy ở -78 °C trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-15% để thu được triflat mong muốn ở dạng chất dầu (3,6 g, 63 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 5,80 (br. s., 1H), 5,26 - 5,14 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 2,90 (dd, J=17,9, 2,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,28 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 1H).

Bước 3. Điều chế (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Hỗn hợp bao gồm (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (3,32 g, 6,66 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,71 g, 6,73 mmol), KOAc (1,64 g, 16,7 mmol)) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,16 g, 0,2mmol) trong 1,4-dioxan (30mL) được sục nitơ, đóng kín và gia nhiệt ở 70 °C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được rửa giải bằng nước (150mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 125 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-20% để thu được boronat mong muốn ở dạng chất dầu (2,2 g, 69%). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,90 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 5H), 6,54 (br. s., 1H), 5,16 (s, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 2,75 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,27 (s, 12H). LC/MS: m/e 499,20 $(M+Na)^+$, 3,10 phút (Phương pháp LCMS 7).

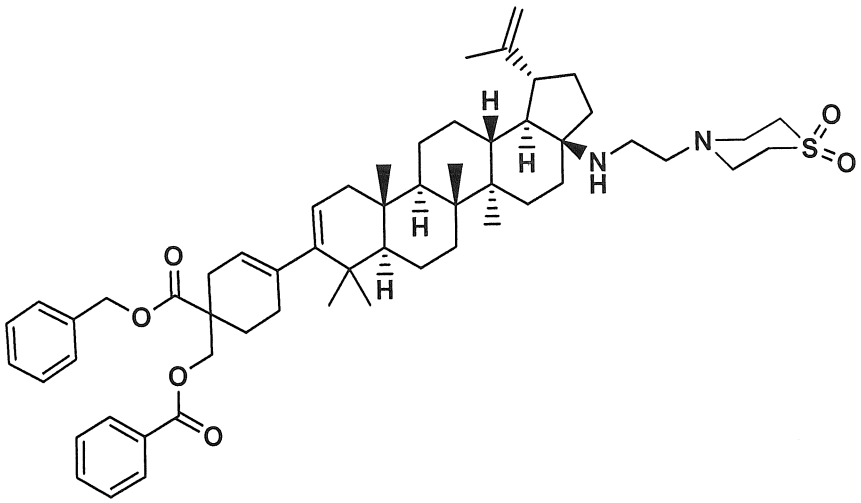
Bước 4. Điều chế (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-1-(buta-2,3-dien-2-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((benzyloxy)cacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Hỗn hợp bao gồm (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (2,4 g, 4,3 mmol), (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-

1-yl)metyl benzoat (2,05 g, 4,3 mmol), Na_2CO_3 H_2O (1,60 g, 12,9 mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (0,3 g, 0,26 mmol) trong 1,4-dioxan (100mL) và H_2O (25mL) được sục nitơ, đóng kín và gia nhiệt ở 70 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel được rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0-55% để thu được este xyclohexencacboxylic C-3 được thế ở vị trí α mong muốn (1,8 g, 55 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,91 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 3H), 5,34 (br. s., 1H), 5,21 - 5,11 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (br. s., 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 2,71 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,54 (td, J=10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,25 - 0,92 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,13 - 0,85 (m, 15H). LC/MS: m/e 758,70 $(M+H)^+$, 3,24 phút (Phương pháp LCMS 7).

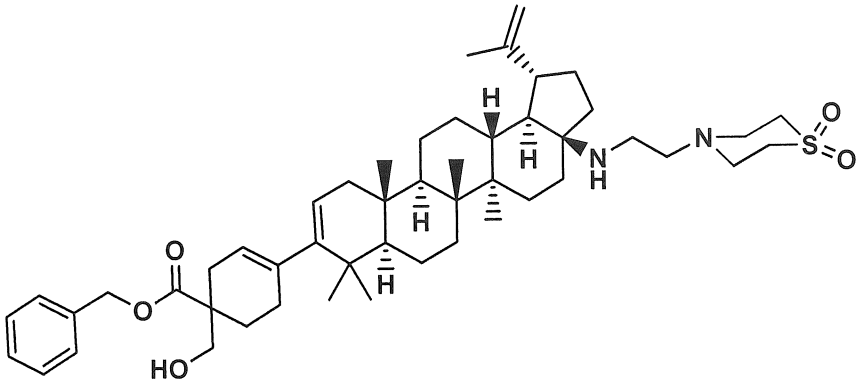
Bước 5. Điều chế (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Huyền phù chứa (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((benzyloxy)cacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,6 g, 2,11 mmol), 4-(2-cloroetyl)thiomorpholin 1,1-dioxit hydroclorua (1,5 g, 6,33 mmol), natri iodua (0,35 g, 2,32 mmol) và K_3PO_4 (2,24 g, 10,55 mmol) trong axetonitril (20mL) được sục bằng N_2, bịt kín và gia nhiệt ở 100 °C trong 15 giờ. Hỗn

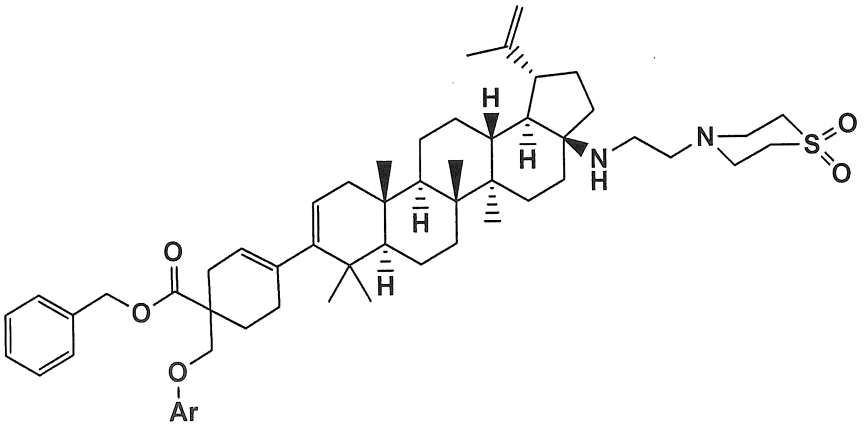
hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), rửa bằng nước (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica gel được rửa giải bằng EtOAc/hexan 25-60% để thu được sản phẩm mong muốn (1,3 g, 67% hiệu suất). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J=4,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J=4,4 Hz, 3H), 5,35 (br. s., 1H), 5,22 - 5,12 (m, 3H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (br. s., 1H), 4,45 (q, J=10,7 Hz, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 8H), 2,78 - 2,42 (m, 6H), 2,23 - 0,81 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,07 - 0,79 (m, 15H). LC/MS: m/e 919,60 $(M+H)^+$, 3,27 phút (Phương pháp LCMS 7).

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



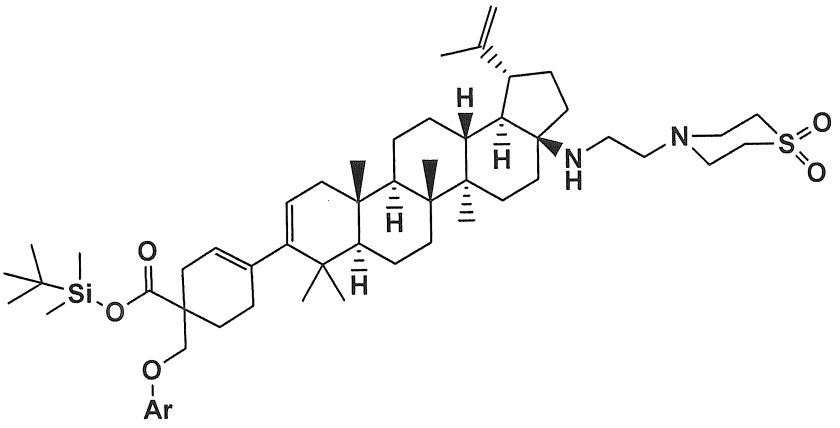
Thêm NaOH 1N (1,09 mL, 1,09 mmol) vào dung dịch chứa (1-((benzyloxy)cacbonyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,0 g, 1,09 mmol) trong MeOH (15 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, trung hòa bằng dung dịch axit xitric bão hòa và loại bỏ dung môi trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 56% với lượng vết metyl este bởi sản phẩm) mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/e 815 $(M+H)^+$, 4,803 phút (Phương pháp LCMS 7). Đối với metyl este: LC/MS: m/e 739,55 $(M+H)^+$, 4,615 phút (Phương pháp LCMS 7).

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



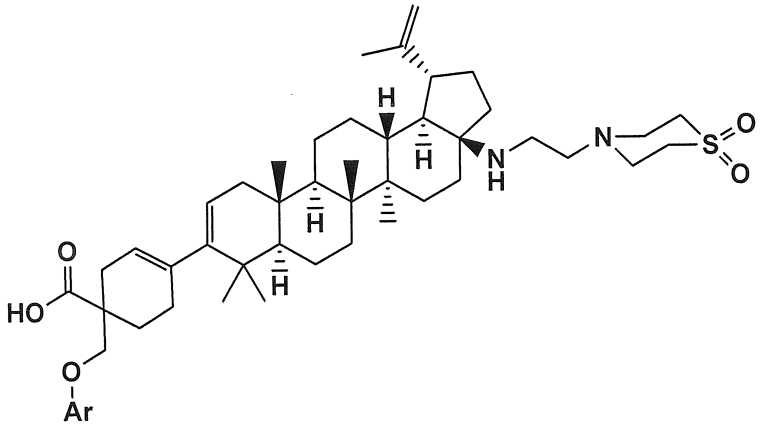
Thêm KOtBu (2 đương lượng) vào dung dịch chứa benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat (1 đương lượng) trong DMF ở -78 °C. Hỗn hợp đã tạo thành được khuấy trong 20 phút trước khi thêm Ar-X (2 đương lượng). Sau đó, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm hoặc tinh chế bằng phổ sắc ký silica gel bằng etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải.

Bước 8. Điều chế tert-butyldimetylsilyl 1-((aryloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Thêm TEA (1,6 đương lượng), t-Butyldimetylsilan (2,0 đương lượng), và paladium axetat (0,25 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm thô (1 đương lượng) từ quy trình chung F, bước 7 trong DCE (3 mL). Hỗn hợp được sục bằng N_2 trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở 60 °C trong 2-6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được lọc bằng tấm celite và silica gel và rửa bằng EtOAc 50% trong hexan, sau đó rửa bằng diclometan. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 9, Điều chế axit 1-((aryloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.

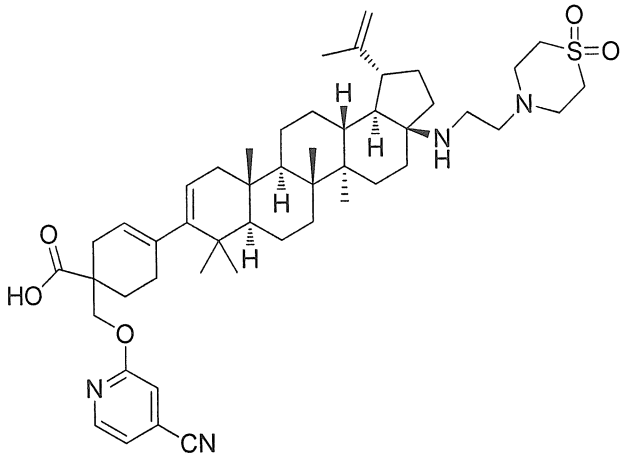


Thêm dung dịch chứa TBAF (1,6 đương lượng) trong THF vào dung dịch chứa sản phẩm thô (1 eq) từ quy trình chung F, bước 8 trong THF (3 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Phần chứa sản phẩm mong muốn được thu gom và làm khô để thu được axit 1-

((aryloxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1- cacboxylic mong muốn.

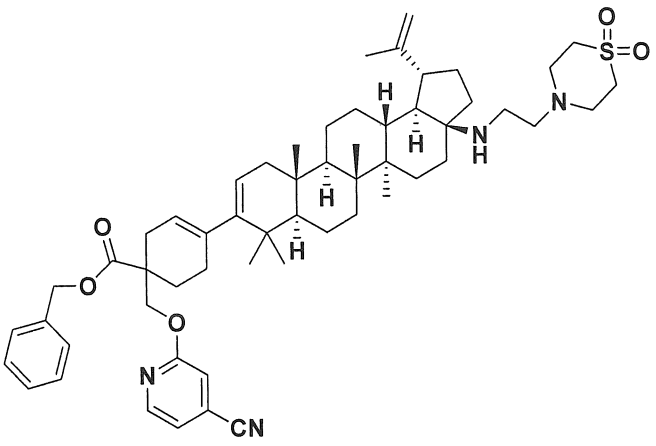
Ví dụ 37

Điều chế axit 1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1-6: Quy trình chung F bước 1-6

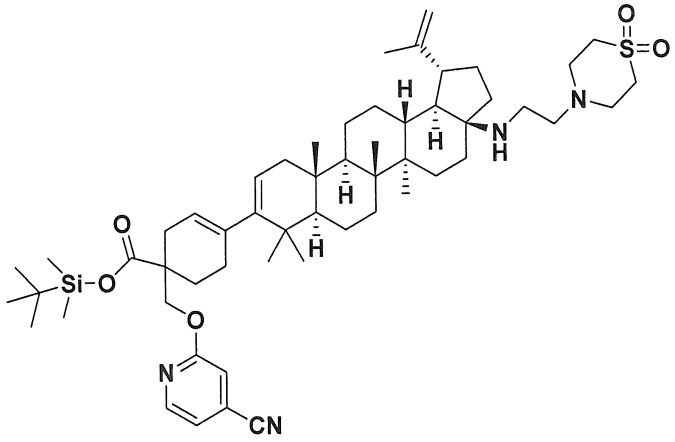
Bước 7. Điều chế benzyl 1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 7, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 22% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 2-floisonicotinonitril làm chất phản ứng.

LC/MS m/z M+1=917,65, 4,765 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 8. Điều chế tert-butyldimetylsilyl 1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



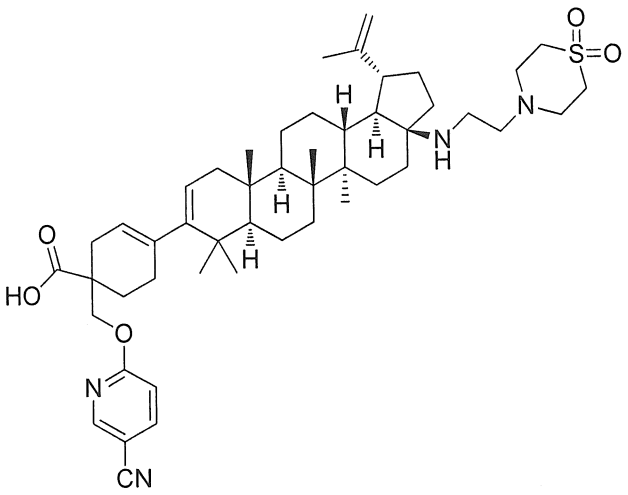
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 8, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng benzyl 1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS m/z M+1=941,75, 3,467 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 9, Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 9, axit 1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 10,7% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng tert-butyldimetylsilyl 1-(((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 827,60 $(M+H)^+$, 3,00 phút (Phương pháp LCMS 7). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,31 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,52 (dd, J=4,3, 10,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=1,8, 10,3 Hz, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 8H),3,14 – 3,06 (m, 4H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,76 (td, J=11,1, 5,4 Hz, 1H), 2,45 – 2,58 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 2,21 – 1,98 (m, 8H), 1,92 – 1,73 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,73 – 1,41 (m, 11H), 1,40 – 1,28 (m, 2H), 1,27 – 1,08 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,00 – 0,99 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

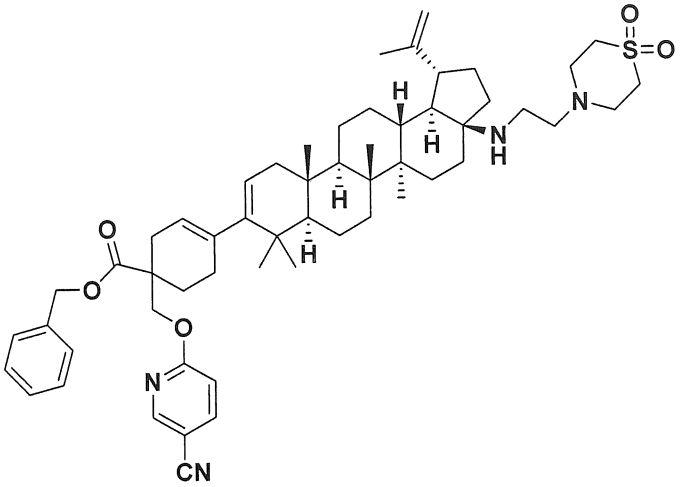
Ví dụ 38

Điều chế axit 1-(((5-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1-6: Quy trình chung F bước 1-6

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

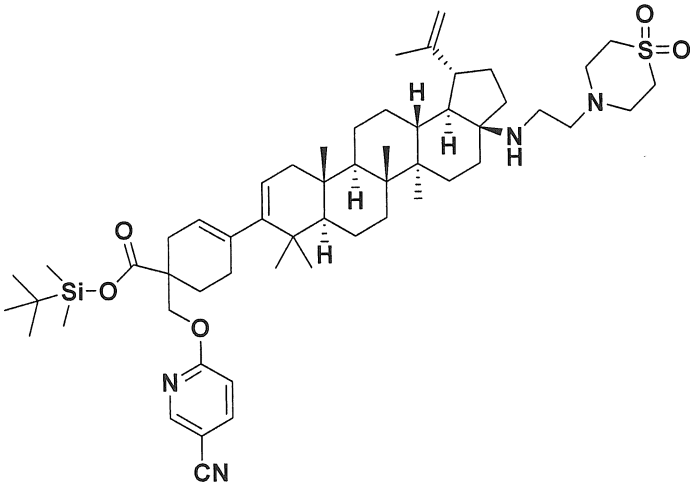


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 7, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 35,5% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 6-flonicotinonitril làm chất phản ứng.

LC/MS m/z M+1=917,65, 3,136 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 8: Điều chế tert-butyldimetylsilyl 1-(((5-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

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



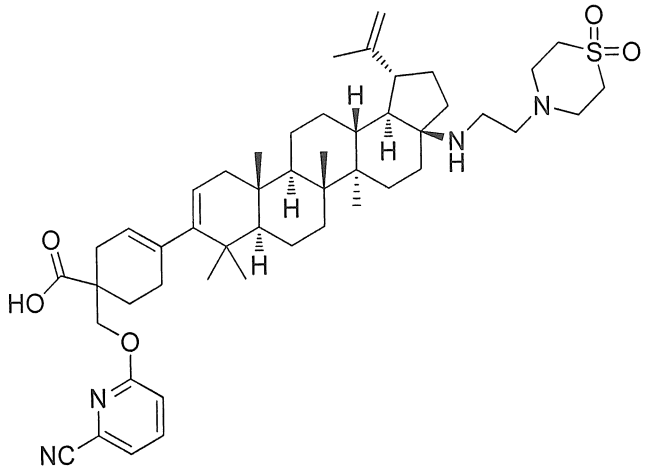
Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 8, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng benzyl 1-(((5-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS m/z M+1=941,70, 3,311 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 9, Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 9, axit 1-(((5-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 10,5% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng tert-butyldimetylsilyl 1-(((5-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 827,55 $(M+H)^+$, 3,049 phút (Phương pháp LCMS 7). ^1H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 8,52 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,56 (dd, J=2,8, 10,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 8H), 3,14 – 3,06 (m, 3H),

2,93 (dt, J=14,2, 5,2 Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 1,97 (m, 10H), 1,92 - 1,72 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,72 - 1,39 (m, 11H), 1,39 - 1,20 (m, 1H), 1,20 - 1,07 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 – 0,98 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

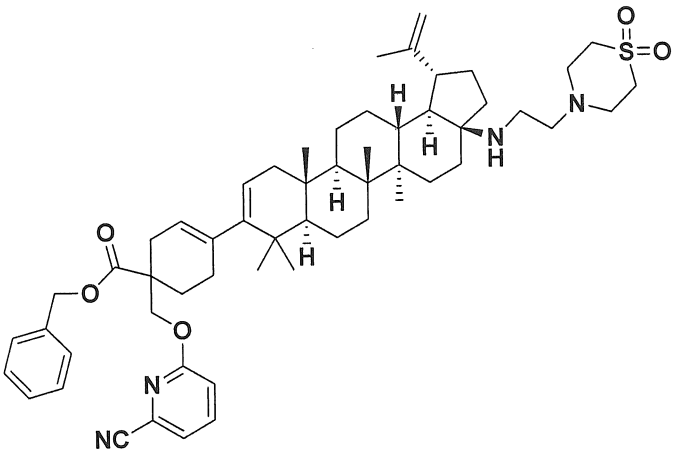
Ví dụ 39

Điều chế axit 1-(((6-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



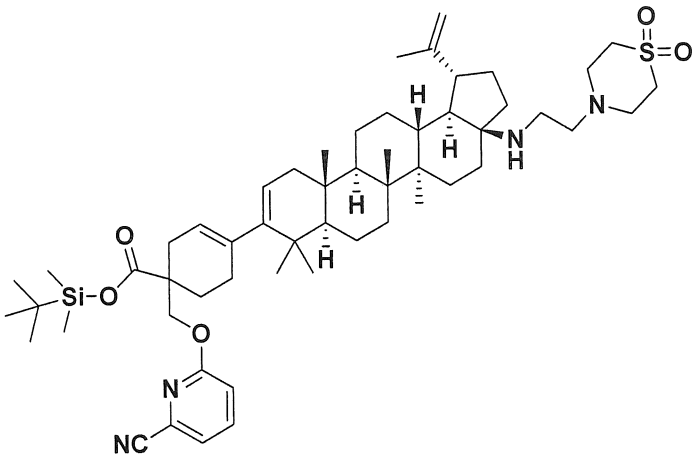
Bước 1-6: Quy trình chung F bước 1-6

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



Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 7, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 6-cloropicolinonitril làm chất phản ứng. LC/MS m/z M+1=917,65, 3,083 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 8. Điều chế tert-butyldimetylsilyl 1-(((6-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.

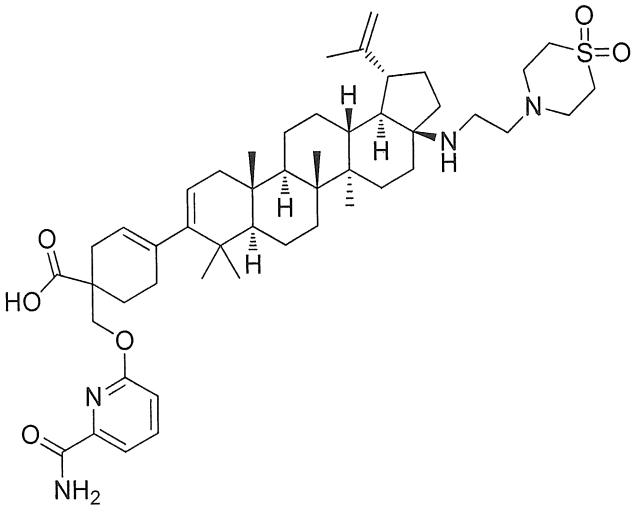


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 8, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng benzyl 1-(((6-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS m/z M+1=941,70, 3,516 phút (Phương pháp LCMS 7).

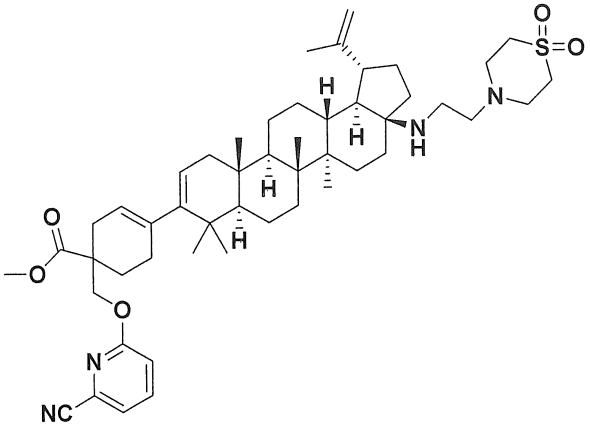
Bước 9, Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 9, axit 1-(((6-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 17,6% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng tert-butyldimetylsilyl 1-(((6-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 827,55 $(M+H)^+$, 3,003 phút (Phương pháp LCMS 7). ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 7,84 (dd, J=8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,24 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,09 – 3,17 (m, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,78 (td, J=10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,65 (br. d, J=15,8 Hz, 1H), 2,37 - 2,00 (m, 9H), 1,94 - 1,74 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,74 - 1,44 (m, 11H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 1,26 - 1,10 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 – 1,02 (m, 3H), 1,00 - 0,99 (m, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ví dụ 40

Điều chế axit 1-(((6-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Bước 1. Điều chế metyl 1-(((6-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.

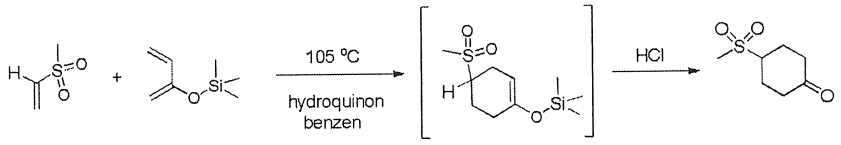


Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung F, bước 7, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng 6-cloropicolinonitril và metyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat thay vì benzyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm các chất phản ứng. LC/MS m/z M+1=841,60, 3,164 phút (Phương pháp LCMS 7).

Bước 2. Theo quy trình được mô tả trong quy trình chung E, bước 4, axit 1-(((6-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic được điều chế với hiệu suất 19,9% ở dạng chất rắn, bằng cách sử dụng metyl 1-(((6-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat làm chất phản ứng. LC/MS: m/e 845,60 $(M+H)^+$, 2,931 phút (Phương pháp LCMS 7). ^1H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ 7,84 (dd, J=8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,39 (br. s., 1H), 5,23 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,50 (m, 1H), 3,25 (d, J=8,8 Hz, 5H), 3,20 (br. s., 2H), 3,17 - 3,09 (m, 3H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,77 (d, J=5,3 Hz, 1H), 2,68 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,41 - 1,99 (m, 9H), 1,94 - 1,68 (m, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 9H), 1,43 - 1,30 (m, 3H), 1,29 - 1,11 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

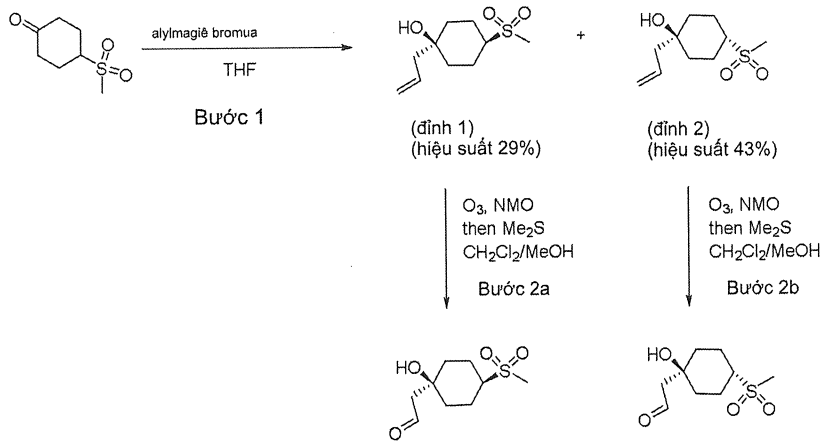
Điều chế 4-(metylsulfonyl)xyclohexanon.



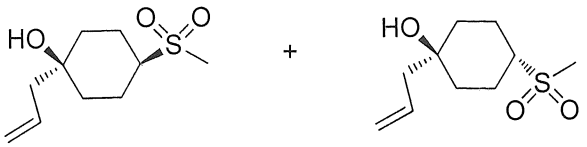
Thêm (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (14,07 g, 99 mmol) và hydroquinon (20 mg, 0,182 mmol) vào dung dịch chứa (metylsulfonyl)eten (10,0 g, 94 mmol) trong benzen (50 mL). Hỗn hợp này được loại khí nhiều lần ở -78 °C trước khi gia nhiệt. Hỗn hợp được bịt kín và gia nhiệt ở 105 °C trong 48 giờ. Phản ứng được phân tích bằng NMR trong $CDCl_3$ mà thể hiện khoảng 10% chất cặn vinyl sulfon. Thêm (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (4mL) và tiếp tục gia nhiệt trong 48 giờ nữa. Việc phân

tích NMR lần nữa ở thời điểm 72 giờ thể hiện sự giảm hơn nữa lượng vinyl sulfon (~3%). Mẫu từ ống NMR được kết hợp vào hỗn hợp phản ứng và cho bay hơi để thu được chất gôm dày trong chân không ở nhiệt độ trong phòng (~19 °C). Hỗn hợp này được rửa giải lại bằng axeton (250mL) tạo thành dung dịch trong. Hỗn hợp này được làm mát trong bồn nước đá đến khi lạnh. Thêm 4 mL HCl 0,25 N (trước khi làm lạnh trong bồn nước đá tương tự) để tạo thành hỗn hợp vẩn đục, mà trở nên trong sau 15 phút khuấy ở 0 °C, và sau đó trở lại tình trạng vẩn đục trong 10 phút nữa, hỗn hợp ở tình trạng đục trong suốt quá trình khuấy còn lại. Loại bỏ một phần 50 µL hỗn hợp, làm khô nhanh trên màng, và phân tích bằng NMR trong $CDCl_3$, NMR thể hiện ~7% vinyl sulfon so với sản phẩm mong muốn. Dung dịch axeton được lọc bằng tấm silicagel ngắn loại H sau tổng thời gian phản ứng khoảng 1 giờ, và sau đó rửa bằng axeton. Chất lọc được cô trong thiết bị quay chân không ở nhiệt độ bể là 19°C. Sản phẩm thô được chia nhỏ thành hai phần, mỗi phần 7,75 gm, để tinh chế. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 30%→ etyl axetat 100% trong hexan; hai cột 330 g) để thu được 4-(metylsulfonyl)xyclohexanon (16,7 g, hiệu suất 100%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 3,29 (tt, J=11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 4H), 2,15 (qd, J=11,9, 4,5 Hz, 2H).

Điều chế 2-(cis-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt và 2-(trans-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt.



Bước 1. Điều chế (cis)-1-alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol và (trans)-1-alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol.



Thêm alylmagiê bromua (7,60 mL, 7,60 mmol) vào dung dịch chứa 4-(metylsulfonyl)xyclohexanon (1,03 g, 5,84 mmol) trong THF (40mL) ở 0 °C bằng ống thông. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0 °C trong 30 phút. Phản ứng được làm dừng bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl bão hòa (25 mL). Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (5 x 50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 70% với metanol 1% /hexan 30% → etyl axetat 100% với metanol 1%; cột 40g) để thu được (cis)-1-alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (374 mg, 1,713 mmol, hiệu suất 29%) ở dạng chất rắn màu trắng và (trans)-1-alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (551 mg, 2,52 mmol, hiệu suất 43%) ở dạng chất dầu không màu.

