



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 498/04; A61K 31/5365; A61P 31/20 (13) B

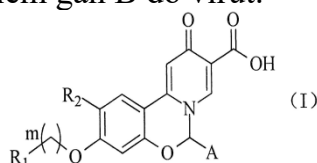


1-0038821

(21) 1-2019-05562 (22) 09/03/2018
(86) PCT/CN2018/078581 09/03/2018 (87) WO2018/161960 13/09/2018
(30) 201710138275.5 09/03/2017 CN
(45) 26/02/2024 431 (43) 25/02/2020 383A
(73) FUJIAN AKEYLINK BIOTECHNOLOGY CO., LTD (CN)
2F, Comprehensive Office Building, Building 1-7, Fuyuan Industrial Zone, Zherong
County Ningde, Fujian 355300, China
(72) SUN, Fei (CN); DU, Jinhua (CN); HU, Yanbin (CN); ZHOU, Lili (CN); DING,
Charles Z. (US); CHEN, Shuhui (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT AXIT 10-OXO-6,10-DIHYDROBENZO[E]PYRIDO[1,2-C][1,3]OXAZIN-9-CARBOXYLIC LÀM CHẤT ỨC CHẾ KHÁNG NGUYÊN BÈ MẶT VIRUT VIÊM GAN B VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất axit 10-oxo-6,10-dihydrobenzo[e]pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-9-carboxylic có công thức (I) làm chất ức chế kháng nguyên bề mặt viêm gan B hoặc muối dược dụng của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm của nó để điều chế thuốc để điều trị viêm gan B do virus.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất axit 10-oxo-6,10-dihydrobenzo[e]pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-9-carboxylic mới đóng vai trò làm chất ức chế kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B, cụ thể là đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và việc sử dụng hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và được phẩm của nó trong việc điều trị viêm gan B do virus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viêm gan B do virus, được viết tắt là viêm gan B, là bệnh gây ra bởi sự lây nhiễm virus viêm gan B (HBV) ở cơ thể. Virus viêm gan B là hepadnaviridae mà chủ yếu tồn tại ở tế bào gan và tổn thương tế bào gan, làm cho viêm, hoại tử và xơ hóa tế bào gan. Viêm gan B do virus được chia thành hai loại, viêm gan B cấp tính và viêm gan B mạn tính. Phần lớn người trưởng thành mắc viêm gan B cấp tính có thể tự lành thông qua chức năng miễn dịch vốn có của họ. Tuy nhiên, viêm gan B mạn tính (CHB) trở thành thách thức chính đối với việc chăm sóc sức khỏe toàn cầu, và nguyên nhân chính của bệnh gan mạn tính, bệnh xơ gan và carcinom tế bào gan (HCC) (Edward J. G., et al., The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* (2015); 63: 320-328). Ước tính rằng 2 tỷ người trên thế giới bị lây nhiễm virus viêm gan B mạn tính, và hơn 350 triệu người phát triển thành viêm gan B. Gần 600000 người chết mỗi năm từ biến chứng của viêm gan B mạn tính (Edward J. G., et al., The oral toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* (2015)). Trung Quốc là khu vực có độ phổ biến cao của viêm gan B, và tích tụ nhiều bệnh nhân mắc viêm gan B, là nguy hại nghiêm trọng. Theo dữ liệu, có khoảng 93 triệu người bị lây nhiễm virus viêm gan B ở Trung Quốc, và khoảng 20 triệu trong số họ bị chuẩn đoán viêm gan B mạn tính, trong số họ, 10%-20% có thể phát triển thành bệnh xơ gan, và 1%-5% có thể phát triển thành HCC. (Zhang

Chunhong, Application of Interferon in the Treatment of Hepatitis B. Chinese Medicine Guide (2013); 11: 475-476.)

Chìa khóa để chữa trị chức năng cho viêm gan B là làm sạch HBsAg (kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B) và tạo ra kháng thể bề mặt. Định lượng HBsAg là chỉ báo sinh học rất quan trọng. Ở bệnh nhân bị lây nhiễm kinh niên, việc giảm HBsAg và chuyển đảo huyết thanh hiếm khi quan sát thấy, là điểm cuối của phương pháp điều trị hiện tại.

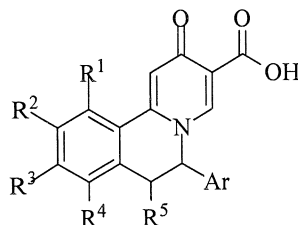
Protein kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBV) đóng vai trò rất quan trọng ở quy trình xâm lấn HBV vào tế bào gan, và rất ý nghĩa cho việc ngăn và điều trị sự lây nhiễm HBV. Protein kháng nguyên bề mặt bao gồm protein kháng nguyên bề mặt lớn (L), trung bình (M) và nhỏ (S) mà chia sẻ vùng S đầu cuối C chung. Chúng được biểu hiện ở khung đọc mở các độ dài khác nhau của chúng được xác định bằng ba codon bắt đầu AUG của khung đọc. Ba protein kháng nguyên bề mặt này bao gồm vùng pre-S1/pre-S2/S, pre-S2/S và S. Protein kháng nguyên bề mặt HBV được tích hợp vào màng lưới nội chất (ER) và được khởi đầu từ trình tự tín hiệu đầu cuối N (Eble et al., 1987, 1990; Schmitt et al., 2004). Chúng không chỉ cấu thành cấu trúc cơ bản của virion, mà còn tạo thành hạt dưới virus hình cầu và sợi (SVPs, HBsAg), được kết hợp ở ER, ER chủ và thiết bị pre-Golgi (Huovila et al., 1992), SVP chủ yếu chứa protein kháng nguyên bề mặt S (Chisari et al., 1986). Protein L (Bruss, 1997, 2004) quan trọng theo khía cạnh tạo hình của virus và tương tác của capsit nhân, nhưng không cần để tạo ra SVP. (Lunsdorf et al., 2011). Do việc thiếu capsit nhân của chúng, SVP không lây nhiễm. SVP tham gia rất nhiều vào sự tiến triển bệnh, đặc biệt ở đáp ứng miễn dịch với virus viêm gan B, trong máu của người bị lây nhiễm, hàm lượng SVP ít nhất 10000 lần số virus (Bruns et al., 1998; Ganem and Prince, 2004), và nó bẫy hệ miễn dịch và làm suy yếu đáp ứng miễn dịch của cơ thể với virus viêm gan B. HBsAg cũng ức chế tính miễn dịch bẩm sinh của người, ức chế sản xuất cytokin gây ra bởi polysaccharit (LPS) và IL-2 (Vanlandschoot et al., 2002), ức chế chức năng DC của tế bào tua, và ức chế hoạt tính cảm ứng của LPS chống lại kinaza cản trở -1/2 ở ERK-1/2 và c-Jun đầu cuối N ở tế bào bạch cầu đơn nhân (Op den Brouw et al., 2009). Đáng chú ý là sự tiến triển bệnh của bệnh xơ gan và caxinom tế bào gan phần lớn cũng

liên quan đến sự tiết liên tục HBsAg (Chisari et al., 1989; Wang et al., 2004; Yang et al., 2009; Wu et al., 2014). Các nghiên cứu này cho thấy rằng HBsAg đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của viêm gan mạn tính.

Các thuốc kháng HBV được phê chuẩn hiện nay chủ yếu là chất điều hòa miễn dịch (interferon- α và peg hóa interferon- α -2a) và thuốc điều trị bệnh kháng virus (Lamivudine, Adefovir Dipivoxil, Entecavir, Telbivudine, Tenofovir, Clevudine, v.v.). Trong số chúng, thuốc điều trị bệnh kháng virus thuộc về nucleotit, và cơ chế hoạt động của chúng là để ức chế sự tổng hợp HBV ADN, thay cho trực tiếp làm giảm mức HBsAg. Giống như điều trị kéo dài, thuốc nucleotit thể hiện tỷ lệ độ thanh thải HBsAg mà tương tự với các quan sát tự nhiên (Janssen et al. Lancet (2005), 365, 123-129; Marcellin et al. N. Engl. J. Med. (2004), 351, 1206-1217; Buster et al. Hepatology (2007), 46, 388-394).

Các liệu pháp sẵn có lâm sàng thể hiện hiệu quả kém trong việc làm giảm HBsAg, do đó, sự phát triển của chất ức chế dùng qua đường miệng phân tử nhỏ mà có thể có tác dụng giảm HBsAg hiện nay cần thiết cho ứng dụng lâm sàng.

Thậm chí mặc dù WO2016128335A1 mô tả chuỗi dẫn xuất axit 2-oxo-6,7-dihydrobenzo[a]quinazin-3-carboxylic để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm virus viêm gan B (cấu trúc chung được thể hiện như sau đây), chuỗi hợp chất vòng ngưng tụ này vẫn có vấn đề về độ cứng phân tử lớn, khả năng hòa tan không đủ, và sự làm thơm dễ dàng. Do đó, cho ứng dụng lâm sàng, nhu cầu thuốc có thiết kế thuốc tốt hơn vẫn tồn tại.

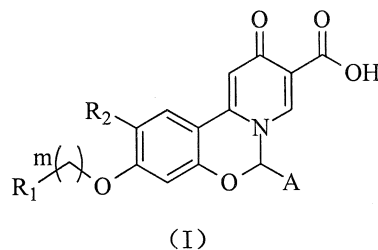


Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất axit 10-oxo-6,10-dihydrobenzo[e]pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-9-carboxylic mới đóng vai trò làm chất ức chế kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B, cụ thể là đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng công thức (I)

hoặc muối được dụng của nó, và việc sử dụng hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và được phẩm của nó trong việc điều trị viêm gan B do virus.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó,



trong đó:

R_1 được chọn từ H, OH, CN, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkyl, C_{1-5} heteroalkyl, C_{2-5} alkynyl, C_{3-6} alkyl và heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R_2 được chọn từ H, halogen, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl và C_{1-3} heteroalkyl, mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

m được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, 4 và 5;

A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh, mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R;

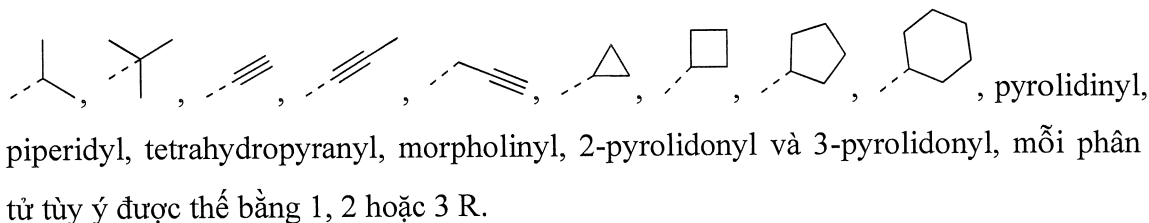
R được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, NH_2 , =O, CH_3 , CH_3CH_2 , CH_3O , CF_3 , CHF_2 và CH_2F ;

"hetero" ở C_{1-5} heteroalkyl, heteroxycloalkyl 3-6 cạnh, C_{1-3} heteroalkyl, heteroaryl 5-6 cạnh độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, -O-, =O, -S-, -NH-, $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ và $-(S=O)_2-$;

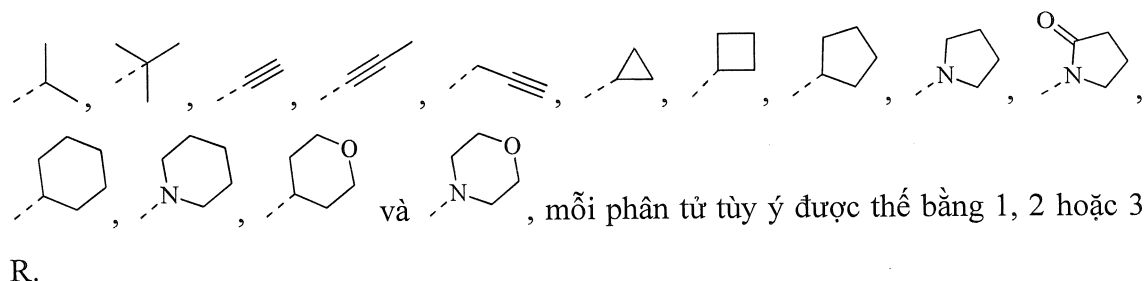
Ở trường hợp bất kỳ trong số các trường hợp trên đây, số nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, OH, CH_3 , CH_3O , CF_3 , CHF_2 và CH_2F .

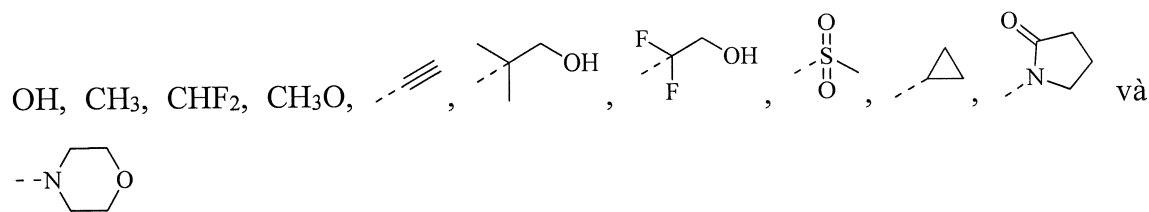
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_1 được chọn từ H, OH, CN, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $CH_3CH_2CH_2CH_2$, CH_3O , CH_3CH_2O , CH_3S , $CH_3S(=O)$, $CH_3S(=O)_2$, CH_3SCH_2 , CH_3CH_2S , CH_3NH ,



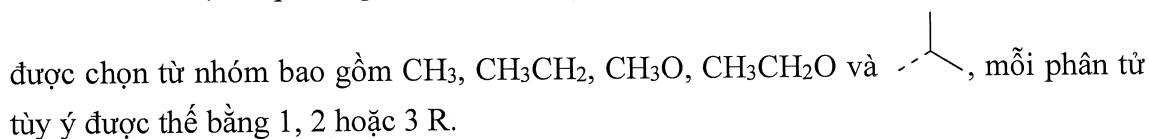
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_1 được chọn từ H, OH, CN, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $CH_3CH_2CH_2CH_2$, CH_3O , CH_3CH_2O , CH_3S , $CH_3S(=O)$, $CH_3S(=O)_2$, CH_3SCH_2 , CH_3CH_2S , CH_3NH ,



Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H,



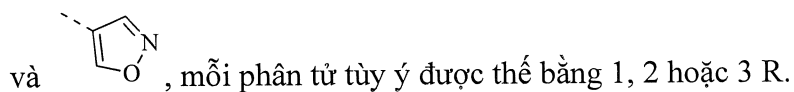
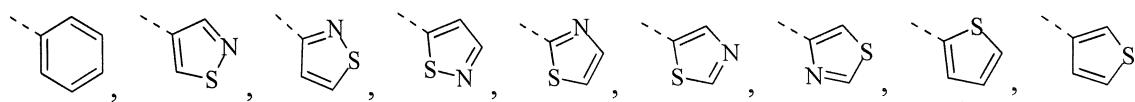
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_2 được chọn từ H, F, Cl, Br, hoặc



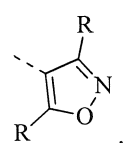
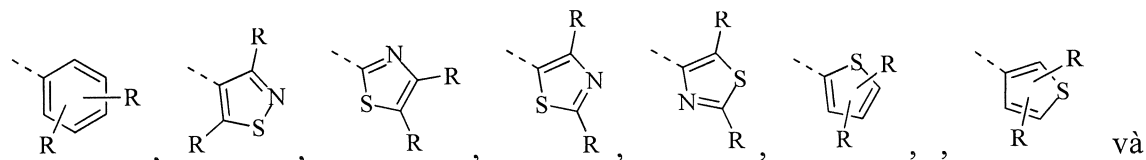
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_2 được chọn từ nhóm bao gồm Cl và CH_3O .

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl và isoxazolyl, mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

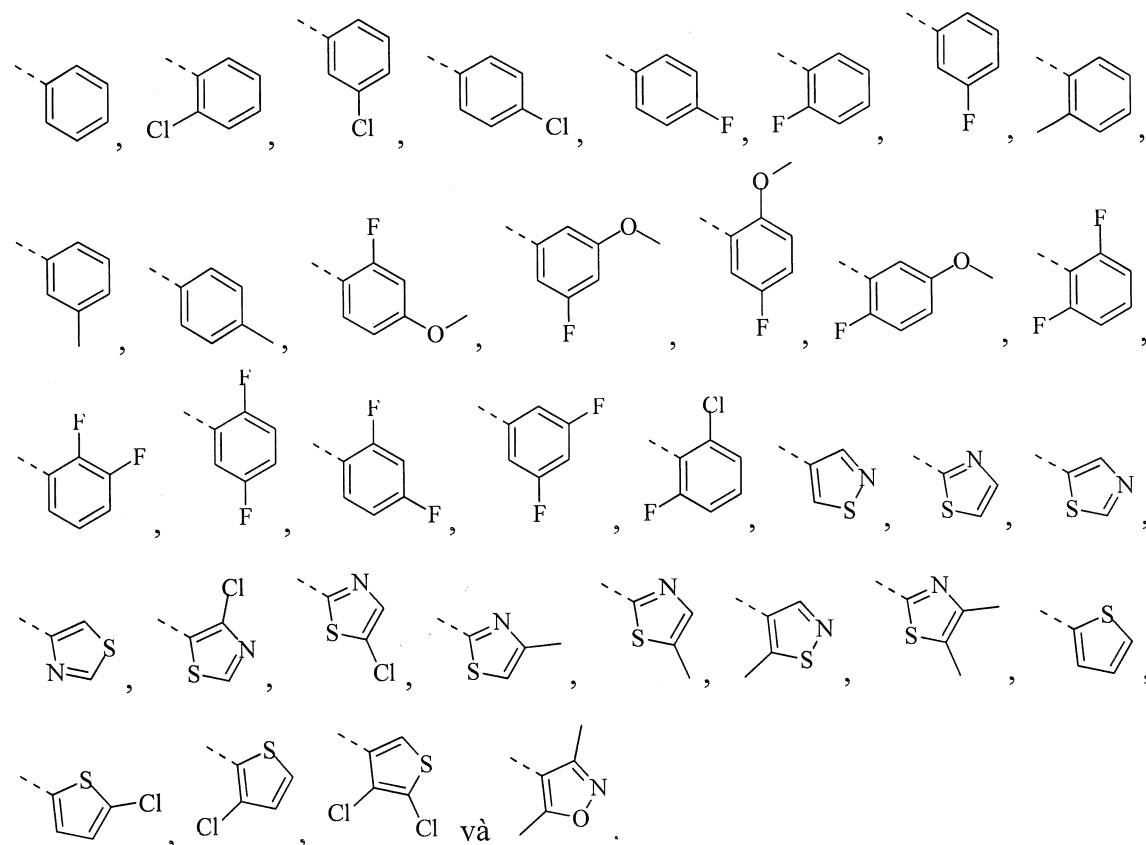
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, A được chọn từ nhóm bao gồm



Theo một số phương án thực hiện sáng chế, A được chọn từ nhóm bao gồm



Theo một số phương án thực hiện sáng chế, A được chọn từ nhóm bao gồm



Theo một số phương án thực hiện sáng chế, m là 3.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R₂ được chọn từ nhóm bao gồm Cl và CH₃O.

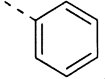
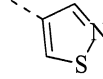
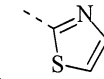
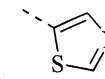
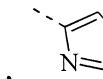
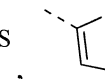
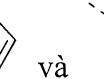
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_1 là CH_3O .

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, m là 1.

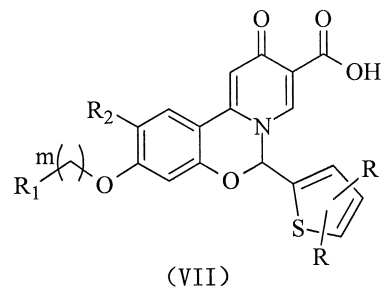
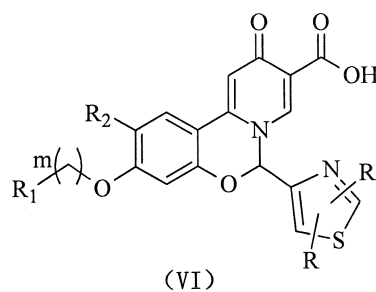
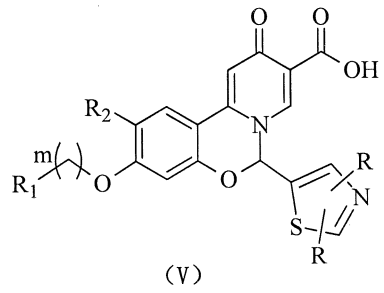
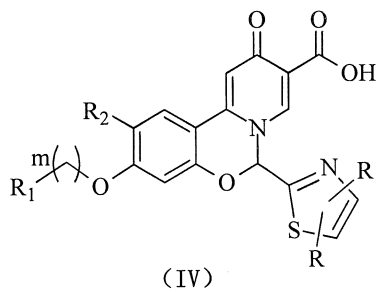
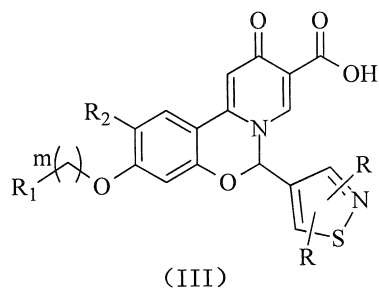
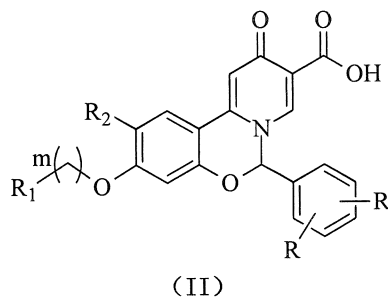
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_2 là Cl .

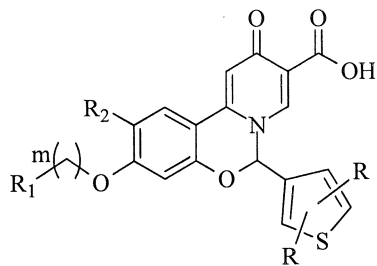
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, R_1 là .