(cis)-1-alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol:

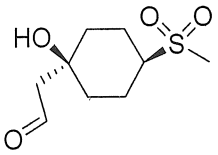
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5,96 - 5,79 (m, 1H), 5,26 - 5,21 (m, 1H), 5,18 (ddt, J=17,1, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (tt, J=12,5, 3,6 Hz, 1H), 2,25 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,97 (qd, J=13,0, 3,8 Hz, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 132,50, 120,02, 69,06, 62,26, 47,86, 36,85, 35,67, 21,13,

Cấu trúc (cis)-1-alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol được khẳng định bằng phương pháp tinh thể học tia X.

(trans)-1-alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol:

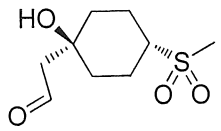
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5,88 (ddt, J=17,2, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,28 - 5,16 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,35 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 132,62, 120,19, 69,20, 62,41, 48,00, 36,98, 35,83, 21,29,

Bước 2a. Điều chế 2-((cis)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt.



(trans)-1-Alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (3,4 g, 15,57 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (160mL) và MeOH (32,0mL) trong bình đáy tròn 500mL. Thêm N-Metylmorpholin-N-oxit (NMO) (2,189 g, 18,69 mmol) vào và hỗn hợp này được làm lạnh đến -78 °C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. Khí ozon được sục vào hỗn hợp phản ứng này cho đến khi dung dịch được bão hòa khí ozon (chuyển sang màu xanh nước biển) và vài phút sau đó (tổng thời gian 25 phút). Khí nitơ sau đó được sục vào hỗn hợp phản ứng này đến khi màu xanh nước biển biến mất. Sau đó, thêm dimetyl sulfit (11,52 mL, 156 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 50% với metanol 1%/ hexan 50%→ etyl axetat 95% với metanol 1%/hexan 5%; cột 330g) để thu được 2-((1s,4s)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (3,31 g, 15,03 mmol, hiệu suất 96%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 9,87 (t, J=1,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,67 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 6H), 1,50 - 1,38 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CLOFORM-d) δ 202,5, 68,9, 61,9, 54,9, 36,8, 35,9, 20,8,

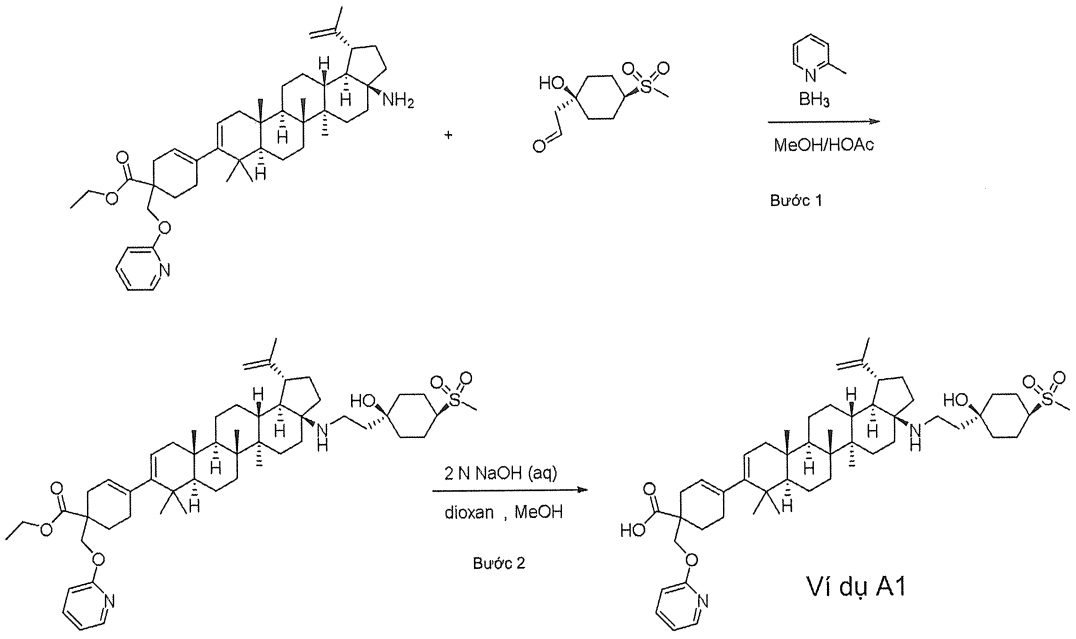
Bước 2b. Điều chế 2-((trans)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt.



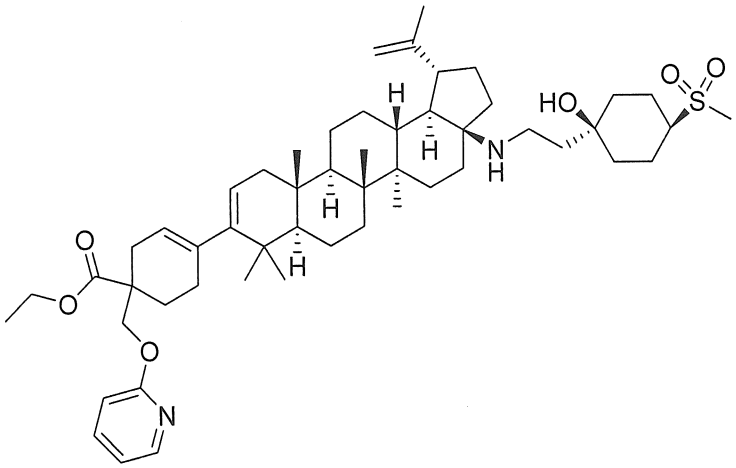
(1r,4r)-1-Alyl-4-(metylsulfonyl)xyclohexanol (2 g, 9,16 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (80mL) và MeOH (16,00mL) trong bình đáy tròn 500mL. Thêm N-metylmorpholin-N-oxit (NMO) (1,288 g, 10,99 mmol) vào và hỗn hợp được làm lạnh đến -78 °C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. Khí ozon (dư) được sục vào hỗn hợp phản ứng này cho đến khi dung dịch được bão hòa khí ozon (chuyển sang màu xanh nước biển) và vài phút sau đó (tổng thời gian 25 phút). Sau đó, khí nitơ được sục vào hỗn hợp phản ứng này đến khi màu xanh nước biển biến mất. Dimetyl sulfit (6,78 mL, 92 mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong

chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 70% với metanol 5%/hexan 30% → etyl axetat 100% với metanol 5%; cột 220 g) để thu được 2-((1r,4r)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (1,58 g, 7,17 mmol, hiệu suất 78%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 9,82 (t, J=1,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,67 (d, J=1,8 Hz, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,74 (dtd, J=14,0, 10,6, 3,5 Hz, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CLOFORM-d) δ 202,4, 70,0, 59,3, 50,3, 38,2, 34,9, 21,1,

Ví dụ A1. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic.



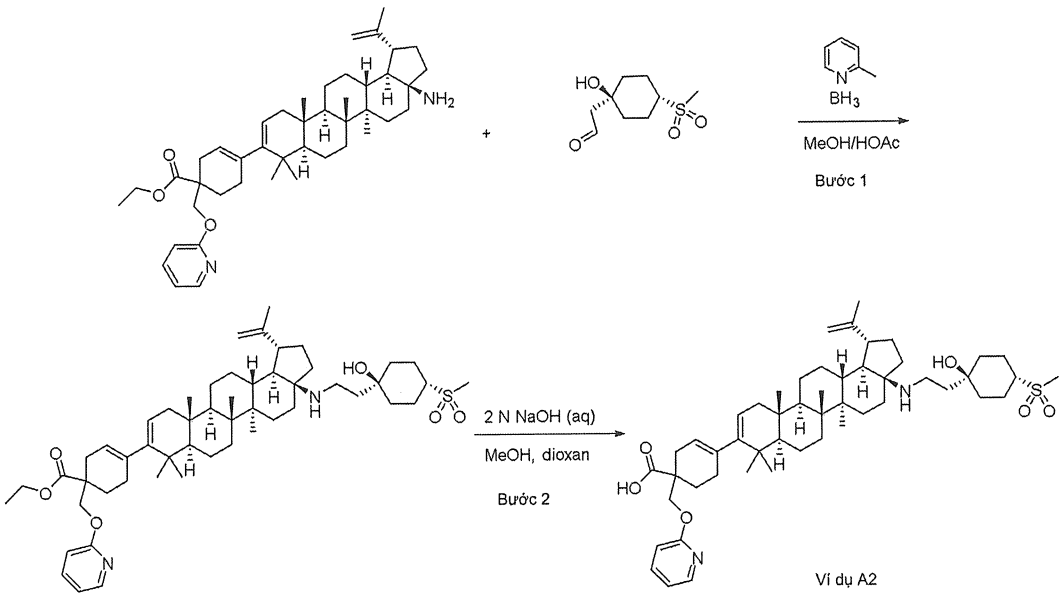
Bước 1. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



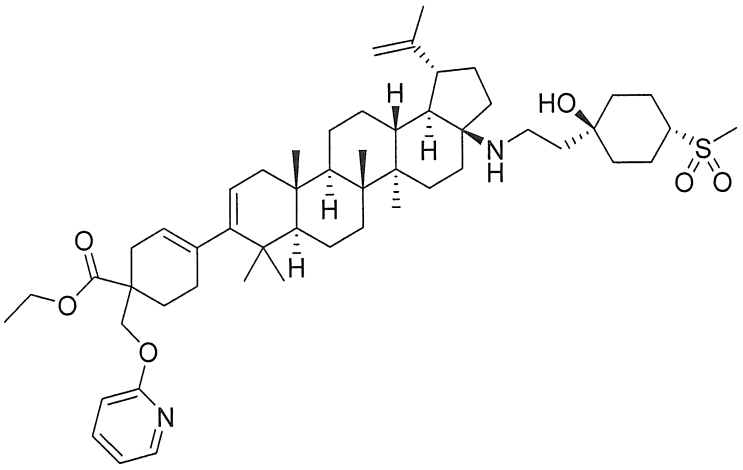
Hỗn hợp bao gồm etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (65 mg, 0,097 mmol), 2-((1s,4s)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (47,1 mg, 0,214 mmol), và phức chất boran-2-picolin (22,86 mg, 0,214 mmol) trong MeOH (1mL) và axit axetic (0,2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10mL) và dung dịch natri cacbonat bão hòa (2mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 x 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (9:1 axeton:metanol 10%/ hexan 90%→ 9:1 axeton:metanol 65%/ hexan 35%; cột 24 g, λ = 220 nm) để thu được etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (69 mg, hiệu suất 81%) ở dạng chất rắn không màu: ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,15 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J=8,5, 6,9, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (td, J=6,1, 0,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,20 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,84 - 2,67 (m, 4H), 2,55 (td, J=10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,22 - 0,88 (m, 43H), 1,70 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS m/e 873,7 [$(M+H)^+$, calcd cho $C_{53}H_{81}N_2O_6S$ 873,6], t_R = 4,67 phút (Phương pháp LCMS 14).

Bước 2. Dung dịch chứa etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (65 mg, 0,074 mmol) trong dioxan (1mL) và MeOH (0,5mL) được xử lý bằng natri hydroxit (0,372 mL, 0,744 mmol, dung dịch nước 2M). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50 °C trong 3 giờ và sau đó ở 60 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và trung hòa một phần bằng cách thêm HCl 2N (200 uL). Hỗn hợp này được lọc bằng màng lọc gắn vào bơm tiêm, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phương pháp điều chế HPLC 1). Sản phẩm (61,7 mg) chứa tạp chất (theo lý thuyết 6%). Sản phẩm được tinh chế lại bằng HPLC pha đảo (Phương pháp điều chế HPLC 2). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (48,4 mg, hiệu suất 67%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng: ^{1}H NMR (500MHz, Axit axetic-d_4) δ 8,29 (dd, J=5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,41 (br. s., 1H), 5,26 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,72 (d, J=16,0 Hz, 1H), 2,32 - 1,32 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, J=3,7 Hz, 3H), 0,99 (d, J=3,7 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 845,6 [$(M+H)^+$, calcd cho $C_{51}H_{77}N_2O_6S$ 845,6], t_R = 4,36 phút (Phương pháp LCMS 14); HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 1): t_R = 18,86 phút; HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 2): t_R = 20,24 phút.

Ví dụ A2. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic.



Bước 1. Điều chế etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



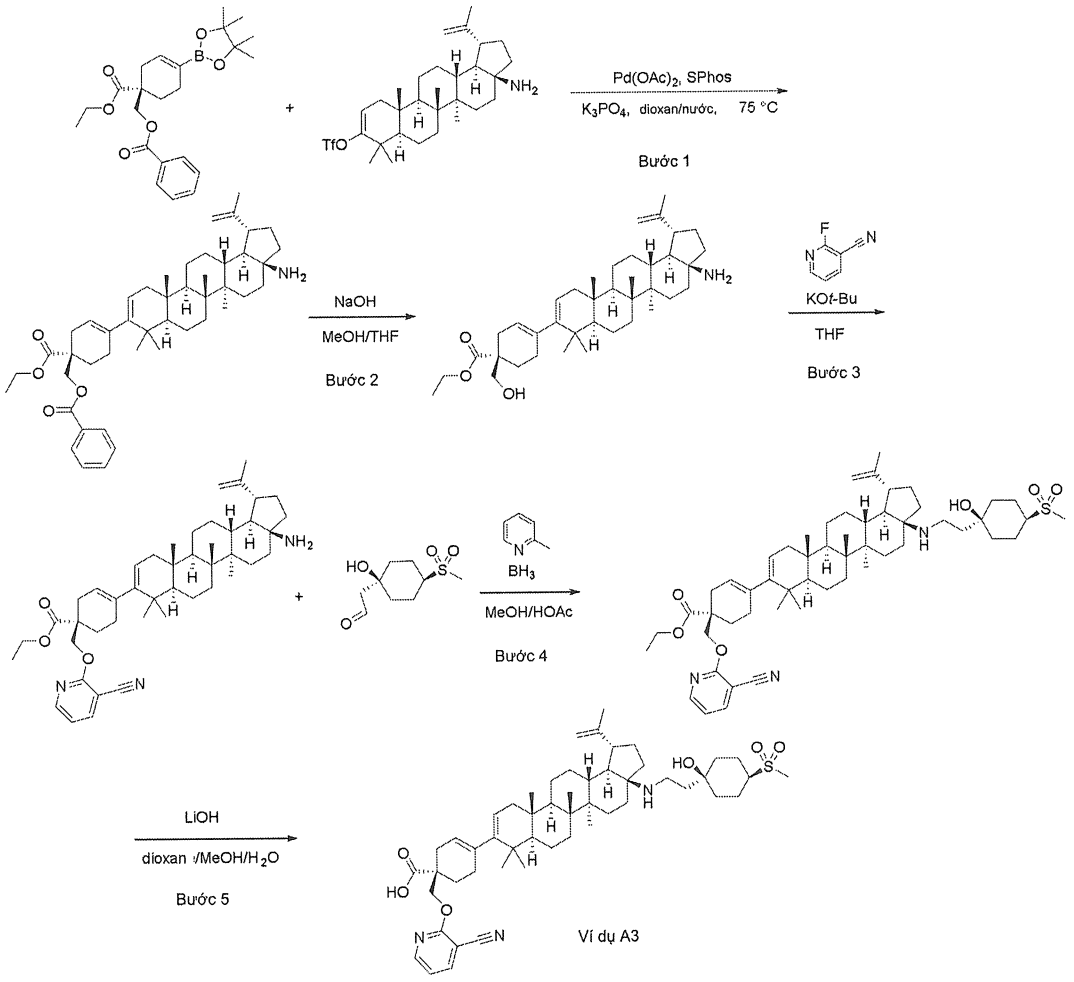
Hỗn hợp bao gồm etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (65 mg, 0,097 mmol), 2-((1r,4r)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (47,1 mg, 0,214 mmol), và phức chất boran-2-picolin (22,86 mg, 0,214 mmol) trong MeOH (1mL) và axit axetic (0,2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản

ứng chưa hoàn thành. Sau đó thêm 2-((1r,4r)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl) axetaldehyt (21 mg, 0,097 mmol, 1 đương lượng) bổ sung vào và sau 1 giờ, thêm phức chất boran-2-picolin (10 mg, 0,097 mmol, 1 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10mL) và dung dịch natri cacbonat bão hòa (2 mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 x 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (9:1 axeton:metanol 10%/hexan 90% → 9:1 axeton:metanol 65% /hexan 35%; cột 24 g, λ = 220 nm) để thu được etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (42,4 mg, hiệu suất 50%) dưới dạng bọt không màu: ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,14 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 6,87 (ddd, J=7,0, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 - 2,76 (m, J=12,1 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,21 - 0,88 (m, 43H), 1,69 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS m/e 873,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{53}H_{81}N_2O_6S$ 873,6], t_R = 4,62 phút (Phương pháp LCMS 14).

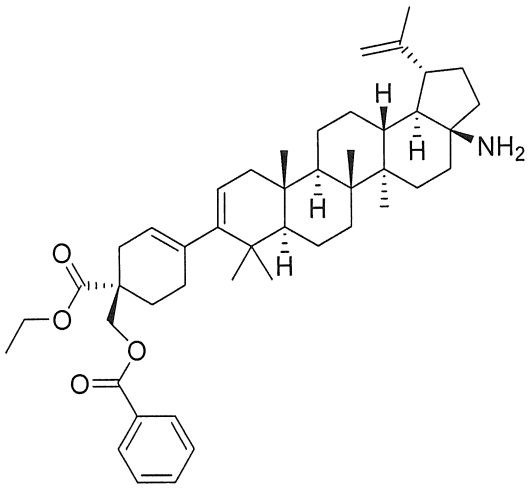
Bước 2. Dung dịch chứa etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (42 mg, 0,048 mmol) trong dioxan (1mL) và MeOH (0,5mL) được xử lý bằng natri hydroxit (0,361 mL, 0,721 mmol, dung dịch nước 2M). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60 °C trong 24 giờ. Thêm natri hydroxit bổ sung (0,120 mL, 0,240 mmol, 5 đương lượng, dung dịch nước 2M) vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70 °C trong 8 giờ. Phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và trung hòa một phần bằng cách thêm HCl 2N (400uL). Hỗn hợp được lọc bằng màng lọc gắn vào bơm tiêm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phương

pháp điều chế HPLC 3). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-((pyridin-2-yloxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (31,3 mg, hiệu suất 67%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, Axit axetic-d_4) δ 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,95 (dd, J=8,5, 0,6 Hz, 1H), 5,41 (br. s., 1H), 5,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,71 (d, J=16,3 Hz, 1H), 2,32 - 1,32 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,16 - 1,12 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, J=3,7 Hz, 3H), 0,99 (d, J=3,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H); LC/MS m/e 845,6 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{51}H_{77}N_2O_6S$ 845,6], t_R = 4,33 phút (Phương pháp LCMS 14); HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 1): t_R = 18,86 phút; HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 2): t_R = 20,48 phút.

Ví dụ A3. Điều chế axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic.



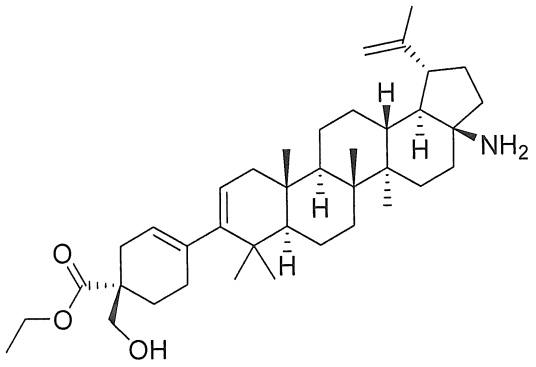
Bước 1. Điều chế ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Thêm (R)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,337 g, 3,23 mmol), kali phosphat tribasic

(1,52 g, 7,17 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (S-Phos) (0,055 g, 0,134 mmol) và paladium(II) axetat (0,020 g, 0,090 mmol) vào bình chứa (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (1,00 g, 1,79 mmol). Hỗn hợp được rửa bằng 1,4-dioxan (25mL) và nước (6,25 mL), sau đó được sục trong N_2 và gia nhiệt ở 75 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rửa bằng nước (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 75 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng magiê sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 50% với MeOH 4% và 0,8% amoni hydroxit/ hexan 50%→ etyl axetat 70% với MeOH 4% và amoni hydroxit 0,8% / hexan 30%, cột 120g) để thu được ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,15 g, hiệu suất 92%) ở dạng chất rắn trắng nhờ: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 5,38 (br. s., 1H), 5,22 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 4,20 (qd, J=7,2, 2,1 Hz, 2H), 2,70 (d, J=18,3 Hz, 1H), 2,56 (td, J=10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,35 - 1,95 (m, 6H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,13 (m, 20H), 1,71 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS m/e 696,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{46}H_{65}NO_4$ 696,5], t_R = 2,60 phút (Phương pháp LCMS 15).

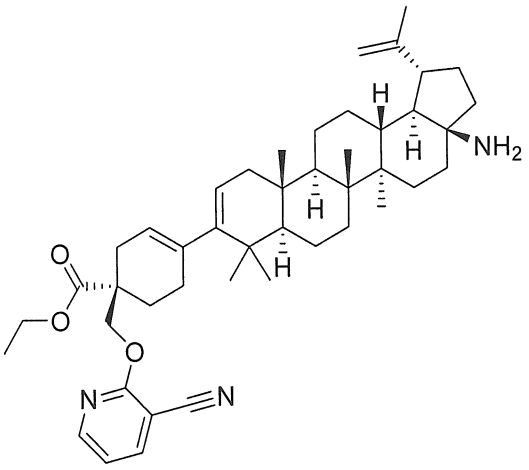
Bước 2. Điều chế (S)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Thêm natri hydroxit (1,691 mL, 1,691 mmol) vào dung dịch chứa ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,07 g, 1,537 mmol) trong THF (10mL) và MeOH (1 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL)/nước (10 mL). Lớp nước được chiết bằng metanol 5% trong etyl axetat (5 x 25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL). Việc rửa nước muối được chiết lại bằng metanol 5% trong etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để thu được (S)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (0,535 g, hiệu suất 59%) ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,34 (t, J=3,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, J=6,1, 1,9 Hz, 1H), 4,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,21 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 4H), 1,83 - 1,12 (m, 21H), 1,72 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614,6 $[(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{61}NO_3Na$ 614,5], t_R = 4,28 phút (Phương pháp LCMS 14).

Bước 3. Điều chế (S)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

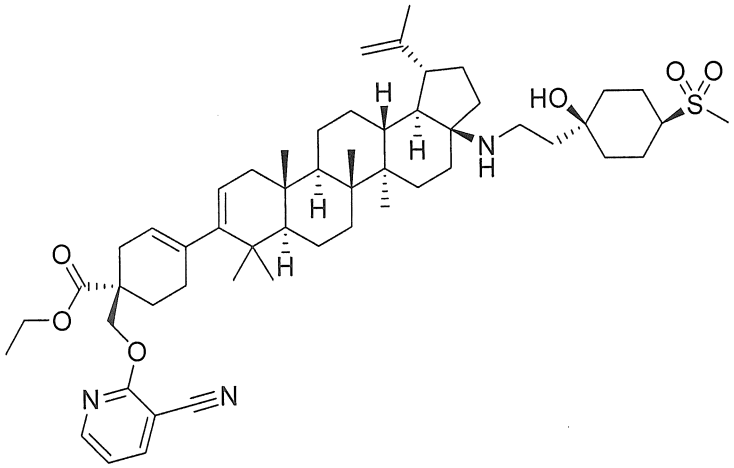
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Thêm kali tert-butoxit (1,004 mL, 1,004 mmol) vào dung dịch chứa (S)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (495 mg, 0,836 mmol) và 2-flonicotinonitril (204 mg, 1,673 mmol) trong THF (7mL) và DMF (1mL) ở 0 °C. Bồn làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50% chứa metanol 5% trong dung dịch etyl axetat / hexan 50%→ 100% chứa metanol 5% trong dung dịch etyl axetat; cột 40 g) để thu được (S)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (344 mg, hiệu suất 59%) ở dạng chất rắn trắng nhờ: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,34 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,21 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=2,1, 1,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,56 (td, J=10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,35 - 1,89 (m, 6H), 1,79 - 1,11 (m, 21H), 1,71 (s, 3H), 1,27 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI)

m/e 694,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{45}H_{64}N_3O_3$ 694,5], t_R = 4,52 phút (Phương pháp LCMS 14).

Bước 4. Điều chế (S)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.



(S)-Etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (150 mg, 0,216 mmol) và 2-((1s,4s)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (76 mg, 0,346 mmol) được hòa tan trong MeOH (1,6mL) và axit axetic (0,32 mL). Phức chất boran-2-picolin (37,0 mg, 0,346 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3mL) và dung dịch natri cacbonat (2 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (5 x 10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 30% với metanol 5%/ hexan 70%→ etyl axetat 100% với metanol 5%; cột 24g, gradien 25 phút) để thu được (S)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

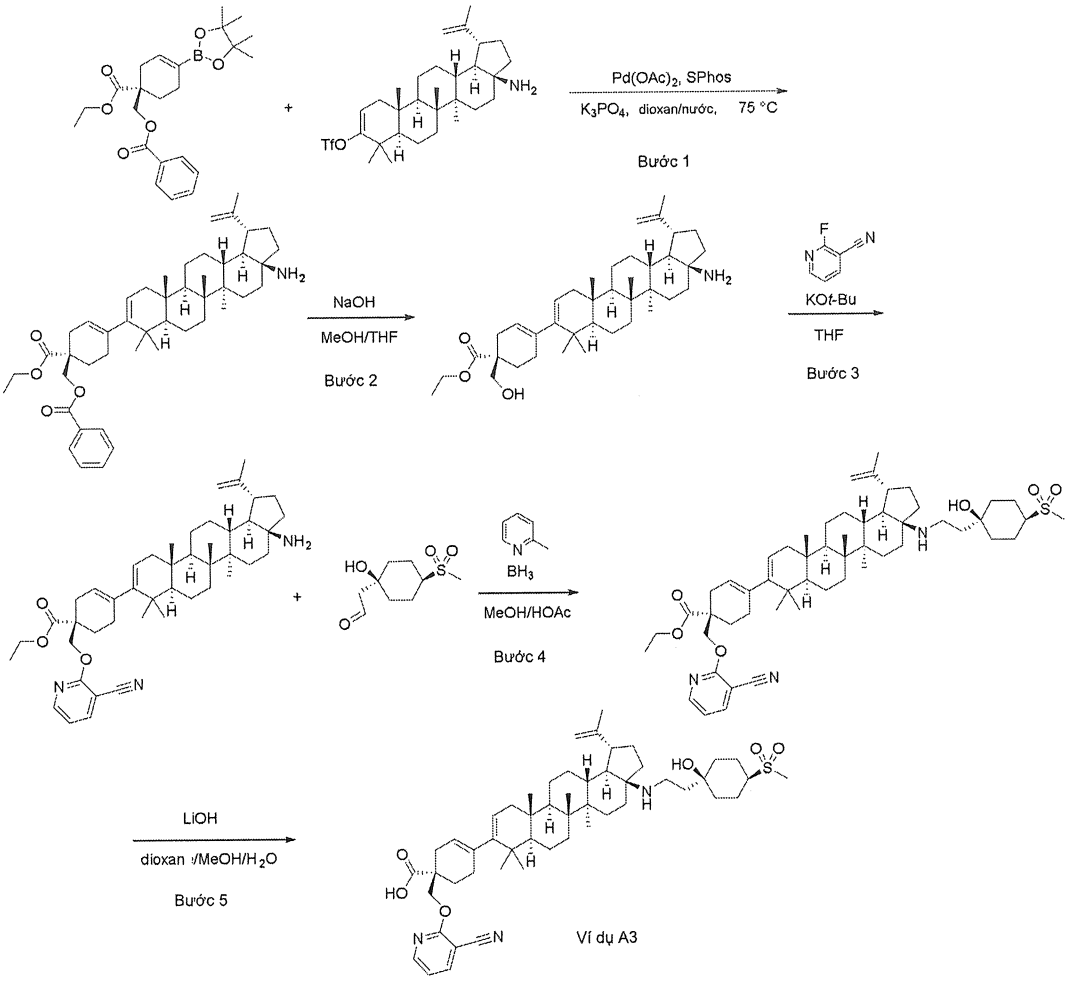
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (134,6 mg, hiệu suất 69%) dưới dạng bọt màu trắng: ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,34 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,20 (dd, J=6,2, 1,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,67 (m, 4H), 2,55 (td, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,31 - 0,88 (m, 37H), 1,70 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{54}H_{80}N_3O_6S$ 898,6], t_R = 4,44 phút (Phương pháp LCMS 14).

Bước 5. Thêm lithi hydroxit (2 mL, 2,00 mmol, 1 M aq) vào dung dịch chứa (S)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (123 mg, 0,137 mmol) trong dioxan (4mL) và MeOH (2 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 12,5 giờ. Chỉ một lượng nhỏ chất ban đầu được phát hiện bằng LC/MS (Phương pháp LCMS 16). Phản ứng dừng lại tại thời điểm này do sự thủy phân hoàn toàn của nhóm nitril với amit tương ứng. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa một phần bằng cách thêm HCl 6N (250 µL). Hỗn hợp này sau đó được lọc bằng màng lọc gắn vào bơm tiêm, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5 bơm tiêm) (Phương pháp điều chế HPLC 4). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (51,6 mg, hiệu suất 38%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng: ^{1}H NMR (500MHz, Axit axetic-d_4) δ 8,42 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,27 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,74 (d, J=15,6 Hz, 1H), 2,38 - 1,13 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,6 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối

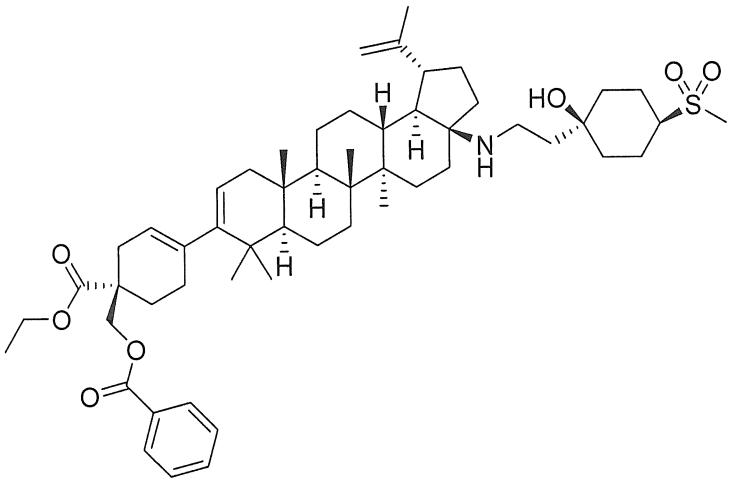
với $C_{52}H_{76}N_3O_6S$ 870,5], t_R = 1,31 phút (Phương pháp LCMS 16); HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 3): t_R = 12,19 phút; HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 4): t_R = 11,64 phút.

Phương pháp khác để điều chế hợp chất ở ví dụ A3

Điều chế axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic.

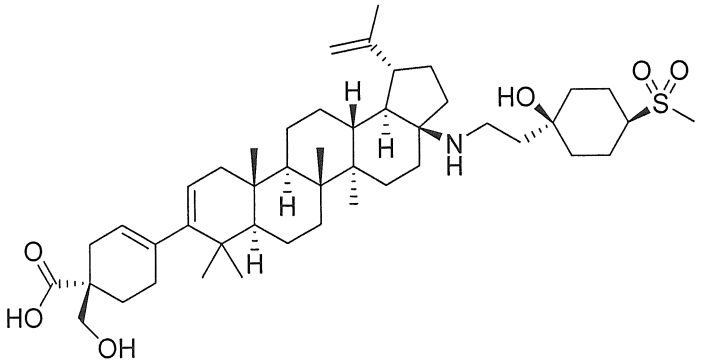


Bước 1. Điều chế ((S)-1-(etoxycacbonyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (7,63 g, 10,96 mmol), và 2-((1s,4s)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (3,86 g, 17,54 mmol) được hòa tan trong MeOH (30mL) và axit axetic (6 mL). Phức chất boran-2-picolin (1,876 g, 17,54 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50mL) và dung dịch natri cacbonat (50 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (7 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 30% với metanol 5%/ hexan 70%→ etyl axetat 100% với metanol 5%; cột 330g, gradien 30 phút) để thu được ((S)-1-(etoxycacbonyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (8,81 g, hiệu suất 89%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 5,37 (br. s., 1H), 5,21 (dd, J=6,2, 1,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,65 (m, 4H), 2,55 (td, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,20 - 1,03 (m, 36H), 1,70 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 - 0,87 (m, 12H); LC/MS (ESI) m/e 900,4 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{55}H_{82}NO_7S$ 900,6], t_R = 4,55 phút (Phương pháp LCMS 14).

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



Thêm lithi hydroxit (89 mL, 89 mmol) vào dung dịch chứa ((S)-1-(etoxycacbonyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (8,00 g, 8,89 mmol) trong 1,4-dioxan (160mL) và metanol (80mL) trong bình áp suất. Bịt kín bình và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 65 °C (nhiệt độ bên trong) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa một phần bằng cách thêm HCl 4N (15,5 mL, 7 đương lượng). Hỗn hợp này sau đó được cô. Sản phẩm thô được cho vào dioxan (40 mL)/metanol (20 mL)/nước (5mL) và được tạo tính axit bằng cách thêm TFA (nhỏ từng giọt đến khi có tính axit). Huyền phù trở thành dung dịch. Dung dịch chứa một số chất rắn lơ lửng. Dung dịch được cho chảy qua thùng cát, sau đó lọc bằng màng lọc gắn vào bơm tiêm. Sau đó, sản phẩm được tinh chế bằng MPLC pha đảo trên cột C18 Redi Sep Gold (150 g) trên biotage (Phương pháp điều chế MPLC 1, 6 ống tiêm). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (6,57 g,

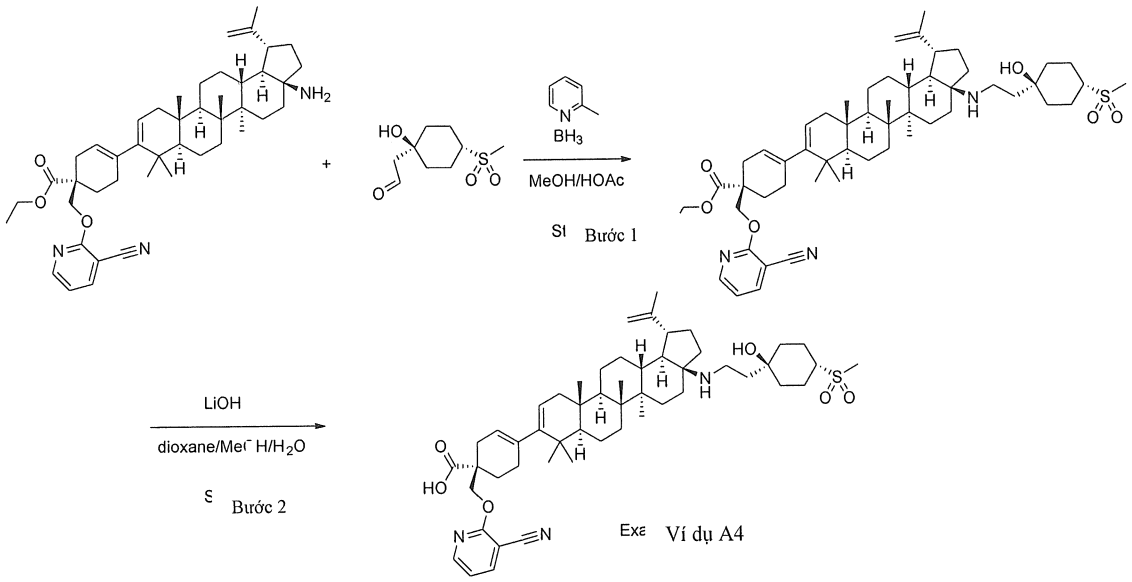
hiệu suất 84%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng. Sản phẩm sau đó được làm khô thêm trong chân không trong bộ máy sấy chân không bằng dryrit. ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,54 (br. s., 1H), 8,02 (br. s., 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,23 - 5,16 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,22 (d, J=3,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,83 - 2,68 (m, 2H), 2,59 (d, J=15,3 Hz, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 1,06 (m, 36H), 1,71 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 768,4 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{46}H_{74}NO_6S$ 768,5], t_R = 3,85 phút. (Phương pháp LCMS 14).

Bước 3. Thêm natri hydrua (2,147 g, 53,7 mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (5,92 g, 6,71 mmol) trong THF (80mL) ở 0 °C. Bồn làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0 °C và 2-flonicotinonitril (3,28 g, 26,8 mmol) trong THF (10mL) được thêm vào bằng ống thông. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0 °C trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách thêm axit axetic (3,84 mL, 67,1 mmol, 10 đương lượng). Dung dịch được tiêm trực tiếp vào cột và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (metanol 5% trong CH_2Cl_2 để rửa giải chất có R_f cao và sau đó là metanol 12% trong CH_2Cl_2 để rửa giải sản phẩm. Thu được 6,70g sản phẩm. Sau đó, sản phẩm được tinh chế thêm bằng MPLC pha đảo trên cột C18 Redi Sep Gold (150 g) trên biotage (Phương pháp điều chế MPLC 2, 5 bơm tiêm). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (5,06 g, 5,14 mmol) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng.

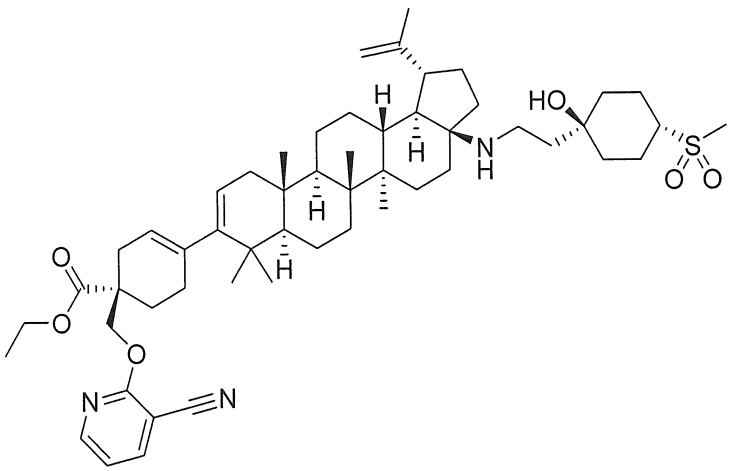
Sản phẩm (muối TFA) sau đó được hòa tan trong MeCN/H_2O (60/40) và cho chảy từ từ qua nhựa trao đổi ion AG 1-x2 dạng clorua (Bio-Rad 100-200 mesh cat. # 140-

1241, trước khi rửa bằng axetonitril 90%/ nước 10%). 140 gram nhựa được sử dụng. Phần chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong thiết bị quay chân không và nước được đóng băng và đặt vào máy làm khô lạnh để thu được axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, HCl (4,26 g, hiệu suất 66%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng: ^{1}H NMR (500MHz, Axit axetic-d_4) δ 8,42 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,43 (br. s., 1H), 5,27 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,13 (td, J=10,8, 5,1 Hz, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,74 (d, J=15,1 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,38 - 1,13 (m, 36H), 1,76 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,3 $[(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{52}H_{76}N_3O_6S$ 870,5], t_R = 4,56 phút (Phương pháp LCMS 14); HPLC (HPLC Method 3): t_R = 13,13 phút; HPLC (HPLC Method 4): t_R = 12,46 phút.

Ví dụ A4. Điều chế axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic.



Bước 1. Điều chế (S)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.



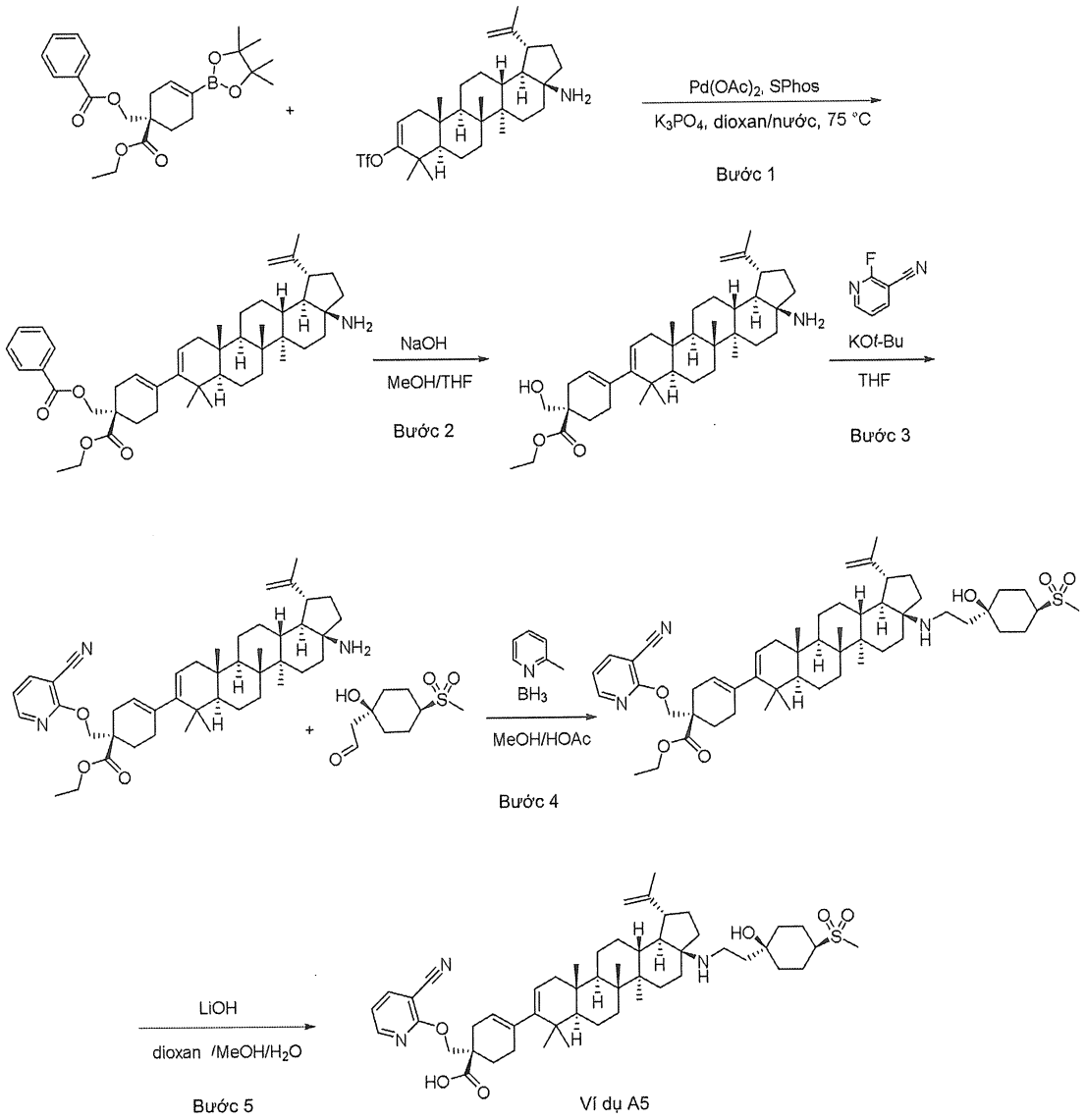
(S)-Etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (150 mg, 0,216 mmol) và 2-((1r,4r)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (76 mg, 0,346 mmol) được hòa tan trong MeOH (1,6mL) và axit axetic (0,32 mL). Phức chất boran-2-picolin (37,0 mg, 0,346 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16

giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (5 x 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 30% với metanol 5%/ hexan 70%→ etyl axetat 100% với metanol 5%; cột 24g) để thu được (S)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (131 mg, hiệu suất 68%) dưới dạng bọt màu trắng: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,33 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=7,4, 5,1 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,20 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,83 - 2,61 (m, 3H), 2,55 (td, J=10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,31 – 1,02 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,27 (q, J=7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS m/e 898,7 $[(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{54}H_{79}N_3O_6S$ 898,6], t_R = 4,44 phút (Phương pháp LCMS 14).

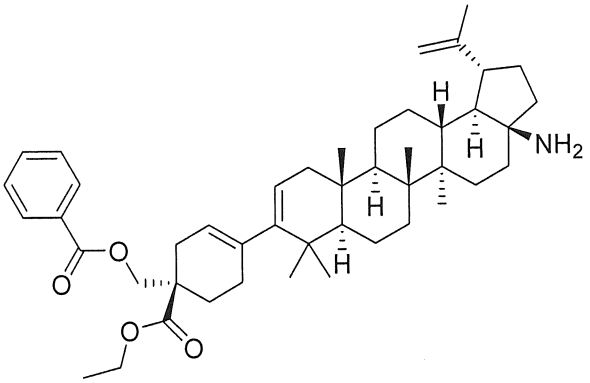
Bước 2. Thêm lithi hydroxit (2 mL, 2,00 mmol, 1 M aq) vào dung dịch chứa (S)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (131 mg, 0,146 mmol) trong dioxan (4mL) và MeOH (2 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60 °C trong 10,5 giờ. Chỉ một lượng nhỏ chất ban đầu được phát hiện bằng LC/MS (Phương pháp LCMS 16). Phản ứng dừng lại tại thời điểm này. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa một phần bằng cách thêm HCl 6N (250 µL). Hỗn hợp này sau đó được lọc bằng màng lọc gắn vào bơm tiêm, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5 bơm tiêm) (Phương pháp điều chế HPLC 4). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit (S)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (69 mg, hiệu suất 48%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng: ^{1}H NMR (400MHz, Axit axetic-d_4) δ 8,43 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,5, 5,3 Hz, 1H), 5,44 (br. s., 1H), 5,27 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 2H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, J=9,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,40 – 1,33 (m, 37H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{52}H_{75}N_3O_6S$ 870,5], t_R = 2,37 phút (Phương pháp LCMS 15); HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 3): t_R = 16,00 phút; HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 4): t_R = 13,90 phút.

Ví dụ A5. Điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic.

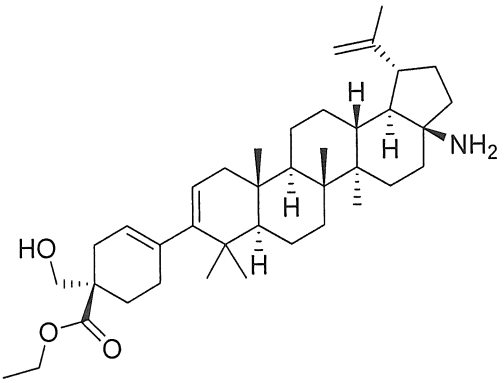


Bước 1. Điều chế ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



Thêm (S)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (2,94 g, 7,10 mmol), kali phosphat tribasic (3,35 g, 15,78 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (S-Phos) (0,121 g, 0,296 mmol) và paladium(II) axetat (0,044 g, 0,197 mmol) vào bình chứa (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (2,2 g, 3,94 mmol). Hỗn hợp được rửa bằng 1,4-dioxan (60mL) và nước (15mL) và được sục trong N_2 và gia nhiệt ở 75 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rửa bằng nước (150mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng magiê sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 50% với MeOH 4% và amoni hydroxit 0,8%/hexan 50%→ 70% etyl axetat với MeOH 4% và amoni hydroxit 0,8% /hexan 30%, cột 220g) để thu được ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (2,47 g, hiệu suất 90%) ở dạng chất rắn trắng nhờ: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,45 (t, J=7,7 Hz, 2H), 5,38 (br. s., 1H), 5,25 - 5,19 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,46 (q, J=10,8 Hz, 2H), 4,19 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,56 (td, J=10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,29 - 1,96 (m, 6H), 1,87 (dt, J=12,9, 6,2 Hz, 1H), 1,78 – 1,11 (m, 20H), 1,71 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (br. s., 3H), 0,97 (br. s., 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); LC/MS m/e 696,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{46}H_{65}NO_4$ 696,5], t_R = 2,55 phút (Phương pháp LCMS 15).

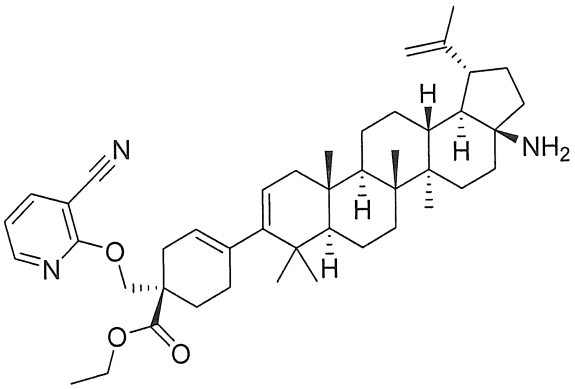
Bước 2. Điều chế (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Thêm natri hydroxit (1,897 mL, 1,897 mmol) vào dung dịch chứa ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,20 g, 1,724 mmol trong THF (10mL) và MeOH (1 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL)/nước (10 mL). Lớp nước được chiết bằng metanol 5% trong etyl axetat (5 x 25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL). Việc rửa nước muối được chiết bằng metanol 5% trong etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để thu được (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (450 mg, hiệu suất 44%) ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,34 (br. s., 1H), 5,20 (dd, J=6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 4H), 1,82 - 1,12 (m, 21H), 1,71 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614,6 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{39}H_{61}NO_3Na$ 614,5], t_R = 4,27 phút (Phương pháp LCMS 14).

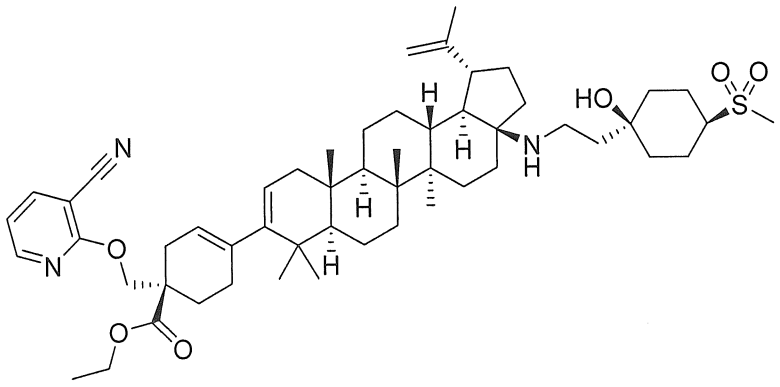
Bước 3. Điều chế (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



Thêm kali tert-butoxit (0,835 mL, 0,835 mmol) vào dung dịch chứa (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (412 mg, 0,696 mmol) và 2-flonicotinonitril (170 mg, 1,392 mmol) trong THF (7mL) và DMF (1mL) ở 0 °C. Bồn làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50% chứa metanol 5% trong dung dịch etyl axetat / hexan 50%→ 100% chứa metanol 5% trong dung dịch etyl axetat; cột 40g) để thu được (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (365 mg, 0,526 mmol, hiệu suất 76%) ở dạng chất rắn trắng nhờ: ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,34 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,21 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=2,1, 1,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 2H), 4,19 (qd, J=7,1, 2,5 Hz, 2H), 2,73 (d, J=17,1 Hz, 1H), 2,56 (td, J=10,9, 5,4 Hz, 1H), 1,78 - 1,13 (m, 21H), 2,27 - 1,87 (m, 6H), 1,71 (s, 3H), 1,26 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694,7 $[(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{45}H_{64}N_3O_3$ 694,5], t_R = 4,51 phút (Phương pháp LCMS 14).

Bước 4. Điều chế (R)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.

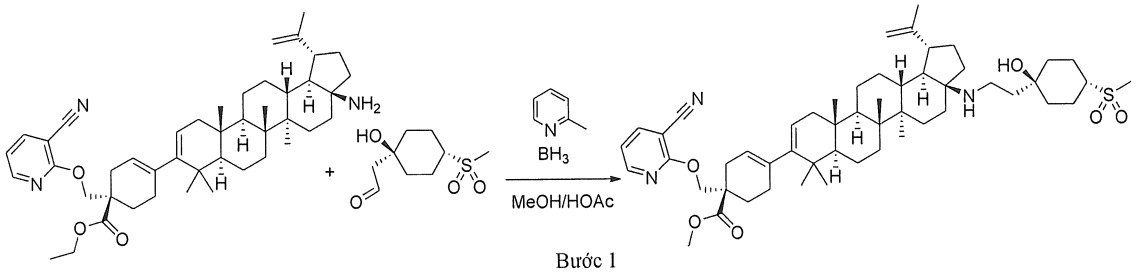


(R)-Etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (150 mg, 0,216 mmol) và 2-((1s,4s)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (76 mg, 0,346 mmol) được hòa tan trong MeOH (1,4mL) và axit axetic (0,28 mL). Phức chất boran-2-picolin (37,0 mg, 0,346 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3mL) và dung dịch natri cacbonat (2 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (5 x 10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 30% với metanol 5%/hexan 70% → etyl axetat 100% với metanol 5%; cột 24g, gradien 25 phút) để thu được (R)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (130 mg, hiệu suất 67%) dưới dạng bọt màu trắng: ^{1}H NMR (500MHz, CLOFORM-d) δ 8,34 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 1H), 5,23 - 5,19 (m, 1H), 4,75 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 2H), 4,19 (dtt,

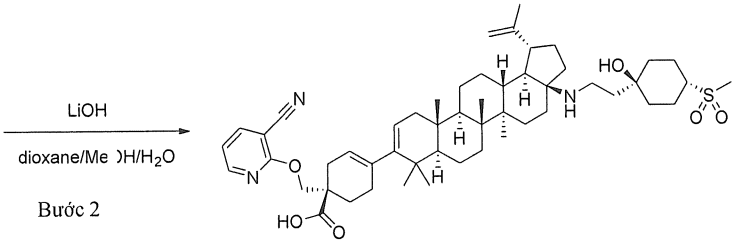
J=10,8, 7,2, 3,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 4H), 2,55 (td, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,28 - 0,89 (m, 37H), 1,70 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{54}H_{80}N_3O_6S$ 898,6], t_R = 4,43 phút (Phương pháp LCMS 14).

Bước 5. Thêm lithi hydroxit (2 mL, 2,00 mmol, 1 M aq) vào dung dịch chứa (R)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (124 mg, 0,138 mmol) trong dioxan (4mL) và MeOH (2 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 10 giờ. Một số chất ban đầu được phát hiện bằng LC/MS (Phương pháp LCMS 16) cùng với việc tạo thành sản phẩm phụ amit do thủy phân nitril. Phản ứng dừng lại tại thời điểm này. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa một phần bằng cách thêm HCl 6N (250 µL). Hỗn hợp này sau đó được lọc bằng màng lọc gắn vào bơm tiêm, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5 bơm tiêm) (Phương pháp điều chế HPLC 4). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (48,1 mg, hiệu suất 34%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng: ^{1}H NMR (500MHz, Axit axetic-d_4) δ 8,42 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,5, 5,2 Hz, 1H), 5,43 (br. s., 1H), 5,27 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,68 - 4,59 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,74 (d, J=16,5 Hz, 1H), 2,34 - 1,13 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{52}H_{76}N_3O_6S$ 870,5], t_R = 1,24 phút (Phương pháp LCMS 16); HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 3): t_R = 12,24 phút; HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 4): t_R = 11,77 phút.

Ví dụ A6. Điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic.



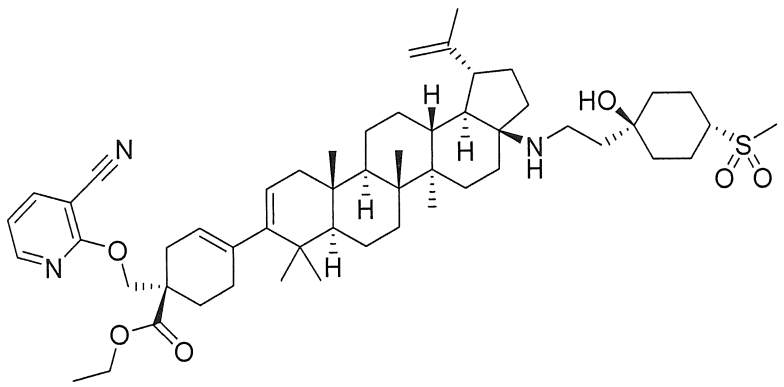
Bước 1



Bước 2

Ví dụ A6

Bước 1. Điều chế (R)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat.

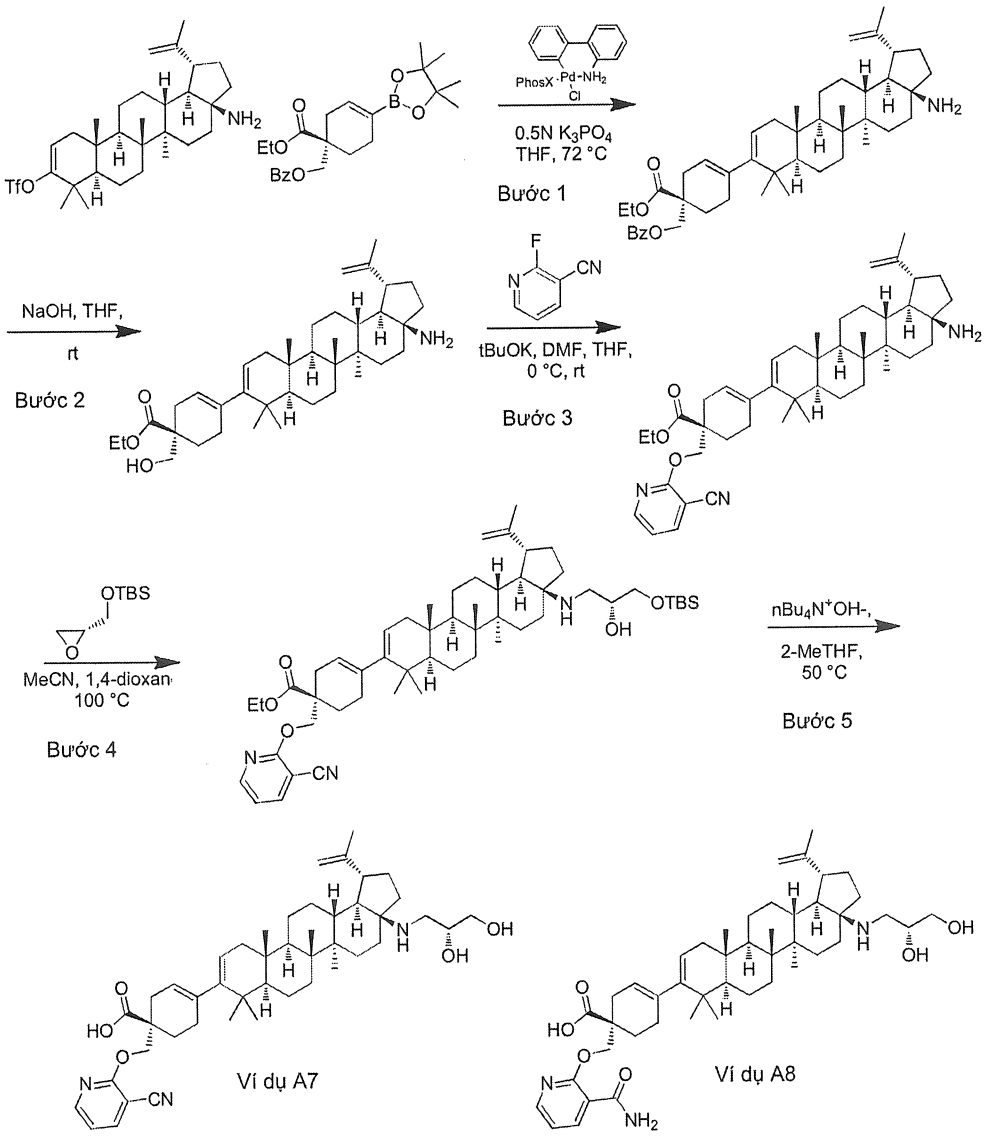


(R)-Etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (150 mg, 0,216 mmol) và 2-((1r,4r)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)axetaldehyt (76 mg, 0,346 mmol) được hòa tan trong MeOH (1,6mL) và axit axetic (0,32 mL). Phức chất boran-2-picolin (37,0 mg, 0,346 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (5 x 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 30% với metanol 5%/ hexan 70%→ etyl axetat 100% với metanol 5%; cột 24g) để thu được (R)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (131 mg, hiệu suất 68%) dưới dạng bọt màu trắng: ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,33 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=7,4, 5,1 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 5,22 - 5,17 (m, 1H), 4,71 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 3H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,82 - 2,61 (m, 3H), 2,54 (td, J=10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,23 – 1,02 (m, 37H), 1,68 (s, 3H), 1,26 (q, J=7,3 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 898,7 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{54}H_{79}N_3O_6S$ 898,6], t_R = 4,43 phút (Phương pháp LCMS 14).