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, A được chọn từ nhóm bao gồm

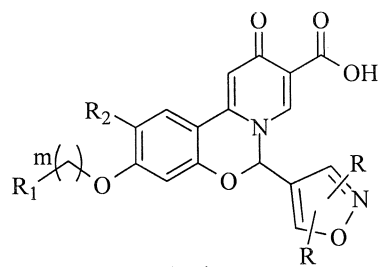
, , , , ,  và , mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

Theo một số phương án thực hiện sáng chế, hợp chất hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm





(VIII)



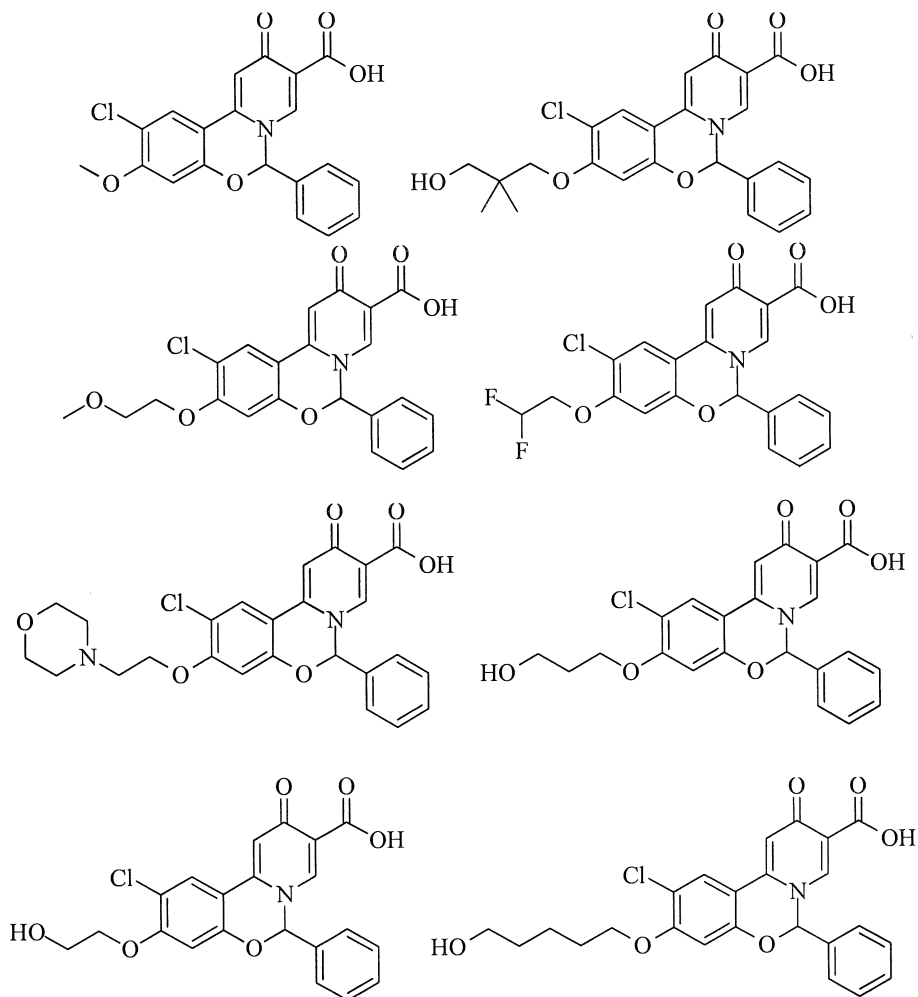
(IX)

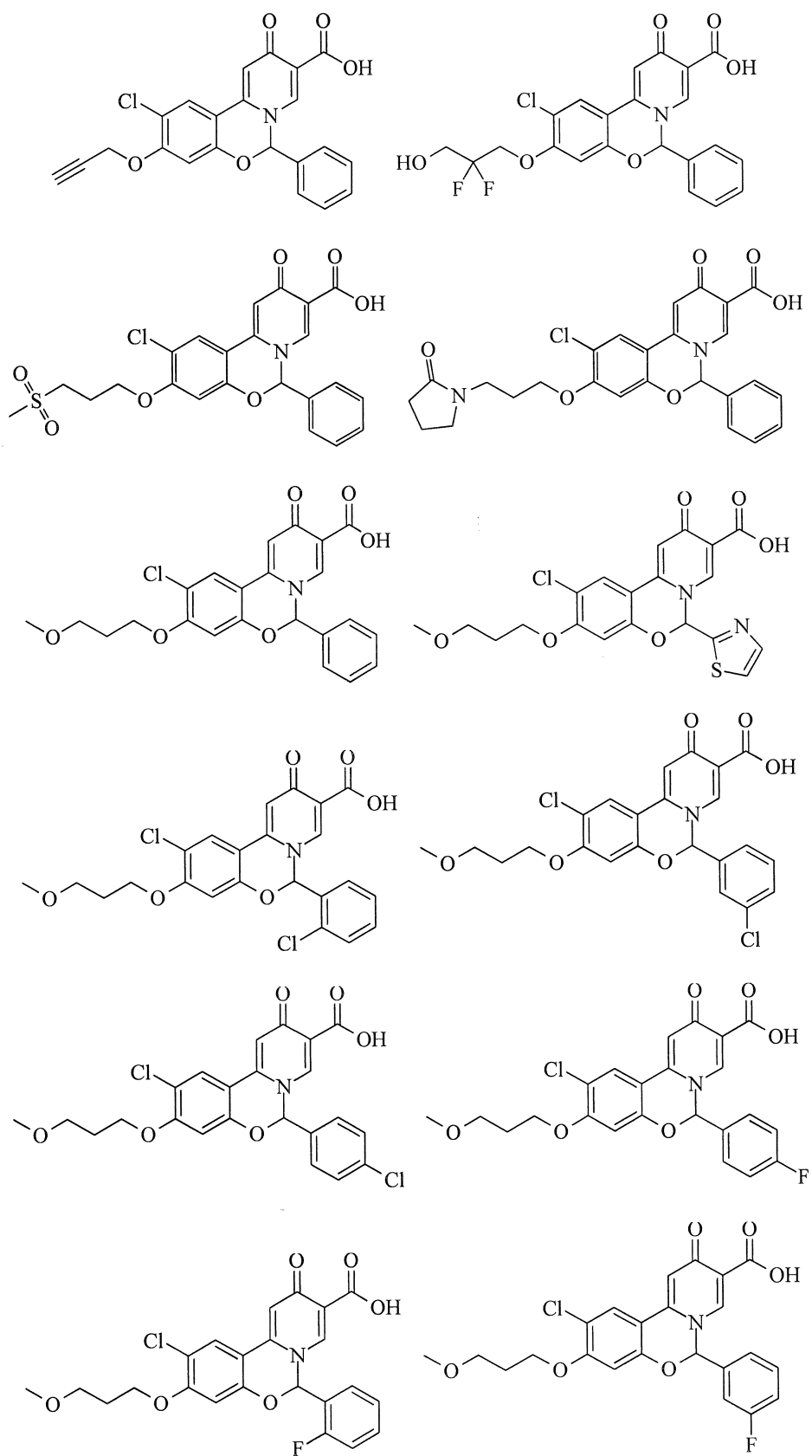
, và

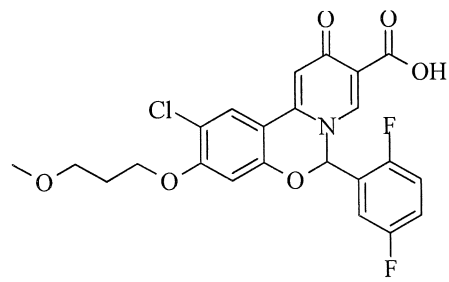
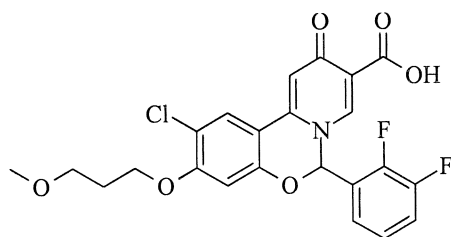
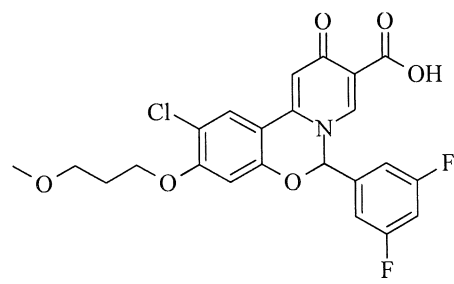
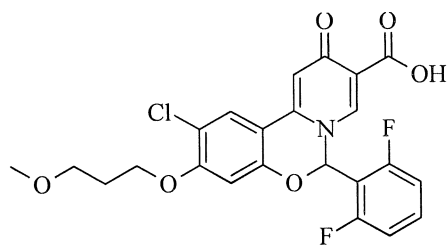
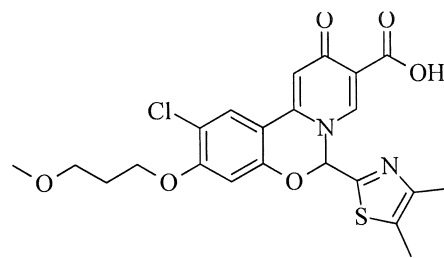
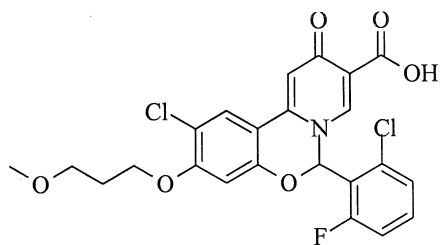
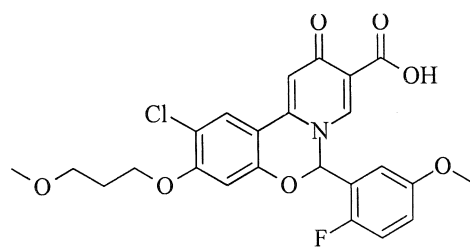
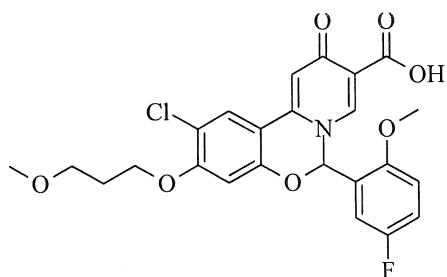
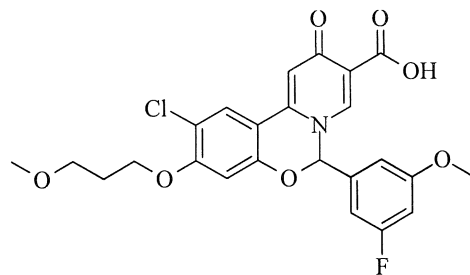
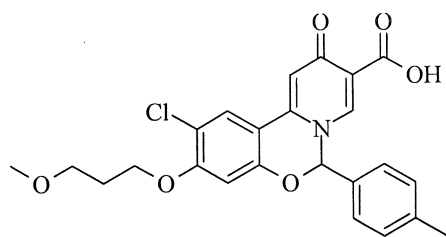
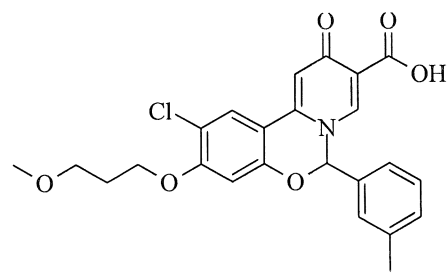
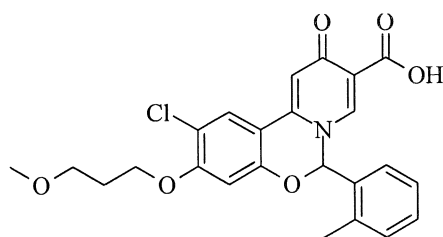
trong đó:

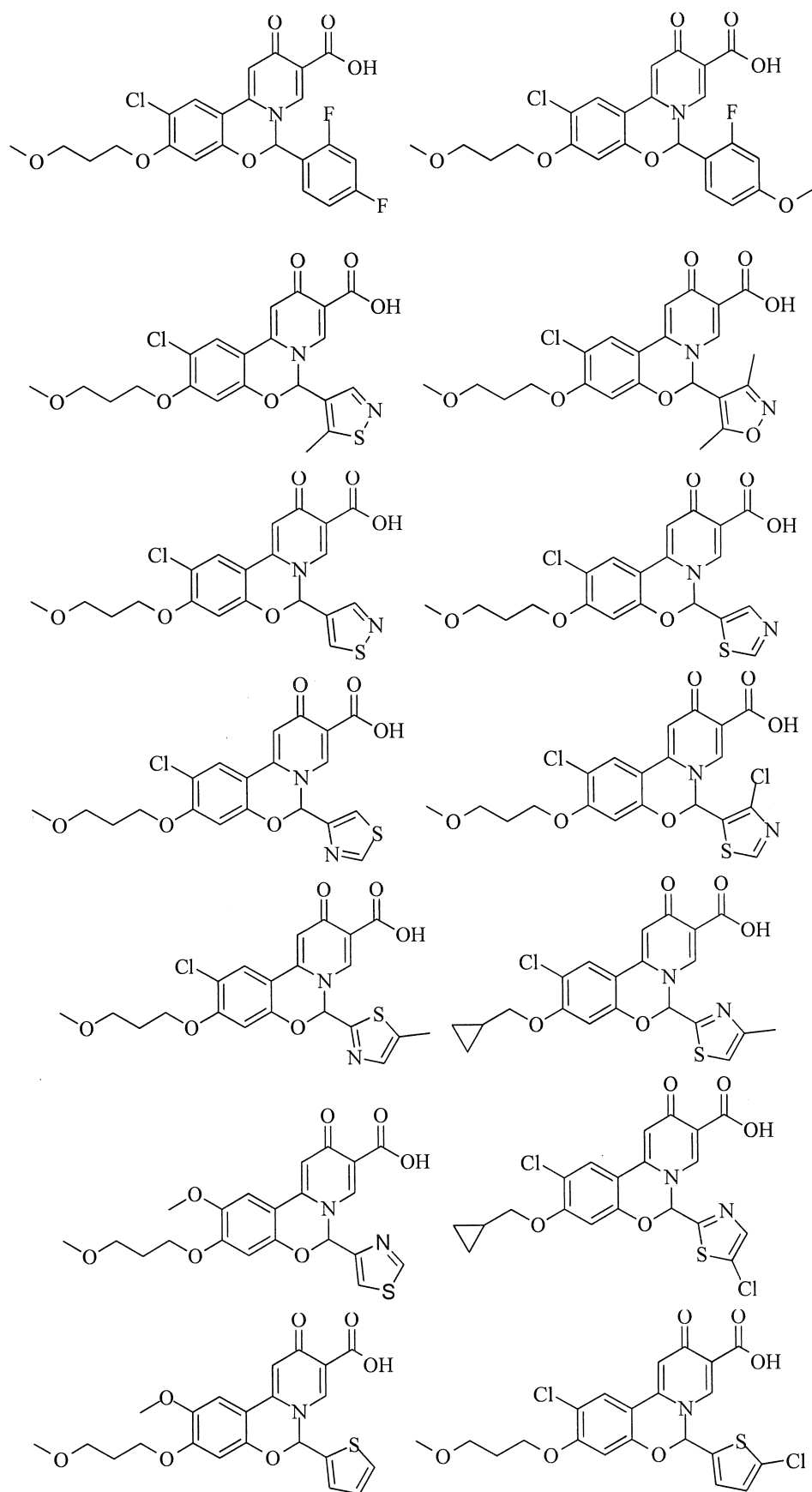
R₁, R₂, A, R và m như được định nghĩa trên đây.

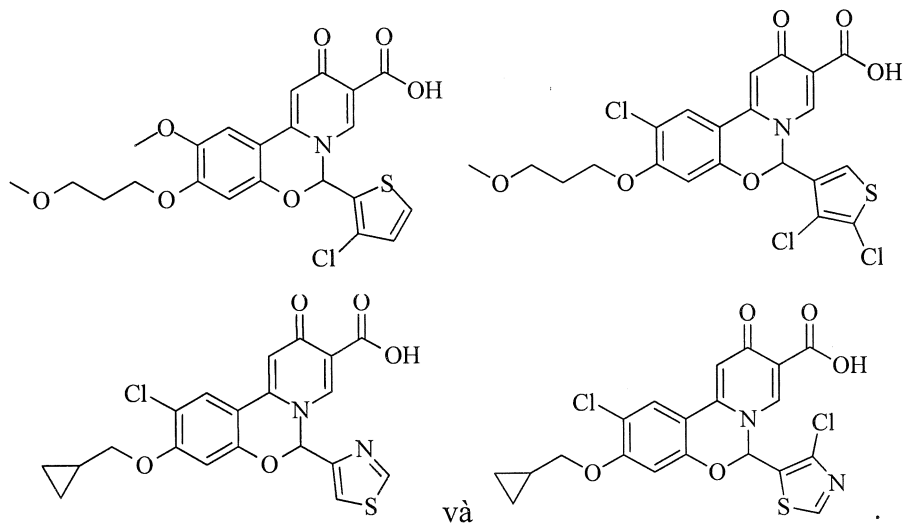
Theo một số phương án thực hiện sáng chế, hợp chất hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm



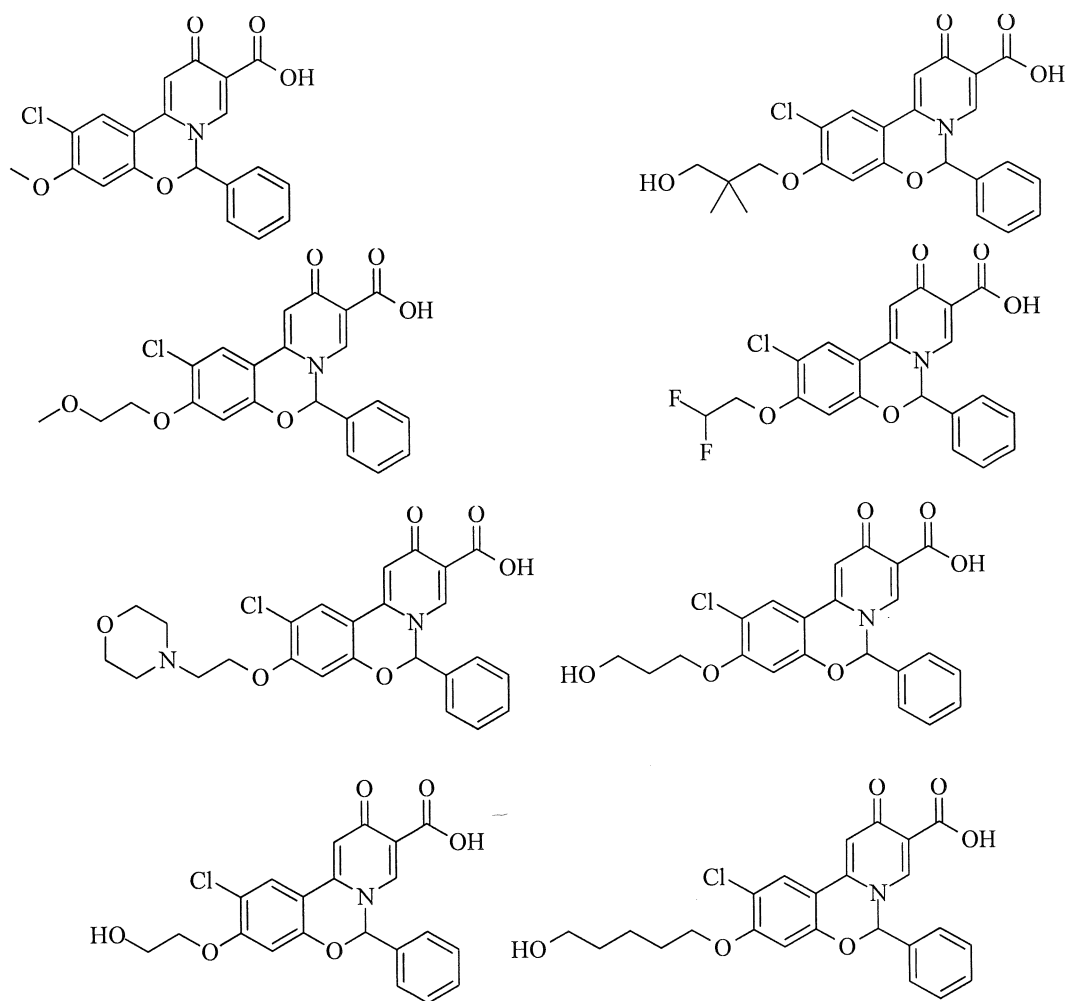


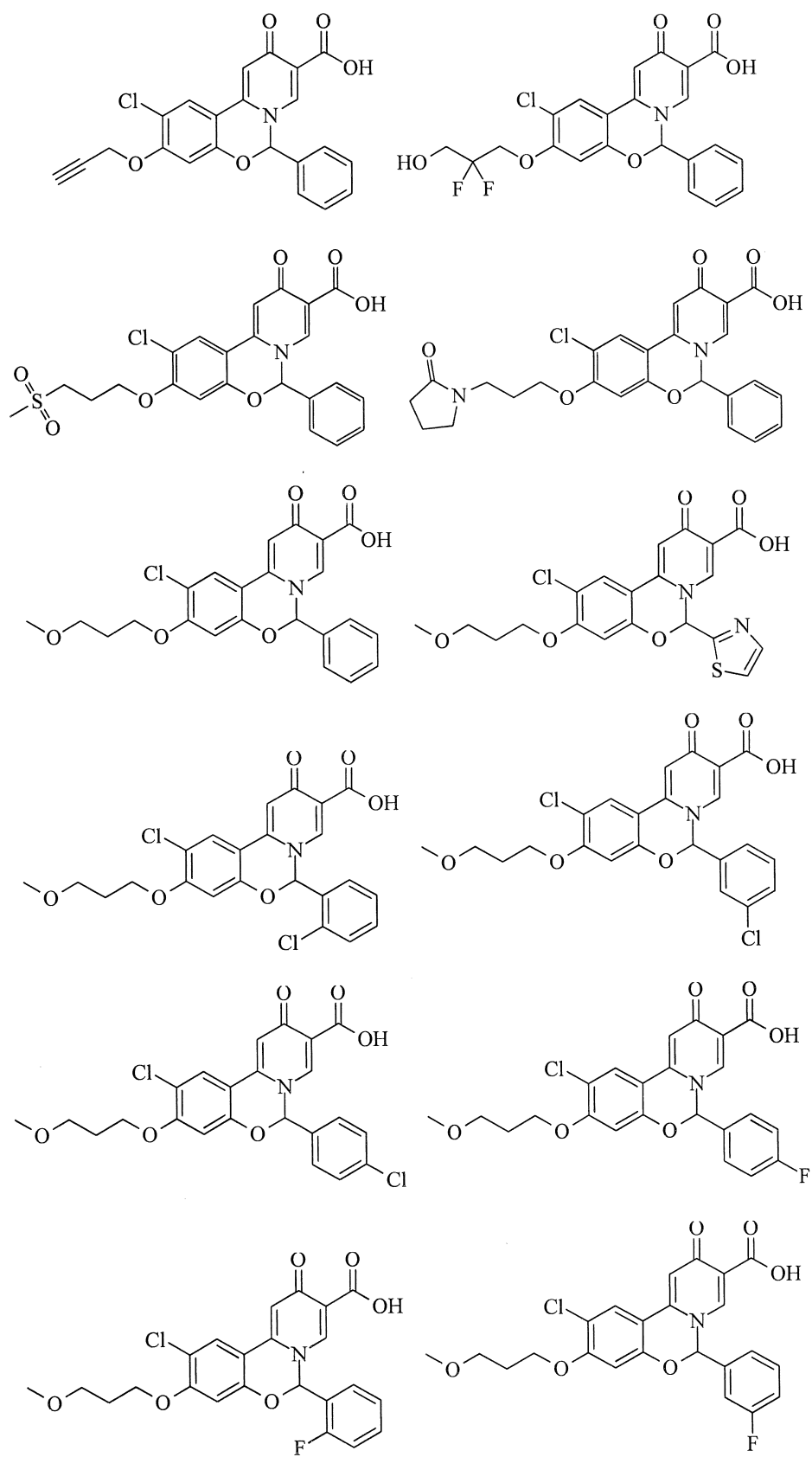


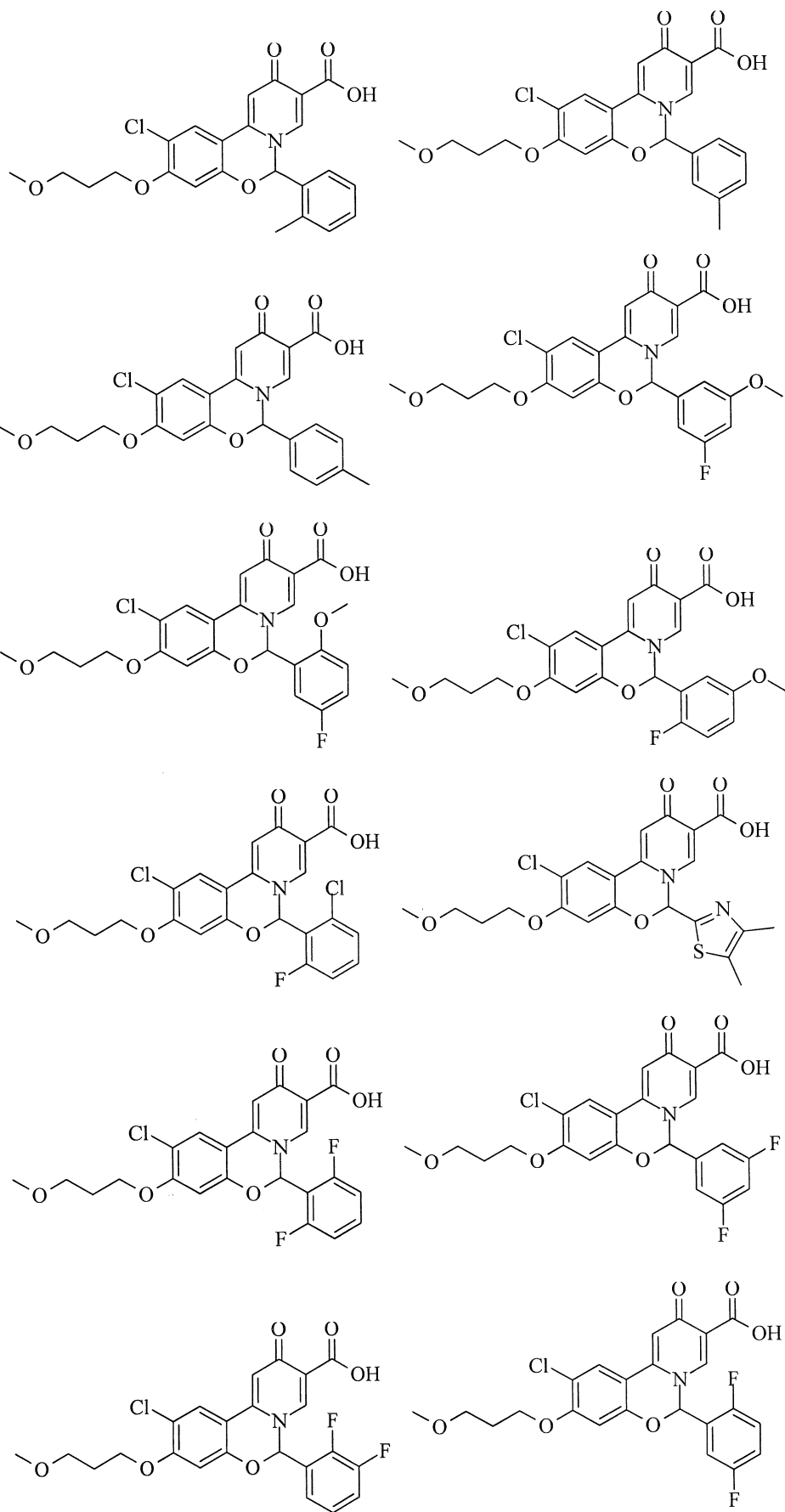


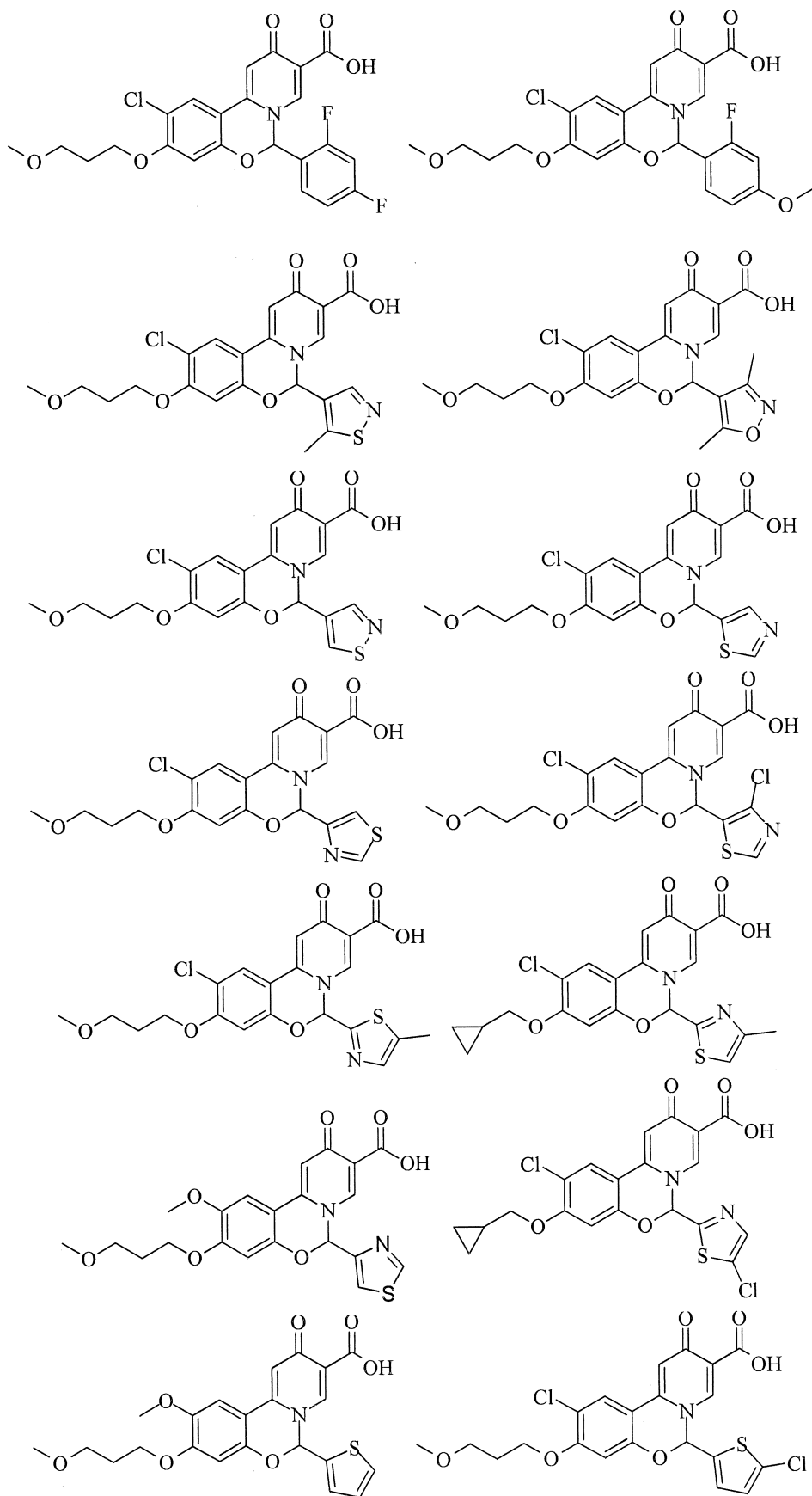


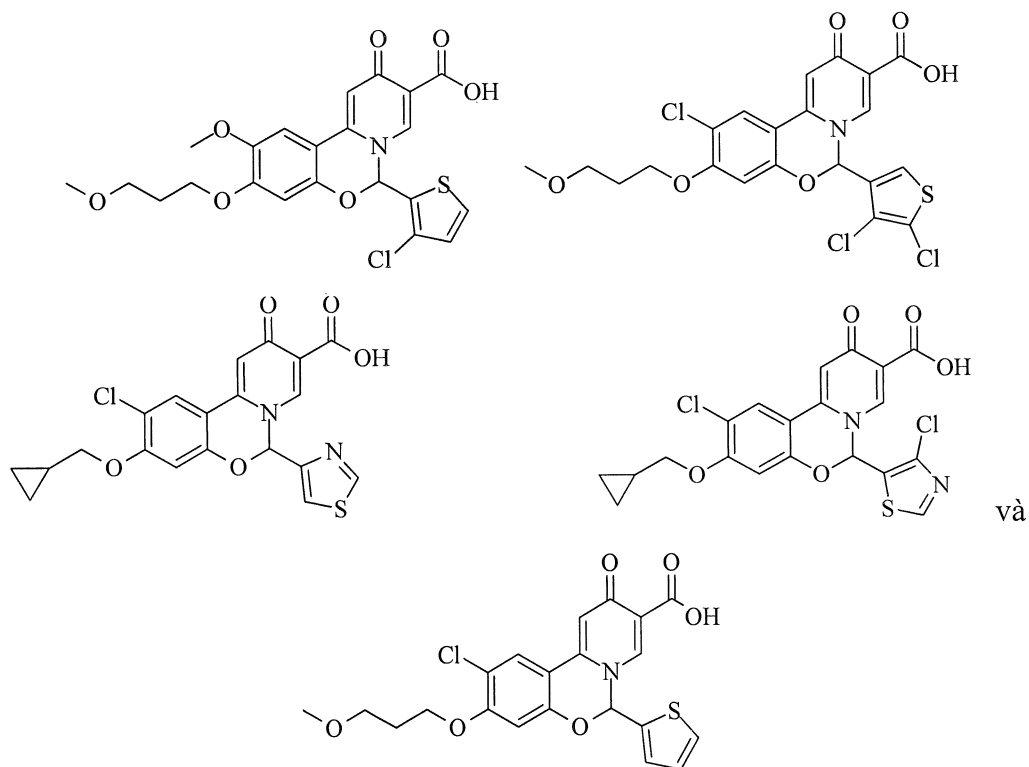
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm



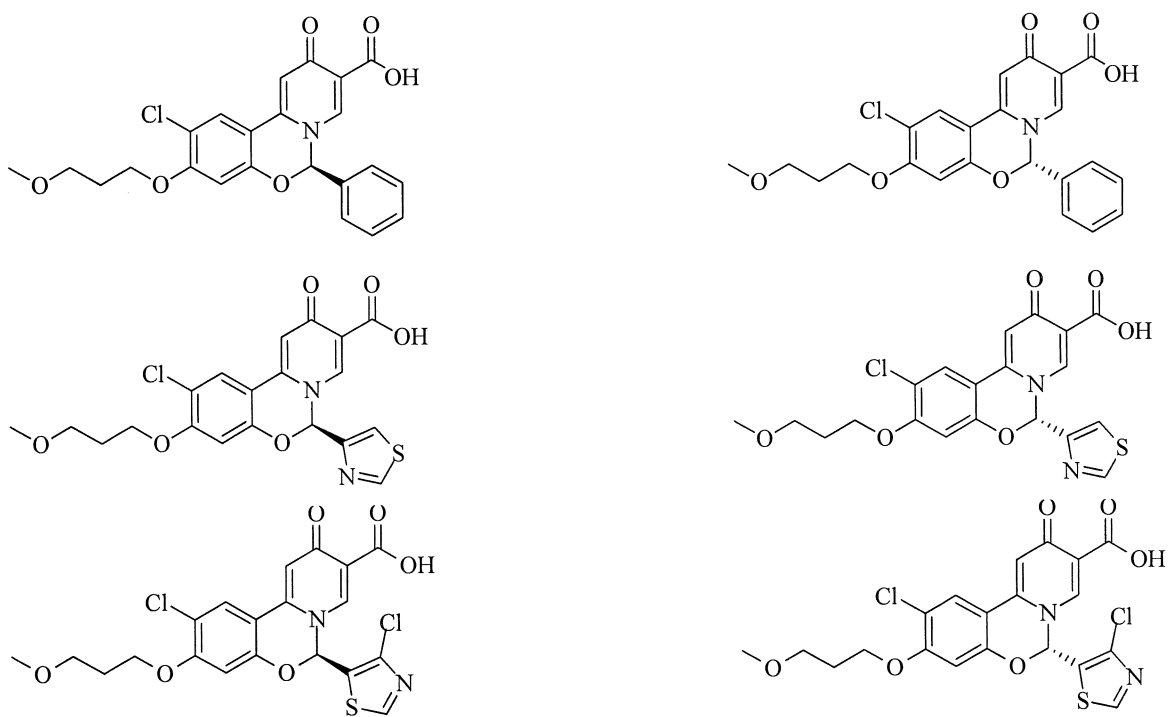


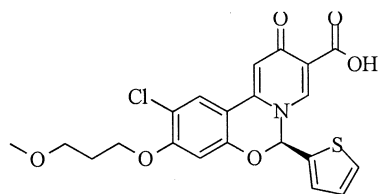
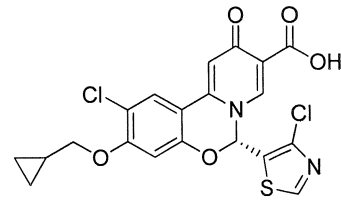
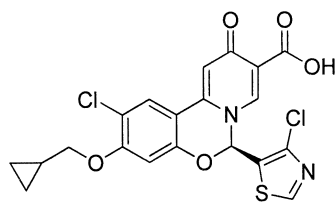
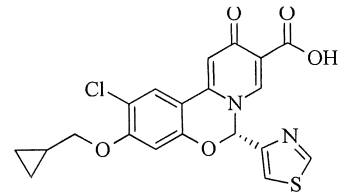
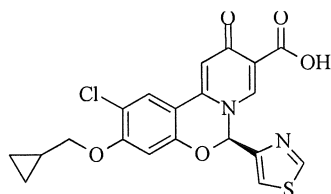
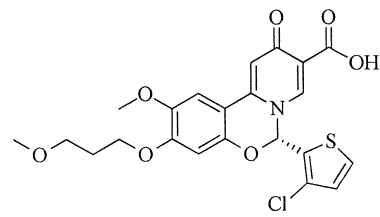
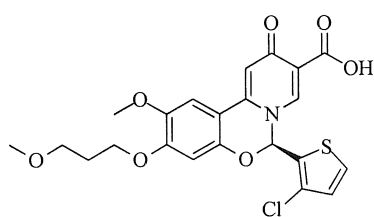
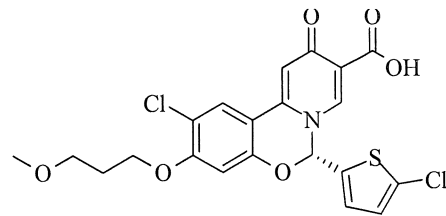
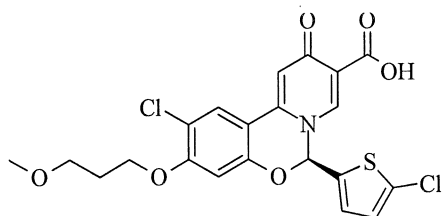
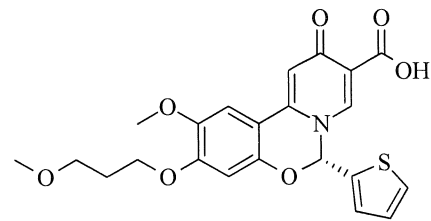
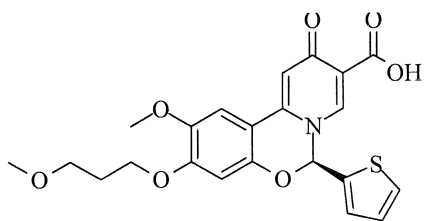




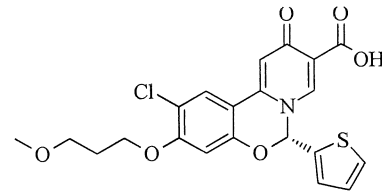


Theo một số phương án thực hiện sáng chế, hợp chất hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm





và



Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo các điểm yêu cầu bảo hộ, và chất mang được dụng.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm trong việc sản xuất thuốc để điều trị viêm gan B.

Một số phương án thực hiện sáng chế khác được kết hợp một cách tùy ý từ các biến thể trên đây.

Hiệu quả kỹ thuật

Sáng chế thiết kế và tổng hợp một cách sáng tạo chuỗi hợp chất mới có nitroxit axetal sáu cạnh làm cấu trúc lõi. Hợp chất theo sáng chế khắc phục được khiếm khuyết là cấu trúc lõi nitroxit axetal vòng sáu cạnh có thể không ổn định và dễ dàng được thủy phân ở môi trường axit của cơ thể thông qua thiết kế khéo léo. Đã xác nhận được bằng các thí nghiệm liên quan rằng hợp chất theo sáng chế có độ ổn định tốt ở khoảng nhiệt độ và khoảng axit nhất định. Ngoài ra, sau khi thay một cách sáng tạo nguyên tử cacbon bằng nguyên tử oxy, hoạt tính của chuỗi hợp chất theo sáng chế có thể được duy trì tốt so sánh với tình trạng kỹ thuật. Việc này được xác minh ở thí nghiệm ức chế *in vitro* về hoạt tính kháng nguyên bề mặt viêm gan B. Đồng thời, thiết kế nguyên tử oxy thay nguyên tử cacbon ngăn chặn nhân mẹ không bị khử hydro và thơm hóa vì sự có mặt của nguyên tử cacbon, và khả năng hòa tan trong nước của hợp chất theo sáng chế được cải thiện, sao cho có thể thu được đặc tính thiết kế thuốc tốt hơn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ sau đây được sử dụng ở đây được dự định có ý nghĩa sau đây. Thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể không nên được xem là không xác định hoặc không rõ khi không có mặt định nghĩa cụ thể, mà nên được hiểu theo ý nghĩa thông thường. Khi tên thương mại xuất hiện ở đây, nó được dự định dùng để chỉ hàng hóa tương ứng của nó hoặc thành phần hoạt tính của nó. Thuật ngữ "được dụng" được sử dụng ở đây về các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật trong phạm vi đánh giá y học tin cậy, không có dư độc tính, dị ứng, phản ứng dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối của hợp chất theo sáng chế mà được điều chế bằng cách cho hợp chất có phần tử thế cụ thể theo sáng chế phản ứng với axit hoặc bazơ tương đối không độc. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức tương đối axit, muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất tiếp xúc với lượng vừa đủ của bazơ ở dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Muối cộng bazơ được dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amin hữu cơ hoặc magie hoặc muối tương tự. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức

tương đối bazơ, muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất tiếp xúc với lượng vừa đủ của axit ở dung dịch tinh khiết hoặc dung môi trơ thích hợp. Ví dụ của muối cộng axit được dùng bao gồm muối axit vô cơ, trong đó axit vô cơ bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit cacbonic, bicacbonat, axit phosphoric, monohydro phosphat, dihydro phosphat, axit sulfuric, hydro sulfat, axit hydroiodic, axit phosphorơ, và tương tự; và muối axit hữu cơ, trong đó axit hữu cơ bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit isobutyric, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, axit succinic, axit suberic, axit fumaric, axit lactic, axit mandelic, axit phthalic, axit benzensulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit xitric, axit tartaric, và axit metansulfonic, và tương tự; và muối của axit amin (như arginin và tương tự), và muối của axit hữu cơ như axit glucuronic và tương tự (đề cập đến *Berge et al.*, "Pharmaceutical salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Các hợp chất cụ thể nhất định theo sáng chế chứa cả hai nhóm chức axit và bazơ và có thể được chuyển hóa thành muối cộng axit hoặc bazơ bất kỳ.

Tốt hơn là, thông qua việc cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit theo cách thông thường, sau đó tách hợp chất gốc, dạng trung tính của hợp chất nhờ đó được tái tạo. Sự khác nhau giữa dạng gốc của hợp chất và nhiều dạng muối khác nhau của nó nằm ở đặc tính vật lý cụ thể, như khả năng hòa tan khác nhau trong dung môi phân cực.

"Muối được dùng" được sử dụng ở đây thuộc về dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, trong đó, hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo thành muối với axit hoặc bazơ. Các ví dụ về muối được dùng bao gồm nhưng không giới hạn ở muối axit hữu cơ hoặc axit vô cơ của gốc ba-zơ như amin; muối kim loại kiềm hoặc muối hữu cơ của gốc axit như axit cacboxylic; và các nhóm tương tự. Muối được dùng bao gồm muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc, như muối được tạo ra bởi axit vô cơ không độc hoặc axit hữu cơ. Muối không độc thông thường bao gồm nhưng không giới hạn ở muối có nguồn gốc từ axit vô cơ và axit hữu cơ, trong đó axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-acetoxybenzoic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit axetic, axit ascorbic, axit benzensulfonic, axit benzoic, bicacbonat, axit cacbonic, axit xitric, axit edetic, axit etandisulfonic, axit etansulfonic,

axit fumaric, glucoheptoza, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit bromhydric, axit clohydric, hydroiodua, hydroxyl, hydroxynaphtalen, axit isethionic, axit lactic, lactoza, axit dodexyl sulfonic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit nitric, axit oxalic, axit pamoic, axit pantothenic, axit phenylaxetic, axit phosphoric, axit polygalactanal, axit propionic, axit salicylic, axit stearic, axit subacetic, axit suxinic, axit sulfamic, axit sulfanilic, axit sulfuric, tannin, axit tartaric và axit *p*-toluensulfonic.

Muối được dùng theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng bazơ hoặc axit tự do của hợp chất phản ứng với lượng hóa lượng pháp của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng. Nhìn chung, môi trường không phải nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril được ưu tiên.