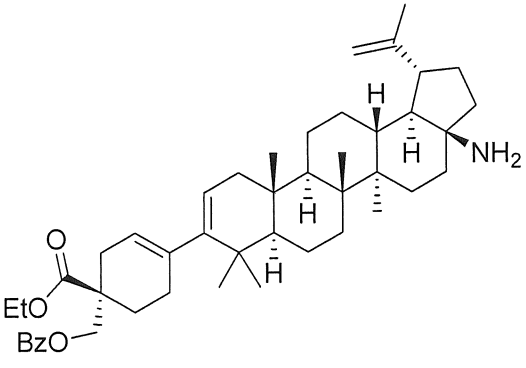
Bước 2. Thêm lithi hydroxit (2 mL, 2,00 mmol, 1 M aq) vào dung dịch chứa (R)-etyl 1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylat (107 mg, 0,119 mmol) trong dioxan (4mL) và MeOH (2 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60 °C trong 10,5 giờ. Chỉ một lượng nhỏ chất ban đầu được phát hiện bằng LC/MS (Phương pháp LCMS

16). Phản ứng dừng lại tại thời điểm này. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa một phần bằng cách thêm HCl 6N (250 µL). Hỗn hợp này sau đó được lọc bằng màng lọc gắn vào bơm tiêm, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5 bơm tiêm) (Phương pháp điều chế HPLC 4). Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong thiết bị quay chân không và hỗn hợp chứa nước được làm khô lạnh để thu được axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hydroxy-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (58 mg, hiệu suất 49%) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng: ^{1}H NMR (400MHz, Axit axetic-d_4) δ 8,43 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,44 (br. s., 1H), 5,27 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,75 (d, J=15,3 Hz, 1H), 2,32 – 1,33 (m, 37H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,6 [$(M+H)^+$, theo lý thuyết đối với $C_{52}H_{75}N_3O_6S$ 870,5], t_R = 2,30 phút (Phương pháp LCMS 15); HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 3): t_R = 14,96 phút; HPLC (Phương pháp HPLC phân tích 4): t_R = 14,64 phút.

Ví dụ A7 và ví dụ A8. Điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (Ví dụ A7) và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic (Ví dụ A8).

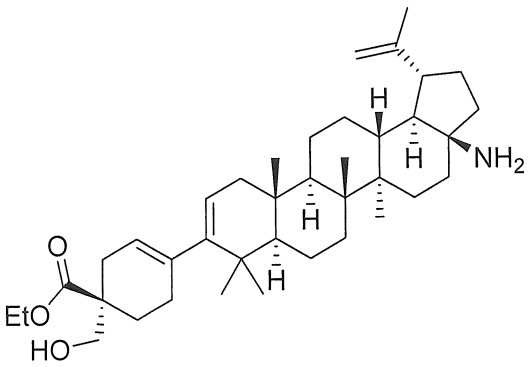


Bước 1. Điều chế ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat.



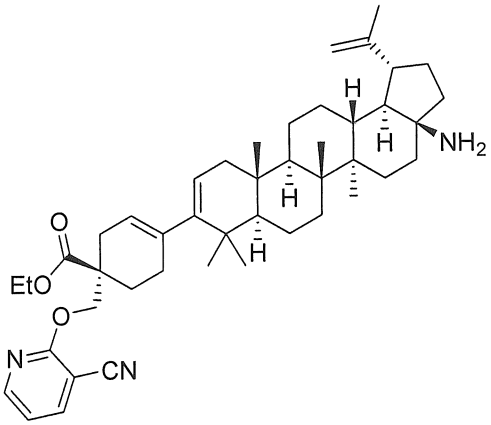
Trong bình áp suất môi trường 150 mL được kết hợp (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (1,5 g, 2,69 mmol), (R)-(1-(etoxycacbonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,259 g, 3,04 mmol) và Buchwald pre-catalyst (0,127 g, 0,161 mmol) trong THF (25 mL). Thêm dung dịch chứa 0,5 M K_3PO_4 nước (13,45 mL, 6,72 mmol) vào hỗn hợp này. Dung dịch màu nâu tạo thành được phun bằng N_2(g), khuấy ở 72 °C qua đêm. Sau 16 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rửa giải bằng EtOAc (50mL) và rửa bằng K_3PO_4 1,5M (50 mL). Lớp nước được chiết bằng 2 x 50 mL EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo bọt màu xám. Chất thô được hòa tan trong DCM và tải vào cột silica gel (SiO_2, hộp 80g Isco, được rửa giải bằng B 0% đến B 50% qua 4 thể tích cột, và giữ ở B 50% đến khi tất cả các sản phẩm được rửa giải, Dung môi A= DCM, Dung môi B = 90:10 DCM:MeOH) và làm khô trong chân không để thu được ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (1,8 g, 2,59 mmol, hiệu suất 96 %) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS: m/z 696,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,589 phút (Phương pháp LCMS 16). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 5,36 (br. s., 1H), 5,20 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,44 (q, J=10,8 Hz, 2H), 4,18 (qd, J=7,1, 1,0 Hz, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,55 (td, J=10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 3H), 2,08 (td, J=12,7, 5,7 Hz, 2H), 2,00 (dd, J=17,0, 6,5 Hz, 1H), 1,85 (dt, J=13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,67 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,49 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 6H), 1,37 - 1,26 (m, 3H), 1,24 - 1,19 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (br. s., 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

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



Thêm natri hydroxit (0,994 mL, 0,994 mmol) vào dung dịch chứa ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(etoxycacbonyl)xyclohex-3-en-1-yl)metyl benzoat (0,692 g, 0,994 mmol) trong THF (10mL) và MeOH (1mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3h, phản ứng được cô đến khi khô và chất được hòa tan trong DCM:MeOH và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, hộp Isco 40g, được rửa giải bằng 95:5 DCM:MeOH) và làm khô trong chân không để thu được (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (427 mg, 0,721 mmol, hiệu suất 72,6 %) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 592,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,705 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl3:METANOL-d_4) δ 5,30 (br. s., 1H), 5,14 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 4,60 (br. s., 1H), 4,22 - 4,00 (m, 2H), 3,74 - 3,53 (m, 2H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,13 (br. s., 2H), 2,06 - 1,87 (m, 4H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,67 (br. s., 5H), 1,63 - 1,51 (m, 6H), 1,43 (br. s., 7H), 1,32 (br. s., 1H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 4H), 1,06 (br. s., 4H), 0,97 (br. s., 3H), 0,92 (br. s., 3H), 0,90 (br. s., 3H), 0,85 (br. s., 3H).

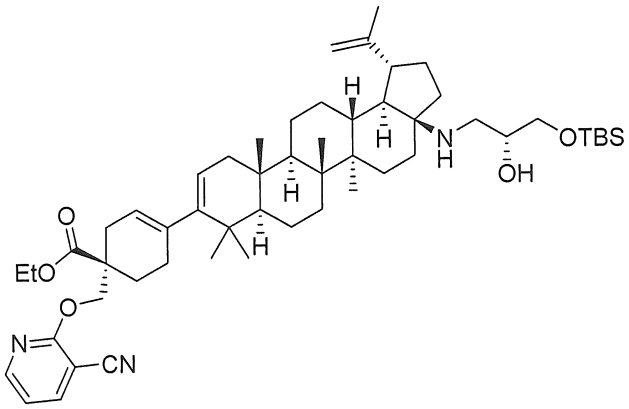
Bước 3. Điều chế (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat.



(R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (420 mg, 0,710 mmol) và 3-xyano-2-flopyridin (130 mg, 1,064 mmol) được kết hợp trong DMF (3mL) và THF (3mL) được làm lạnh đến 0°C. Vào huyền phù màu vàng được xử lý bằng dung dịch chứa kali tert-butoxit (0,781 mL, 0,781 mmol) trong THF. Phản ứng gần như hoàn toàn đồng nhất; bồn làm lạnh được loại bỏ và phản ứng được khuấy đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3,5 giờ, vẫn còn lại một lượng nhỏ chất ban đầu; sau đó thêm 3-xyano-2-flopyridin (43,3 mg, 0,355 mmol) và kali tert-butoxit (0,142 mL, 0,142 mmol) nữa vào phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h nữa. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng HCl 0,5N 25 mL. Lớp nước được chiết bằng 2 x 50 mL EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để tạo thành bột nhão màu nâu. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, cột Isco 40g, được rửa giải bằng 95:5 DCM:MeOH) và làm khô trong chân không để thu được (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (426 mg, 0,614 mmol, hiệu suất 87 %) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. LCMS: m/z 694,9 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,517 phút (Phương pháp LCMS 16).

Bước 4. Điều chế (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-

1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat, TFA.



Thêm tert-butyldimetylsilyl (R)-(-)-glycidyl ete (0,094 mL, 0,489 mmol) vào dung dịch chứa (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat (48,5 mg, 0,070 mmol) trong axetonitril (0,5mL) và 1,4-dioxan (0,5mL) và hỗn hợp này được khuấy ở 100 °C qua đêm. Sau 19 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo bằng cách sử dụng phương pháp điều chế HPLC 8 và làm khô trong chân không để thu được (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat, TFA (22,8 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 32,7%, hiệu suất 53,5% so với chất ban đầu được thu hồi) và chất ban đầu được thu hồi (21,9 mg), cả hai đều ở dạng thủy tinh trong. LCMS: m/z 882,4 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,849 phút (Phương pháp LCMS 16).

Bước 5. Thêm dung dịch chứa tetrabutylamoni hydroxit (0,105 mL, 0,160 mmol) vào dung dịch chứa (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-

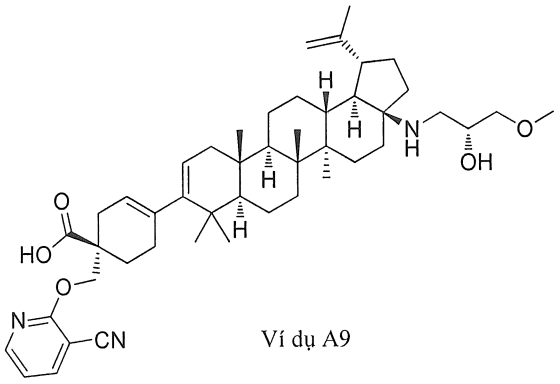
enecacboxylat, TFA (22,8 mg, 0,023 mmol) trong 2-Me-THF (1mL) và H_2O (0,3mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ nhưng LC/MS thể hiện không có phản ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 50 °C. Sau 14 giờ, LC/MS thể hiện khoảng 60% chất ban đầu còn lại; sau đó hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong đêm tiếp theo. Sau 40 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo bằng cách sử dụng phương pháp điều chế HPLC 8 và phần sản phẩm được làm khô trong chân không để thu được hai sản phẩm, cả hai đều ở dạng thủy tinh.

Ví dụ A8 là sản phẩm đầu tiên trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (4,0 mg, 4,36µMol, hiệu suất 19,04 %). LCMS: m/z 758,7 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,219 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,25 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,06 - 3,90 (m, 1H), 3,66 (d, J=4,2 Hz, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,80 - 2,61 (m, 2H), 2,48 - 1,90 (m, 10H), 1,84 (d, J=6,6 Hz, 1H), 1,71 (s, 4H), 1,69 - 1,21 (m, 15H), 1,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

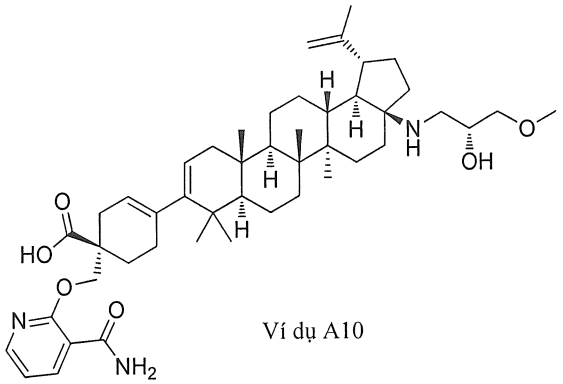
Ví dụ A7 là sản phẩm thứ hai trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (6,5 mg, 7,46µMol, hiệu suất 32,6 %). LCMS: m/z 740,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,289 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,99 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,66 (d, J=4,2 Hz, 2H), 3,18 (dd, J=12,1, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, J=11,9, 8,9 Hz, 1H), 2,78 - 2,56 (m, 2H), 2,35 - 2,08 (m, 4H), 2,08 - 1,87 (m, 6H), 1,75 (br. s., 1H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,53 (m, 6H),

1,51 - 1,22 (m, 8H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ A9 và ví dụ A10. Điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hydroxy-3-metoxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic (Ví dụ A9) và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hydroxy-3-metoxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic (Ví dụ A10).



Ví dụ A9



Ví dụ A10

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất tương ứng là 7,1% và 16,1%, từ (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat theo quy trình tương tự như đã mô tả để điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

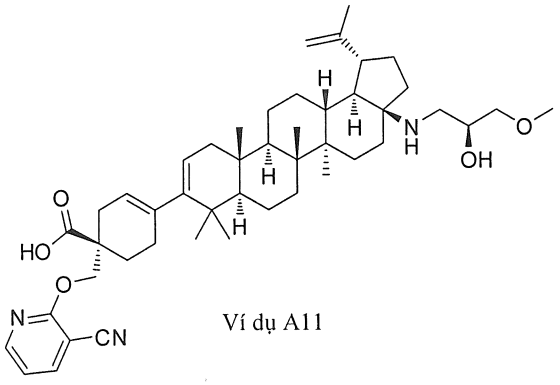
xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, ngoại trừ (R)-(-)-metyl glycidyl ete được sử dụng thay vì tert-butyldimetylsilyl (R)-(-)-glycidyl ete trong bước 4.

Ví dụ A10 là sản phẩm đầu tiên trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hydroxy-3-metoxypropyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic (5,6 mg, 7,25µMol, hiệu suất 16,13 %). LCMS: m/e 772,6 ($M+H^+$), 1,284 phút (Phương pháp LCMS 16).

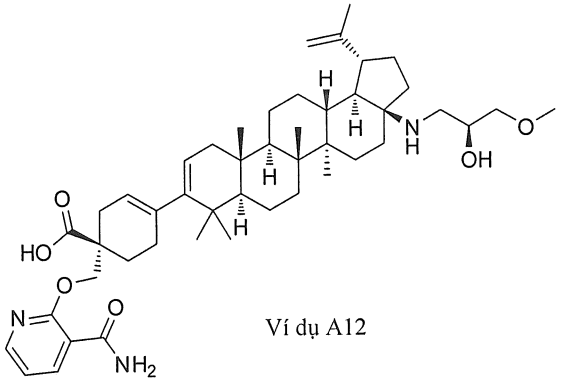
Ví dụ A9 là sản phẩm thứ hai trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hydroxy-3-metoxypropyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (2,9 mg, 3,17µMol, hiệu suất 7,06 %). LCMS: m/z 754,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,345 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,07 (dd, J=9,9, 4,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (dd, J=11,9, 3,3 Hz, 1H), 2,93 (t, J=11,1 Hz, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 2,31 - 2,08 (m, 4H), 2,07 - 1,89 (m, 6H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,67 (br. s., 1H), 1,65 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,39 (m, 6H), 1,37 - 1,22 (m, 4H), 1,21 - 1,13 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ A11 và ví dụ A12. Điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-hydroxy-3-metoxypropyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (Ví dụ A11) và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-hydroxy-3-metoxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-

yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (Ví dụ A12).



Ví dụ A11



Ví dụ A12

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất tương ứng là 26,9% và 6,1%, từ (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, ngoại trừ (S)-(+)-metyl glycidyl ete được sử dụng thay vì tert-butyldimetylsilyl (R)-(-)-glycidyl ete trong bước 4,

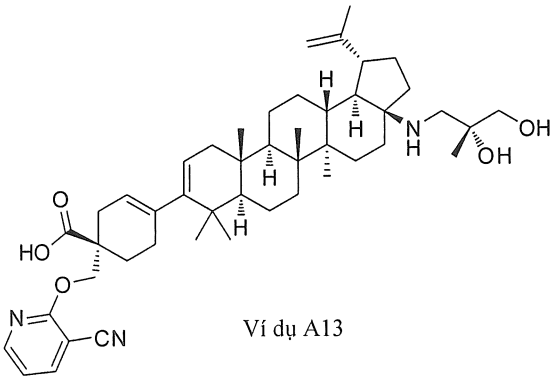
Ví dụ A12 là sản phẩm đầu tiên trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-hydroxy-3-metoxypropyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-

xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (2,2 mg, 2,359µMol, hiệu suất 6,11 %). LCMS: m/z 772,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,279 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,41 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,8, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,11 (t, J=4,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,72 (d, J=15,9 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,26 (br. s., 1H), 2,22 - 2,08 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 4H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,62 - 1,41 (m, 8H), 1,41 - 1,22 (m, 4H), 1,16 (br. s., 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

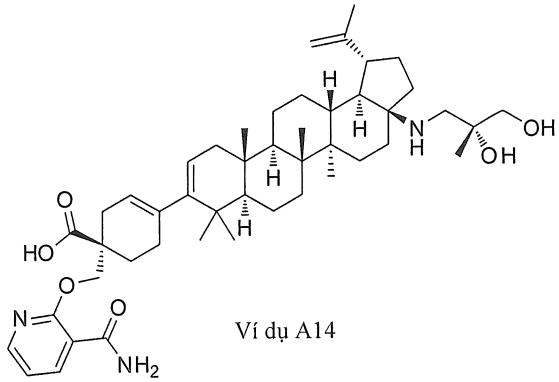
Ví dụ A11 là sản phẩm thứ hai trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-hydroxy-3-metoxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (9,5 mg, 10,40µMol, hiệu suất 26,9 %). LCMS: m/z 754,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,347 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,33 (dd, J=5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,11 (t, J=4,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,64 (d, J=15,9 Hz, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,20 (d, J=16,6 Hz, 3H), 2,11 - 1,89 (m, 7H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,22 (m, 12H), 1,20 - 1,11 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, 1:1 CDCl3:METANOL-d_4) δ 178,3, 164,5, 152,27 - 152,01, 148,9, 147,7, 144,1, 139,7, 122,7, 121,9, 117,7, 112,5, 97,5, 78,5, 76,6, 72,6, 71,5, 65,1, 60,2, 53,8, 50,0, 46,8, 46,6, 45,3, 42,8, 41,4, 38,6, 38,3, 36,9, 34,2, 32,6, 31,1, 30,2, 30,1, 28,1, 27,4, 26,8, 25,9, 22,0, 21,7, 20,3, 19,2, 17,0, 16,0, 15,0,

Ví dụ A13 và ví dụ A14. Điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxy-2-metyl propyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]

chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (Ví dụ A13) và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxy-2-metylpropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (Ví dụ A14).



Ví dụ A13



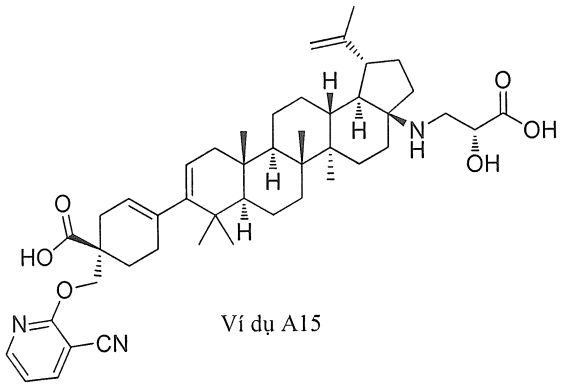
Ví dụ A14

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất tương ứng là 26,0% và 13,6%, từ (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, trừ (2R)-(-)-2- metylglycidyl 4-notrobenzoat được sử dụng thay vì tert-butyldimetylsilyl (R)-(-)-glycidyl ete trong bước 4.

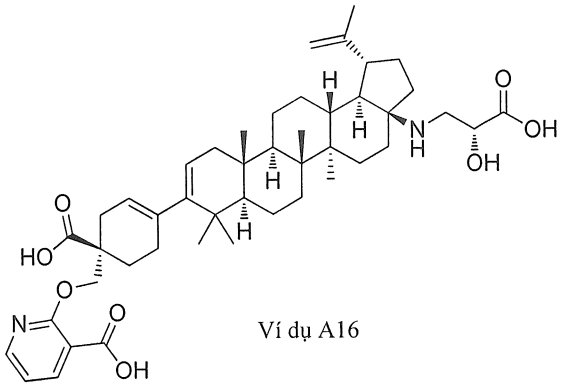
Ví dụ A14 là sản phẩm đầu tiên trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxy-2-metyl propyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (4,8 mg, 5,91µMol, hiệu suất 13,57 %). LCMS: m/z 772,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,242 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,41 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,97 (d, J=12,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 4H), 1,52 - 1,33 (m, 6H), 1,30 (br. s., 2H), 1,23 (s, 3H), 1,20 - 1,09 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Ví dụ A13 là sản phẩm thứ hai trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxy-2-metyl propyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (8,7 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 26,0 %). LCMS: m/z 754,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,309 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,97 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 5H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 5H), 1,52 - 1,33 (m, 7H), 1,31 - 1,25 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, 1:1 CDCl3:METANOL-d_4) δ 178,3, 164,5, 152,2, 148,9, 147,8, 144,1, 139,7, 122,7, 121,9, 117,7, 112,4, 97,5, 78,6, 72,2, 71,6, 71,5, 69,6, 53,8, 50,0, 46,3, 45,3, 42,9, 42,6, 41,4, 38,6, 38,3, 36,9, 34,2, 32,1, 31,1, 30,2, 30,08 - 30,04, 28,5, 28,1, 27,7, 26,9, 26,0, 23,5, 22,0, 21,7, 20,3, 19,4, 17,0, 16,0, 15,0.

Ví dụ A15 và ví dụ A16. Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-cacboxy-2-hydroxyetyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (Ví dụ A15) và axit 2-(((R)-1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-cacboxy-2-hydroxyetyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)nicotinic, TFA (Ví dụ A16).



Ví dụ A15



Ví dụ A16

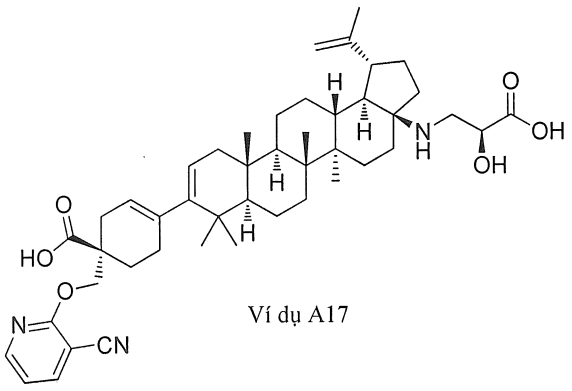
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất tương ứng là 19,5% và 17,9% từ (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, ngoại trừ (R)-metylglyxidat được sử dụng thay vì tert-butyldimetylsilyl (R)-(-)-glycidyl ete trong bước 4.

Ví dụ A16 là sản phẩm đầu tiên trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit 2-(((R)-1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-cacboxy-2-hydroxyetyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)metoxy)nicotinic (6,0 mg, 7,37µMol, hiệu suất 17,94 %). LCMS: m/z 773,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,224 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,41 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,44 (dd, J=10,0, 4,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,06 (t, J=11,0 Hz, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,26 (br. s., 1H), 2,22 - 2,05 (m, 5H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,57 - 1,40 (m, 5H), 1,39 - 1,22 (m, 4H), 1,22 - 1,12 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

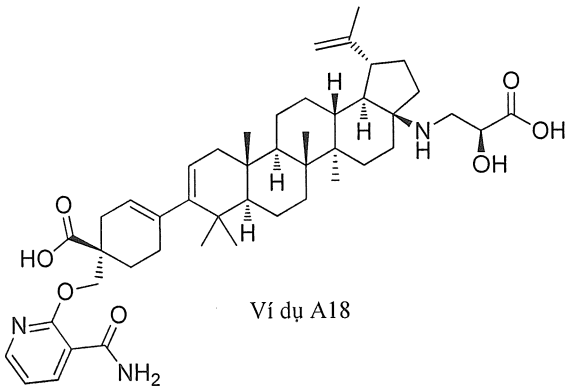
Ví dụ A15 là sản phẩm thứ hai trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-cacboxy-2-hydroxyetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic (6,3 mg, 8,02µMol, hiệu suất 19,52 %). LCMS: m/z 754,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,289 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,06 (t, J=10,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J=19,1 Hz, 2H), 2,20 (d, J=15,9 Hz, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,87 (m, 5H), 1,82 - 1,69 (m, 5H), 1,68 - 1,57 (m, 4H), 1,56 - 1,41 (m, 5H), 1,39 - 1,22 (m, 4H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ A17 và Ví dụ A18. Điều chế axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-cacboxy-2-hydroxyetyl) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA

(Ví dụ A17) và axit (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-(etoxycacbonyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-3a-yl)amino)-2-hydroxypropanoic, TFA (Ví dụ A18).



Ví dụ A17



Ví dụ A18

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất tương ứng là 19,5% và 16,0%, từ (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, ngoại trừ (S)-metylglycidat được sử dụng thay vì tert-butyldimetylsilyl (R)-(-)-glycidyl ete trong bước 4.

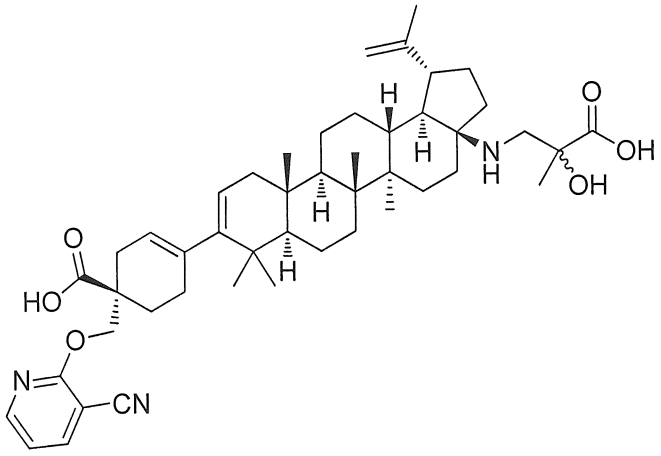
Ví dụ A18 là sản phẩm đầu tiên trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-(etoxycacbonyl)xyclohex-1-en-1-yl)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]

chrysen-3a-yl)amino)-2-hydroxypropanoic, TFA (5,7 mg, 6,11µMol, hiệu suất 15,98 %). LCMS: m/z 772,7 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,222 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,41 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 (t, J=6,6 Hz, 1H), 3,20 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,71 (d, J=13,4 Hz, 2H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,16 (d, J=14,9 Hz, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 4H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (br. s., 2H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 4H), 1,39 - 1,22 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ A17 là sản phẩm thứ hai trong hai sản phẩm được tách ra để rửa giải từ cột HPLC điều chế: axit (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-cacboxy-2-hydroxyetyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA (6,8 mg, 7,44µMol, hiệu suất 19,46 %). LCMS: m/z 754,6($M+H^+$), thời gian lưu 1,284 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (br. s., 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,41 (br. s., 1H), 3,20 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,70 (br. s., 1H), 2,64 (d, J=18,8 Hz, 1H), 2,20 (d, J=16,1 Hz, 3H), 2,12 - 1,89 (m, 7H), 1,75 (br. s., 2H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,51 (m, 6H), 1,51 - 1,39 (m, 4H), 1,38 - 1,22 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, J=9,0 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

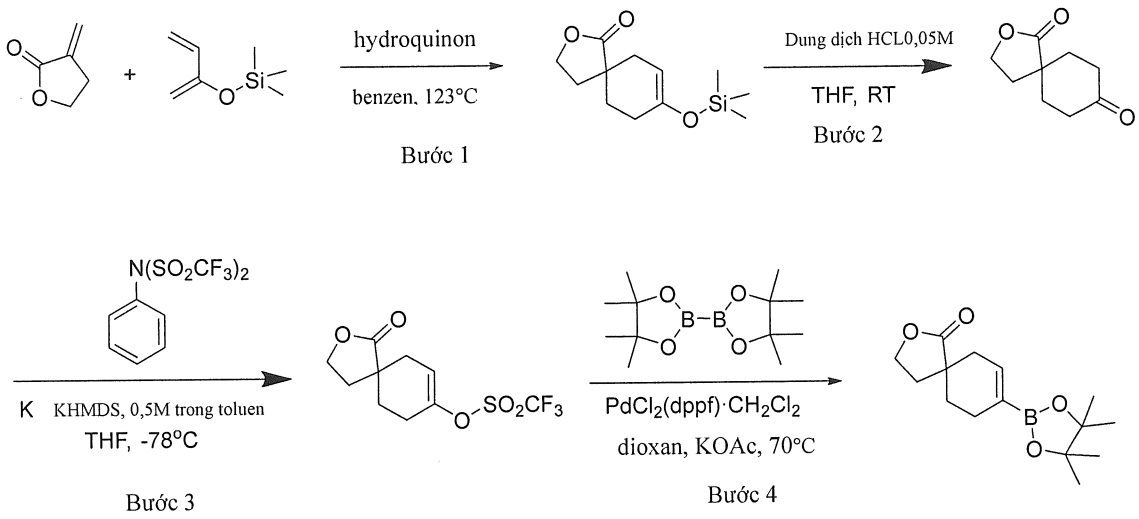
Ví dụ A19

Điều chế axit (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cacboxy-2-hydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylic.

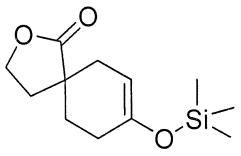


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế với hiệu suất 19,4% từ (R)-etyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclohex-3-enecacboxylat theo quy trình tương tự được mô tả để điều chế axit (R)-1-(((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic, TFA và axit (R)-1-(((3-carbamoylpyridin-2-yl)oxy)metyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-enecacboxylic; ngoại trừ metyl 2-metylglycidat được sử dụng thay vì tert-butyldimetylsilyl (R)-(-)-glycidyl ete trong bước 4. LCMS: m/z 768,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,295 phút (Phương pháp LCMS 16). ^1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:METANOL-d_4) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (br. s., 1H), 4,71 (br. s., 1H), 3,08 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,57 (m, 2H), 2,33 - 2,09 (m, 4H), 2,08 - 1,87 (m, 6H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 4H), 1,56 - 1,41 (m, 8H), 1,40 - 1,22 (m, 4H), 1,12 (s, 1H), 1,09 (br. s., 1,5H), 1,07 (br. s., 1,5H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (br. s., 3H).

Điều chế 8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on.

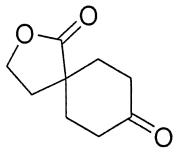


Bước 1: Điều chế 8-((trimetylsilyl)oxy)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on.



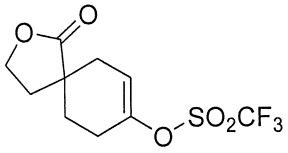
Thêm 3-metylendihydrofuran-2(3H)-on (4,31 g, 43,9 mmol) và (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (7,50 g, 52,7 mmol) và benzen (100mL) vào bình áp suất Chemglass 350 mL có nút ren. Thêm hydroquinon (0,726 g, 6,59 mmol) vào, sau đó dung dịch được sục trong nitơ, bịt kín và gia nhiệt đến 123 °C trong 20 giờ. 2,4 đương lượng nữa của (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimetylsilan (15,0 g, 105,4 mmol) được bổ sung vào, sau đó được thêm vào bình, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 123 °C trong 60 giờ nữa. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được khoảng 19 g dầu màu vàng. Hỗn hợp thô được tải với lượng DCM tối thiểu và hexan vào hộp silica 330 g Isco tiền cân bằng hexan. Gradien rửa giải hexan 100% đến 11:1 hexan:EtOAc trong 2 thể tích cột, sau đó giữ 11:1 hex:EtOAc trong 3 thể tích cột, sau đó Gradien đến 5:1 hex:EtAc trong 2 thể tích cột, sau đó giữ 5:1 hex:EtOAc trong 6 thể tích cột. Việc cô phần kết hợp chứa chất mong muốn tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng: 7,50g (hiệu suất 71,0 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,85 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 2,47 (dd, J=16,6, 2,2 Hz, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 4H), 2,06 (d, J=3,4 Hz, 1H), 2,04 - 1,99 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 0,22 (s, 9H).