Ngoài dạng muối, hợp chất được đề xuất bởi sáng chế cũng tồn tại ở dạng tiền thuốc. Tiền thuốc của hợp chất được mô tả ở đây là hợp chất mà trải qua thay đổi hóa học một cách dễ dàng trong điều kiện sinh lý để được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, tiền thuốc có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc hóa sinh trong môi trường *in vivo*.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa hoặc dạng solvat hóa, bao gồm dạng được hydrat hóa. Nhìn chung, dạng solvat hóa tương đương với dạng không solvat hóa, và cả hai được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể có nguyên tử cacbon bất đối xứng (quang tâm) hoặc liên kết đôi. Raxemat, đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học và chất đồng phân riêng rẽ tất cả được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi xác định khác, liên kết dạng nêm và liên kết dạng ngắt quãng ( ) được sử dụng để thể hiện cấu hình tuyệt đối của tâm không đối xứng,  và  được sử dụng để thể hiện cấu hình tương đối của tâm không đối xứng. Khi hợp chất được mô tả ở đây chứa liên kết đôi olefinic hoặc các tâm bất đối xứng hình học khác, chất đồng phân hình học *E* và *Z* được bao gồm trừ khi xác định khác. Tương tự, tất cả

các dạng tautome được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng hình học cụ thể hoặc dạng đồng phân lập thể. Sáng chế dự liệu tất cả các hợp chất này, bao gồm chất đồng phân *cis* và *trans*, chất đồng phân đối ảnh (-) và (+), chất đồng phân đối ảnh (*R*) và (*S*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân (*D*), chất đồng phân (*L*), và hỗn hợp dạng triệt quang và các hỗn hợp khác, ví dụ, hỗn hợp giàu chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, tất cả các hợp chất được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Phân tử thể như alkyl có thể có nguyên tử cacbon bất đối xứng bổ sung. Tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Chất đồng phân (*R*) và (*S*), hoặc chất đồng phân *D* và *L* có hoạt tính quang học có thể được điều chế sử dụng sự tổng hợp đối xứng hoặc tác nhân đối xứng hoặc các kỹ thuật thông thường khác. Nếu muốn thu được một loại chất đồng phân đối ảnh của một số hợp chất theo sáng chế, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết mong muốn có thể thu được bằng cách tổng hợp bất đối xứng hoặc hoạt động dẫn xuất của chất phụ gia đối xứng sau đó tách hỗn hợp đồng phân không đối quang thu được và cất nhóm phụ gia. Ngoài ra, khi phân tử chứa nhóm chức bazơ (như amino) hoặc nhóm chức axit (như carboxyl), hợp chất phản ứng với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học thích hợp để tạo thành muối của chất đồng phân không đối quang mà sau đó được hòa tan đồng phân không đối quang thông qua phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này để có chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Ngoài ra, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang nhìn chung được phân lập thông qua sắc ký mà sử dụng pha tĩnh đối xứng và tùy ý kết hợp với phương pháp dẫn xuất hóa học (ví dụ, carbamat được tạo ra từ amin).

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều hơn một nguyên tử cấu thành hợp chất. Ví dụ, hợp chất có thể được đánh dấu đồng vị phóng xạ bằng đồng vị hoạt động phóng xạ, như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc C-14 (^{14}C). Tất cả các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế, hoạt động phóng xạ hoặc không, đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

"Không bắt buộc" hoặc "tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc điều kiện tiếp theo có

thể diễn ra mà không cần thiết, thuật ngữ bao gồm trường hợp trong đó sự kiện hoặc điều kiện diễn ra và trường hợp trong đó sự kiện hoặc điều kiện không diễn ra.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro trên nguyên tử cụ thể được thế bằng phần tử thế, bao gồm các biến thể đoteri và hydro, miễn là hóa trị của nguyên tử cụ thể bình thường và hợp chất được thế ổn định. Khi phần tử thế là nhóm keto (tức là $=O$), nó có nghĩa là hai nguyên tử hydro được thế. Các vị trí trên vòng thơm không thể được thế bằng nhóm keto. Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là nguyên tử có thể được thế bằng phần tử thế hoặc không, trừ khi xác định khác, loại và số phần tử thế có thể tùy ý miễn là có thể đạt được về mặt hóa học.

Khi biến số bất kỳ (như R) xuất hiện trong thành phần hoặc cấu trúc của hợp chất nhiều hơn một lần, định nghĩa của biến số ở mỗi lần xuất hiện không phụ thuộc. Do đó, ví dụ, nếu nhóm được thế bằng 0-2 R, nhóm này có thể tùy ý được thế bằng lên đến hai R, trong đó định nghĩa của R ở mỗi lần xuất hiện không phụ thuộc. Ngoài ra, hỗn hợp của phần tử thế và/hoặc biến thể của nó chỉ được cho phép khi hỗn hợp này dẫn đến hợp chất ổn định.

Khi số nhóm liên kết bằng 0, như $-(CRR)_0-$, nó có nghĩa là nhóm liên kết là liên kết đơn.

Khi một trong các biến số là liên kết đơn, nó có nghĩa là hai nhóm được liên kết bằng liên kết đơn được liên kết trực tiếp. Ví dụ, khi L ở A-L-Z là liên kết đơn, cấu trúc A-L-Z thực tế là A-Z.

Khi phần tử thế trống, nó có nghĩa là phần tử thế này không tồn tại. Ví dụ, khi X trống ở A-X, cấu trúc A-X thực tế là A. Khi liên kết của phần tử thế có thể được liên kết ngang với hai nguyên tử trên vòng, phần tử thế này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trên vòng. Khi phần tử thế đánh số không thể hiện bởi nguyên tử nào nó được gắn vào hợp chất được bao gồm ở công thức hóa học chung nhưng không đề cập cụ thể, phần tử thế này có thể được liên kết bởi bất kỳ nguyên tử nào của nó. Hỗn hợp của các nhóm thế và/hoặc các biến thể của nó chỉ được cho phép khi hỗn hợp này có thể

dẫn đến hợp chất ổn định. Ví dụ, đơn vị cấu trúc  hoặc  có

nghĩa là nó có thể được thế tại vị trí bất kỳ trên cyclohexyl hoặc cyclohexadien.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "hetero" là nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại (ví dụ, nhóm nguyên tử chứa nguyên tử khác loại), bao gồm nguyên tử ngoại trừ cacbon (C) và hydro (H) và nhóm nguyên tử chứa nguyên tử khác loại trên đây, ví dụ, bao gồm oxy (O), nitơ (N), lưu huỳnh (S), silic (Si), gecmani (Ge), nhôm (Al), bo (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, và nhóm bao gồm -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- và -S(=O)N(H)-, mỗi phân tử tùy ý được thế.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "vòng" dùng để chỉ cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkenyl, cycloalkynyl, heterocycloalkynyl, aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế. Cái gọi là vòng bao gồm vòng đơn, cụm vòng, vòng xoắn ốc, vòng ngưng tụ hoặc vòng hợp vòng có chung cầu. Số nguyên tử trên vòng thường được định nghĩa là số cạnh của vòng, ví dụ, "vòng có 5-7 cạnh" có nghĩa là 5 đến 7 nguyên tử được sắp xếp trên vòng. Trừ khi xác định khác, vòng tùy ý chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Do đó, "vòng có 5-7 cạnh" bao gồm, ví dụ, phenyl, pyridinyl và piperidinyl; mặt khác, thuật ngữ "vòng heterocycloalkyl có 5-7 cạnh" bao gồm pyridyl và piperidinyl, nhưng không bao gồm phenyl. Thuật ngữ "vòng" cũng bao gồm hệ vòng chứa ít nhất một vòng, trong đó mỗi vòng độc lập đáp ứng định nghĩa trên đây.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "dị vòng" hoặc "heterocyclyl" dùng để chỉ ổn định vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại, có thể bão hòa, chưa bão hòa một phần hoặc chưa bão hòa (thơm) và có thể chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại vòng độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó bất kỳ dị vòng trên đây có thể ngưng tụ với vòng benzen để tạo thành vòng hai vòng. Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý bị oxy hóa (tức là, NO và S(O)_p, p là 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc phần tử thế khác đã được định nghĩa ở đây). Các dị vòng có thể được gắn vào nhóm mặt dây chuyền của nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ để tạo ra cấu trúc ổn định. Nếu hợp chất thu được ổn định, dị vòng được mô tả ở đây có thể có sự dịch chuyển tại cacbon

hoặc vị trí nitơ. Nguyên tử nitơ trên dị vòng tùy ý được chuyển sang nitơ bậc bốn. Theo phương án được ưu tiên, khi tổng số nguyên tử S và O của dị vòng nhiều hơn 1, nguyên tử khác loại không liền kề với nhau. Theo phương án được ưu tiên khác, tổng số nguyên tử S và O của dị vòng không nhiều hơn 1.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm" hoặc "heteroaryl" dùng để chỉ vòng đơn hoặc vòng đôi có 5, 6 hoặc 7 cạnh ổn định hoặc vòng thơm dị vòng đôi có 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh mà chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại vòng độc lập được chọn từ N, O và S. Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc các phần tử thế khác đã được định nghĩa ở đây). Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý bị oxy hóa (tức là, NO và S (O)_p, p là 1 hoặc 2). Đáng chú ý là tổng số nguyên tử S và O của dị vòng thơm không nhiều hơn một. Vòng hợp vòng có chung cầu cũng được bao gồm ở định nghĩa của dị vòng. Vòng hợp vòng có chung cầu được tạo ra khi một hoặc nhiều hơn một nguyên tử (tức là C, O, N hoặc S) liên kết hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liền kề. Vòng hợp vòng có chung cầu được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ và một nhóm cacbon-nitơ. Đáng chú ý là cầu luôn chuyển vòng đơn thành vòng ba vòng. Trong vòng hợp vòng có chung cầu, phần tử thế trên vòng cũng có thể có mặt trên cầu.

Ví dụ của hợp chất dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở: acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzomercaptofuranyl, benzomercaptophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benztetrazolyl, benzoisoxazolyl, benzoisothiazolyl, benzoimidazoliny, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, cromanyl, cromen, cinnolinyl decahydroquinolinyl, 2H-, 6H-1, 5, 2-dithiazinyl, dihydrofuro[2, 3-b]tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoindolinyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, metylendioxyphenyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydro-isoquinolinyl, oxadiazolyl, 1, 2, 3-oxadiazolyl, 1, 2, 4-oxadiazolyl, 1, 2, 5-oxadiazolyl, 1, 3, 4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, hydroxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl,

phenanthrolinyl, phenazin, phenothiazin, benzoxanthinyl, phenoloxazinyl, phtalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-imidazolyl, pyrido-thiazolyl, pyridinyl, pyrolidinyl, pyrrolinyl, 2*H*-pyrolyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinoliziny, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrazolyl, 6*H*-1, 2, 5-thiadiazinyl, 1, 2, 3-thiadiazolyl, 1, 2, 4-thiadiazolyl, 1, 2, 5-thiadiazolyl, 1, 3, 4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, isothiazolylthienyl, thienyl, thieno-oxazolyl, thieno-thiazolyl, thieno-imidazolyl, thienyl, triazinyl, 1, 2, 3-triazolyl, 1, 2, 4-triazolyl, 1, 2, 5-triazolyl, 1, 3, 4-triazolyl và xanthenyl. Các hợp chất vòng ngưng tụ và hợp chất xoắn cũng được bao gồm.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "hydrocarbyl" hoặc thuộc nghĩa của nó (ví dụ: alkyl, alkenyl, alkynyl và aryl, v.v.), tự nó hoặc là một phần của phần tử thế khác, dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Chúng có thể được bão hòa hoàn toàn (ví dụ, alkyl), không bão hòa đơn hoặc đa (ví dụ, alkenyl, alkynyl và aryl), có thể được thế một lần, hai lần hoặc nhiều lần, có thể là có hóa trị một (ví dụ, metyl), hóa trị hai (ví dụ, metylen) hoặc đa hóa trị (ví dụ, metenyl), cũng có thể bao gồm nhóm hóa trị hai hoặc đa hóa trị, có số nguyên tử cacbon cụ thể (ví dụ, C₁-C₁₂ chỉ 1 đến 12 cacbon nguyên tử, C₁₋₁₂ được chọn từ C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂; C₃₋₁₂ được chọn từ C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂). Thuật ngữ "hydrocarbyl" bao gồm, nhưng không giới hạn ở hydrocarbyl béo và hydrocarbyl thơm. Hydrocarbyl béo bao gồm hydrocarbyl mạch thẳng và mạch vòng, cụ thể là bao gồm nhưng không giới hạn ở alkyl, alkenyl và alkynyl. Hydrocarbyl thơm bao gồm nhưng không giới hạn ở hydrocarbyl thơm có 6-12 cạnh như phenyl, naphtyl và tương tự. Theo một số phương án, thuật ngữ "hydrocarbyl" dùng để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc nhánh hoặc hỗn hợp của chúng có thể bão hòa hoàn toàn, bão hòa đơn hoặc đa và có thể bao gồm nhóm hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Ví dụ của nhóm hydrocarbyl bão hòa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, xyclohexyl, (xyclohexyl)metyl, xyclopropylmetyl, và chất tương đồng hoặc đồng phân của *n*-amyl,

n-hexyl, *n*-heptyl, *n*-octyl và các nhóm nguyên tử khác. Hydrocarbyl không bão hòa có một hoặc nhiều hơn một liên kết đôi hoặc ba. Ví dụ của anky không bão hòa bao gồm nhưng không giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, butenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2, 4-pentadienyl, 3-(1, 4-pentadienyl), ethynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butylnyl, và nhiều chất tương đồng và đồng phân cao hơn.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "heterohydrocarbyl" hoặc thuộc nghĩa của nó (như heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, và heteroaryl, v.v.), tự nó hoặc là một phần của phân tử thể khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng, nhánh hoặc mạch vòng ổn định hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, có số nguyên tử cacbon cụ thể và ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, thuật ngữ "heteroalkyl" tự nó hoặc kết hợp với thuật ngữ khác dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, nhánh ổn định hoặc hỗn hợp của chúng mà có số nguyên tử cacbon cụ thể và ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo phương án cụ thể, nguyên tử khác loại được chọn từ B, O, N và S, trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý bị oxy hóa và nguyên tử nitơ tùy ý được chuyển sang nitơ bậc bốn. Nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại có thể được đặt tại vị trí bên trong bất kỳ của heterohydrocarbyl, bao gồm vị trí mà hydrocarbyl gắn vào phần còn lại của phân tử. Nhưng các thuật ngữ "alkoxy", "alkylamino" và "alkylthio" (hoặc thioalkyl) được sử dụng theo nghĩa thông thường và dùng để chỉ nhóm alkyl được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử oxy, amino hoặc nguyên tử lưu huỳnh tương ứng. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ và $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Lên đến hai nguyên tử khác loại liên tiếp có thể có mặt, như, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "xyclohydrocarbyl", "heteroxyclohydrocarbyl" hoặc thuộc nghĩa của chúng (như aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroxycloalkynyl, v.v.) tự nó hoặc kết hợp với thuật ngữ khác dùng để chỉ "hydrocarbyl" hoặc "heterohydrocarbyl" đóng vòng. Ngoài ra, cho heterohydrocarbyl hoặc heteroxyclohydrocarbyl (ví dụ, heteroalkyl, và heteroxycloalkyl), một nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí mà dị

vòng gắn vào vị trí còn lại của phân tử. Ví dụ của xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, xycloheptyl và tương tự. Các ví dụ không giới hạn của heteroxycloalkyl bao gồm 1- (1, 2, 5, 6-tetrahydropyridyl), 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-morpholinyl, 3-morpholinyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro-thiophen-2-yl, tetrahydro-thiophen-3-yl, 1-piperazinyl và 2-piperazinyl.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc nhánh, có thể được thế một lần (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{F}$) hoặc được thế nhiều lần (ví dụ, $-\text{CF}_3$), có thể có hóa trị một (ví dụ, metyl), hóa trị hai (ví dụ, metylen) hoặc đa hóa trị (ví dụ, metenyl). Các ví dụ của alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), propyl (như *n*-propyl và isopropyl), butyl (như *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl), pentyl (như *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl) và tương tự.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều hơn một liên kết ba cacbon-cacbon tại vị trí bất kỳ trên mạch, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Các ví dụ về các alkynyl bao gồm etynyl, propynyl (propargyl), butynyl, và các nhóm tương tự.

Trừ khi xác định khác, xycloalkyl bao gồm hydrocarbonyl mạch vòng hoặc đa vòng ổn định bất kỳ, và nguyên tử cacbon bất kỳ được bão hòa, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Các ví dụ của xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, norbornanyl, [2,2,2]bixyclooctan, [4,4,0]bixyclodecanyl và tương tự.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" tự nó hoặc là một phần của phân tử thế khác dùng để chỉ nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, thuật ngữ "haloalkyl" có nghĩa là bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ "halo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl" có nghĩa là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometyl, 2, 2, 2-trifloetyl, 4-clobutyl, 3-bromopropyl và tương tự. Trừ khi xác định khác, ví dụ của haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở triflometyl, triclometyl, pentaflloetyl và pentacloetyl.

Thuật ngữ "alkoxy" là alkyl bất kỳ được định nghĩa trên đây có số nguyên tử cacbon cụ thể đính kèm bởi cầu oxy. Trừ khi xác định khác, C₁₋₆ alkoxy bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ alkoxy. Các ví dụ của alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, *n*-pentyloxy và *S*-pentyloxy.

Trừ khi xác định khác, thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ phần tử thể thơm không bão hòa đa, có thể được thế một lần, hai lần hoặc nhiều lần, có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị, có thể là một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, một đến ba vòng; trong đó ít nhất một vòng thơm), được ngưng tụ cùng nhau hoặc được liên kết cộng hóa trị. Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ aryl (hoặc vòng) chứa một đến bốn nguyên tử khác loại. Theo ví dụ minh họa, nguyên tử khác loại được chọn từ B, O, N và S, trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý bị oxy hóa và nguyên tử nitơ tùy ý được chuyển sang nitơ bậc bốn. Heteroaryl có thể gắn vào phần còn lại của phân tử qua nguyên tử khác loại. Các ví dụ không giới hạn của aryl hoặc heteroaryl bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 4-biphenyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 5-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxaliny, 5-quinoxaliny, 3-quinolyl và 6-quinolyl. Phần tử thể của bất kỳ aryl và hệ vòng heteroaryl trên đây được chọn từ phần tử thể chấp nhận được được mô tả dưới đây.

Trừ khi xác định khác, khi được kết hợp với các thuật ngữ khác (như aryloxy, arylthio, arylalkyl), aryl bao gồm vòng aryl và heteroaryl như được định nghĩa trên đây. Vì vậy, thuật ngữ "aralkyl" có nghĩa là bao gồm nhóm (ví dụ, benzyl, phenethyl, pyridylmetyl, v.v.) trong đó aryl được gắn với alkyl, bao gồm alkyl trong đó nguyên tử cacbon (ví dụ, metylen) được thay thế bởi nguyên tử như oxy, ví dụ, phenoxymetyl, 2-pyridyloxy, 3-(1-naphtyloxy)propyl, và tương tự.

Thuật ngữ "nhóm đi ra" dùng để chỉ nhóm chức hoặc nguyên tử có thể được thay thế bằng nhóm chức hoặc nguyên tử khác thông qua phản ứng chuyển vị (như

phản ứng chuyển vị ái lực). Ví dụ, nhóm đi ra đại diện bao gồm: clo, brom; nhóm sulfonat, như mesylat và tosylat.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" bao gồm, nhưng không giới hạn ở "nhóm bảo vệ amino", "nhóm bảo vệ hydroxy".

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ hydroxy" dùng để chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để phong bế phản ứng phụ trên hydroxy. Nhóm bảo vệ hydroxy đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở: alkyl như metyl; axyl như benzyl (Bn), và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp tổng hợp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm phương án đánh số sau đây, phương án được tạo ra bằng phương án đánh số sau kết hợp với các phương pháp tổng hợp hóa học khác và sự thay thế tương đương đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương án được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở phương án theo sáng chế.

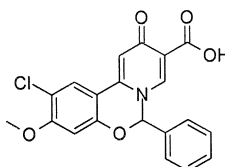
Tất cả các dung môi được sử dụng theo sáng chế có bán trên thị trường. Sáng chế sử dụng các chữ viết tắt sau: HATU là *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat.

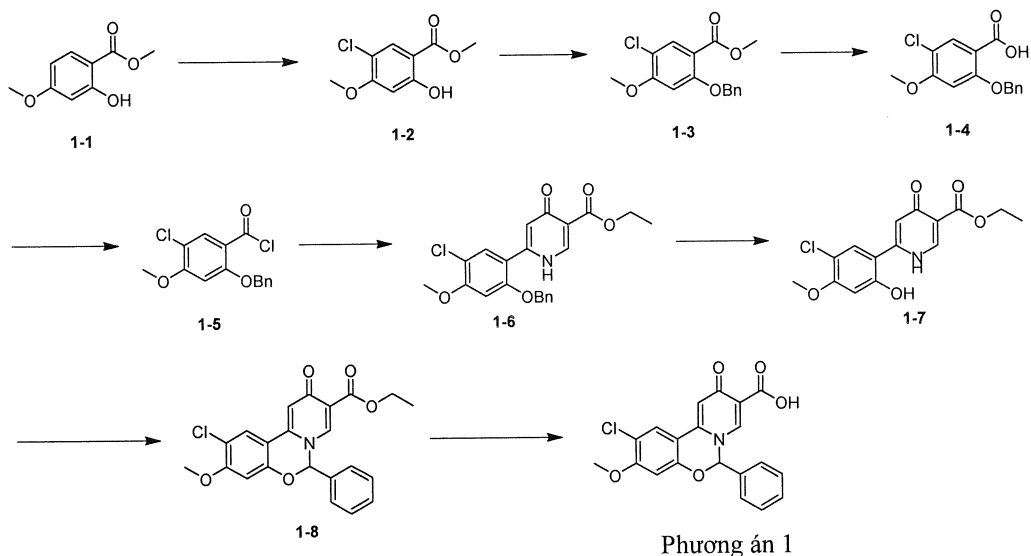
Các hợp chất được đặt tên thủ công hoặc bởi phần mềm ChemDraw®, hợp chất có bán trên thị trường sử dụng tên thư mục nhà cung cấp của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa thêm sáng chế, nhưng sáng chế không giới hạn ở đây. Sáng chế được mô tả chi tiết ở đây, phương án cụ thể của nó cũng được mô tả ở đây, điều hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là nhiều sửa đổi và cải thiện khác nhau có thể được thực hiện với phương án thực hiện sáng chế không rời khỏi phạm vi của sáng chế.

Phương án 1





Bước A: 1-1 (50,00 g, 274,47 mmol) được hòa tan trong diclometan (250 mL), sau đó sulfonyl clorua (44,45 g, 329,36 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, nhiệt độ được kiểm soát nằm trong khoảng 25-30°C. Khuấy hỗn hợp này ở 25-30°C trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hệ được đổ vào 300 mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sau đó được tách bằng EtOAc (150 mL*3), pha hữu cơ được kết hợp, và rửa bằng nước muối bão hòa (40 mL*3), được sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Chất cặn được tinh lọc bằng cột silicagel (rửa giải: PE/EtOAc = 10/1-2/1), tạo ra 1-2.

Bước B: 1-2 (20,00 g, 92,33 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (60 mL), sau đó benzyl bromua (14,26 mL, 120,03 mmol) và kali cacbonat (33,18 g, 240,06 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, nhiệt độ được kiểm soát nằm trong khoảng 25-30°C. Khuấy hỗn hợp này ở 25-30°C trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, EtOAc (200 mL) và nước (500 mL) được bổ sung, sau đó tách ra để cho pha hữu cơ. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (50 mL*2) và nước muối (60 mL*2), sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc trong áp suất giảm, tạo ra 1-3.

Bước C: 1-3 (36 g, 117,36 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40 mL) và nước (40 mL), sau đó lithi hydroxit monohydrat (29,55 g, 704,18 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở 30°C trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước (200 mL) được bổ sung, sau đó được tách bằng EtOAc (50 mL*3). Pha có nước được điều chỉnh độ pH=1-2, và được tách bằng EtOAc (50 mL*3), pha hữu cơ được kết hợp,

sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc trong áp suất giảm, tạo ra 1-4.

Bước D: 1-4 (15 g, 51,25 mmol) được hòa tan trong diclometan (150 mL), oxalyl clorua (9,76 g, 76,88 mmol) và *N,N*-dimetylformamit (394,26 μ L, 5,13 mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ. Hệ được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, cô đặc trong áp suất giảm để loại bỏ dung môi, tạo ra 1-5.

Bước E: Lithi hexametyldisilazit (1 mol/L, 101,06 mL) được thêm từng giọt vào 1-5 (15,72 g, 50,53 mmol) và etyl 2-axetyl-3-dimetylaminocacrylat (7,8 g, 42,11 mmol) trong dung dịch tetrahydrofuran (93 mL) ở -70°C. Bể axeton đá khô được gỡ bỏ, và axit axetic (84,22 mL, 1,47 mol) và amoni axetat (4,22 g, 54,74 mmol) được bổ sung hệ, tetrahydrofuran được loại bỏ bằng cách cô đặc trong áp suất giảm, sau đó khuấy ở 60-65°C trong 1,5 giờ. Sau khi cô đặc trong áp suất giảm và bay hơi đến khô, cặn được rửa bằng metyl tert-butyl ete (150 mL) và PE (200 mL), sau đó lọc, bánh lọc được sấy trong áp suất giảm, tạo ra 1-6.

Bước F: 1-6 (5 g, 12,08 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,25 L), paladi trên cacbon (10%, 500 mg) được bổ sung trong môi trường nitơ, sau khi hệ được nạp bằng hydro trong nhiều lần, hệ được khuấy ở 25°C trong 15 phút trong môi trường hydro (15 Psi). Sau đó sau khi lọc, chất cặn được hòa tan trong hỗn hợp diclometan/metanol=10/1 (1500 mL), sau đó được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon, dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra 1-7.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,23 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước G: 1-7 (3 g, 9,27 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (60 mL), sau đó kali cacbonat (10,25 g, 74,16 mmol) và dibromotoluen (6,59 g, 27,81 mmol) được bổ sung, hệ được khuấy ở 100°C trong 32 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (300 mL), sau đó được tách bằng EtOAc (300 mL*2). Pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước (300 mL*2), làm khô trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng cột silicagel (rửa giải: PE/EtOAc=10:1-1:0), tạo ra 1-8.

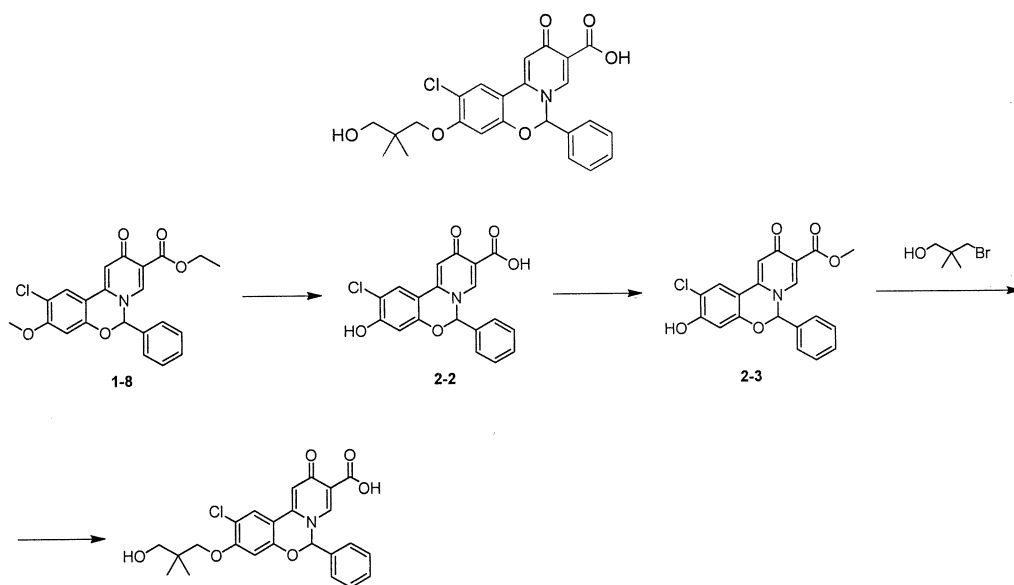
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 3H),

7,34 (dd, $J=1,9, 7,5$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,31 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,33 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

Bước H: 1-8 (100,00 mg, 242,81 μ mol) được hòa tan trong metanol (2 mL) và nước (1 mL), sau đó natri hydroxit (19,42 mg, 485,62 μ mol) được bổ sung và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bằng axit clohydric 1 mol/L đến độ pH=3, và được tách bằng diclometan (15 mL*2). Pha hữu cơ được kết hợp, và rửa bằng nước muối, được sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng PE/EtOAc = 5/1, được lọc để tạo ra bánh lọc được sấy khô trong áp suất giảm, tạo ra phương án 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 16,12 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 3H), 7,27 (dd, $J=2,6, 6,4$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

Phương án 2



Phương án 2

Bước A: 1-8 (1,60 g, 3,89 mmol) được hòa tan trong diclometan (160 mL), bromotribromua (2,25 mL, 23,34 mmol) được bổ sung từng giọt ở 70°C, và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bởi metanol (60 mL) ở 0°C, sau khi cô đặc trong áp suất giảm và bay hơi đến khô, nước (50 mL) và diclometan (30 mL) được bổ sung, sau đó được lọc để tạo ra chất rắn, sau đó được sấy khô trong áp suất

giảm, tạo ra 2-2.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 5H), 7,21 (dt, *J*=2,4, 3,5 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H).

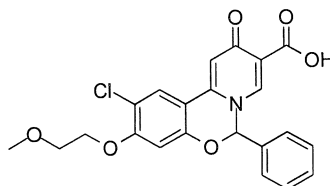
Bước B: 2-2 (1,20 g, 3,25 mmol) được hòa tan trong metanol (30 mL), thionyl clorua (2,36 mL, 32,50 mmol) được bổ sung ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hệ được cô đặc trong áp suất giảm và bay hơi đến khô, chất rắn được rửa bằng PE/EtOAc=3/1 (12 mL), và lọc để tạo ra bánh lọc, được sấy khô trong áp suất giảm, tạo ra 2-3.

Bước C: 2-3 (100,00 mg, 260,57 μmol), 3-bromo-2,2-dimetyl-1-propanol (65,29 mg, 390,86 μmol), natri iodua (7,81 mg, 52,11 μmol), kali cacbonat được trộn trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL), và được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bởi axit clohydric 1 mol/L đến độ pH=3-4, sau đó được tách bằng diclometan (15 mL*2), pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước (20 mL*2), được sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng HPLC (cột: Boston Green ODS 150*30 5 μm; pha di động: [nước (0,225% axit formic)-axetonitril]; gradient rửa giải: 35%-65%, 12 phút), tạo ra phương án 2 (20,90 mg, 44,24 μmol, 16,98%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (br d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 3H), 7,21 (br s, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

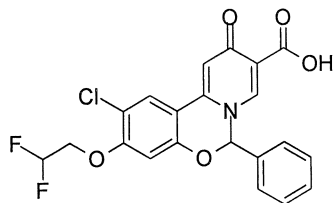
Phương án 3 đến 9 thu được theo phương pháp giống như phương án 2.

Phương án 3



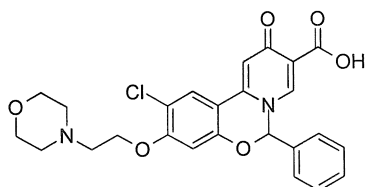
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (dd, *J*=1,3, 7,9 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,72, 1H, 6,64 (s, 1H), 4,22 (d, *J*=4,6 Hz, 2H), 3,91 - 3,73 (m, 2H), 3,49 (s, 3H).

Phương án 4



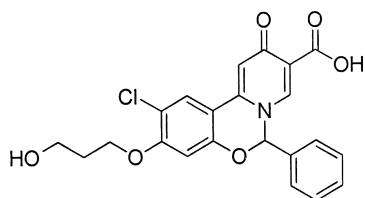
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 3H), 7,33 (br d, J=6,5 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,32 (s, 0,25H), 6,19 (s, 0,45H), 6,05 (s, 0,3H), 4,29 (dt, J=3,8, 12,6 Hz, 2H).

Phương án 5



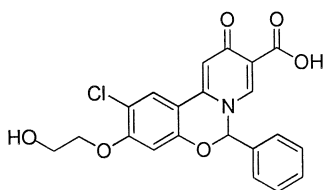
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 4H), 7,24 (br s, 1H), 7,14, 1H, 7,13 - 7,13 (m, 1H), 4,25 (br t, J=5,3 Hz, 3H), 3,61 - 3,53 (m, 6H), 2,73 (t, J=5,6 Hz, 3H).

Phương án 6



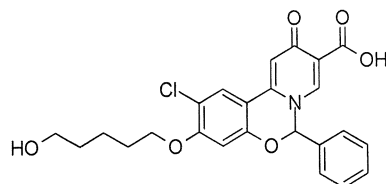
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,49 (br s, 3H), 7,37 (br s, 2H), 7,19 (br s, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (br t, J=6,0 Hz, 2H), 3,79 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,05 (br t, J=6,1 Hz, 3H).

Phương án 7



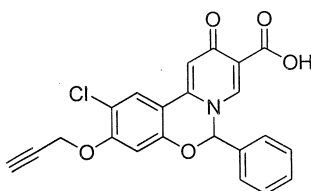
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 - 8,41 (m, 2H), 7,98 (br s, 1H), 7,48 (br s, 3H), 7,37 (br s, 2H), 7,19 (br s, 2H), 6,97 (br s, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,94 (br s, 2H).

Phương án 8



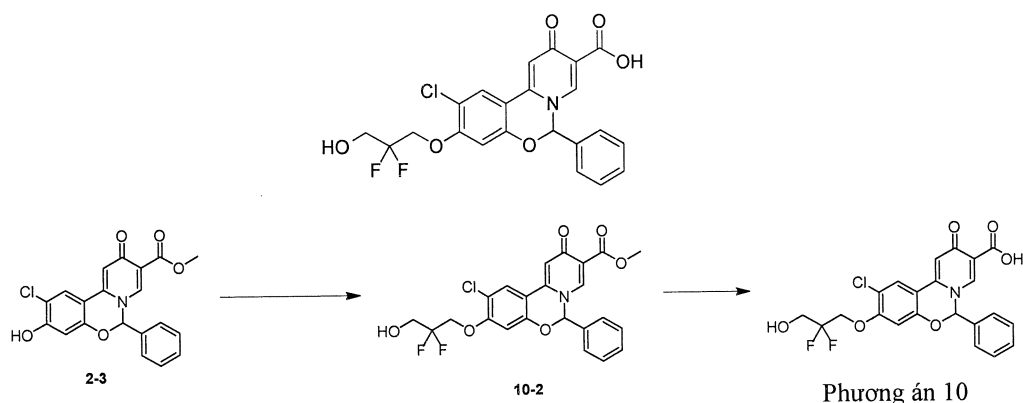
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,54 - 7,32 (m, 6H), 7,22 (br s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,60 (br t, $J=5,8$ Hz, 2H), 1,88 (br s, 2H), 1,61 (br s, 5H).

Phương án 9



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,37 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,85 (t, $J=2,4$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J=2,4$ Hz, 1H).

Phương án 10



Bước A: 2-3 (50,00 mg, 130,28 μmol) được hòa tan trong DMF (2 mL), và kali cacbonat (36,01 mg, 260,56 mmol), axit (2,2-diflo-3-hydroxy-propyl) 4-*p*-toluensulfonic (34,69 mg, 130,28 μmol) được bổ sung, hệ được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bởi axit clohydric 1 mol/L đến độ

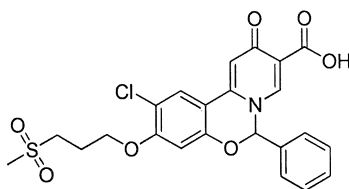
pH=3-4, và được tách bằng diclometan (15 mL*2), pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước (20 mL*2), được sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Sau đó, chất cặn được tinh chế bằng tấm silicagel (silic dioxit, diclometan: metanol=15:1), tạo ra 10-2.

Bước B: 10-2 (40,00 mg, 26,79 μ mol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1 mL), metanol (1 mL) và nước (1 mL), lithi hydroxit monohydrat (1,12 mg, 26,79 μ mol) được bổ sung, hệ được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH=3-4, sau đó được tinh chế bằng HPLC (cột: Boston Green ODS 150*30 5 μ m; pha di động: [nước (0,225% axit formic)-axetonitril]; gradient rửa giải: 30%-54%, 10 phút), tạo ra phương án 10.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (br d, $J=3,3$ Hz, 3H), 7,38 (br d, $J=4,4$ Hz, 2H), 7,24 (br d, $J=18,3$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,45 (br t, $J=11,4$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J=13,1$ Hz, 2H).

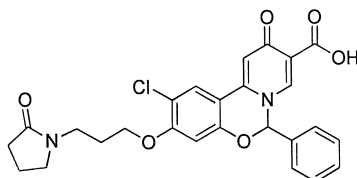
Phương án 11-12 thu được theo phương pháp giống như phương án 10.

Phương án 11



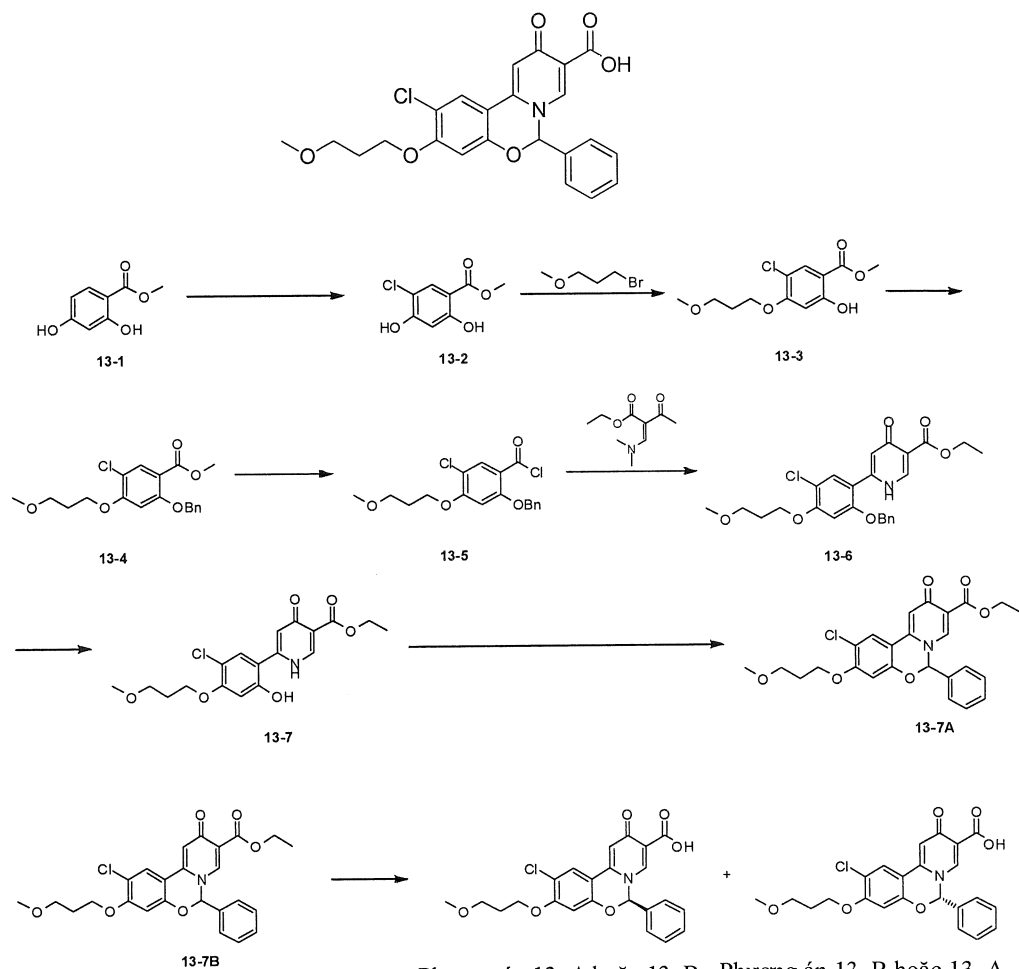
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 3H), 7,26 (dd, $J=2,6, 6,5$ Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,26 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 2H).

Phương án 12



^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,35 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 (br s, 3H), 7,27 (br s, 2H), 7,09 (br d, $J=17,0$ Hz, 2H), 6,86 - 6,81, 1H, 4,04 (br s, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 5H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 2,02 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 2H).

Phương án 13 (13_A và 13_B)



Phương án 13_A hoặc 13_B Phương án 13_B hoặc 13_A

Bước A: 13-1 (10,00 g, 59,5mmol) được hòa tan ở 0°C trong diclometan (500 mL), sau đó sulfonyl clorua (10,77 g, 79,77 mmol, 7,98 mL) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở 35 °C trong 38 giờ. Sau đó dung dịch được bổ sung vào 300 mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Pha có nước được tách bằng EtOAc (150 mL*3), pha hữu cơ đã kết hợp sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa (40 mL*3), và sấy trên natri sulfat khan, được chưng cất trong áp suất giảm để tạo ra chất cặn màu trắng. Sau đó, chất cặn màu trắng được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=30/1-20/1) để tạo ra hợp chất rắn màu trắng 13-2.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 10,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

Bước B: 13-2 (8,00 g, 39,49 mmol), 1-bromo-3-metoxxy-propan (7,25 g, 47,39 mmol) được hòa tan trong DMF (100,00 mL), hạ nhiệt xuống 0°C, sau đó kali

cacbonat (10,92 g, 78,98 mmol) được bổ sung vào đó. Gia nhiệt phản ứng tới 25°C và khuấy trong 10 giờ. Sau đó EtOAc (300 mL) và nước (50 mL) được bổ sung vào dung dịch, và được khuấy ở 25°C trong 10 phút. Pha hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối bão hòa (40 mL*3), và được sấy trên natri sulfat khan, sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất lỏng màu vàng. Chất lỏng màu vàng được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=30/1-20/1) để tạo ra hợp chất rắn màu trắng 13-3.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,16 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,13 (t, *J*=6,0 Hz, 2H).

Bước C: Kali cacbonat (4,76 g, 34,45 mmol) được bổ sung vào 13-3 (3,64 g, 13,25 mmol), benzyl clorua (2,18 g, 17,23 mmol, 1,98 mL) trong DMF (10,00 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 20 giờ. EtOAc (150 mL) và nước (30 mL) được bổ sung vào dung dịch, dung dịch được khuấy ở 20°C trong 10 phút. Pha hữu cơ được tách và rửa bằng nước (30 mL*2) và nước muối bão hòa (30 mL*2), sau đó được sấy qua natri sulfat khan, và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất lỏng màu vàng 13-4.

Bước D: 13-4 (2,00 g, 5,48 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (1,38 g, 32,89 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) và nước (10 mL) được khuấy ở 10-20°C trong 10 giờ. Sau đó dung dịch được rửa bằng EtOAc/PE 1/1 (5 mL*3). Pha có nước được điều chỉnh đến độ PH=1-2. Sau đó hỗn hợp được tách bằng diclometan (50 mL*3), pha hữu cơ được kết hợp và sấy trên natri sulfat khan, sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất rắn màu trắng axit 2-benzyloxy-5-clo-4-(3-metoxypropan) benzoic (1,30 g, 3,71 mmol, 67,63%). Thionyl clorua (508,60 mg, 4,28 mmol, 310,12 µL) được bổ sung vào axit 2-benzyloxy-5-clo-4-(3-metoxypropan) benzoic (1,00 g, 2,85 mmol) trong diclometan (10,00 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất cặn. Sau đó, chất cặn được hòa tan trong toluen, và sau đó còn được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất cặn. Chất cặn 13-5 được giữ trong môi trường nitơ.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,87 - 12,22 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (br d,

$J=7,2$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,98 (t, $J=6,4$ Hz, 2H).

Bước E: 13-5 (2,94 g, 7,96 mmol) và etyl 2-(dimethylaminometylen)-3-oxobutanoat (1,62 g, 8,6 mmol, 1,10 eq) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung từng giọt trong 5 phút vào lithi hexametyldisilazit (1 mol/L, 23,88 mL) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở -70°C . Sau đó, bể làm lạnh được gỡ bỏ và hỗn hợp được khuấy liên tục trong 5 phút. Sau đó amoni axetat (3,23 g, 41,95 mmol) và axit axetic (67,85 g, 1,13 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, và phần lớn tetrahydrofuran được gỡ bỏ bằng thiết bị bay hơi quay ở 60°C . Sau đó chất cặn được gia nhiệt đến $60-65^{\circ}\text{C}$ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và nước (40 mL) và diclometan (200 mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và sau đó được tách, pha hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL*3) và dung dịch natri dicacbonat, được sấy khô rồi cô đặc để tạo ra chất cặn màu vàng. Chất cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=10/1) để tạo ra hợp chất 13-6.

Bước F: Paladi ướt hoạt tính trên cacbon (500 mg) được bổ sung vào 13-6 (3,00 g, 6,36 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong môi trường hydro (15 psi) trong 2 giờ. Sau đó, huyền phù màu nâu được lọc để tạo ra chất lỏng màu vàng, sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để cho chất cặn màu vàng. Chất cặn màu vàng được xử lý hai lần trong PE/EtOAc (4/1) và sau đó được lọc để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt hợp chất 13-7.