Bước 2. Điều chế 2-oxaspiro[4,5]decan-1,8-dion.



8-((trimetylsilyl)oxy)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on (7,50 g, 31,2 mmol) được kết hợp với THF (100mL) và axit clohydric, dung dịch nước 0,05M (3,12 mL, 0,156 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần cặn được cho vào EtOAc (200mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (50mL) và bằng nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp thô được tải với lượng DCM tối thiểu vào hộp silica 330g Isco tiền cân bằng hexan. Gradien rửa giải hexan 100% đến 1:1 hexan:EtOAc trong 10 thể tích cột, giữa 1:1 hexan:EtOAc trong 6 thể tích cột. Việc tách phần của hai chất đạt được. Giống phần được kết hợp và đặt sang một bên, và phần hỗn hợp được phân tích lại bằng sắc ký theo cách tương tự. Chất mong muốn là sản phẩm chính từ phản ứng và là sản phẩm thứ hai trong hai chất để rửa giải từ cột silica. Chất mong muốn được phục hồi ở dạng chất rắn màu trắng: 4,14 g (hiệu suất 79,0 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 4,40 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 4H), 2,24 (ddd, J=13,6; 8,3; 5,5 Hz, 2H), 1,96 (dt, J=13,6, 6,5 Hz, 2H).

Bước 3. Điều chế 1-oxo-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl triflometansulfonat.



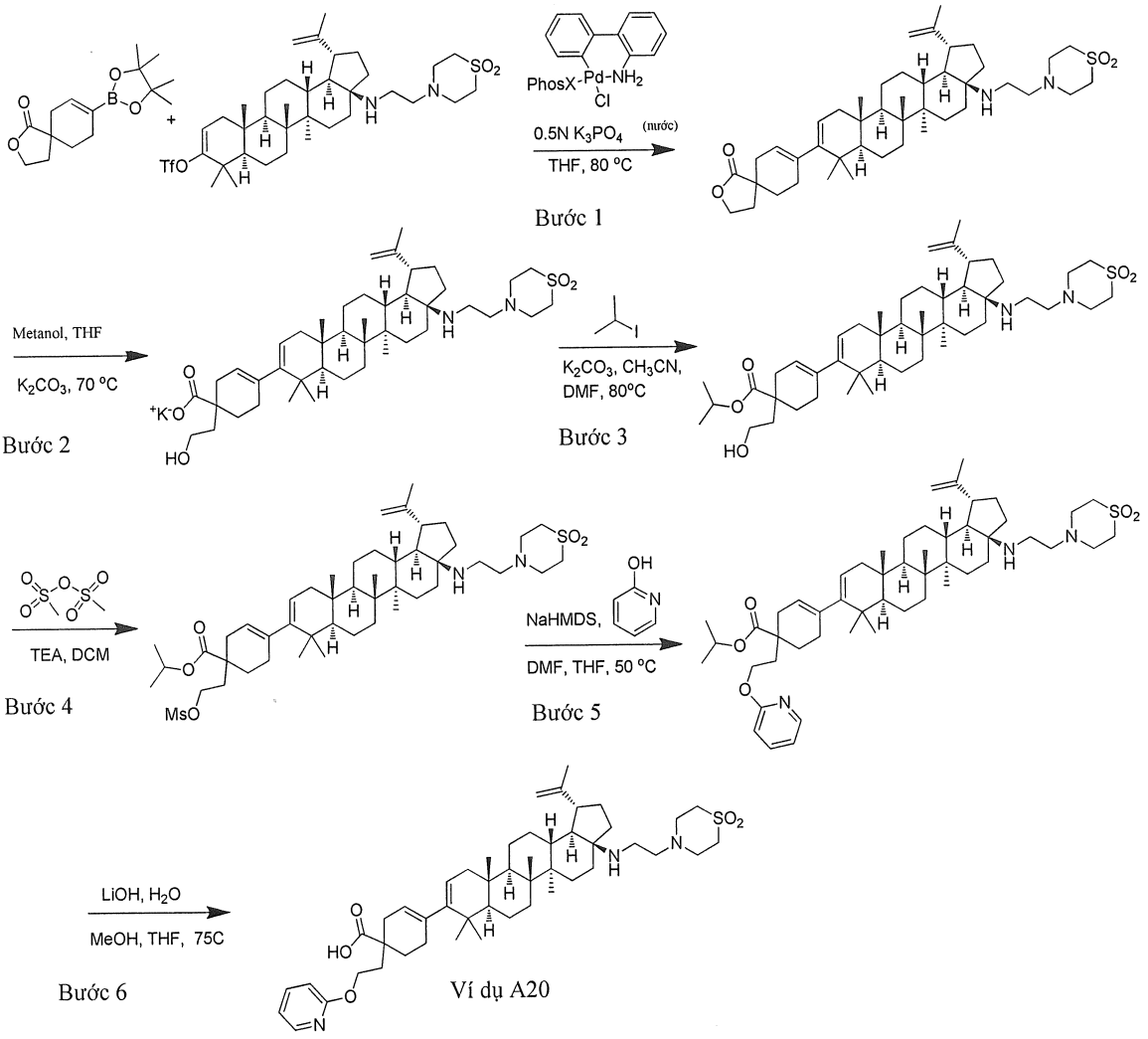
Trong bình đáy tròn 250 mL có cánh khuấy từ và màng ngăn cao su bổ sung 2-oxaspiro[4,5]decan-1,8-dion (4,13 g, 24,6 mmol) và N,N-bis(triflometylsulfonyl)anilin (10,1 g, 28,2 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL). Dung dịch được làm lạnh đến -78 °C trong bồn axeton/đá khô. Thêm từng giọt kali hexametyldisilazit, 0,5M trong toluen (56,5 mL, 28,2 mmol) trong 15 phút vào dung dịch lạnh này. Hỗn hợp này được khuấy ở -78 °C trong tổng cộng 4 giờ khi hỗn hợp được xử lý từ từ bằng 100mL dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và được cô trong chân không để loại bỏ hầu hết THF, sau đó thêm etyl axetat (300mL) vào phần cặn. Lắc hỗn hợp tạo thành và tách pha. Phần hữu cơ

được rửa bằng nước (2 x 100mL) và nước muối (50mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, lọc và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng thô. Chất cặn thô được tải ở dạng chất dầu vào hộp silica 220g Isco tiền cân bằng hexan và bình được súc sạch bằng DCM tối thiểu và chất này cũng được thêm vào cột. Gradien rửa giải hexan 100% đến 3:1 hexan:EtOAc trong 3 thể tích cột, sau đó giữ 3:1 hex:EtOAc trong 3 thể tích cột, sau đó 2:1 hex:EtOAc trong 3 thể tích cột. Tương tự phần sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được chất mong muốn ở dạng chất dầu màu vàng nhạt: 6,44 g (hiệu suất 87,0 %). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,86 - 5,76 (m, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 2,63 (dd, J=17,7, 2,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,38 (m, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,86 (dt, J=13,7, 2,9 Hz, 1H).

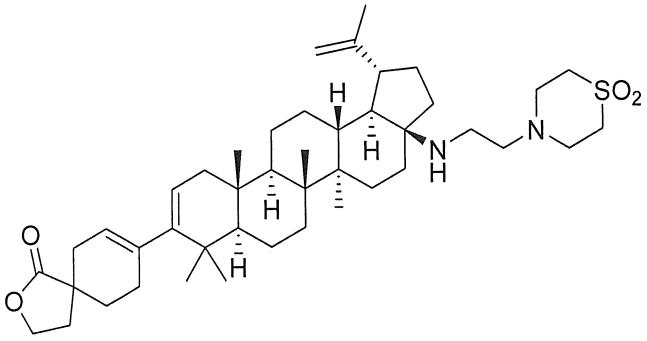
Bước 4. Trong bình đáy tròn 250 mL có bình ngưng tụ hồi lưu được kết hợp 1-oxo-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl triflometansulfonat (6,43 g, 21,4 mmol), kali axetat (5,25 g, 53,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (5,71 g, 22,5 mmol) và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,529 g, 0,642 mmol) trong 1,4-dioxan khô (100 mL). Hỗn hợp này được sục trong nitơ và gia nhiệt đến 70 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không đến khoảng tổng thể tích 25 mL và được rửa giải bằng etyl axetat (300mL) và nước (150 mL). Lắc hỗn hợp này và tách pha. Pha hữu cơ được rửa lại bằng nước (100mL) và sau đó bằng nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, lọc và được cô trong chân không để thu được chất cặn màu đỏ sẫm. Hỗn hợp thô được hòa tan trong DCM tối thiểu và được tải lên hộp silica 220g Isco tiền cân bằng hexan. Gradien rửa giải hexan 100% đến 20% etyl axetat trong hexan qua 10 thể tích cột, sau đó giữ etyl axetat 20% trong hexan trong 6 thể tích cột, sau đó Gradien đến etyl axetat 15% trong hexan trong 2 thể tích cột, sau đó giữ etyl axetat 25% trong hexan trong 6 thể tích cột. Phần sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được chất mong muốn ở dạng chất rắn có bọt màu trắng = 4,94 g (hiệu suất 83,0%). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 6,60 - 6,49 (m, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 2,50 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J=18,1, 3,9 Hz, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,85 (td, J=12,3, 5,5 Hz, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

Ví dụ A20. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-(pyridin-2-yloxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



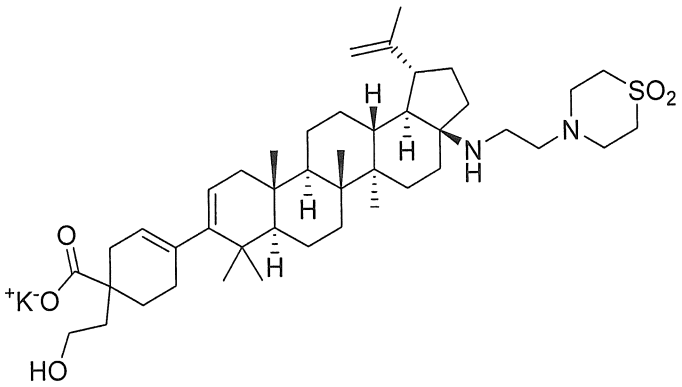
Bước 1. Điều chế 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on.



Trong bình áp suất Chemglass 150 mL có thanh khuấy từ được kết hợp (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl triflometansulfonat (2,00 g, 2,78 mmol) với 8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on (0,851 g, 3,06 mmol) và tiền xúc tác Buchwald 13 (0,131 g, 0,167 mmol). Bịt kín bình bằng màng ngăn cao su. Kim được gắn vào màng ngăn và rút không khí trong bình nhiều lần và sau đó rửa bằng khí nitơ trong lò chân không ở nhiệt độ trong phòng bốn lần trong khoảng thời gian 15 phút. Thêm THF khan (40mL) vào bình phản ứng đã được rửa bằng nitơ và điều chế lại, thêm dung dịch nước K_3PO_4 0,5 M (13,9 mL, 6,95 mmol) đã được rửa bằng nitơ vào. Bịt kín bình và khuấy dung dịch màu vàng tạo thành ở 80 °C trong 20,5 giờ. Hỗn hợp này chuyển sẫm sang màu xanh đậm sau 30 phút gia nhiệt, và sau 20,5 giờ gia nhiệt thì xuất hiện hỗn hợp lưỡng pha gần như không màu. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc (150mL) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL x 2) và sau đó bằng nước muối (50 mL). Lớp nước kết hợp được chiết bằng 2 x 100 mL Cloform và pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng magiê sulfat khan, lọc và cô để tạo thành chất rắn bọt màu vàng nhạt. Chất thô màu vàng được tải với lượng DCM tối thiểu vào cột silica 80g Isco tiền cân bằng hexan. Gradien rửa giải hexan 100% đến 1:1 hexan:EtOAc trong 2 thể tích cột, giữ 1:1 hexan:EtOAc trong 3 thể tích cột, sau đó Gradien 1:1 hexan:EtOAc đến 1:4 hex:EtOAc trong 8 thể tích cột, sau đó giữ 1:4 hexan:EtOAc trong 10 thể tích cột. Phần sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được chất rắn thủy tinh trắng nhờ nhờ: 1,63 g (hiệu suất 81,0%). LCMS m/z = 721,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 2,404 phút (Phương pháp LCMS 17). ^1H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 5,41 - 5,30 (m, 1H), 5,22 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,70 (br. s., 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 3,19 - 2,97 (m, 8H), 2,78 - 2,53 (m, 4H), 2,52 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,10 (m, 4H), 2,04 - 1,75 (m, 6H), 1,69 (s, 4H), 1,66 - 1,54 (m, 4H), 1,53 (br. s., 1H), 1,45 (br. s., 4H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,13 (m, 5H), 1,10 (s, 6H), 1,04 (br. s., 1H), 0,99 (br. s., 5H), 0,95 (d, J=7,3 Hz, 3H), 0,88 (s, 3H).

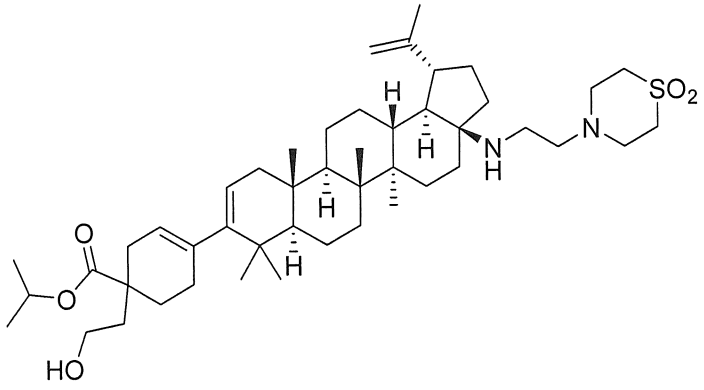
Bước 2. Điều chế kali 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-hydroxyetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Trong bình đáy tròn 250 mL có bình ngưng tụ hồi lưu được kết hợp 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on (1,61 g, 2,23 mmol) với kali cacbonat (1,54 g, 11,2 mmol) trong hỗn hợp bao gồm MeOH (20mL) và THF (20 mL). Hợp chất thu được được gia nhiệt đến 70°C trong bình dầu trong 2,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất cặn rắn màu nâu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần thao tác nào nữa. LCMS m/z = 739,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,852 phút (Phương pháp LCMS 18).

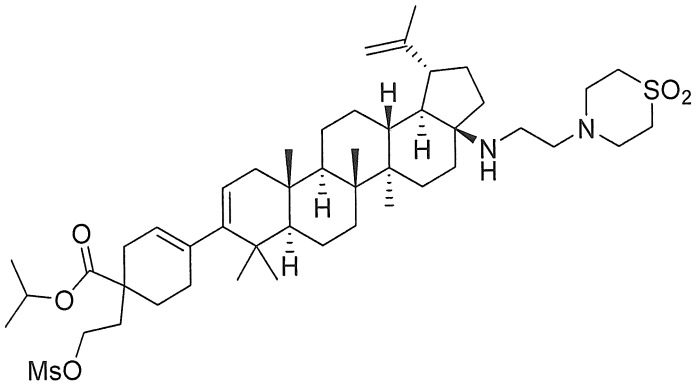
Bước 3. Điều chế isopropyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-hydroxyetyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.



Trong bình đáy tròn 250 mL có bình ngưng tụ hồi lưu được kết hợp hỗn hợp phản ứng thô từ bước 2 chứa kali 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

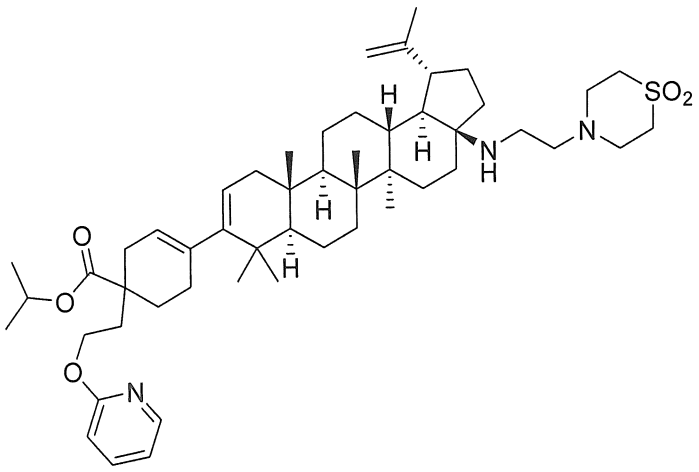
3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-hydroxyetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (1,73 g, 2,23 mmol) với kali cacbonat (1,543 g, 11,17 mmol) trong hỗn hợp bao gồm axetonitril (20mL) và DMF (20 mL). Thêm 2-iodopropan (4,46 mL, 44,7 mmol) vào hỗn hợp. Huyền phù tạo thành được khuấy ở 80 °C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo chất cặn. Thêm etyl axetat (120mL) và nước (100mL) vào và lắc hỗn hợp và tách pha. Pha hữu cơ được rửa hai lần nữa bằng nước (2 x 50mL) và sau đó bằng nước muối (20 mL). Pha hữu cơ màu vàng nhạt được làm khô bằng magiê sulfat khan, lọc và cô trong chân không để tạo chất cặn. Chất được tải trong DCM vào hộp silicagel 120g Isco mà được tiền cân bằng với DCM. Gradien rửa giải DCM 100% đến 19:1 DCM:MeOH trong 6 thể tích cột, giữ 19:1 DCM:MeOH trong 8 thể tích cột. Phần sản phẩm kết hợp được cô trong chân không để tạo thành bọt màu be: 1,55 g (hiệu suất 89% qua 2 bước). LCMS m/z = 781,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 2,873 phút (Phương pháp LCMS 19). ^{1}H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,04 (dt, J=12,4, 6,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,73 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,16 - 2,97 (m, 7H), 2,75 - 2,54 (m, 4H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,13 (dd, J=12,1, 6,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,89 - 1,75 (m, 4H), 1,71 (s, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 5H), 1,49 - 1,39 (m, 4H), 1,39 - 1,29 (m, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 7H), 1,22 - 1,11 (m, 2H), 1,08 (s, 6H), 1,01 - 0,95 (m, 6H), 0,94 - 0,90 (m, 3H), 0,88 (s, 3H).

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



Isopropyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(2-hydroxyetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (0,800 g, 1,02 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp bao gồm trietylamin (5mL) và DCM (5 mL). Hỗn hợp trong được làm lạnh trong bồn nước đá và từ từ thêm dung dịch chứa metansulfonic khan (0,446 g, 2,56 mmol) trong DCM (3 mL). Dung dịch không màu từ màu vàng nhẹ chuyển sang màu cam đậm và cuối cùng thành màu nâu qua quá trình phản ứng. Hỗn hợp màu nâu được khuấy ở 0 °C trong 4 giờ và sau đó được cô trong chân không để tạo chất cặn mà không cần làm ấm. Chất cặn thô được rửa giải bằng EtOAc (100mL) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 5% (2 x 20 mL), nước (20mL) và nước muối (20 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, lọc và cô trong chân không để thu được bọt màu nâu/đỏ nhạt. Chất thô được tải với lượng DCM tối thiểu vào hộp silica Isco 80g mà được tiền cân bằng bằng hexan. Gradien rửa giải hexan 100% đến 3:2 hexan:axeton trong 3 thể tích cột, giữ 3:2 hexan:axeton trong 10 thể tích cột. Phần sản phẩm mong muốn được kết hợp và cô trong chân không để thu được bọt màu vàng: 667 mg (hiệu suất 76,0%). LCMS m/z = 859,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 3,160 phút (Phương pháp LCMS 19). ^1H NMR (400MHz, CLOFORM-d) δ 5,33 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,04 (dt, J=12,2, 6,3 Hz, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,63 (br. s., 1H), 4,29 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,72 (t, J=6,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,08 (br. s., 6H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,77 - 2,54 (m, 4H), 2,49 (br. s., 1H), 2,30 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 1,95 (m, 4H), 1,95 - 1,76 (m, 4H), 1,72 (br. s., 3H), 1,66 (dd, J=14,3, 7,2 Hz, 3H), 1,61 - 1,50 (m, 5H), 1,50 - 1,38 (m, 5H), 1,33 (t, J=13,1 Hz, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 7H), 1,18 - 1,03 (m, 6H), 1,00 (br. s., 3H), 0,97 (d, J=7,3 Hz, 3H), 0,93 (d, J=5,4 Hz, 3H), 0,88 (s, 3H).

Bước 5. Điều chế isopropyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-(pyridin-2-yloxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylat.

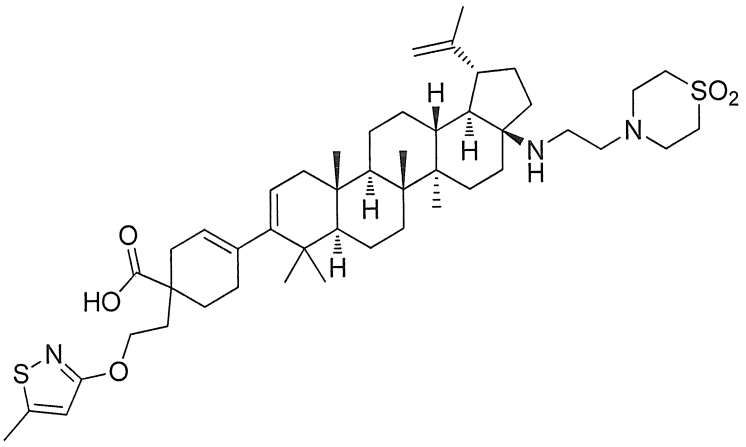


Trong 1 lọ nhỏ 1 dram có nắp vặn PTFE được kết hợp pyridin-2-ol (0,0190 g, 0,204 mmol) và isopropyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-((metylsulfonyl)oxy)etyl)xyclohex-3-enecacboxylat (0,0250 g, 0,0290 mmol) trong DMF khan (0,5 mL). Thêm NaHMDS, 1,0M trong THF (0,175 mL, 0,175 mmol) vào hỗn hợp và khuấy. Hỗn hợp màu vàng nhẹ tạo thành được gia nhiệt đến 50 °C và khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Phương pháp điều chế HPLC 6). Sau đó tách được chất mong muốn (0,00940 g, hiệu suất 29,7 %) dưới dạng muối rắn màu trắng TFA. LCMS m/z = 858,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,627 phút (Phương pháp LCMS 16).

Bước 6. Trong 1 lọ nhỏ 1 dram có nắp vặn PTFE được kết hợp isopropyl 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-(pyridin-2-yloxy)etyl)xyclohex-3-enecacboxylat, muối TFA (0,00940 g, 8,65µMol) với lithi hydroxit, dung dịch1,0M (0,087 mL, 0,087 mmol) và hỗn hợp bao gồm THF (0,3mL) và MeOH (0,3 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 75 °C trong 48 giờ. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha

đảo (Phương pháp điều chế HPLC 6). Phần chứa chất mong muốn được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn thủy tinh trắng (0,0035 g hiệu suất 33%). LCMS m/z = 816,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 2,182 phút (Phương pháp LCMS 17). ^1H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,07 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 6,90 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,34 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,24 (br. s., 3H), 3,21 - 3,13 (m, 3H), 3,12 - 2,96 (m, 4H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,60 (d, J=15,4 Hz, 1H), 2,26 - 1,96 (m, 10H), 1,87 - 1,70 (m, 6H), 1,69 - 1,59 (m, 3H), 1,57 (br. s., 2H), 1,53 - 1,43 (m, 5H), 1,40 (br. s., 1H), 1,39 - 1,22 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (br. s., 1H), 1,08 (s, 3H), 1,04 - 0,99 (m, 1H), 0,97 (br. s., 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

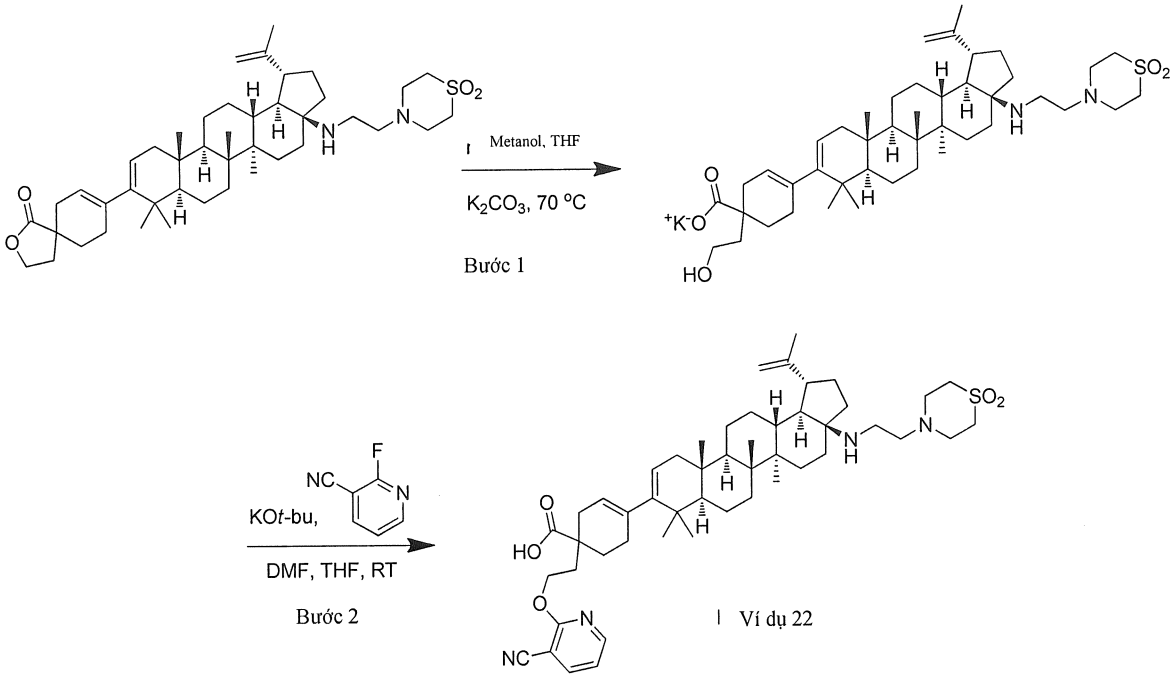
Ví dụ A21. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-((5-metylisothiazol-3-yl)oxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



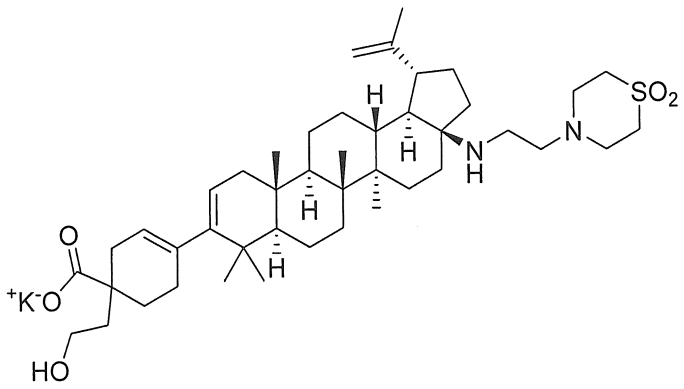
Hợp chất nêu ở đề mục thu được theo quy trình tương tự đã sử dụng trong quy trình điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(2-(pyridin-2-yloxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic, ngoại trừ 5-metylisothiazol-3-ol (0,023 g, 0,204 mmol) được sử dụng thay thế pyridin-2-ol trong bước 5. Theo đó thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn thủy tinh trắng (0,0027 g, hiệu suất kết hợp 8,3% cho bước 5 và 6). LCMS m/z = 836,5 ($M+H^+$), thời

gian lưu 2,394 phút (Phương pháp LCMS 17). ^{1}H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 5,32 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,36 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,12 (m, 8H), 3,12 - 2,94 (m, 5H), 2,78 (td, J=10,8, 4,4 Hz, 1H), 2,58 (d, J=16,1 Hz, 1H), 2,25 - 1,95 (m, 11H), 1,92 - 1,70 (m, 8H), 1,70 - 1,59 (m, 3H), 1,59 - 1,39 (m, 9H), 1,39 - 1,24 (m, 3H), 1,22 (s, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 7H), 0,97 (d, J=2,7 Hz, 3H), 0,92 (br. s., 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ A22. Điều chế axit 1-(2-((3-xyanopyridin-2-yl)oxy)etyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



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

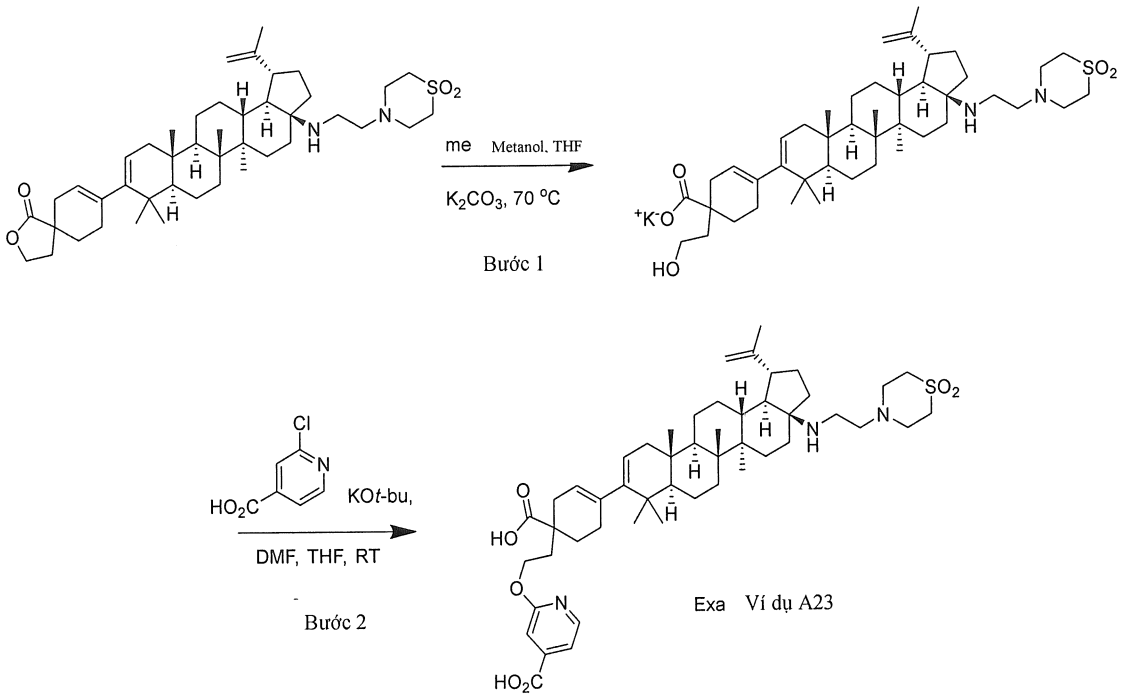


Trong bình đáy tròn 50 mL vừa với bình ngưng tụ hồi lưu được kết hợp 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on (0,700 g, 0,971 mmol) với kali cacbonat (1,34 g, 9,71 mmol) trong hỗn hợp bao gồm MeOH (10mL) và THF (15 mL). Chất tạo thành được gia nhiệt đến hồi lưu trong bể dầu 85 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm DCM vào và chất tạo thành được lọc để loại bỏ chất rắn màu trắng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được làm khô trong lò chân không ở 50 °C qua đêm để thu được chất mong muốn dưới dạng bột trắng (0,940 g, hiệu suất 125%). Công đoạn thu hồi khối cho thấy rằng chất có khoảng 80% tinh khiết với phần còn lại là muối kali dư. Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z = 739,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,852 phút (Phương pháp LCMS 17).