Bước G: 13-7 (800,00 mg, 2,10 mmol), kali cacbonat (580,48 mg, 4,20 mmol) và dibromotoluen (551,10 mg, 2,21 mmol) trong dung dịch DMF (20,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 10 giờ. Sau đó EtOAc (60 mL) và nước (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, pha hữu cơ sau đó được tách, pha có nước được tách bằng EtOAc (20 mL*3), tất cả pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước (10 mL*3) và nước muối bão hòa (10 mL*3), sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất lỏng màu vàng. Chất lỏng màu vàng được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=10/1-5/1) để tạo ra chất rắn màu trắng. Sau đó, chất rắn được tách bằng cột sắc ký đối xứng (cột: AD (250 mm*30 mm, 10 μm); pha di động:

[0,1%NH₃H₂O-MeOH]; gradient rửa giải: 50%-50%, 5,9 min; 800 min), tạo ra phương án 13-7A (t=3,831 min) và phương án 13-7B (t= 4,552 min).

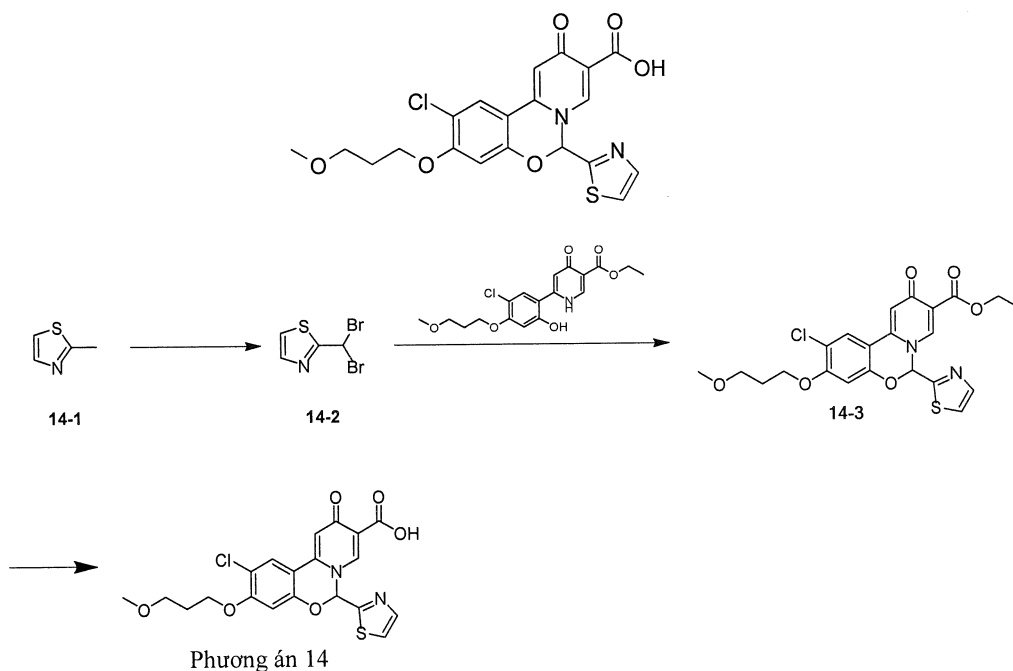
Bước H: Lithi hydroxit monohydrat (107,15 mg, 2,55 mmol) được bổ sung vào 13-7A (240,00 mg, 510,74 mmol) trong metanol (9 mL) và nước (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 19 giờ. Sau đó hỗn hợp được rửa bằng EtOAc/PE (1/4) (5 mL), và điều chỉnh bằng dung dịch axit clohydric pha loãng (1 mol/L) đến độ pH=2-3. Sau đó hỗn hợp được tách bằng diclometan (40 mL*3). Pha hữu cơ được kết hợp và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất lỏng màu vàng. Chất lỏng màu vàng được tinh chế bằng HPLC (cột: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; pha di động: [nước (0,1%TFA)-ACN]; gradient rửa giải: 42%-72%, 10 min) để tạo ra phương án 13_A.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,46 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 7,24 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,67 (br s, 3H), 4,08 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,51 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,08 - 1,93 (m, 2H).

Bước I: Lithi hydroxit monohydrat (129,48 mg, 3,09 mmol) được bổ sung vào 13-7B (290,00 mg, 617,14 mmol) trong metanol (9 mL) và nước (3 mL). Khuấy dung dịch thu được ở 25°C trong 19 giờ. Sau đó hỗn hợp được rửa bằng EtOAc/PE (1/4) (5 mL), và được điều chỉnh bằng dung dịch axit clohydric (1 mol/L) đến độ pH=2-3. Sau đó hỗn hợp được tách bằng diclometan (40 mL*3). Pha hữu cơ được kết hợp và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất lỏng. Chất lỏng màu vàng được tinh chế bằng HPLC (cột: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; pha di động: [nước (0,1%TFA)-ACN]; gradient rửa giải: 42%-72%, CO₂, 11 min) để tạo ra phương án 13_B.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,24 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,08 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,51 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,04 (t, J=6,1 Hz, 2H).

Phương án 14



Bước A: Benzoyl peroxit (122,21 mg, 504,50 mmol) được bổ sung vào 14-1 (1,00 g, 10,09 mmol) và bromo succinimit (3,77 g, 21,19 mmol) trong tetraclometan (10,00 mL), hỗn hợp thu được được phơi sáng ở 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi trong hỗn hợp được gỡ bỏ, sau đó hỗn hợp được hòa tan trong 60 mL nước, và được tách bằng EtOAc (50 mL*3), pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng 60 mL nước muối bão hòa, và sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc để tạo ra chất cặn. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=1/0-10/1) để tạo ra hợp chất 14-2.

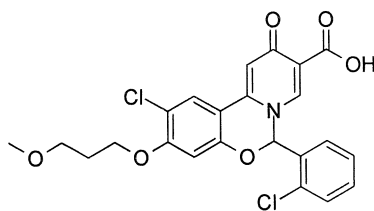
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, J=8,0 Hz 1H), 7,50 (d, J=7,6 Hz 1H), 6,66 (s, 1H).

Phương án 14 thu được theo phương pháp của bước B, C theo phương án 13.

Phương án 14: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 15,44 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,76 (br d, J=2,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (br d, J=2,4 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,19 (br t, J=6,0 Hz, 2H), 3,60 (br t, J=5,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H).

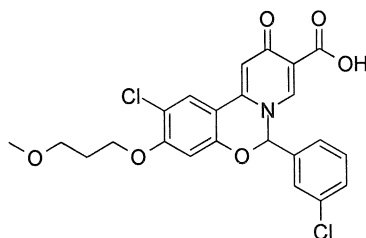
Phương án 15-24 có thể thu được theo phương pháp theo phương án 14.

Phương án 15



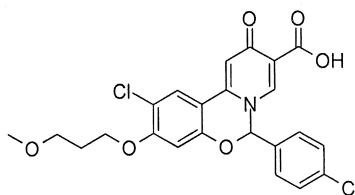
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,16 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,59 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 3H), 2,12 (quin, *J*=6,1 Hz, 2H).

Phương án 16



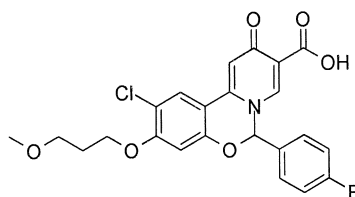
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,46 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (br d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 4,16 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,59 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (t, *J*=6,4 Hz, 2H).

Phương án 17



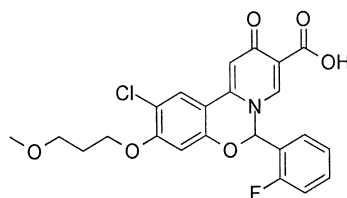
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,49 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (br d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,23 (br d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,75 - 6,58 (m, 2H), 4,15 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,59 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,12 (br t, *J*=6,0 Hz, 2H).

Phương án 18



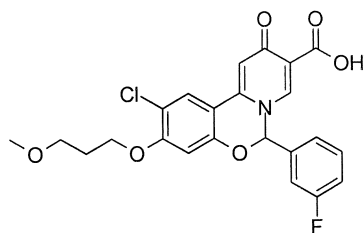
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,16 (br t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 2H).

Phương án 19



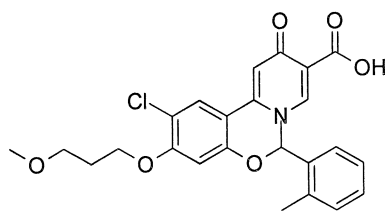
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15,46 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,15 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,12 (t, $J=6,0$ Hz, 2H).

Phương án 20



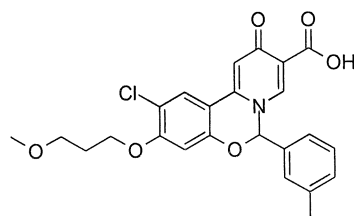
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15,46 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,05 (br d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 4,16 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (quin, $J=6,0$ Hz, 2H).

Phương án 21



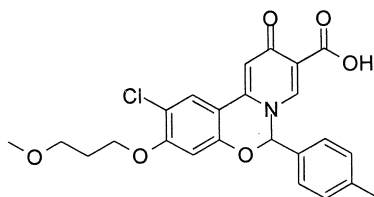
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,55 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 2H), 4,15 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 3,58 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=6,0 Hz, 2H).

Phương án 22



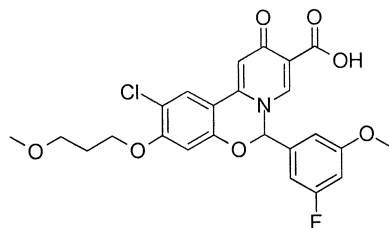
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,58 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,15 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,59 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,40, 3H, 2,12 (t, *J*=6,0 Hz, 2H).

Phương án 23



¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,59 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,15 (br t, *J*=6,1 Hz, 2H), 3,58 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,41, 3H, 2,14 - 2,09 (m, 2H).

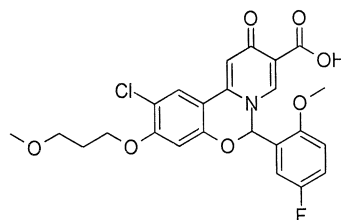
Phương án 24



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15,49 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,77 - 6,67 (m, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 3H), 4,18 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,14 (quin, $J=6,1$ Hz, 2H).

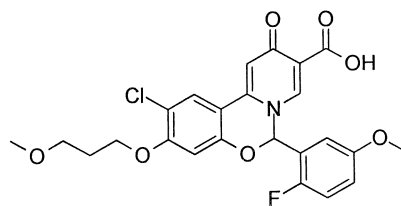
Phương án 25-34 có thể thu được theo phương pháp theo phương án 35.

Phương án 25



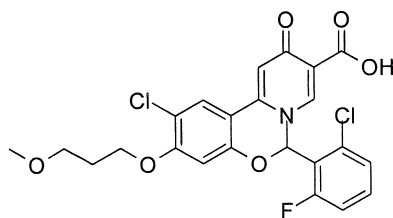
^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 15,59 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (dd, $J=4,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,19 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (quin, $J=6,1$ Hz, 2H).

Phương án 26



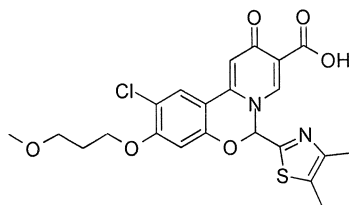
^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 15,59 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (dd, $J=4,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,19 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (quin, $J=6,1$ Hz, 2H).

Phương án 27



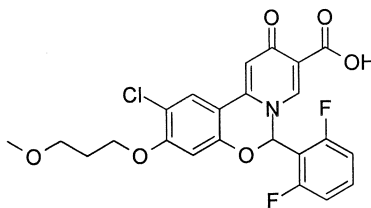
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (dt, J=5,9, 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,51 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (quin, J=6,0 Hz, 2H).

Phương án 28



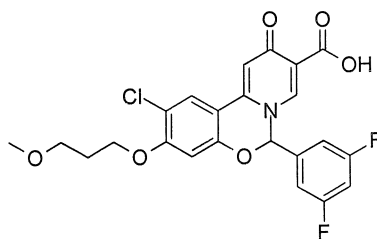
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 15,51 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (quin, J=6,1 Hz, 2H).

Phương án 29



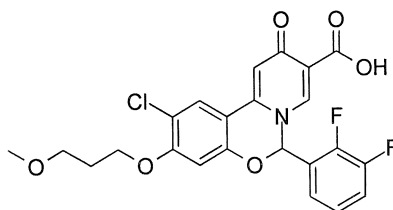
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,16 (t, J=8,6 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,63 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (t, J=5,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (quin, J=6,1 Hz, 2H).

Phương án 30



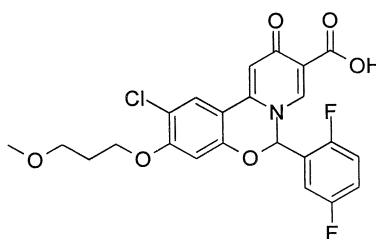
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,38 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (br t, J=8,3 Hz, 1H), 6,79 (br d, J=5,0 Hz, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,19 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,61 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (t, J=6,0 Hz, 2H).

Phương án 31



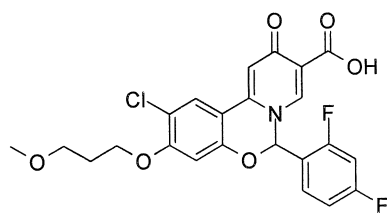
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,37 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (br t, J=6,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,16 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,12 (t, J=6,1 Hz, 2H).

Phương án 32



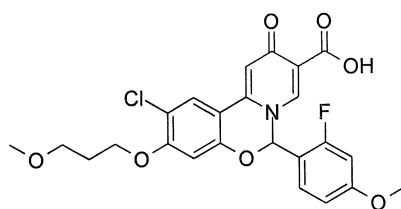
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,38 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,09 - 6,93 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,17 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,59 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (t, J=6,0 Hz, 2H).

Phương án 33



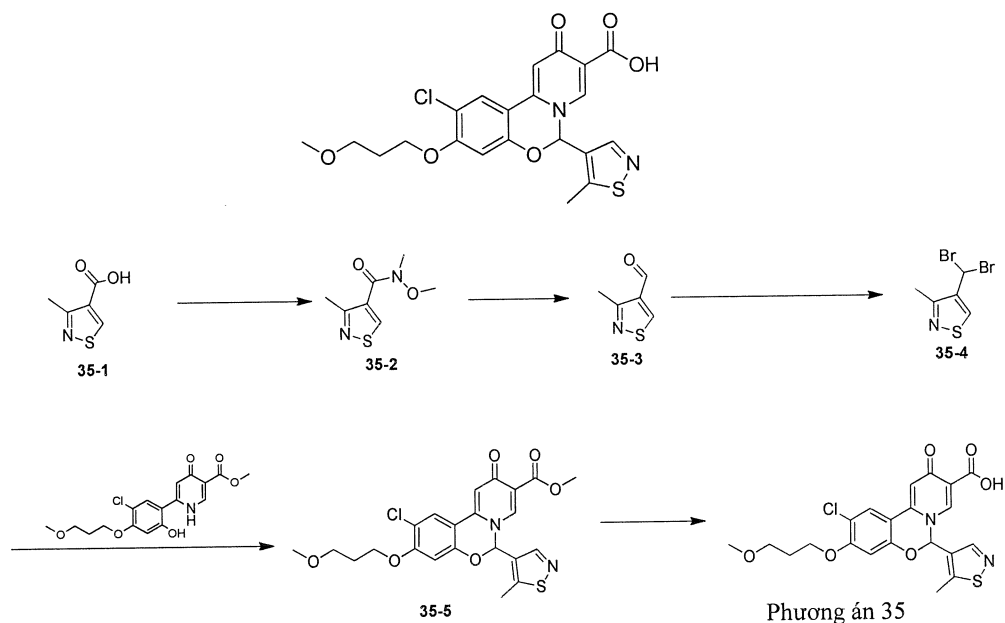
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,41 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,30 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,16 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,59 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,13 (quin, J=6,1 Hz, 2H).

Phương án 34



¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,51 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,10 (td, J=3,8, 8,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (dd, J=3,1, 5,3 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,73 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,18 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (quin, J=6,1 Hz, 2H).

Phương án 35



Bước A: Hỗn hợp của 35-1 (20,00 g, 139,7 mmol) và HATU (79,68 g, 209,55

mmol) được hòa tan trong diclometan (250,00 mL), sau đó trietylamin (49,48 g, 488,95 mmol, 67,78 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 phút, *N*-metoxymetylamin hydroclorua (27,25 g, 279,40 mmol) sau đó được bổ sung. Sau khi bổ sung, hệ phản ứng được nạp bởi nitơ trong 3 lần, sau đó được khuấy ở 25°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được tách bởi diclometan (150 mL*3). Pha hữu cơ sau đó được rửa bằng nước (250 mL * 3) và nước muối bão hòa (200 mL * 2), sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=1/0-1/1), tạo ra hợp chất 35-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Bước B: 35-2 (1,70 g, 9,13 mmol) được hòa tan trong diclometan (20,00 mL) và được làm lạnh xuống -78°C. DIBAL-H (1 mol, 27,39 mL) được bổ sung từng giọt ở -78°C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được dập tắt bằng cách bổ sung từng giọt metanol (2,2 mL) ở -78°C, sau đó được khuấy trong 10 phút, và bề axeton đá khô được loại bỏ. Nước (1,2 mL), natri hydroxit (4 mol, 1,2 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 15 phút, sấy trên MgSO₄, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 35-3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,05 (s, 1H), 9,18-9,28 (m, 1H), 2,67 (s, 3H).

Bước C: Dung dịch triphenyl phosphit (2,93 g, 9,44 mmol, 2,48 mL) được hòa tan trong diclometan (20,00 mL), bromin lỏng (1,51 g) và trietylamin (1,00 g, 9,91 mmol, 1,37 mL) được bổ sung vào hệ ở -60°C. Sau đó bổ sung 35-3 (600,00 mg, 4,72 mol) ở -60°C. Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bởi 5 mL dung dịch natri hyposulphit bão hòa ở 25°C, và sau đó được tách bằng 60 mL EtOAc (20 mL* 3). Pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng 90 mL dung dịch natri clorua bão hòa (30 mL* 3), và sấy trên natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=1/0) để tạo ra hợp chất 35-4.

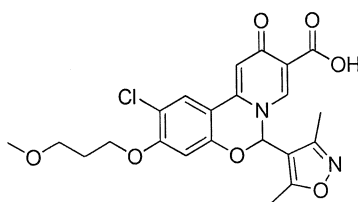
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 2,58-2,68 (m, 3H).

Phương án 35 thu được theo phương pháp của bước D, E theo phương án 13.

Phương án 35: **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 15,45 (br s, 1H), 8,20-8,54 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,16 (t, $J=6,15$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J=5,90$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,67 (br s, 3H), 2,13 (quin, $J=5,99$ Hz, 2H).

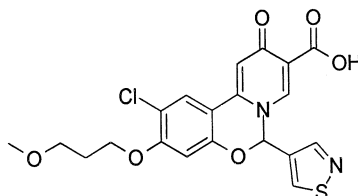
Phương án 36 đến 40 thu được theo phương pháp theo phương án 35.

Phương án 36



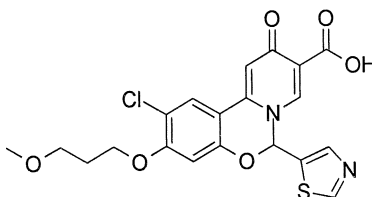
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,03-4,11 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,32-2,35 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (t, $J=6,24$ Hz, 2H).

Phương án 37



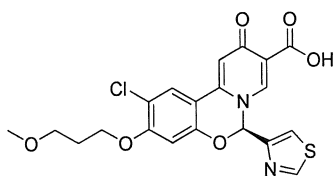
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 15,36 (br s, 1H), 8,60-8,41 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,18 (br t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,60 (br t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,51, 3H, 2,17 - 2,13 (m, 2H).

Phương án 38

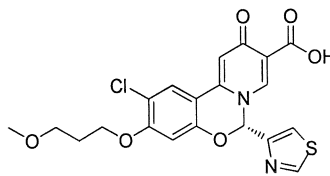


¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,34 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (br s, 1H), 4,16 (br t, J=5.77 Hz, 2H), 3,58 (br t, J=5,83 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,09-2,14 (m, 2H)

Phương án 39 (39_A và 39_B)



Phương án 39_A hoặc 39_B



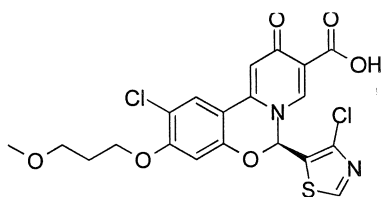
Phương án 39_B hoặc 39_A

Hợp chất tiền thủy phân theo phương án 39 được tách bằng cột HPLC đối xứng (cột: AD (250 mm*30 mm, 10 μm); pha di động: [0,1%NH₃H₂O EtOH]; gradient rửa giải: 60%-60%, 4,12 min; 220 min) để tạo ra chất đồng phân có hai cấu hình, được thủy phân để tạo ra phương án 39_A (t= 1,594 min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh):100% và phương án 39_B (t= 2,593 min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 98%. Phương pháp SFC (sắc ký dòng siêu chảy): AD-3S_4_40_3ML. Cột: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm I.D., 3 μm Pha di động: 40% iso-propanol (0,05% DEA) trong CO₂. Tốc độ dòng: 3 mL/phút. Bước sóng: 220 nm.

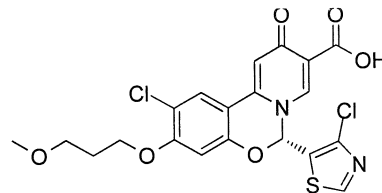
Phương án 39_A **¹H NMR (400MHz, CDCl₃)** δ 15,48 (s, 1H), 8,82 (d, J=1,88 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,63 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,17 (t, J=6,21 Hz, 2H), 3,59 (dt, J=2,20, 5,87 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (quin, J=6,05 Hz, 2H).

Phương án 39_B **¹H NMR (400MHz, CDCl₃)** δ 15,50 (br s, 1H), 8,81 (d, J=1,51 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,17 (br t, J=6,21 Hz, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,13 (quin, J=5,99 Hz, 2H).

Phương án 40 (40_A và 40_B)



Phương án 40_A hoặc 40_B



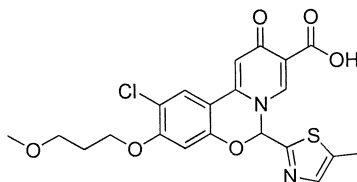
Phương án 40_B hoặc 40_A

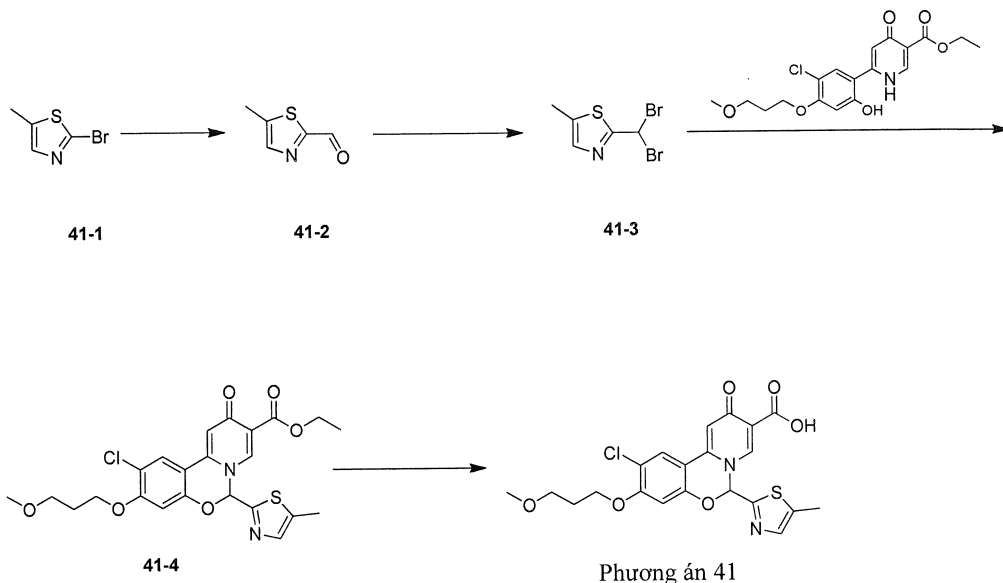
Phương án 40 được tách bằng HPLC (cột: AD (250 mm*30 mm, 10 μ m); pha di động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]: 45%-45% trong CO_2 , 2 min; 1000 min) để tạo ra chất đồng phân có hai cấu hình, phương án 40_A ($t=1,540$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 96,4% và phương án 40_B ($t=2,067$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 93,5%

Phương án 40_A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3CD) δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (br s, 3H), 4,21 (br t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,12 - 2,07 (m, 2H).

Phương án 40_B: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3CD) δ 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (br s, 3H), 4,21 (br t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,10 (br t, $J=6,1$ Hz, 2H).

Phương án 41





Bước A: 41-1 (2,00 g, 11,23 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (120 mL), sau đó được làm lạnh xuống đến -60°C . *n*-Butyllithi (2,5 mol/L, 4,72 mL) được bổ sung từ từ từng giọt ở -60°C , và sau đó *N,N*-dimetylformamit (1,30 mL, 16,85 mmol) được bổ sung, phản ứng được khuấy ở -60°C trong 1 giờ, và sau đó được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước, và sau đó được tách bằng diclometan (50 mL*3), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (35 mL*2), sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất 41-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 2,49 (d, $J=1,0$ Hz, 3H).

Bước B: Triphenyl phosphit (52,22 g, 168,3 mmol) được hòa tan trong diclometan (300 mL) và sau đó được làm lạnh xuống đến -60°C . Bromin (8,67 mL, 168,3 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt ở 0°C , sau đó trietylamin (18,73 g, 185,13 mmol, 25,66 mL) và 41-2 (10,7 g, 84,15 mmol) được bổ sung vào phản ứng liên tục, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -60°C trong 1 giờ, và sau đó để làm lạnh được gỡ bỏ, phản ứng được khuấy ở 25°C thêm 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước, và được tách bằng diclometan (500 mL*3), pha hữu cơ được rửa nước muối bão hòa (350 mL*2), sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký (silic dioxit, PE: EtOAc=100:0) để tạo ra hợp chất 41-3.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

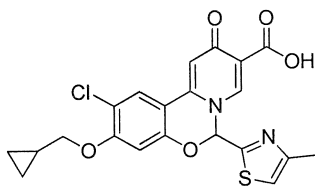
Bước C: 41-3 (3,52 g, 9,23 mmol) và 41-3 (5,00g, 18,45mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (15 mL), sau đó kali cacbonat (7,01 g, 50,74 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước, và sau đó được tách bằng diclometan (50,00 mL*3), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (35,00 mL*2), sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký (silic dioxit, PE:EtOAc=0:100) để có hợp chất 41-4.

Bước D: 41-4 (300,00 mg, 611,05 μmol) được hòa tan trong metanol (6,00 mL), sau đó dung dịch natri hydroxit (4,00 mol/L, 611,05 μL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, sau đó *N,N*-dimetylformamit (2,00 mL) được bổ sung, và được điều chỉnh bằng axit formic đến độ pH=3-4, hỗn hợp thu được được tinh chế bằng HPLC chuẩn bị để tạo ra phương án 41.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,45 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,16 (quin, *J*=6,1 Hz, 2H).

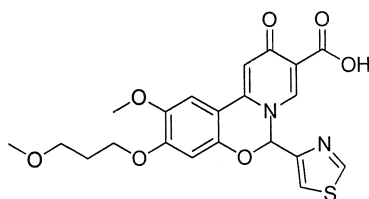
Phương án 42 và 43 có thể thu được theo phương pháp theo phương án 41.

Phương án 42



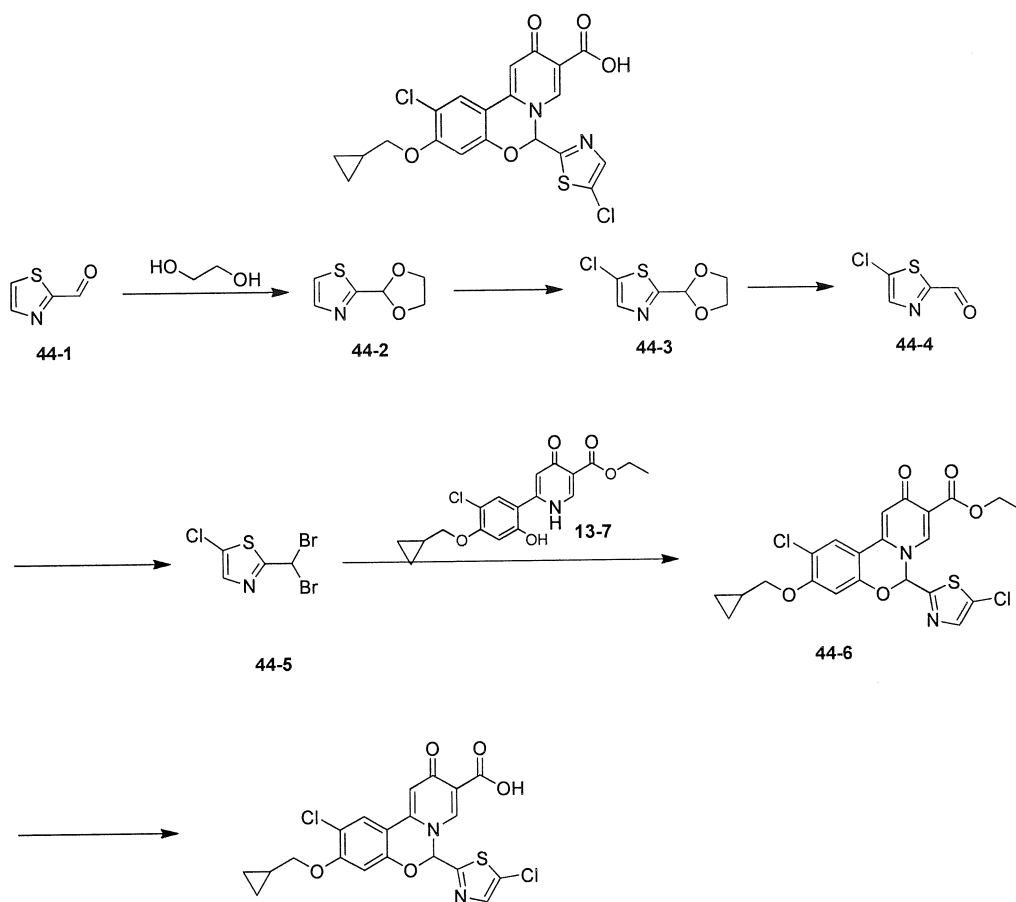
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 15,46 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 3,97 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 0,77 - 0,71 (m, 2H), 0,47 - 0,42 (m, 2H).

Phương án 43



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 15,62 (br s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,16 (br s, 2H), 3,88 (br s, 3H), 3,56 (br s, 2H), 3,35 (br s, 3H), 2,13 (br s, 2H).

Phương án 44



Phương án 44

Bước A: 44-1 (25,00 g, 220,97 mmol) được hòa tan trong toluen (250,00 mL), sau đó monohidrat axit *p*-toluensulfonic (12,61 g, 66,29 mmol) và glycol (41,15 g, 662,91 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 16 giờ sử dụng bộ tách nước. Sau đó 50 mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa và 450 mL (150m L*3) metyl tert-butyl ete được sử dụng. Pha hữu cơ được rửa bằng 300 mL nước muối bão

hòa (100 mL*3), sấy trên natri sulfat, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm tạo ra 44-2.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=3,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 4H).

Bước B: 44-2 (24,60 g, 156,50 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (615,00 mL) và được làm lạnh xuống đến -78°C, *N*-butyllithi (2,5 mol, 75,12 mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch, sau đó được khuấy trong 30 phút sau khi bổ sung, và sau đó tetraclometan (75,40 mL) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng 100 mL amoni clorua bão hòa, và được tách bằng nước 100 mL và EtOAc 600mL (200 mL*3), sấy qua natri sulfat, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=1/0-10/1), tạo ra 44-3.

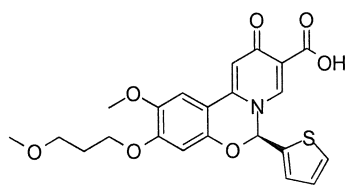
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,62 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 4H).

Bước C: 44-3 (13,30 g, 69,40 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (37,00 mL), axit clohydric (1 mol, 36,78 mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở 75°C. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng natri dicacbonat bão hòa, và được tách bằng 50 mL nước và 600 mL EtOAc (200 mL*3). Pha hữu cơ được kết hợp và sấy trên natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=30/1-20/1), tạo ra 44-4.

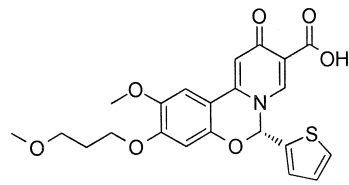
Phương án 44 thu được theo phương pháp của bước D, E, F theo phương án 13.

Phương án 44: **¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)** δ 8,97 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,04 (br dd, J=7,2, 11,6 Hz, 2H), 1,25 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 0,61 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 0,38 (br s, 2H).

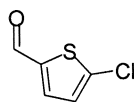
Phương án 45 (45_A và 45_B)



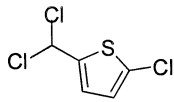
Phương án 45_A hoặc 45_B



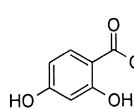
Phương án 45_B hoặc 45_A



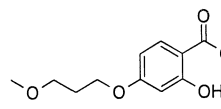
45-1



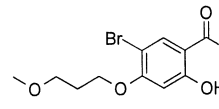
45-2



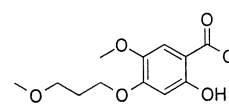
45-3



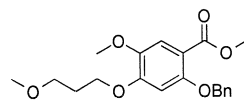
45-4



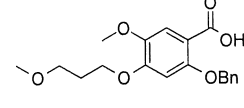
45-5



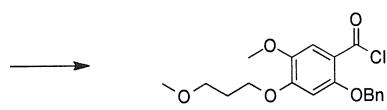
45-6



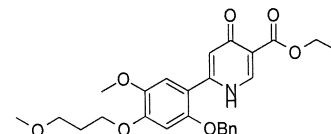
45-7



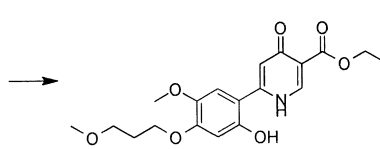
45-8



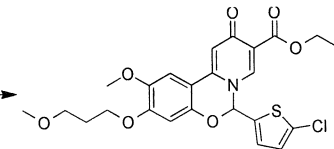
45-9



45-10

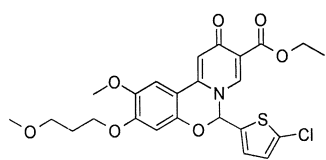


45-11



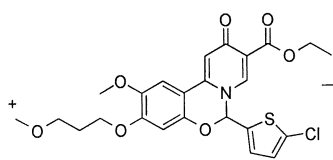
45-12

SFC



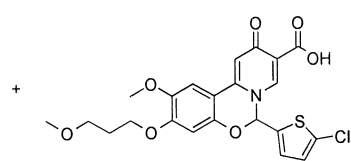
45-12A

và

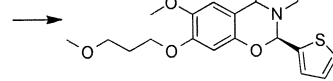


45-13A

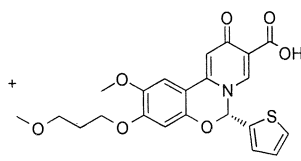
và



+



Phương án 45_A hoặc 45_B



Phương án 45_B hoặc 45_A

Bước A: 45-1 (18,12 mL, 170,53 mmol) được hòa tan trong diclometan (425,00 mL), sau đó pyridin (2,76 mL, 34,11 mmol) được bổ sung ở -10°C , và sau đó phospho pentaclorua (35,51 g, 170,53 mmol) được bổ sung trong một lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong 1 giờ, và sau đó natri dicacbonat (42,98 g, 511,59 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở -10°C trong 0,25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm và bay hơi đến khô, tạo ra 45-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,02 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (d, $J=4,0$ Hz, 1H).

Bước B: 45-3 (50,00 g, 297,35 mmol), kali cacbonat (41,10 g, 297,35 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (250,00 mL), 1-bromo-3-metoxypentan (45,50 g, 297,35 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (150,00 mL) và được bổ sung từng giọt vào hệ trên đây ở 90°C theo giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 0,5 giờ. Nước (500 mL) được bổ sung, sau đó được tách bằng EtOAc (500 mL*2), pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước (1000 mL*3) và nước muối (500 mL), được sấy qua natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=1/0), tạo ra 45-4.

Bước C: Bromin lỏng (9,44 mL, 183,14 mmol) được hòa tan trong clorofom (150 mL) và được bổ sung từng giọt vào 45-4 (40,00 g, 166,49 mmol) trong dung dịch clorofom (570 mL) ở 0°C , hệ được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Sau khi cô đặc trong áp suất giảm và bay hơi đến khô, chất cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=1/0-50/1), tạo ra 45-5.

Bước D: Kim loại natri cắt (10,50 g, 456,84 mmol) được bổ sung theo đợt trong môi trường nitơ vào metanol khan (250,00 mL), hệ được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hệ được bổ sung vào hệ của 45-5 (45,00 g, 114,21 mmol) và đồng clorua (7,68 g, 57,10 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (225,00 mL) trong một lần ở 25°C , hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 6 mol/L axit clohydric (180 mL), và được tách bằng EtOAc (500 mL*2), pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (500 mL*2) và nước muối (400 mL),

được sấy qua natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=50/1-10/1), tạo ra 45-6.

Bước E: 45-6 (17,00 g, 62,90 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (100,00 mL), kali cacbonat (13,04 g, 94,35 mmol) và benzyl bromua (11,83g, 69,19 mmol, 8,22 mL) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 16 giờ. Sau đó nước (200 mL*3) được bổ sung và được tách bằng EtOAc (200 mL*2), pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước (200 mL*2) và nước muối (200 mL), được sấy qua natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm, tạo ra 45-7.

Bước F: 45-7 (22,79 g, 63,24 mmol) được hòa tan trong metanol (60,00 mL) và tetrahydrofuran (60,00 mL), dung dịch kali hydroxit (6 mol/L, 61,55 mL) được bổ sung, sau đó được khuấy ở 45°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bằng 1 mol/L axit clohydric đến độ pH=3-4, huyền phù được lọc để tạo ra chất cặn. Chất cặn được sử dụng PE/EtOAc=10/1 (50 mL), sau đó được lọc, được cô đặc trong áp suất giảm và được sấy, tạo ra 45-8.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10,85 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,13 (quin, *J*=6,2 Hz, 2H).

Bước G: 45-8 (20,00 g, 57,74 mmol) được hòa tan trong diclometan (200,00 mL), sau đó oxalyl clorua (7,58 mL, 86,61 mmol) và *N,N*-dimetylformamit (4,44 μL, 57,74 μmol) được bổ sung. Hệ được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, được cô đặc trong áp suất giảm và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 45-9.

Bước H: 45-9 (21,06 g, 57,73 mmol) và etyl 2-axetyl-3-dimetylaminoacrylat (13,90 g, 75,05 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (200,00 mL) và hỗn hợp được bổ sung từng giọt vào lithi hexametyldisilazit (1 mol/L, 150,09 mL) ở -70 đến -60°C. Sau khi bổ sung, axit axetic (115,55 mL, 2,02 mol/L) và amoni axetat (5,78 g, 75,05 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở 65°C trong 1 giờ. Sau khi dung dịch natri bicacbonat bão hòa (1000 mL) được bổ sung, hỗn hợp sau đó được tách bằng EtOAc (200 mL), pha hữu cơ được rửa bằng nước (200 mL) và nước muối (100 mL),

được sấy qua natri sulfat khan và được lọc, sau đó được cô đặc trong áp suất giảm đến khô. Chất cặn được rửa bằng MTBE (50 mL) và được lọc để tạo ra hợp chất 45-10.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11,03 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,14 (t, *J*=6,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,11 (quin, *J*=6,3 Hz, 2H), 1,46 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước I: 45-10 (20,00 g, 42,78 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (250,00 mL), và paladi trên cacbon (10%, 1 g) được bổ sung trong môi trường nitơ, hệ được nạp bằng hydro trong chân không 3 lần, sau đó được khuấy ở 25°C trong 16 giờ trong môi trường hydro (15 Psi). Sau khi lọc, dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 45-11.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 14,24 (br s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,49 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,17 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, *J*=6,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (quin, *J*=6,3 Hz, 2H), 1,47 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Bước J: 45-11 (5,00 g, 13,25 mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (50,00 mL), sau đó xesi cacbonat (17,27 g, 53,00 mmol) và 2-clo-5-(diclometyl) thiophen (13,35 g, 66,25 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL), sau đó được tách bằng diclometan (100 mL), pha hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL*2) và nước muối bão hòa (100 mL), được sấy qua natri sulfat khan, sau đó được lọc và được làm bay hơi trong áp suất giảm đến khô. Chất cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=10/1-1/1 đến diclometan/etanol=100/1-30/1) để tạo ra hợp chất 45-12.

Bước K: 45-12 (200,00 mg, 395,28 μmol) được tinh chế bằng HPLC đối xứng (cột: OJ (250 mm*30 mm, 10 μm); pha di động: [0,1%NH₃H₂O MeOH]; gradient rửa giải: 30%-30%, 2,3 min; 90 min) để tạo ra phương án 45-12A (t=2,194 min) và 45-12B (t=2,544 min).

Bước L: Phương án 45-12A (71,00 mg, 140,32 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,00 mL) và metanol (2,00 mL), sau đó dung dịch natri hydroxit (4

mol/L, 1,00 mL) được bổ sung, hệ được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bằng 1 mol/L axit clohydric đến độ pH=3, và được tách bằng diclometan (20 mL*2), pha hữu cơ được kết hợp và được sấy qua natri sulfat khan, sau đó được lọc và được cô đặc trong áp suất giảm, tạo ra phương án 45_13A.

Bước M: Phương án 45_13A (65,00 mg, 136,01 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15,00 mL), paladi trên cacbon (10%, 30 mg) được bổ sung trong môi trường nitơ, huyền phù được nạp hydro vài lần, hệ được khuấy ở 25°C trong 16 giờ trong môi trường hydro (15 Psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm đến khô, chất cặn được tinh chế bằng tấm silicagel (silic dioxit, diclometan/metanol=15:1), tạo ra phương án 45_A (t=1,941 min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100%.

Phương pháp xác định giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): OD-3S_3_40_3ML Cột: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm I.D., 3 µm Pha di động: 40% metanol (0,05% DEA) trong tốc độ dòng CO₂: 3 mL/min Bước sóng: 220 nm.

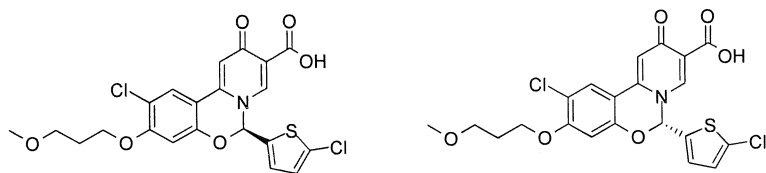
Phương án 45_B (t=3,040 min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100%.

Phương án 45_A: **¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)** δ 15,66 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 7,48 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,16 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (quin, *J*=6,2 Hz, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H).

Phương án 45_B: **¹H NMR (400MHz, CDCl₃)** δ 15,63 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,49 (br d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,06 (br s, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,16 (t, *J*=6,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,15 (quin, *J*=6,2 Hz, 2H).

Phương án 46 đến phương án 48 có thể thu được theo phương pháp theo phương án 45.

Phương án 46 (46_A và 46_B)

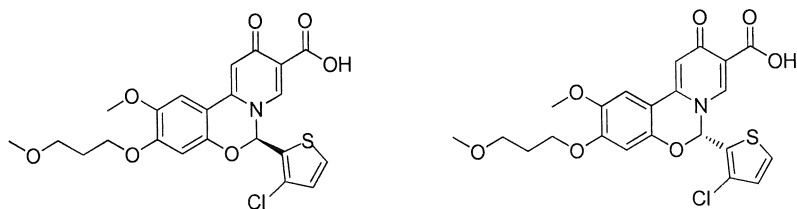


Hợp chất tiền thủy phân theo phương án 46 được tách bằng HPLC đối xứng (cột: OJ (250 mm*30 mm, 10 μ m); pha di động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -MeOH]; gradient rửa giải: 30%-30%, 3 min; 40min) để tạo ra chất đồng phân có hai cấu hình, $t_r=2,592$ min và $t_r=2,829$ min. Sau khi thủy phân, phương án 46_A ($t_r=2,396$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 95,7% và phương án 46_B ($t_r=2,887$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100%, lần lượt thu được. Phương pháp xác định giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): OD-3S_3_40_3ML Cột: Chiralcel OD-3 100 $\times$ 4,6 mm I. D., 3 μ m Pha di động: 40% metanol (0,05% DEA) trong CO_2 . Tốc độ dòng: 3 mL/min Bước sóng: 220 nm.

Phương án 46_A: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 15,42 (br s, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,10 (br t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,06 (quin, $J=6,0$ Hz, 2H).

Phương án 46_B: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 15,44 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,70 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,52 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,06 (quin, $J=6,1$ Hz, 2H).