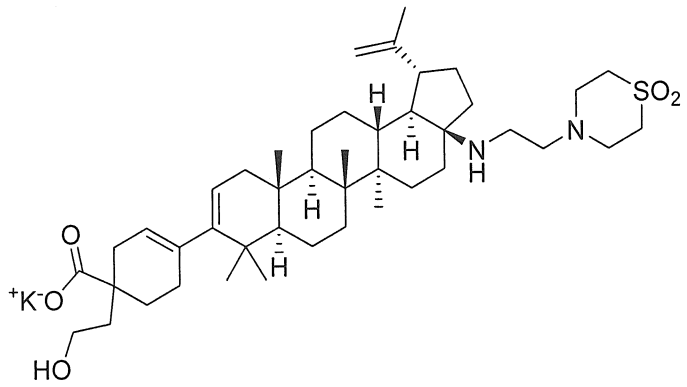
Bước 2. Thêm 2-flonicotinonitril (0,016 g, 0,129 mmol), DMF khan (0,4mL) và THF khan (0,3mL) vào sản phẩm bột thô từ bước 1 chứa khoảng 80% khối lượng kali 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-hydroxyetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (0,025 g, 0,026 mmol) để thu được hỗn hợp màu vàng đục nhẹ. Thêm kali tert-butoxit, 1,0M trong THF (0,103 mL, 0,103 mmol) vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó thêm 6-flopicolinonitril (0,032 g, 0,258 mmol) và kali tert-butoxit, 1,0M trong THF (0,206 mL, 0,206 mmol) và thêm DMF (0,2mL) vào và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo

(Phương pháp điều chế HPLC 7). Thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột vàng nhạt (0,0086 g, hiệu suất 25%) làm muối TFA. LCMS m/z = 841,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 2,289 phút (Phương pháp LCMS 17). ^1H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,34 (dd, J=4,2, 1,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,1, 5,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 5,17 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,80 (br. s., 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 7H), 3,09 (br. s., 2H), 3,01 (br. s., 2H), 2,82 (br. s., 1H), 2,61 (d, J=17,4 Hz, 1H), 2,25 - 1,96 (m, 10H), 1,86 (d, J=10,5 Hz, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 5H), 1,67 - 1,53 (m, 5H), 1,53 - 1,38 (m, 6H), 1,38 - 1,24 (m, 3H), 1,19 - 1,03 (m, 8H), 1,03 - 0,82 (m, 9H).

Ví dụ A23. Điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic.



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

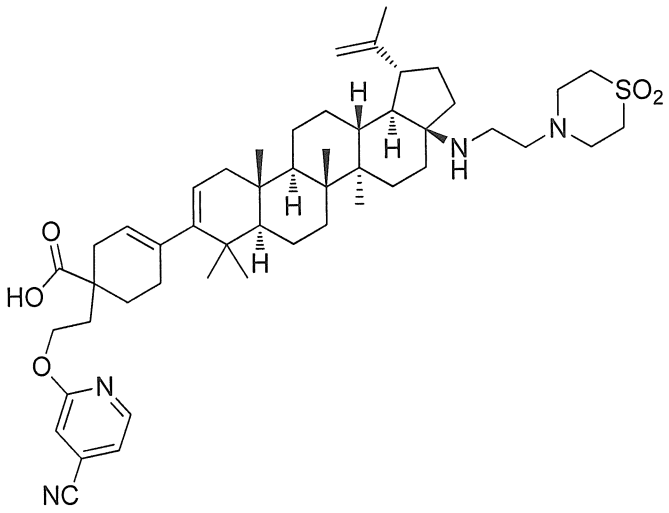


Trong bình đáy tròn 50 mL vừa với bình ngưng tụ hồi lưu được kết hợp 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-on (0,700 g, 0,971 mmol) với kali cacbonat (1,34 g, 9,71 mmol) trong hỗn hợp bao gồm MeOH (10mL) và THF (15 mL). Chất tạo thành được gia nhiệt đến hồi lưu trong bể dầu 85 °C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm DCM vào và chất tạo thành được lọc để loại bỏ chất rắn màu trắng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được làm khô trong lò chân không ở 50 °C qua đêm để thu được chất mong muốn dưới dạng bột màu trắng (0,940 g, hiệu suất 125%). 0,9155 g chất này được hòa tan trong khi khuấy trong 10mL của 9:1 DCM:MeOH và huyền phù này (muối không hòa tan) được tải vào nút silicagel ngắn 40 mL trong phễu hút thủy tinh 60 mL. Chất được rửa giải bằng 400 mL 9:1 DCM:MeOH. Phần lớn màu cam cùng với sản phẩm không tinh khiết bị loại bỏ trên silica. Việc cô trong chân không thu được chất rắn màu trắng/hồng nhạt mà được đưa vào lò chân không ở 45 °C trong nhiều giờ. Chất mong muốn do đó thu được dưới dạng bột màu trắng (0,5082 g, hiệu suất 69,4%). LCMS m/z = 739,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,978 phút (Phương pháp LCMS 21).

Bước 2. Thêm axit 2-cloisonicotinic (0,025 g, 0,161 mmol) sau đó là DMF khan (0,35mL) vào sản phẩm đã được tinh chế trong bước 1 kali 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(2-hydroxyetyl)xyclohex-3-enecacboxylat (0,025 g, 0,032 mmol). Thêm kali tert-butoxit, 1,0M trong THF (0,322 mL, 0,322 mmol) vào hỗn hợp này.

Hỗn hợp này chuyển thành màu vàng nhạt và vẩn đục với chất rắn dạng huyền phù sau khi thêm bazơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng phản ứng bằng cách thêm 3 giọt axit axetic. 0,5 mL MeOH sau đó được thêm vào và hỗn hợp được lọc. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trong bơm tiêm đơn (Phương pháp điều chế HPLC 8). Từ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (0,0069 g, hiệu suất 18%) Muối TFA. LCMS m/z = 860,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,559 phút (Phương pháp LCMS 20).

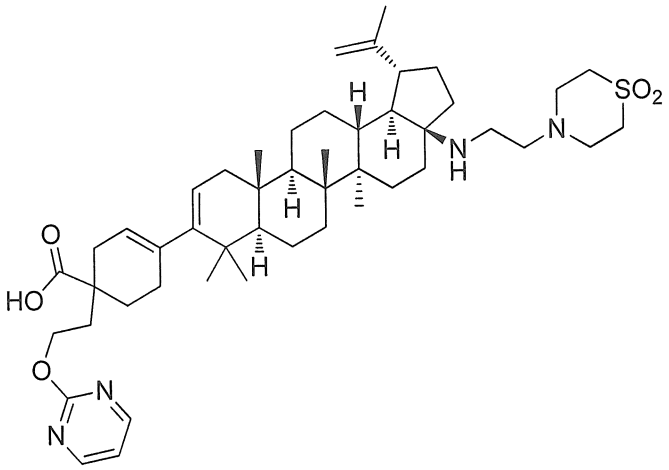
Ví dụ A24. Điều chế axit 1-(2-((4-xyanopyridin-2-yl)oxy)etyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-floisonicotinonitril (0,020 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra dưới dạng muối TFA rắn màu vàng nhẹ (0,0133 g, hiệu suất 36,0 %). LCMS m/z = 841,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,689 phút (Phương pháp LCMS 20). ^1H NMR (400MHz, 1:1

hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,28 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 3,28 - 3,04 (m, 9H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,59 (d, J=16,4 Hz, 1H), 2,24 - 1,95 (m, 11H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,68 - 1,42 (m, 10H), 1,42 - 1,29 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (br. s., 2H), 1,08 (s, 4H), 0,96 (d, J=2,4 Hz, 3H), 0,92 (d, J=2,9 Hz, 3H), 0,90 (s, 3H).

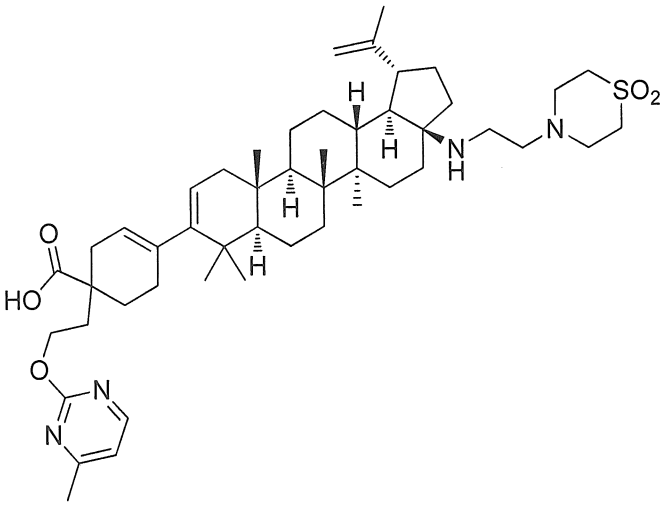
Ví dụ A25. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-(pyrimidin-2-yloxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-bromopyrimidin (0,026 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0056 g, hiệu suất 14,2 %). LCMS m/z = 817,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,547 phút (Phương pháp LCMS 20). ^{1}H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,50 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J=4,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=14,7, 2,9 Hz, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 3,27 - 2,98 (m, 10H), 2,84 - 2,75 (m,

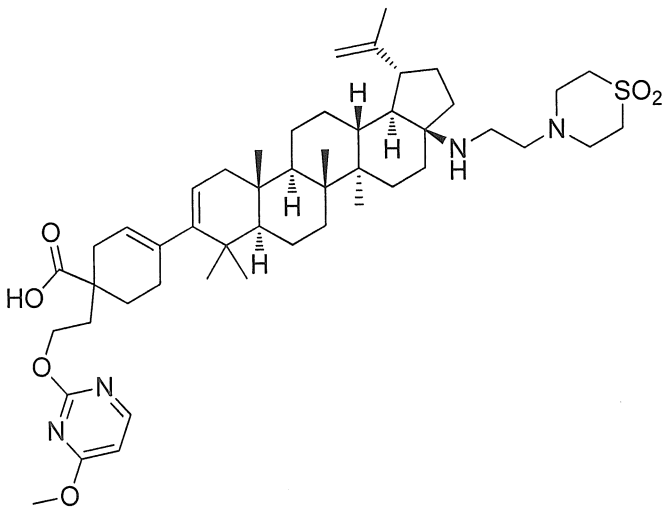
1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,25 - 1,96 (m, 10H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,69 - 1,53 (m, 5H), 1,53 - 1,25 (m, 8H), 1,15 (d, J=2,9 Hz, 3H), 1,11 (br. s., 2H), 1,08 (s, 3H), 1,03 - 0,84 (m, 9H).

Ví dụ A26. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(2-((4-metylpyrimidin-2-yl)oxy)etyl)xyclohex-3-en-1- cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-clo-4-metylpyrimidin (0,021 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0056 g, hiệu suất 14,2 %). LCMS m/z = 831,7 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,550 phút (Phương pháp LCMS 20). ^1H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,21 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J=5,9 Hz, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 5,23 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,30 - 3,05 (m, 10H), 3,01 (d, J=3,4 Hz, 2H), 2,81 (td, J=11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 2H), 2,27 - 1,98 (m, 10H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,69 - 1,40 (m, 12H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,21 - 1,03 (m, 9H), 1,02 - 0,86 (m, 8H).

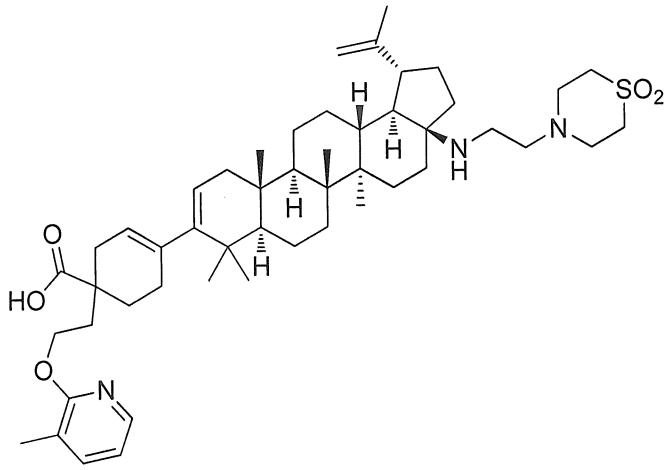
Ví dụ A27. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-((4-metoxypyrimidin-2-yl)oxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-clo-4-metoxypyrimidin (0,023 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0116 g, hiệu suất 28,8 %). LCMS m/z = 847,7 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,525 phút (Phương pháp LCMS 20). ^{1}H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 7,28 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 5,23 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,27 - 2,97 (m, 12H), 2,81 (td, J=11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,28 - 1,98 (m, 10H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,70 - 1,40 (m, 12H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 - 1,09 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (d, J=3,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J=7,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H).

Ví dụ A28. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

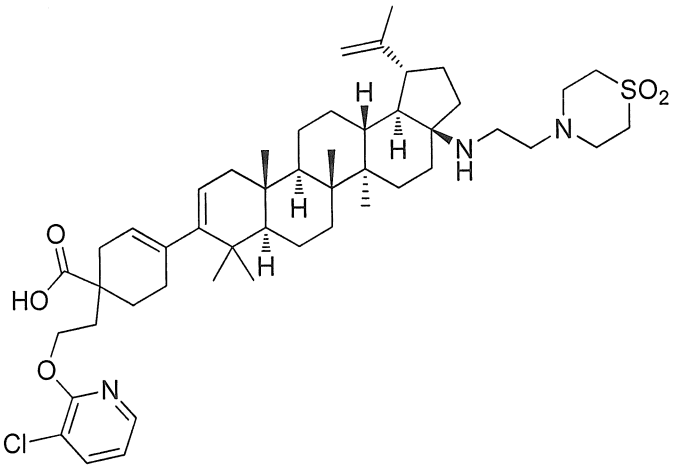
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-((3-metylpyridin-2-yl)oxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-flo-3-metylpyridin (0,018 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0262 g, hiệu suất 74,7 %). LCMS m/z = 830,7 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,707 phút (Phương pháp LCMS 20). ^{1}H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 7,89 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 0,35H), 7,44 (dd, J=7,1, 1,0 Hz, 0,35H), 7,42 - 7,37 (m, 0,65H), 7,22 (dd, J=6,5, 1,3 Hz, 0,65H), 6,81 (dd, J=7,0, 5,3 Hz, 0,35H), 6,29 (t, J=6,7 Hz, 0,65H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 5,23 (d, J=4,9 Hz, 0,65H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 0,35H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,81 (td, J=11,1, 4,6 Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,30 - 2,07 (m, 10H), 2,07 - 1,94 (m, 4H), 1,92 - 1,73 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,40 (m, 12H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 9H), 1,02 - 0,86 (m, 9H).

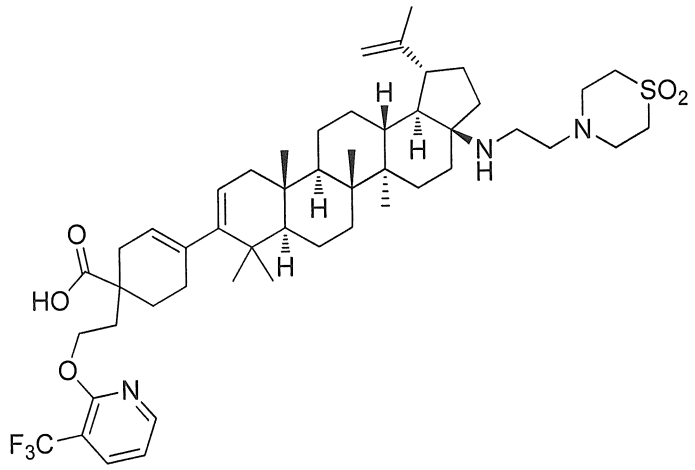
Ví dụ A29, Điều chế axit 1-(2-((3-cloropyridin-2-yl)oxy)etyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

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



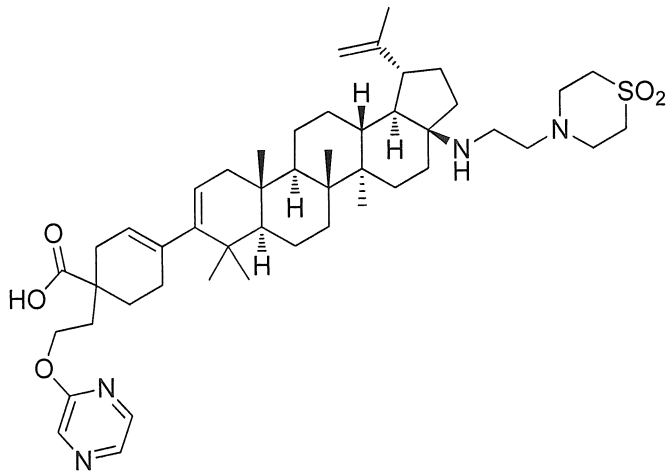
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 3-clo-2-flopyridin (0,021 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0156 g, hiệu suất 42,7 %). LCMS m/z = 850,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,770 phút (Phương pháp LCMS 20). ^{1}H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 7,99 (dd, J=4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,45 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,80 (td, J=11,1, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J=15,7 Hz, 1H), 2,25 - 1,95 (m, 10H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,68 - 1,42 (m, 10H), 1,40 (br. s., 1H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (d, J=5,4 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,99 - 0,84 (m, 9H).

Ví dụ A30. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)-1-(2-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



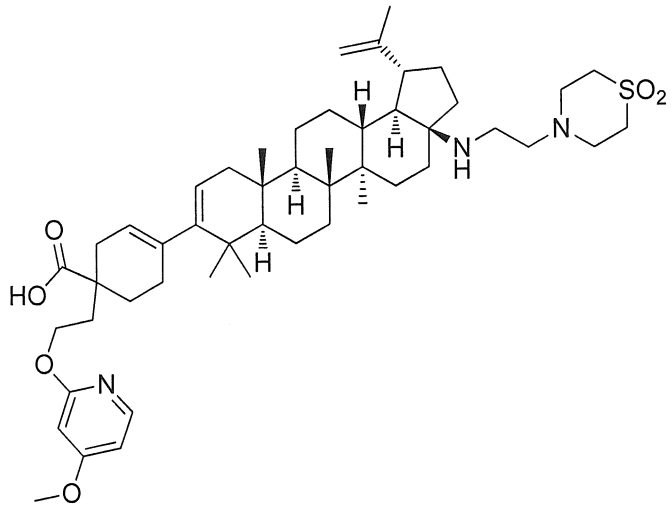
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-clo-3-(triflometyl)pyridin (0,029 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra ở dạng chất rắn màu trắng (0,0020 g, 4,9% hiệu suất) muối TFA. LCMS m/z = 884,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,810 phút (Phương pháp LCMS 20).

Ví dụ A31. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-(pyrazin-2-yloxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-cloropyrazin (0,018 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được tách ra ở dạng chất rắn màu trắng (0,0102 g, hiệu suất 28,2 %) muối TFA. LCMS m/z = 817,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,592 phút (Phương pháp LCMS 20). ^{1}H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,16 - 8,08 (m, 2H), 8,05 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,44 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,27 - 3,13 (m, 7H), 3,13 - 3,05 (m, 3H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,60 (d, J=17,4 Hz, 1H), 2,25 - 1,96 (m, 10H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,73 (s, 4H), 1,65 - 1,42 (m, 10H), 1,40 (br. s., 1H), 1,38 - 1,24 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (br. s., 2H), 1,08 (s, 3H), 1,01 - 0,86 (m, 9H).

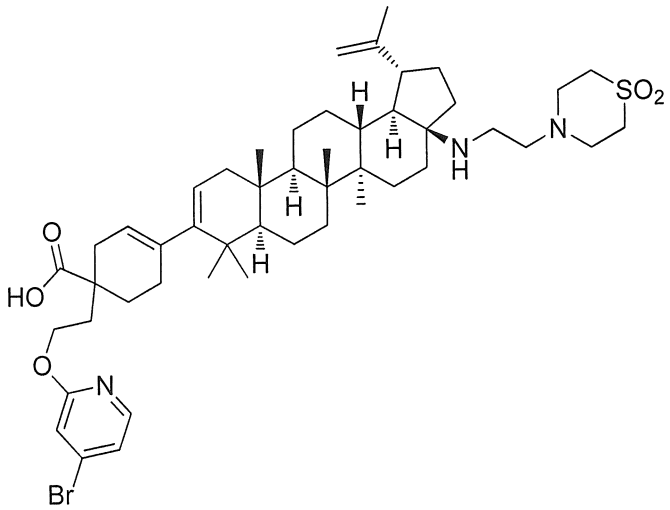
Ví dụ A32. Điều chế axit 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]chrysen-9-yl)-1-(2-((4-metoxypyridin-2-yl)oxy)etyl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-bromo-4-metoxypyridin (0,030 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục là một trong hai hợp chất được tách ra từ phản ứng này. Chất được tạo thành dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0068 g, hiệu suất 18,3 %). LCMS m/z = 846,7 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,335 phút (Phương pháp LCMS 20). ^{1}H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 7,97 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,34 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,42 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,27 - 3,04 (m, 10H), 3,01 (d, J=3,4 Hz, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 3H), 2,15 - 1,96 (m, 8H), 1,85 (td, J=12,2, 3,3 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,66 - 1,38 (m, 10H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (br. s., 2H), 1,07 (s, 3H), 1,01 - 0,85 (m, 9H).

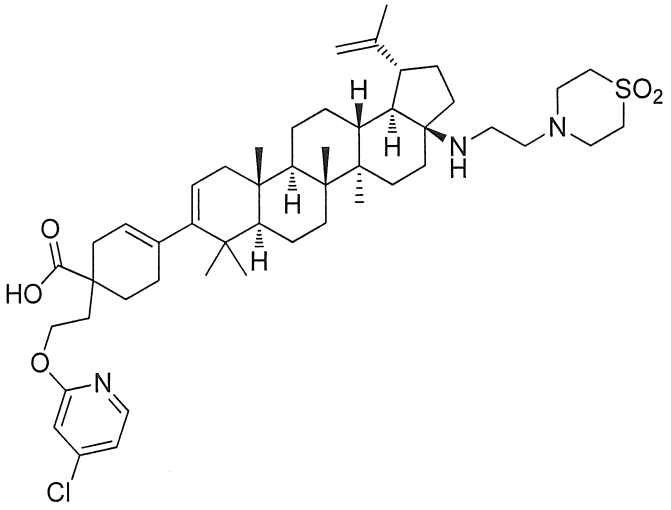
Ví dụ A33. Điều chế axit 1-(2-((4-bromopyridin-2-yl)oxy)etyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2-bromo-4-metoxypyridin (0,030 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục là một trong hai hợp chất được tách ra từ phản ứng này. Chất được tạo thành dưới dạng muối TFA rắn màu trắng (0,0045 g, hiệu suất 12,2 %). LCMS m/z = 894,5 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,672 phút (Phương pháp LCMS 20). ^1H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,09 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=5,9, 2,2 Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,16 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,60 (dd, J=18,7, 2,8 Hz, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 11H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,38 (m, 7H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 - 1,10 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,01 - 0,96 (m, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 3H), 0,90 (s, 3H).

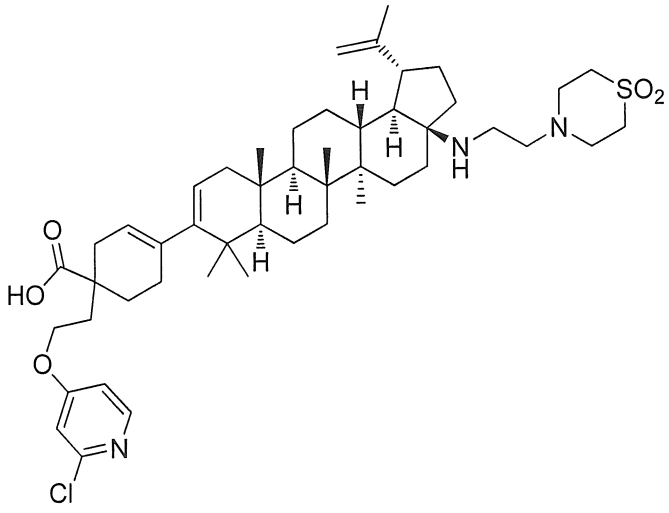
Ví dụ A34. Điều chế axit 1-(2-((4-cloropyridin-2-yl)oxy)etyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a]

chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2,4-diclopyridin (0,024 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục là một trong hai hợp chất được tách ra từ phản ứng này. Chất được tạo thành dưới dạng muối TFA rắn màu vàng nhẹ (0,0143 g, hiệu suất 38,7 %). LCMS m/z = 850,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,637 phút (Phương pháp LCMS 20). ^1H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,11 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=5,9, 2,2 Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,17 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,80 (td, J=11,2, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,26 - 1,97 (m, 11H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,72 (s, 4H), 1,67 - 1,38 (m, 11H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,99 - 0,86 (m, 9H).

Ví dụ A35. Điều chế axit 1-(2-((2-cloropyridin-4-yl)oxy)etyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino) etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-cacboxylic.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã được mô tả để điều chế axit 2-(2-(1-cacboxy-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-xyclopenta[a] chrysen-9-yl)xyclohex-3-en-1-yl)ethoxy)isonicotinic, ngoại trừ trong trường hợp này 2,4-diclopyridin (0,024 g, 0,161 mmol) được sử dụng thay vì axit 2-cloisonicotinic, và

còn có ít kali tert-butoxit, 1,0M trong THF được sử dụng trong trường hợp này (0,129 mL, 0,129 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục là một trong hai hợp chất được tách ra từ phản ứng này. Chất được tạo thành dưới dạng muối TFA rắn màu vàng nhẹ (0,0168 g, hiệu suất 41,2 %). LCMS m/z = 850,6 ($M+H^+$), thời gian lưu 1,809 phút (Phương pháp LCMS 20). ^1H NMR (400MHz, 1:1 hỗn hợp bao gồm CDCl3 và CD3OD, CD3OD khóa) δ 8,00 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=5,6, 1,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J=1,7 Hz, 1H), 5,32 (br. s., 1H), 5,17 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,28 - 2,98 (m, 12H), 2,80 (td, J=11,0, 4,6 Hz, 1H), 2,58 (d, J=15,4 Hz, 1H), 2,26 - 1,96 (m, 11H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,67 - 1,38 (m, 11H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 8H), 1,01 - 0,86 (m, 9H).

Thử nghiệm nuôi cấy tế bào HIV

Tế bào

Tế bào MT-2 và tế bào 293T thu được từ Chương trình nghiên cứu NIH AIDS và chất phản ứng tham khảo. Dòng tế bào được nuôi cấy thứ cấp hai lần một tuần trong môi trường RPMI 1640 (MT-2) hoặc DMEM (293T, HeLa) được bổ sung huyết thanh thai bò bất hoạt nhiệt 10%, 100 đơn vị/mL penixilin G và 100 µg/mL streptomyxin. Môi trường DMEM được bổ sung chất đệm HEPES 10 mM, có độ pH là 7,55, 2mM L-glutamin và 0,25 µg/mL amphoterixin B.

Virut

Virut NLRepRluc chứa dấu ấn luciferase Renilla thay thế cho virut gen nef. pNLRepRluc plasmit được thiết kết tại Bristol-Myers Squibb, bắt đầu từ việc nhân dòng proviral NL4-3 (kiểu phụ B) mà thu được từ Chương trình nghiên cứu NIH AIDS và chất phản ứng tham khảo. Virut kiểu dại tái tổ hợp di truyền (WT) (NLRepRlucP373S) có nguồn gốc từ NLRepRluc và chứa chất thay thế bổ sung của P373 cho serin trong Gag (trong gen đệm SP1), biến thể 373 phổ biến nhất trong kiểu phụ B. Các virut tái tổ hợp khác (A364V, V370A/□T371 và "bộ ba T332S" (T332S/V362I + HIV-1 proteaza R41G)) được tạo ra bởi sự đột biến hướng vị trí của plasmit pNLRepRlucP373S để đưa các chất thay thế amino axit vào Gag và proteaza. Virut tái tổ hợp DNA sau đó được sử dụng để tạo ra các thể virut bằng cách chuyển nhiễm tế bào 293T (Lipofectamin PLUS kit, Invitrogen). Độ chuẩn của các thể virut

được xác định nhờ sử dụng điểm cuối thử nghiệm luxiferaza (Hệ thống thử nghiệm báo cáo Dual-Luciferase®, Promega, Milwaukee, WI, USA).

Thử nghiệm độ mẫn cảm với thuốc qua nhiều chu kỳ.

Hạt của tế bào MT-2 bị nhiễm các virut hướng vị trí NLRepRlucP373S Gag, trong đó inocula ban đầu của chủng báo cáo được chuẩn hóa bằng cách sử dụng điểm cuối tương đương từ tín hiệu hoạt tính luciferaza. Hỗn hợp tế bào virut này được tạo huyền phù lại trong môi trường, được ủ trong 1 giờ ở 37°C/CO_2, và được thêm vào các đĩa 96 lỗ chứa hợp chất với mật độ tế bào cuối cùng là 10.000 tế bào mỗi lỗ. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng 3 lần trong DMSO 100%, và được thử nghiệm ở nồng độ DMSO cuối cùng là 1%. Sau 4 - 5 ngày ủ ở 37°C/CO_2, lượng virut được xác định bởi hoạt tính Renilla luciferaza (Hệ thống thử nghiệm báo cáo Dual-Luciferase®, Promega). Sự phát huỳnh quang điểm cuối được phát hiện trên Wallac Trilux (PerkinElmer).

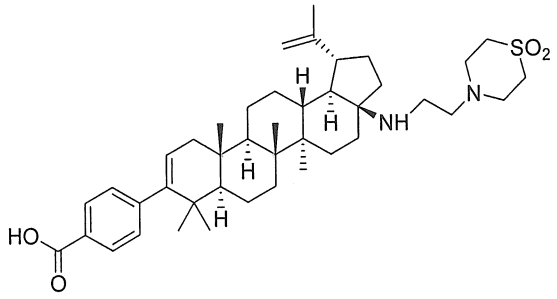
Nồng độ ức chế 50% (EC50s) được tính bằng cách sử dụng dạng mũ của phương trình hiệu ứng trung bình trong đó Phần trăm ức chế = $1/[1+ (EC_{50} /\text{nồng độ thuốc})^m]$, trong đó m là tham số mà phản ánh độ dốc của đường cong nồng độ phản ứng. Bối cảnh được lấy là tín hiệu còn lại được quan sát thấy khi ức chế ở nồng độ cao nhất của chất ức chế proteaza kiểm soát, NFV (3μM).

Nồng độ ức chế 90% (EC_{90s}) được tính toán bằng cách sử dụng dạng mũ của phương trình hiệu ứng trung bình trong đó $ECF = [(F/(100-F)]^{1/H} \cdot EC_{50}$, trong đó H là tham số mà phản ánh độ dốc của đường cong nồng độ phản ứng. Bối cảnh được lấy là tín hiệu còn lại được quan sát thấy khi ức chế ở nồng độ cao nhất của chất ức chế proteaza kiểm soát, NFV (3μM).

Thử nghiệm nuôi cấy tế bào nhiễm HIV

HIV-1 NL_{4-3} thể hiện gen Renilla luciferaza được chuyển đổi thành virut gag V370A/ΔT371 bằng cách đột biến hướng vị trí. A364V là đột biến hướng vị trí.

Virut T332s/V362I/Pr R41G (Nl4.3, B Clade) thu được như sau: Lựa chọn cho thử nghiệm kháng chủng HIV-1 virut NL4-4 với hợp chất ức chế sinh trưởng (MI) HIV



được bắt đầu ở EC_{50} cho virut này (2 nM), với sự gia tăng gấp hai lần nồng độ hợp chất ức chế sinh trưởng được áp dụng ở mỗi giai đoạn. Ở giai đoạn 8, virut được thu gom và giải trình tự gen. Số virut được lựa chọn có chứa các phần tử thay thế axit amin Gag T332S và V362I và thay thế R41G trong proteaza. Các phần tử thế này sau đó được đưa vào NLRepRlucP373, dẫn xuất của bản sao HIV-1 NL4-3 được điều biến để chứa P373S, phần tử thế đa hình phổ biến nhất trong kiểu phụ B ở vị trí 373, và gen Renilla luciferaza được đưa vào vị trí nef.

Sự xuất hiện của phần tử thế được lựa chọn trong nền kiểu gen wt được bàn luận ở đây:

Bắt đầu từ virut wt, phần tử thế HIV proteaza R41G được phát hiện trong một trong số ba lựa chọn in vitro cho thử nghiệm kháng với hợp chất MI nêu trên cùng với Gag V362I và Gag T332S. R41G không phải là phần tử thế kháng PI nguyên thủy[i] và không có mặt trong cơ sở dữ liệu LANL (2010). Có một báo cáo riêng về R41G liên quan đến lựa chọn in vitro cho thử nghiệm kháng cho nghiên cứu PI[ii]. Tuy nhiên, trong trường hợp này, R41G không tự truyền tải kháng PI. Sự thay đổi liên quan, R41K, là dạng đa hình kiểu phụ B phổ biến (27% của cơ sở dữ liệu LANL), và R41K có thể tham gia vào sự xuất hiện kháng proteaza đối với nghiên cứu chất ức chế proteaza.[iii] R41 được đưa vào vòng lặp gần với vị trí gắn kết chất nền proteaza HIV-1, và sự thay đổi này có thể hoạt động một cách toàn diện để tạo điều kiện vào gần vị trí hoạt động proteaza trên bề mặt, do đó cho phép tiếp xúc. Có thể là R41G làm thay đổi động lực của chuyển động vòng lặp và vị trí cuối cùng của vòng lặp, điều này có thể làm cho vị trí hoạt tính nhận diện tốt hơn sự thay đổi được lựa chọn của hợp chất MI nguyên thủy (nêu trên) (V362I / T332S). Sự phân tích của các phần tử thế V362I / T332S / Pr R41G, và hiệu quả của chúng đối với độ mẫn cảm của hợp chất MI và sự sinh trưởng của virut, được mô tả trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: Độ nhạy kháng virut của đột biến hướng vị trí

Nhóm	Kiểu di truyền	Độ chuẩn virut, $TCID_{50}$ ($x10^5$/mL)			Lần wt	
		CPE	Rluc	RT	Hợp chất MI	BVM (Bevirimat)
Phần tử thế chính						
Hiệu ứng chéo của T332S và Pr R41G trên V362I						
6	V362I	2,6	1,6	2,6	2,2	0,6
	T332S	2,6	6,6	0,4	1,9	23
	HIV proteaza R41G	2,6	2,6	1,0	1,5	1,9
	T332S/V362I/	4,1	6,6	4,1	5,7	3,1
	T332S/prR41G	0,6	1,0	0,4	6,1	4,2
	V362I/prR41G	0,6	1,6	0,6	9,3	3,9
	T332S/V362I/Pr41G	0,3	1,6	0,1	217	10

Virut được thiết kế mà chứa tổ hợp T332S và HIV proteaza R41G, có và không có V362I.). Virut chỉ có một thay đổi duy nhất chỉ ít nhạy cảm hơn 2 lần với hợp chất MI, trong khi tổ hợp kép của 3 phần tử thế này ít nhạy cảm hơn 5,7- đến 9,3 lần. Virut với sự thay đổi gấp ba là ít nhạy cảm hơn nữa với hợp chất MI, cho thấy một kết quả bất ngờ rằng sự thay đổi R41G trong proteaza có thể 'nhiễu xuyên âm' với thay đổi của Gag để giảm độ nhạy với hợp chất MI. Do đó, virut đột biến hướng vị trí (SDM) T332S/V362I thể hiện sự thay đổi gấp 5,7 lần, nhưng việc bổ sung thay đổi protonza R41G làm tăng đáng kể FC lên 217.

[i] Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009, Top HIV Med. 2009 Dec; 17(5):138-45

[ii] Dierynck, I, Van Markck, H, Van Ginderen, M, Jonckers, TH, Nalam, MN, Schiffer, CA, Raoof, A, Kraus, G, Picchio, G. TMC310911, a novel human immunodeficiency virut type 1 Protease inhibitor, shows in vitro an improved resistance profile và higher genetic barrier to resistance compared

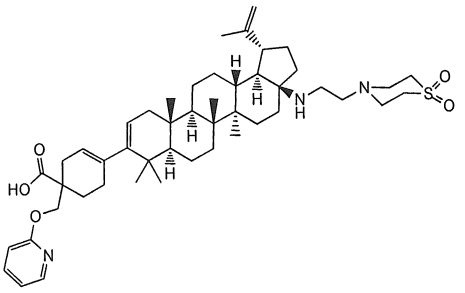
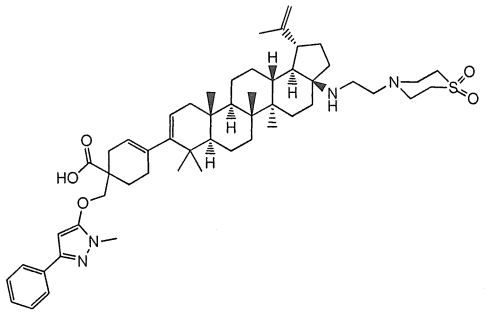
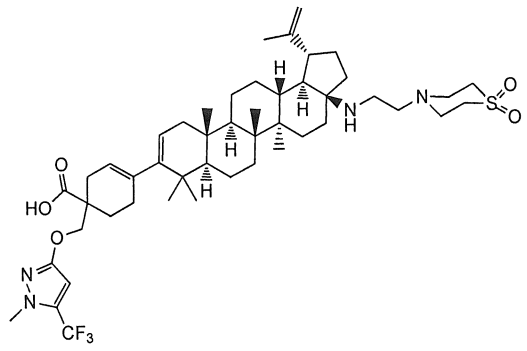
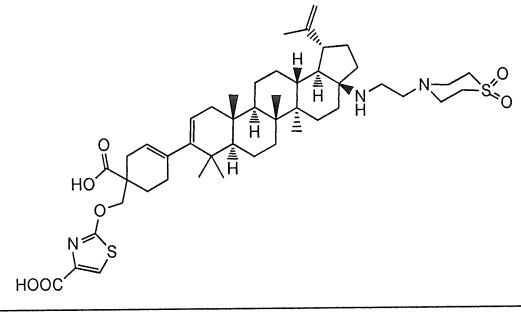
[iii] Stray KM, Callebaut C, Glass B, Tsai L, Xu L, Müller B, Kräusslich HG, Cihlar T. Mutations in multiple domains of Gag drive the emergence of in vitro resistance to the phosphonate-containing HIV-1 chất ức chế proteaza GS-8374. J Virol. 2013 87:454-63

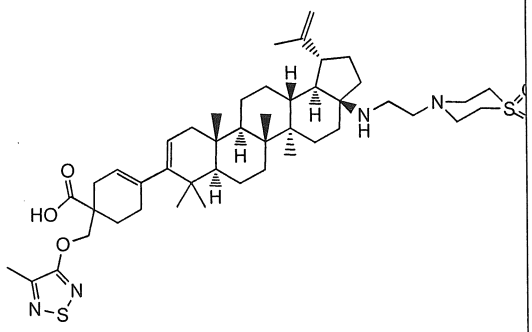
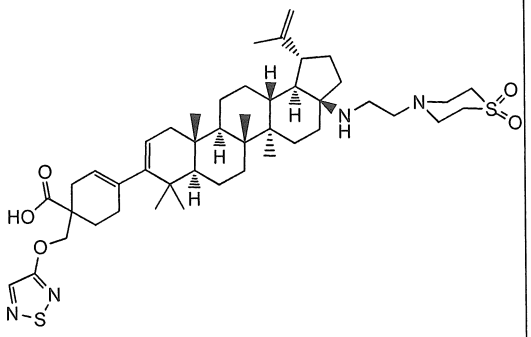
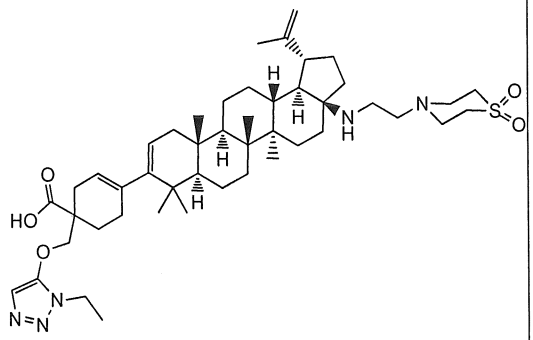
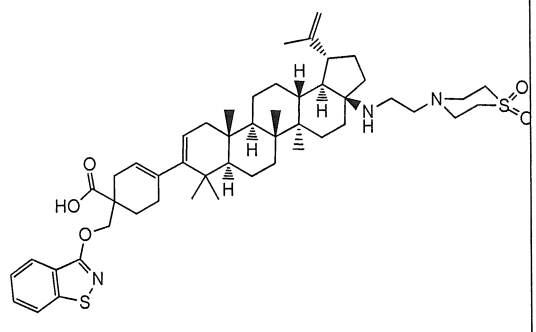
Tất cả ba virut tái tổ hợp được sử dụng như mô tả ở trên trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào HIV đối với virut NL_{4-3}. Dữ liệu EC_{50} WT, EC_{50} V370A/ΔT371, EC_{50} A364V và EC_{50} T332s/V362I/Pr R41G cho hợp chất được thể hiện trong bảng 2.

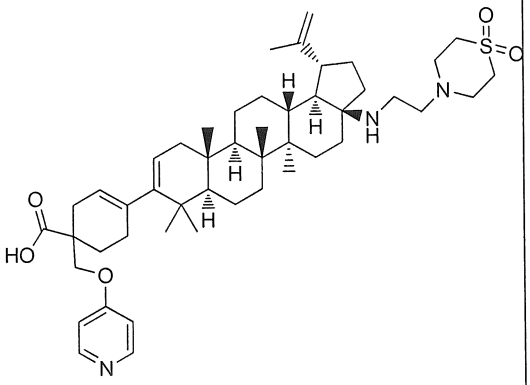
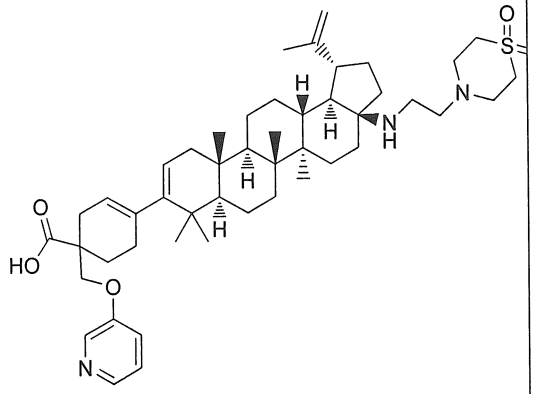
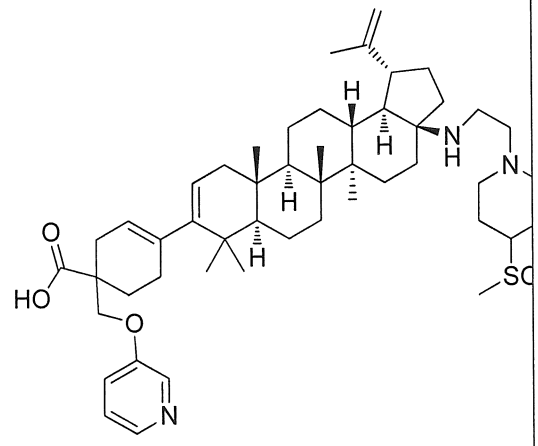
Dữ liệu sinh học thiết yếu của EC_{50}s

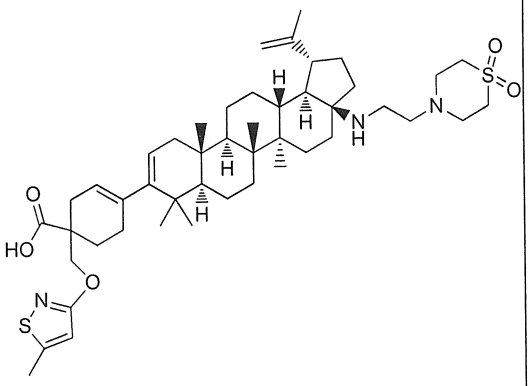
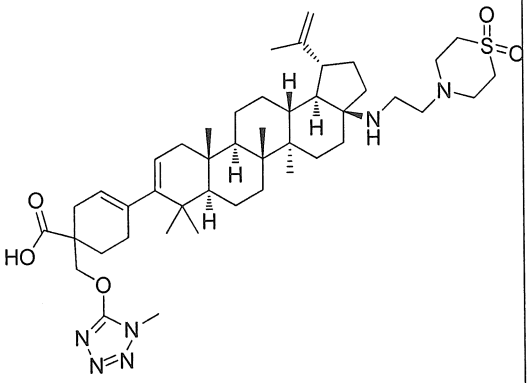
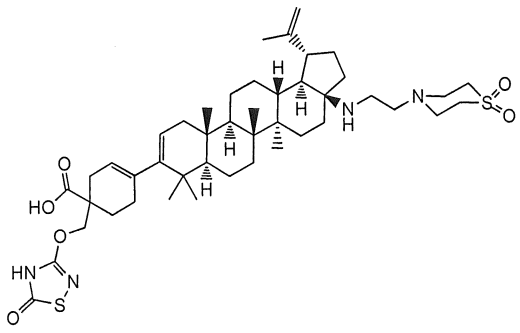
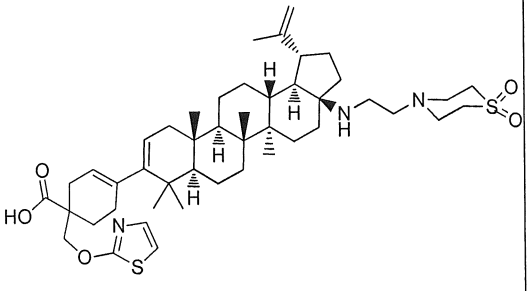
Hợp chất có EC_{50} >0,05 μM	Hợp chất có EC_{50} <0,0,5 μM
Nhóm "B"	Nhóm "A"

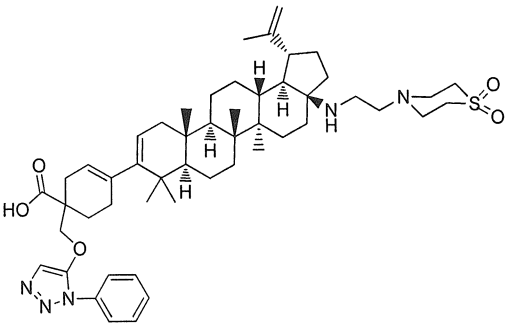
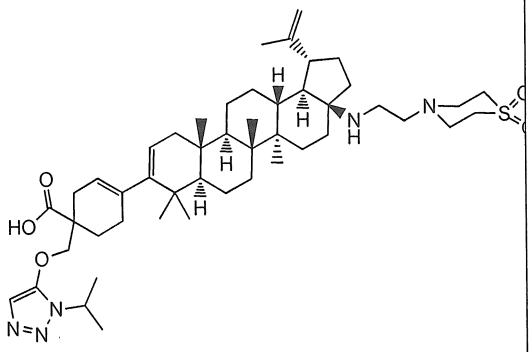
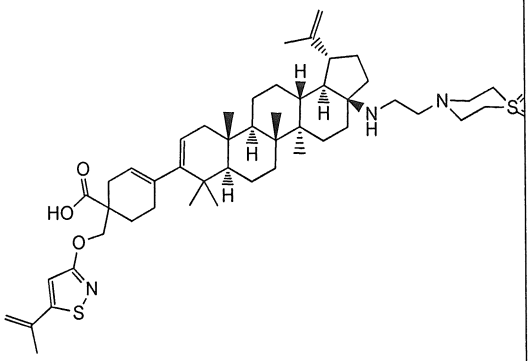
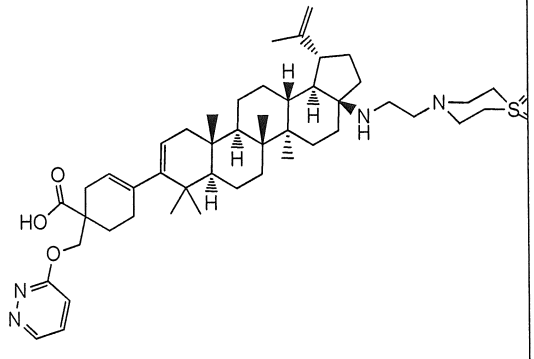
Bảng 2.

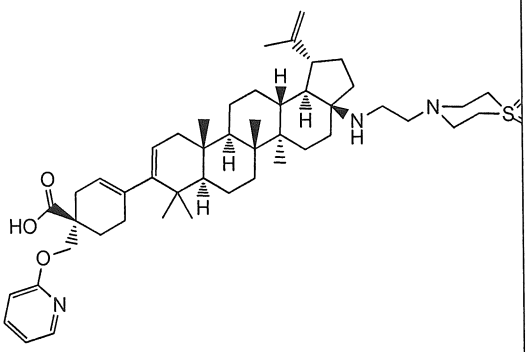
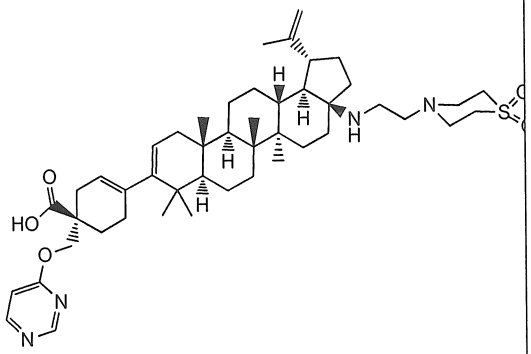
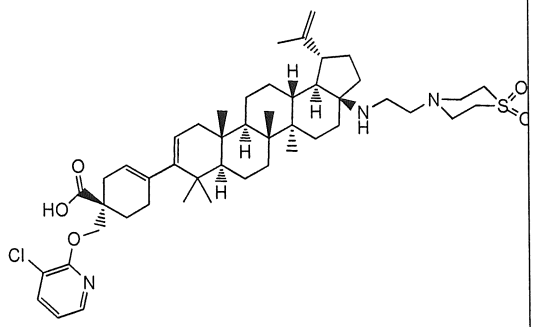
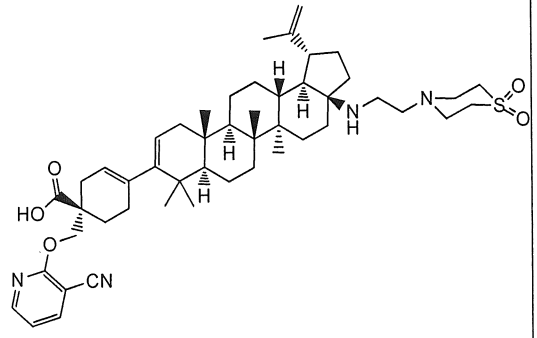
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
1		0,003	0,017	0,011	0,014
2		3,000	-	1,941	3,000
3		0,009	-	2,218	2,167
4		B	B	B	B

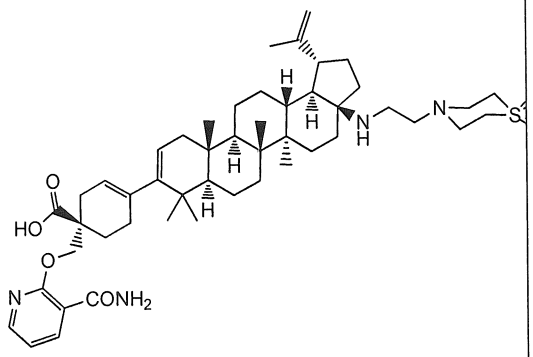
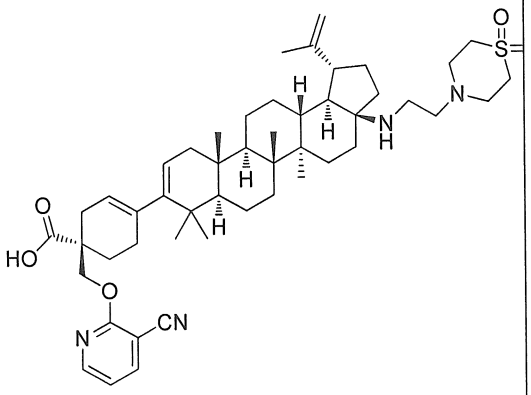
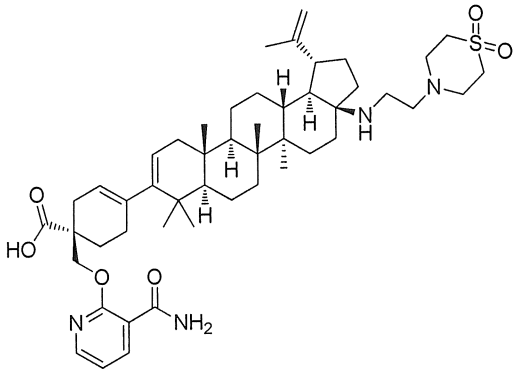
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
5		0,003	0,015	0,015	0,015
6		A	A	B	A
7		0,002	0,192	0,095	0,192
8		A	A	A	A

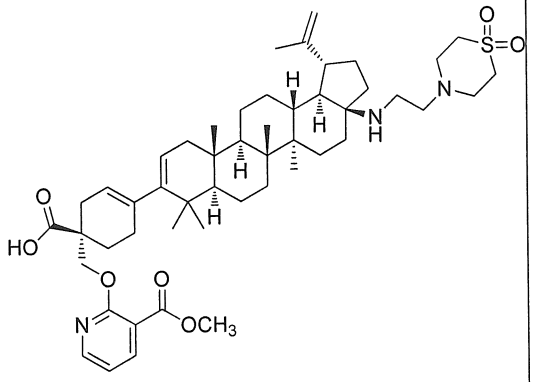
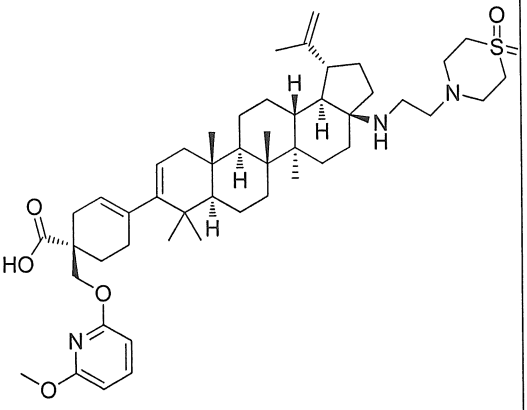
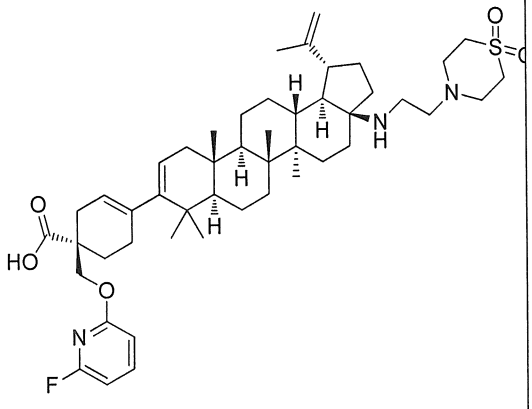
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
9		0,002	-	0,035	0,014
10		0,002	-	0,027	0,006
11		0,002	-	0,018	0,008

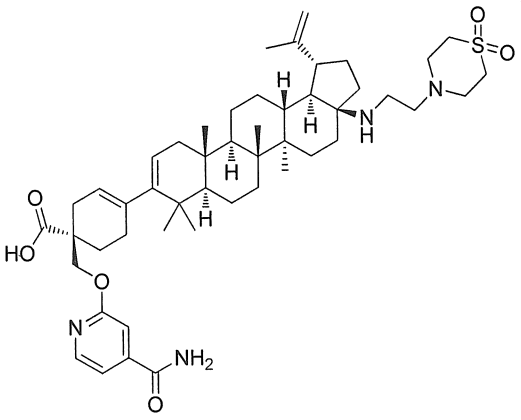
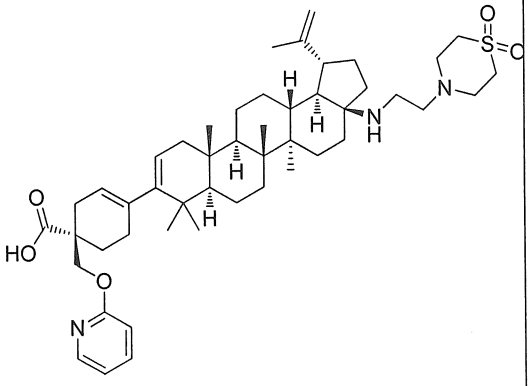
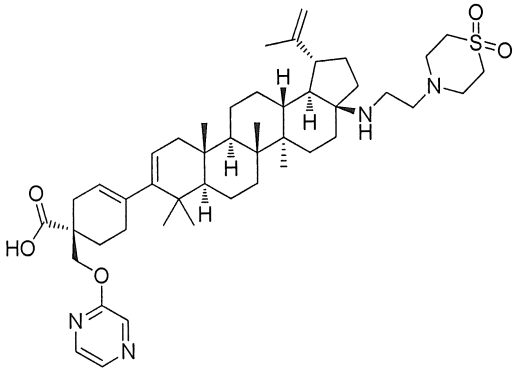
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
12		A	A	A	A
13		0,002	0,007	0,024	0,007
14		0,027	B	B	B
15		0,004	0,390	2,376	0,390

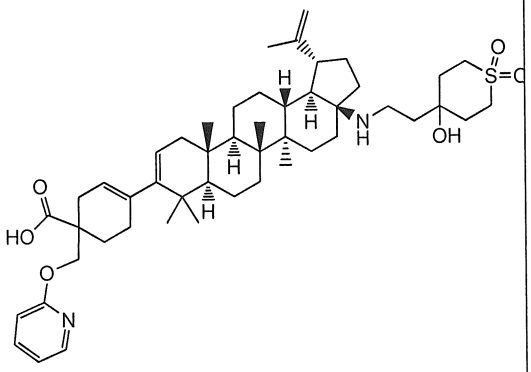
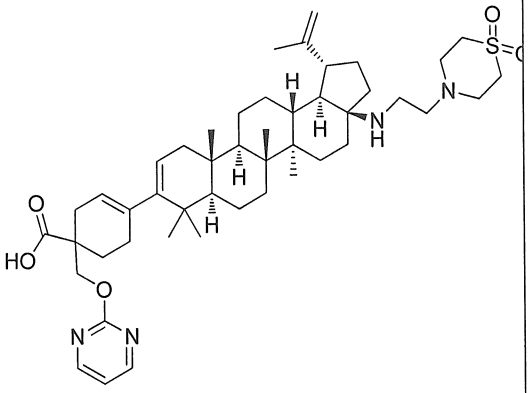
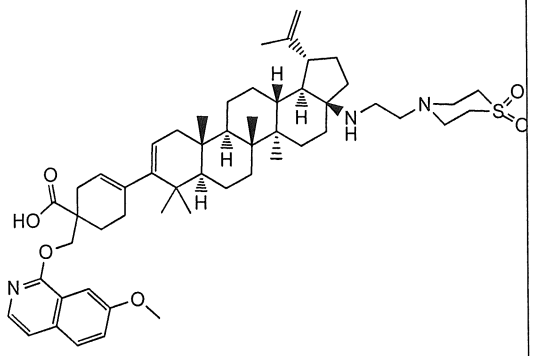
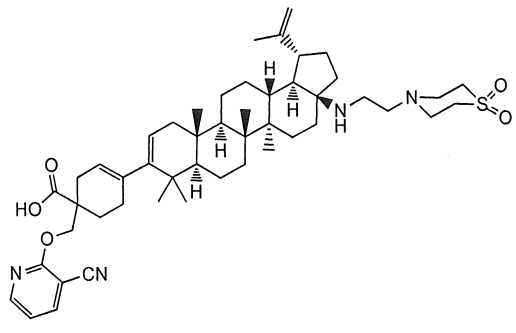
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
16		0,005	0,030	0,032	0,030
17		0,003	0,015	B	0,015
18		0,002	A	0,011	0,014
19		0,003	0,047	0,036	0,047

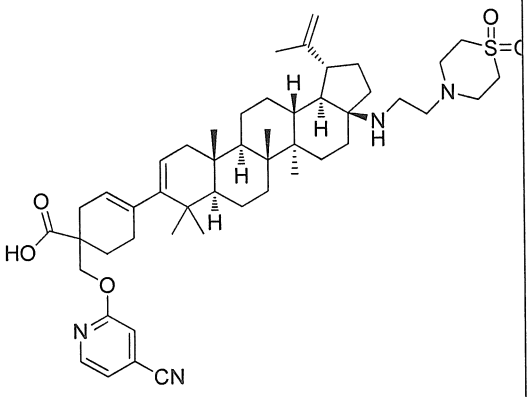
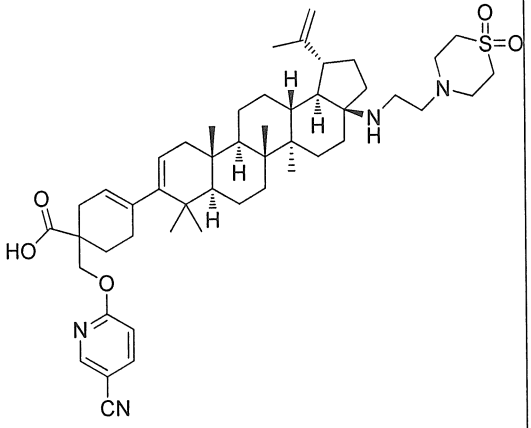
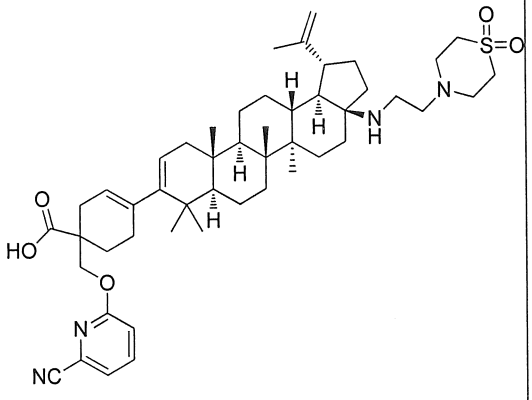
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
20		A	A	A	A
21		A	B	A	B
22		0,005	0,015	0,008	0,015
23		0,002	A	B	0,006

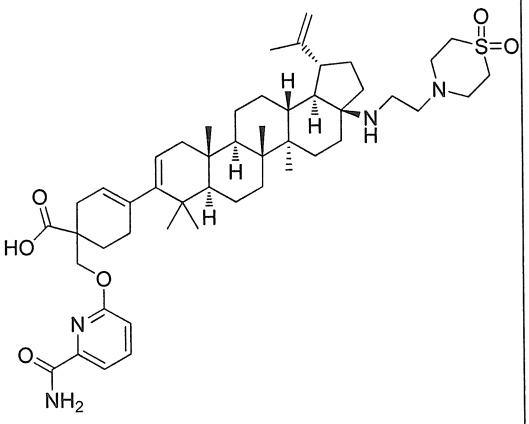
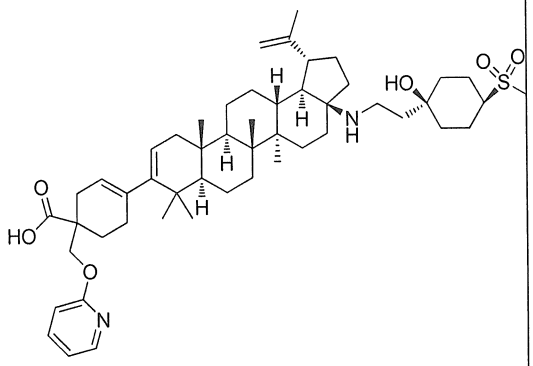
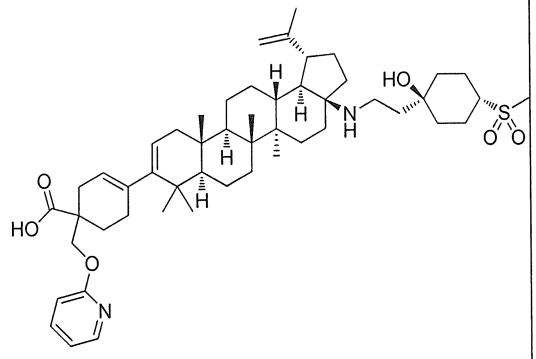
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
24		0,002	0,012	0,008	0,012
25		0,002	0,010	0,018	0,010
26		0,005	0,041	0,028	0,041

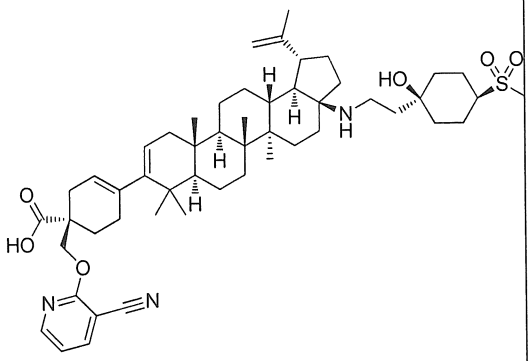
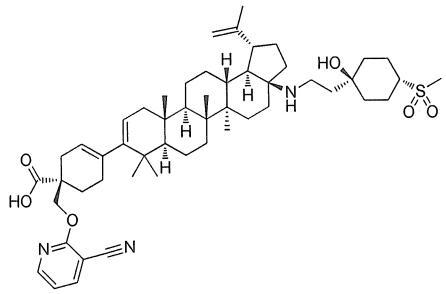
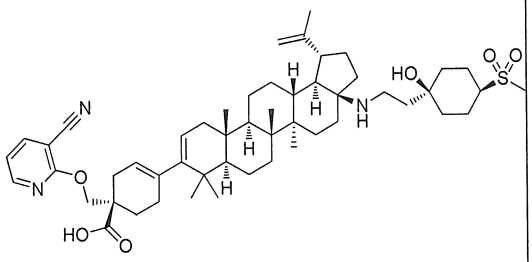
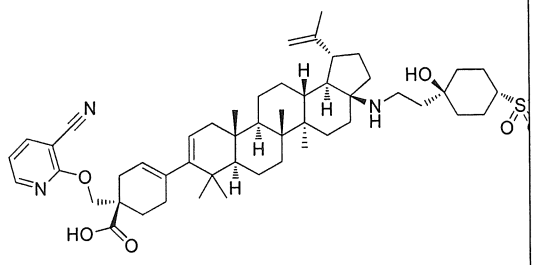
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
27		A	A	A	A
28		0,003	0,021	0,021	0,021
29		0,005	0,021	0,005	0,021

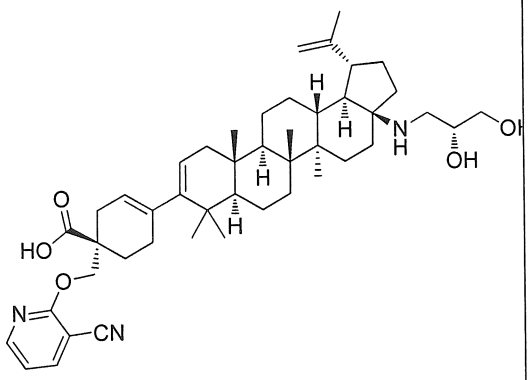
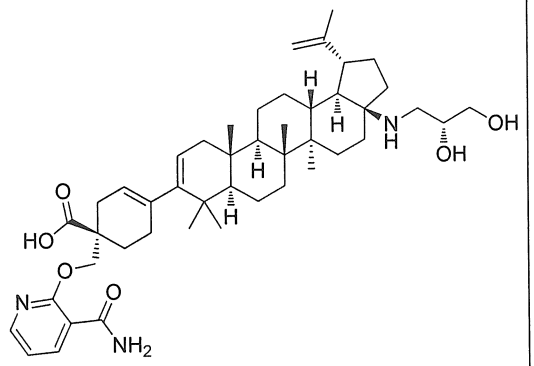
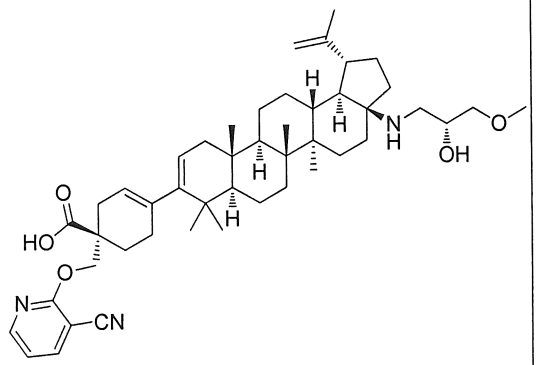
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
30		A	A	A	A
31		0,002	0,009	0,006	0,009
32		A	A	A	A

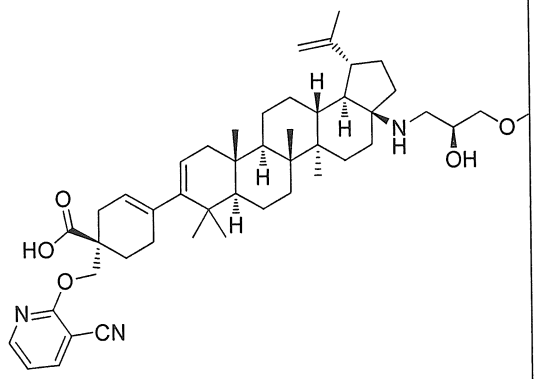
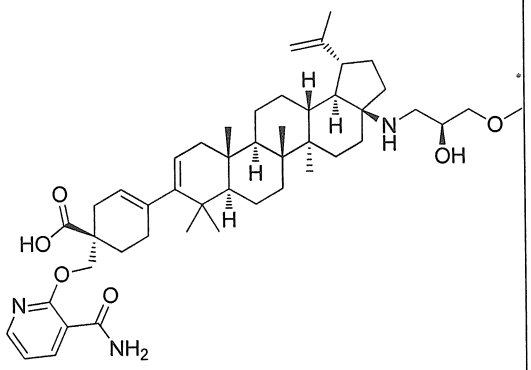
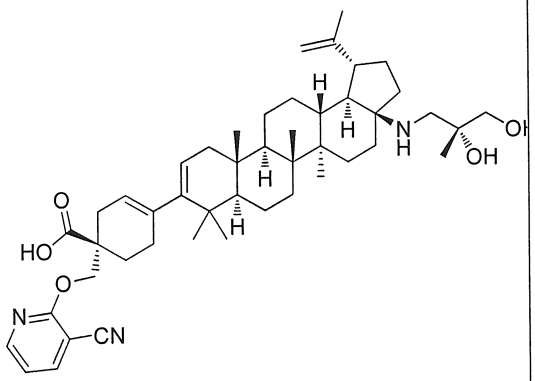
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
33		0,005	A	0,016	A
34		0,002	0,013	A	0,013
35		0,007	B	0,024	B
36		0,003	0,011	0,005	0,011

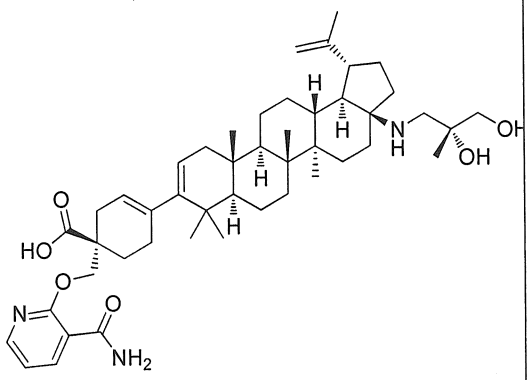
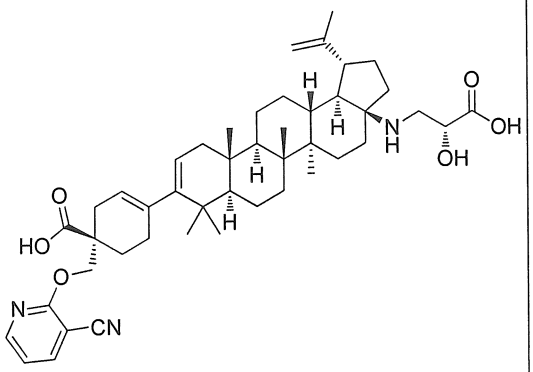
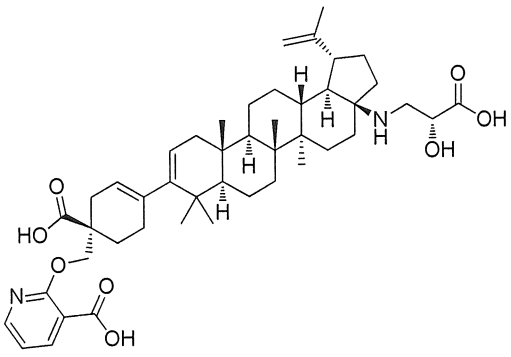
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
37		A	B	B	B
38		0,002	0,232	0,029	0,232
39		0,014	B	A	B

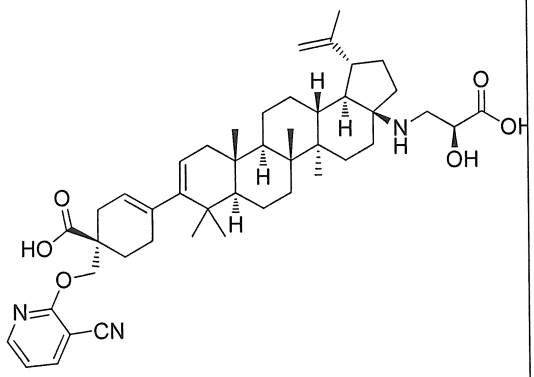
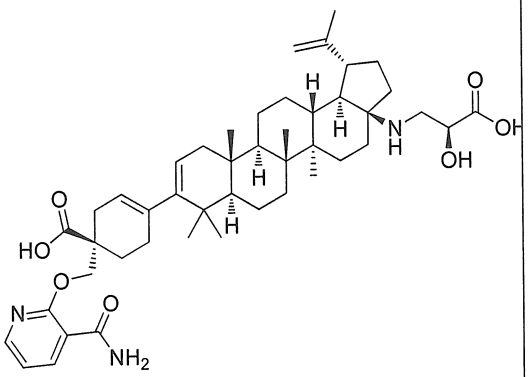
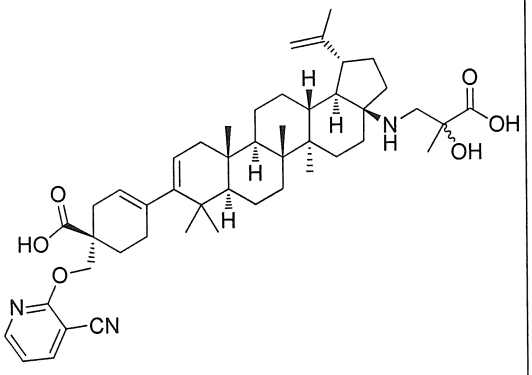
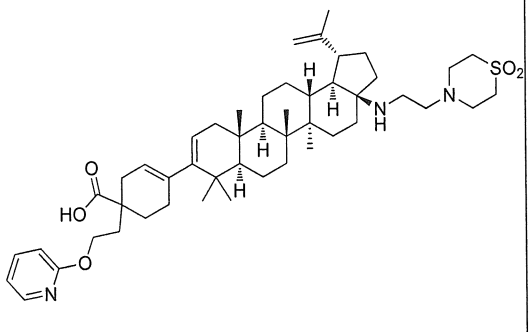
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
40		0,004	0,233	0,271	0,233
A1		0,005	0,026	0,009	0,026
A2		0,001	0,008	0,014	0,008

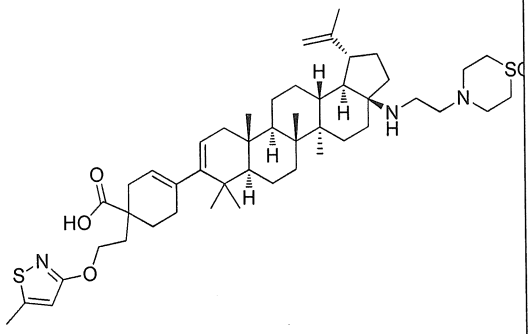
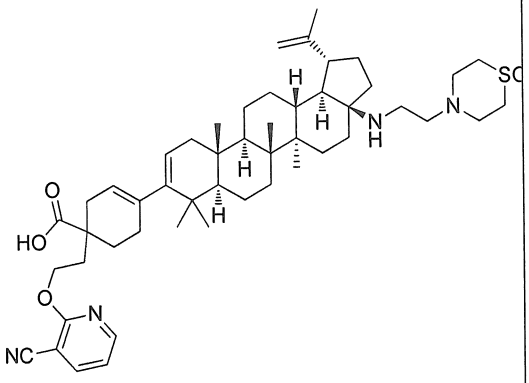
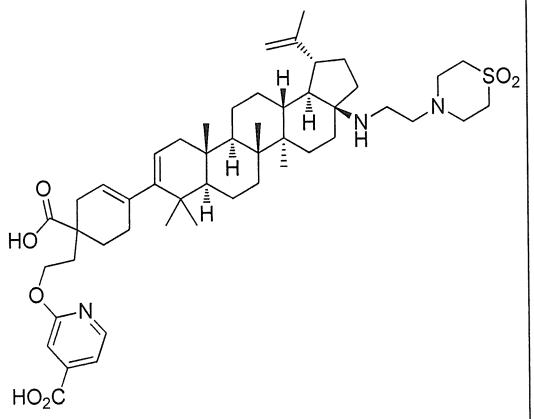
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A3		0,004	0,005	0,011	0,005
A4		0,004	0,006	0,026	0,006
A5		0,002	0,003	0,006	0,003
A6		0,002	0,008	0,005	0,008

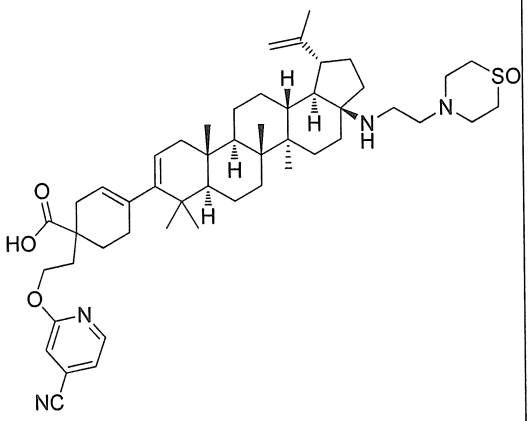
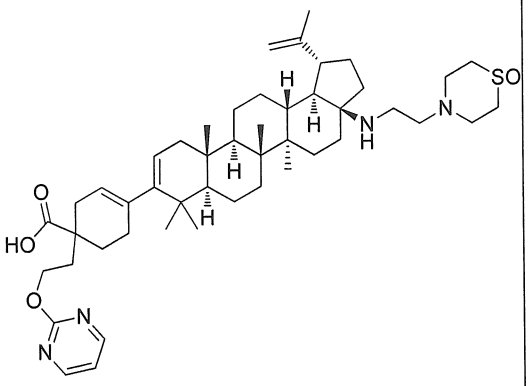
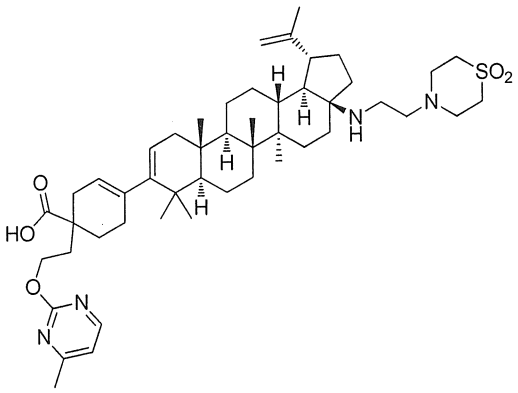
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A7		0,003	0,005	0,477	0,005
A8		0,004	0,023	0,176	0,023
A9		0,003	0,012	0,300	0,012

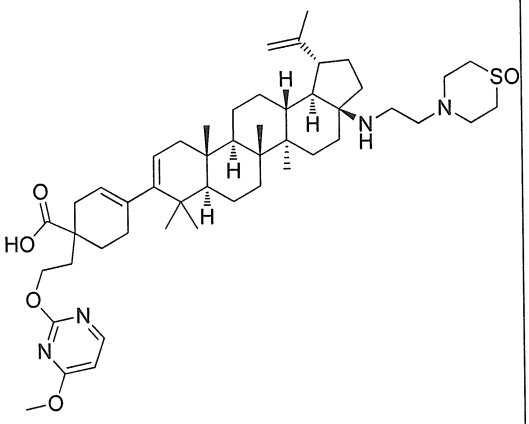
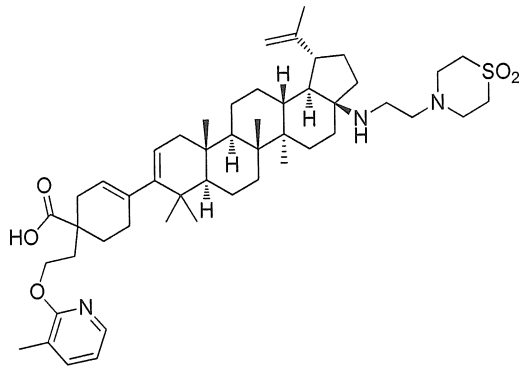
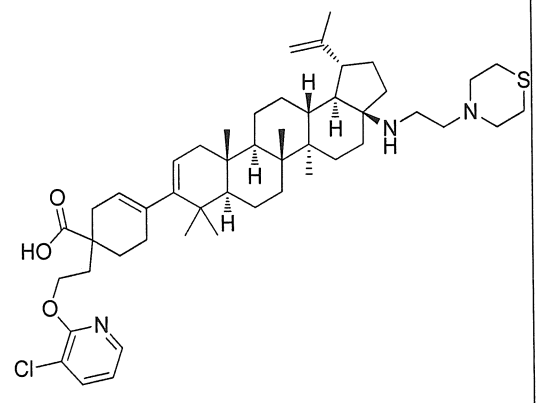
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A11		0,011	0,017	0,281	0,017
A12		0,002	0,059	0,069	0,059
A13		0,002	0,027	0,831	0,027

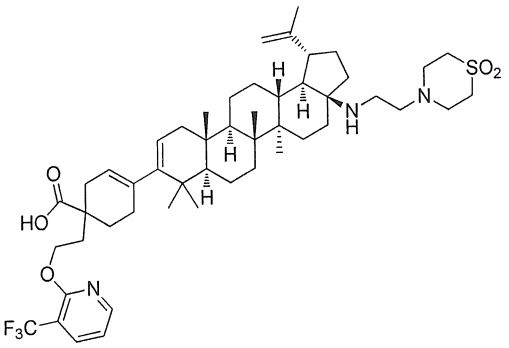
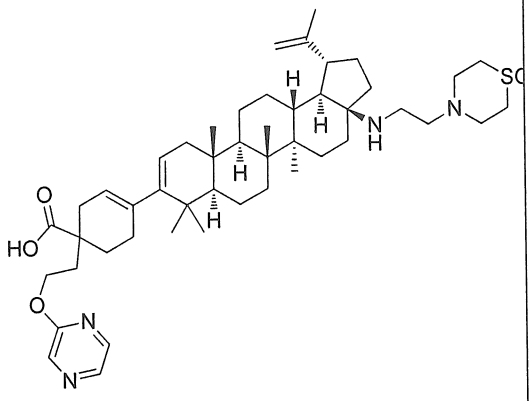
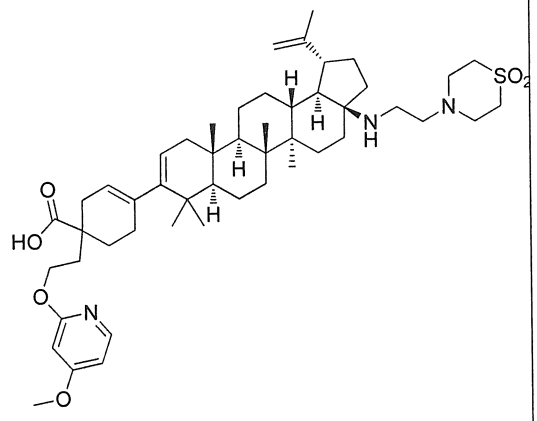
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A14		0,005	0,110	0,114	0,110
A15		0,003	0,010	0,794	0,010
A16		0,010	0,068	0,139	0,068

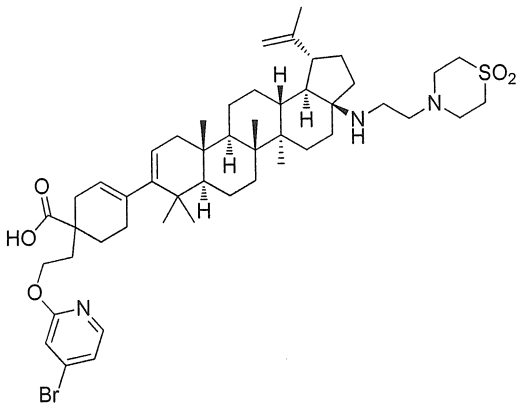
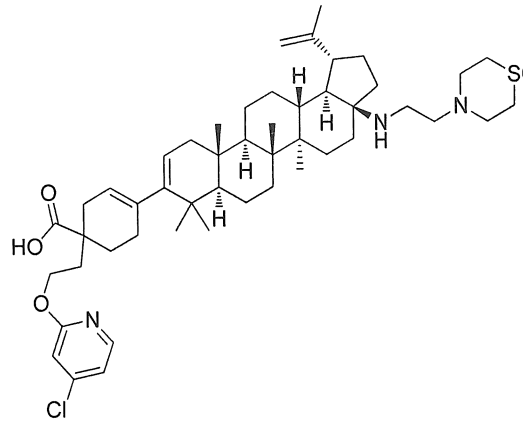
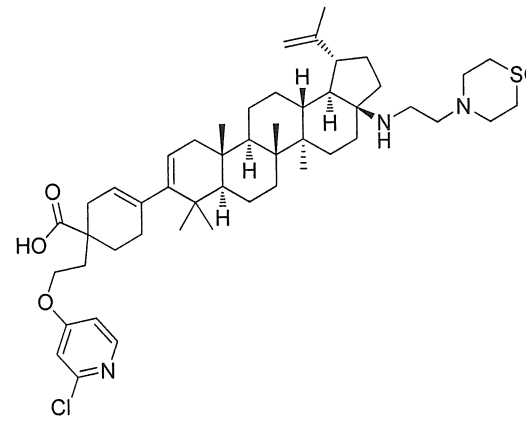
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A17		0,003	0,015	3,000	0,015
A18		0,008	0,027	0,192	0,027
A19		0,003	0,020	B	0,020
A20		A	A	A	A

Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A21		0,003	0,018	0,017	0,018
A22		0,004	0,013	0,027	0,013
A23		0,007	B	0,333	0,193

Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A24		0,001	3,000	0,007	3,000
A25		A	A	A	A
A26		0,005	B	B	B

Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A27		0,022	B	B	3,000
A28		A	0,068	B	0,068
A29		0,005	0,003	0,004	0,003

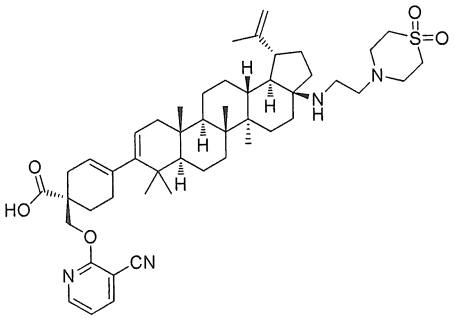
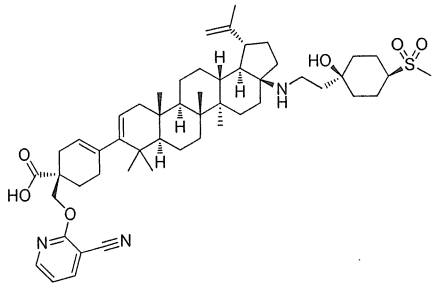
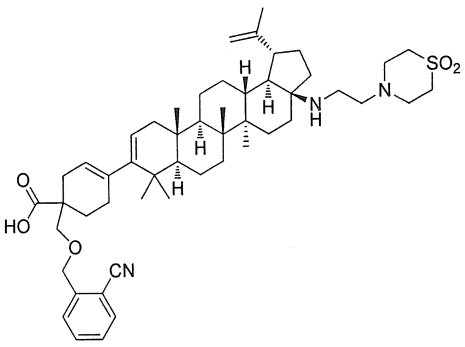
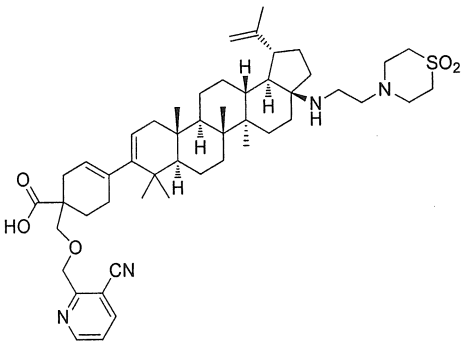
Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A30		0,013	0,223	3,000	0,223
A31		0,003	B	3,000	B
A32		0,006	B	B	0,419

Ví dụ số	Cấu trúc	WT EC_{50} (μM)	V370A/ ΔT371 EC_{50} (μM)	A364V EC_{50} (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (μM)
A33		0,006	B	1,787	0,419
A34		0,002	B	0,064	0,096
A35		A	3,000	0,233	B

Trong bảng 3 dưới đây, hai hợp chất tương ứng với hai phương án theo sáng chế (Ví dụ 25 và A3) được thử nghiệm và so sánh với hai hợp chất (so sánh) khác ngoài phạm

vi của nó. Mỗi hợp chất được đánh giá về giá trị EC_{50} (WT) hoặc EC_{90} (xem các chủng được xác định dưới đây, bao gồm đột biến bộ ba T332S/V362I/pr R41G):

Bảng 3

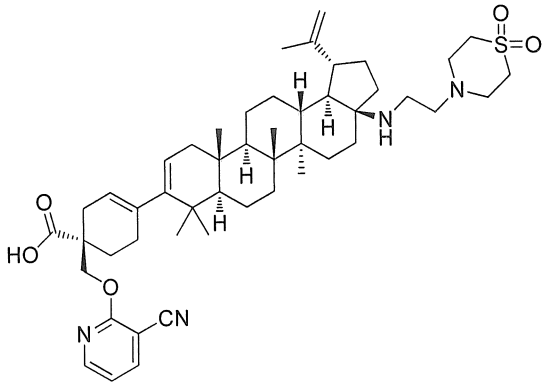
Ví dụ		WT EC_{50} (uM)	delV370 /T371A EC_{90} (uM)	A364V EC_{90} (uM)	T332S/ V362I/ prR41 G EC_{90} (uM)
25		0,002	0,002	0,041	0,021
A3		0,004	0,015	0,166	0,017
Ví dụ so sánh		0,003	2,418	0,228	2,418
Ví dụ so sánh		0,002	1,464	0,340	1,464

Từ bảng 3 có thể thấy rằng hai hợp chất xác định theo sáng chế có giá trị EC_{90} cao hơn so với hợp chất so sánh, khi được thử nghiệm đối với các biến dạng đột biến cụ thể được xác định ở trên.

Phần mô tả trên đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi hay nguyên lý cơ bản theo sáng chế theo bất kỳ hình thức nào. Thật sự là, các cải biến của sáng chế, ngoài những cải biến được thể hiện và mô tả trong bản mô tả này, là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ các ví dụ và phần mô tả ở trên. Những thay đổi này cũng nằm trong phạm vi được yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, mà là hợp chất có công thức:



2. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 với lượng có tác dụng làm thuyên giảm tình trạng nhiễm HIV - virut gây suy giảm miễn dịch ở người, cùng với một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng dược dụng.