Phương án 47 (47_A và 47_B)



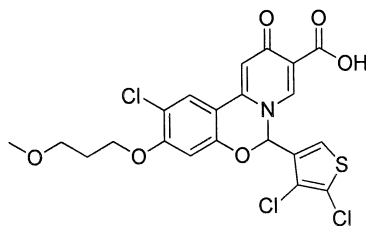
Phương án 47_A hoặc 47_B

Phương án 47_B hoặc 47_A

Hợp chất tiền thủy phân theo phương án 47 được tách bằng HPLC đối xứng (cột: AS (250 mm*30 mm, 10 μ m); pha di động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -MeOH]; gradient rửa giải: 45%-45%, 2,3 min; 90 min) để tạo ra chất đồng phân có hai cấu hình, ($t_r=2,110$

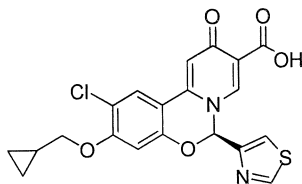
min) và ($t=2,574$ min), sau khi thủy phân, phương án 47_A ($t=2,705$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 99% và phương án 47_B ($t=1,818$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100% lần lượt thu được. Phương pháp xác định giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): OD-3S_3_40_3ML Cột: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm I.D., 3 μ m Pha di động: 40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂ Tốc độ dòng: 3 mL/min Bước sóng: 220 nm.

Phương án 48

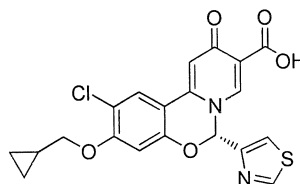


¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (br s, 1H), 8,29 (br d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,15 (br t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,96 (quin, $J=6,2$ Hz, 2H).

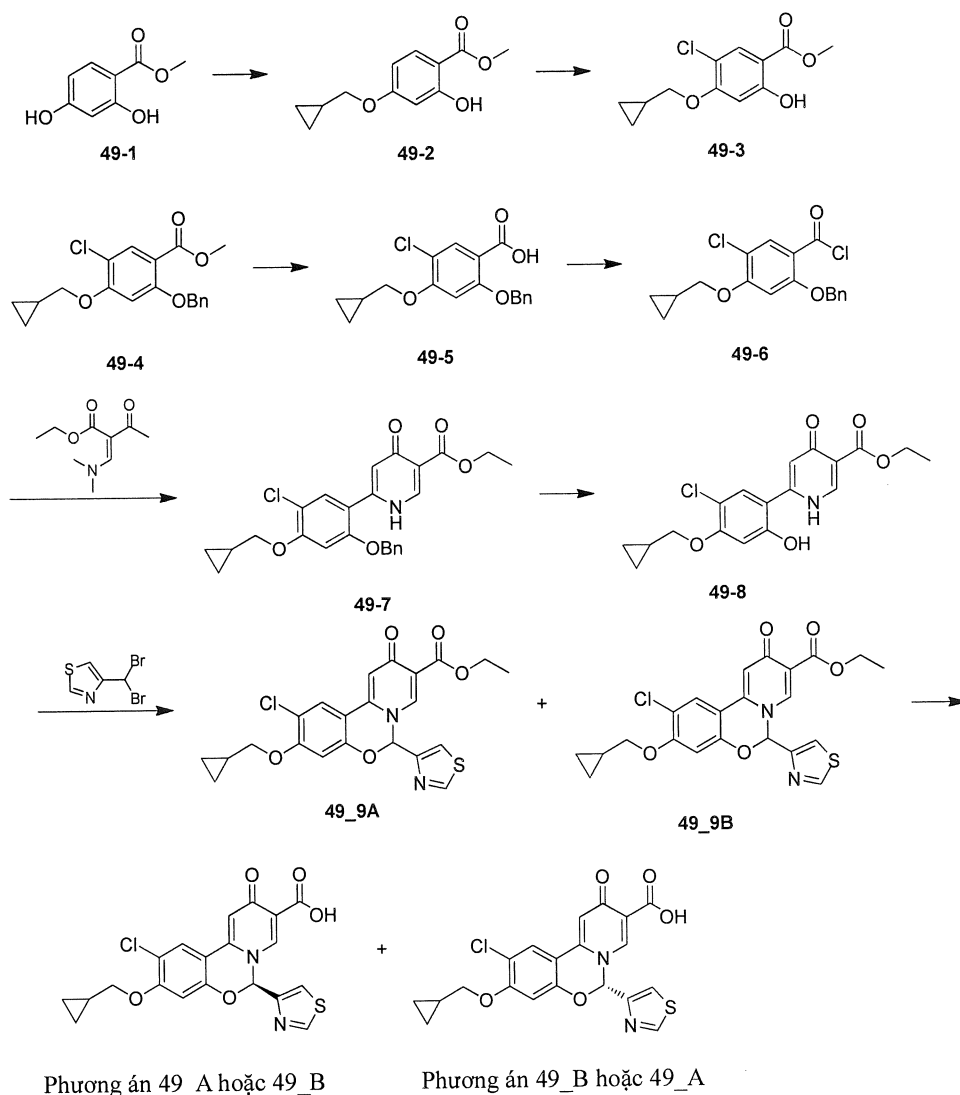
Phương án 49 (49_A và 49_B)



Phương án 49_A hoặc 49_B



Phương án 49_B hoặc 49_A



Bước A: 49-1 (50,01 g, 297,41 mmol) được hòa tan trong DMF (300 mL), sau đó được làm lạnh xuống đến 0°C và kali cacbonat (41,10 g, 297,41 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C và sau đó bromometyl xyclopropan (40,15 g, 297,41 mmol) được bổ sung từng giọt trong khoảng 1 giờ, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch được bổ sung vào 200 mL nước, sau đó chiết bằng EtOAc (400 mL*3), pha hữu cơ được thu gom và được rửa bằng nước (150 mL) và nước muối bão hòa (100 mL*3), sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=30/1-20/1) để tạo ra hợp chất 49-2.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10,87 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,40 - 6,34 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 1H), 0,62 - 0,55 (m,

2H), 0,28 (q, $J=5,0$ Hz, 2H).

Bước B: 49-2 (47,00 g, 211,48 mmol) được hòa tan trong axetonitril (200,00 mL) và được làm lạnh xuống đến 0°C , *N*-closucxinimit (28,52 g, 213,59 mmol) sau đó được bổ sung. Gia nhiệt hỗn hợp tới 90°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất cặn màu vàng, và chất cặn màu vàng thu được được hòa tan trong EtOAc (400 mL), sau đó nước (300 mL) được bổ sung vào đó, dung dịch được khuấy ở 25°C trong 2 phút. Pha hữu cơ được tách, và được rửa bằng nước muối bão hòa (100 mL*3), sau đó được sấy qua natri sulfat khan, được cô đặc trong áp suất giảm, được nghiền thành bột bằng PE/diclometan (30/1) để tạo ra hợp chất 49-3.

Bước C: Kali cacbonat (62,78 g, 454,26 mmol) được bổ sung vào 49-3 (53,00 g, 206,48 mmol) và benzyl bromua (38,85 g, 227,13 mmol) trong dung dịch DMF (400,00 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 1 giờ. EtOAc (800 mL) và nước (150 mL) được bổ sung vào dung dịch, sau đó được khuấy ở 20°C trong 10 phút, pha hữu cơ được tách và được rửa bằng nước (130 mL*2) và nước muối bão hòa (130 mL*2), sau đó được sấy qua natri sulfat khan, và được sấy trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 49-4.

Bước D: Kali hydroxit (74,07 g, 1,32 mol) được bổ sung vào hỗn hợp của 49-4 (60,00 g, 173,01 mmol) trong metanol (300,00 mL) và nước (100,00 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm đến 100 mL, sau đó được rửa bằng EtOAc/PE (4/1 100 mL). Pha có nước được tách, sau đó được điều chỉnh bằng 1 mol/L axit clohydric pha loãng đến độ pH=3-4 để tạo ra huyền phù. Huyền phù được lọc và tạo ra chất rắn. Chất rắn thu được được nghiền thành bột bằng nước (100 mL) và được lọc, và sau đó kết tinh lại trong hỗn hợp của n-heptan/EtOAc để tạo ra hợp chất 49-5.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8,18 - 8,16 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,29 (br s, 1H), 0,72 - 0,68 (m, 2H), 0,44 - 0,39 (m, 2H).

Bước E: Oxalyl clorua (19,83 g, 156,26 mmol) được bổ sung từng giọt vào 49-5

(26,00 g, 78,13 mmol) trong dung dịch diclometan (30 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp này ở 28°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 49-6.

Bước F: hợp chất 49-6 (27,00 g, 76,87 mmol) và (2Z)-2-(dimethylaminometylen)-3-etyl oxobutyrate (14,50 g, 78,30 mmol) trong dung dịch tetrahydrofuran (300 mL) được bổ sung từng giọt vào lithi hexametyldisilazit (1 mol/L, 195,75 mL) trong dung dịch tetrahydrofuran (20 mL) (nhiều hơn 5 phút) ở -70°C. Sau khi bổ sung, bể làm lạnh được gỡ bỏ, và hỗn hợp được khuấy thêm 5 phút. Amoni axetat (9,05 g, 117,45 mmol) và axit axetic (164,09 g, 2,73 mol) được bổ sung vào hỗn hợp, và phần lớn tetrahydrofuran được loại bỏ bằng thiết bị bay hơi quay, và chất cặn được khuấy trong 1,5 giờ ở 60-65°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống, nước (100 mL) và EtOAc (300 mL) được bổ sung. Sau đó hỗn hợp được khuấy thêm 10 phút và sau đó được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL*3) và dung dịch natri dicacbonat bão hòa (100 mL), sau đó được sấy và được cô đặc để tạo ra chất cặn màu vàng. Chất cặn màu vàng được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc=10/1) để tạo ra hợp chất 49-7.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11,06 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,19 - 5,15 (m, 2H), 4,47 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,87 (d, J=6,7 Hz, 2H), 1,46 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,32 - 1,22, 1H, 0,69 - 0,62 (m, 2H), 0,41 - 0,35 (m, 2H).

Bước G: Paladi trên cacbon (1,00 g, 10%) được bổ sung vào 49-7 (26,00 g, 57,28 mmol) trong dung dịch tetrahydrofuran (500,00 mL) (hệ phản ứng được nạp trước N₂). Sau đó dung dịch được khuấy ở 25°C trong 2 giờ trong môi trường hydro (30 psi). Huyền phù màu nâu được lọc để tạo ra chất lỏng màu vàng. Sau đó dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất cặn màu vàng, sau đó được nghiền thành bột bằng PE/EtOAc (4/1 60 mL) hai lần, được lọc để tạo ra hợp chất 49-8.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 14,48 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,40 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,84 (d, J=6,7 Hz, 2H), 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 1H), 0,64 - 0,54 (m, 2H), 0,37 - 0,31 (m, 2H).

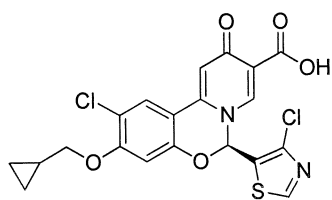
Bước H, I có thể thu được theo phương pháp theo phương án 13.

Hợp chất tiền thủy phân theo phương án 49 được tách bằng cột HPLC đối xứng (cột: AS (250 mm*30 mm, 10 μ m); pha di động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -MeOH]; gradient rửa giải: 30%-30%, 4,4 min; 600 min) để tạo ra chất đồng phân có hai cấu hình (49-9A và 49-9B), sau đó phương án 49_A (t_r =3,885 min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100% và phương án 49_B (t_r =4,831 min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100% lần lượt thu được. Phương pháp xác định giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): AD-3S_3_40_3ML_8 MIN Cột: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4,6 mm I.D., 3 μ m Pha di động: 40% metanol (0,05% DEA) trong CO_2 Tốc độ dòng: 3 mL/min Bước sóng: 220 nm.

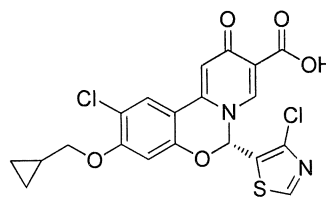
Phương án 49_A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 16,16 (s, 1H), 9,08 (d, J =1,96 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (d, J =0,86 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,95-4,08 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 1H), 0,58-0,65 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 2H).

Phương án 49_B: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 16,14 (br s, 1H), 9,07 (d, J =1,83 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (br d, J =15,89 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 1H), 0,58-0,68 (m, 2H), 0,32-0,44 (m, 2H).

Phương án 50 (50_A và 50_B)



Phương án 50_A hoặc 50_B



Phương án 50_B hoặc 50_A

Phương án 50 được điều chế theo phương pháp theo phương án 13.

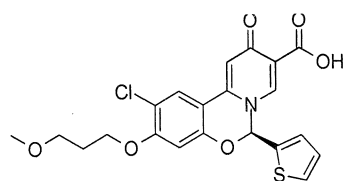
Hợp chất tiền thủy phân theo phương án 50 được tách bằng HPLC đối xứng (cột: OJ (250 mm*30 mm, 10 μ m); pha di động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -MeOH]; gradient rửa giải: 40%-40%, 3 min; 700 min) để tạo ra chất đồng phân có hai cấu hình, t_r =3,277 min và t_r =3,598 min, phương án 50_A (t_r =4,408 min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối

ảnh): 95,5% và phương án 50_B ($t_r = 4,145$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 84,9% lần lượt thu được. Phương pháp xác định giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): OD-3S_3_5_40_3 ML Cột: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm I.D., 3 μ m Pha di động: metanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40% Tốc độ dòng: 3 mL/min Bước sóng: 220 nm.

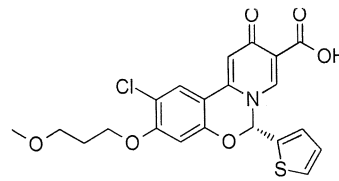
Phương án 50_A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 0,62 - 0,56 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H).

Phương án 50_B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 15,86 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 1,24 (br t, $J=7,0$ Hz, 1H), 0,63 - 0,56 (m, 2H), 0,63 - 0,56 (m, 1H), 0,38 - 0,33 (m, 2H).

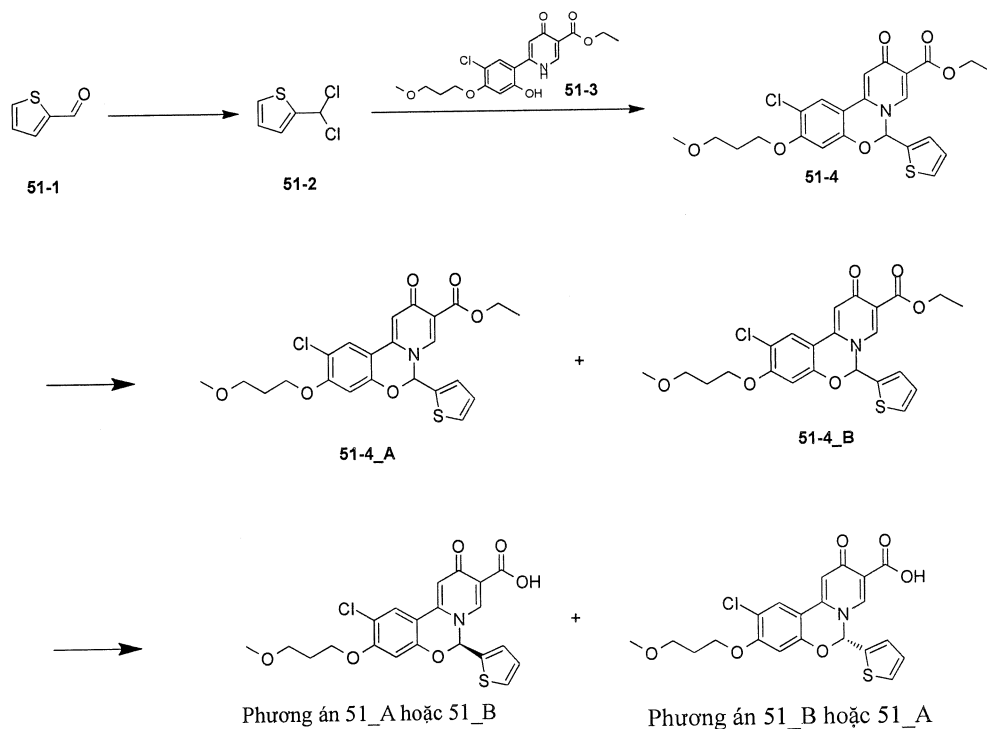
Phương án 51 (51_A và 51_B)



Phương án 51_A hoặc 51_B



Phương án 51_B hoặc 51_A



Bước A: Pyridin (2,82 g, 35,67 mmol) được bổ sung vào 51-1 (20,00 g, 178,33 mmol) trong DCM (150,00 mL) ở -10°C , sau đó PCl_5 (37,14 g, 178,33 mmol) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 0,5 giờ ở -10°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, NaHCO_3 (44,94 g, 534,99 mmol) được bổ sung vào đó, hỗn hợp được khuấy thêm 0,5 hrs. và được lọc thông qua diatomit, được rửa bằng DCM (20 mL*3), dịch lọc được cô đặc để tạo ra chất cặn 51-2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J=3,91$ Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 7,22 (d, $J=3,67$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,34 (s, 2H).

Bước B: Dung dịch 51-3 (10,00 g, 26,19 mmol), Cs_2CO_3 (38,40 g, 117,86 mmol) và 51-2 (21,88 g, 130,95 mmol) trong SOCl_2 (100,00 mL) được khuấy trong 16 hrs. ở 100°C . Sau khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được dập tắt bằng nước (50 mL), sau đó pha loãng bằng nước (150 mL), được tách bằng DCM (100 mL*3). Pha hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối bão hòa (100 mL*3), được sấy qua natri sulfat khan, và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra chất cặn, được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dung môi rửa giải: DCM/EtOH=100/1 đến 8/1) để tạo ra hợp chất 51-4. Sau đó chất rắn thu được được tách bằng HPLC đối xứng (cột: AS (250mm*30 mm, 10 μm); pha di động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -EtOH]; gradient rửa giải: 40%-40%, 4,3 min; 120 min) để tạo ra 51-4_A ($t=2,516$ min) và 51-4_B ($t=5,098$ min).

Bước C Quá trình thủy phân được tiến hành theo phương pháp theo phương án 13.

Hợp chất 51_A thu được bằng cách thủy phân trên 51-4_A. ($t=3,842$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100%; và 51-4_B thu được bằng cách thủy phân trên hợp chất 51_B ($t=2,682$ min), giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): 100% phương pháp xác định giá trị ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh): OD-3S_3_40_3ML Cột: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm I.D., 3 μm Pha di động: 40% MeOH (0,05% DEA) CO_2 Tốc độ dòng: 3 mL/min Bước sóng: 220nm.

Hợp chất 51_A: **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 15,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (dd, $J=1,28, 4,83$ Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,09 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J=5,87$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,05

(quin, J=6,08 Hz, 2H)

Hợp chất 51_B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (dd, J=1,47, 4,89 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,16 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,58 (t, J=5,93 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,12 (quin, J=6,05 Hz, 2H).

Thí nghiệm 1: thử nghiệm HBV *in vitro*.

1. Mục tiêu thí nghiệm:

Hàm lượng ADN HBV trong dịch nổi bề mặt nuôi cấy tế bào HepG2.2.15 được phát hiện bằng xét nghiệm qPCR định lượng thời gian thực (qPCR thời gian thực) và hàm lượng kháng nguyên bề mặt HBV được phát hiện bằng xét nghiệm miễn dịch enzym (liên kết ELISA), giá trị hợp chất EC_{50} được sử dụng làm chỉ số để đánh giá tác dụng ức chế của hợp chất trên HBV.

2. Nguyên liệu thí nghiệm:

2.1. Dòng tế bào: tế bào HepG2.2.15

Môi trường nuôi cấy tế bào HepG2.2.15 (DMEM/F12, Invitrogen-11330032; 10% huyết thanh, Invitrogen-10099141; 100 đơn vị/mL penixilin và 100 $\mu\text{g/mL}$ streptomycin, Hyclone-SV30010; 1% axit amin không thiết yếu, Invitrogen-11140050; 2mM L-GLUTAMINE, Invitrogen-25030081; 300 $\mu\text{g/mL}$ Geneticin, Invitrogen-10131027

2.2. Tác nhân:

Trypsin (Invitrogen-25300062)

DPBS (Corning-21031CVR)

DMSO (Sigma-D2650-100ML)

Bộ kit tinh chế ADN thông lượng cao (QIAamp 96 DNA Blood Kit, Qiagen-51162)

Tác nhân dò phổ bắt đầu định lượng nhanh (FastStart Universal Probe Master, Roche-04914058001)

Bộ kit phát hiện định lượng kháng nguyên bề mặt viêm gan B (Antu Bio, CL

0310)

2.3. Vật tư và dụng cụ:

Tấm nuôi cấy tế bào 96 giếng (Corning-3599)

Tủ ấm CO₂ (HERA-CELL-240)

Màng bít kín quang học (ABI-4311971)

Tấm 96 giếng PCR định lượng (Applied Biosystems-4306737)

Máy PCR định lượng huỳnh quang (hệ thống PCR thời gian thực Applied Biosystems-7500)

3. Quy trình thí nghiệm và phương pháp:

3.1. Các tế bào HepG2.2.15 (4×10^4 tế bào/giếng) được đặt vào tấm 96 giếng và nuôi cấy qua đêm ở 37°C, 5% CO₂.

3.2. Ngày tiếp theo, hợp chất được pha loãng thành 8 dịch cô đặc, gradient pha loãng 3 lần. Hợp chất của các gradient khác nhau được bổ sung vào giếng nuôi cấy, nhân đôi giếng. Dịch cô đặc cuối của DMSO chiếm 0,5% trong dung dịch nuôi cấy. 10 μ M ETV được sử dụng như kiểm soát ức chế 100%; 0,5% DMSO được sử dụng như kiểm soát ức chế 0%.

3.3. Vào ngày thứ năm, dung dịch nuôi cấy được thay thế bởi dung dịch nuôi cấy mới chứa hợp chất.

3.4. Vào ngày thứ tám, dung dịch nuôi cấy trong giếng nuôi cấy được thu gom, và hàm lượng kháng nguyên virus S viêm gan B được đo bằng ELISA với một phần mẫu; và một phần mẫu khác được lấy để chiết ADN sử dụng bộ kit tinh chế ADN thông lượng cao (Qiagen-51162).

3.5. Quá trình điều chế dung dịch phản ứng PCR được thể hiện trong bảng 1:

Bảng 1 Quá trình điều chế dung dịch phản ứng PCR

Đối tượng	Thể tích cần thiết cho 1 giếng (μL)	Thể tích cần thiết cho 80 giếng (μL)
Tác nhân dò phổ bắt đầu định lượng nhanh	12,5	1000
Đoạn mồi trước (10 μL)	1	80
Đoạn mồi sau (10 μL)	1	80
đoạn dò (10 μL)	0,5	40

Trình tự đoạn mồi trước: GTGTCTGCGGCGTTTTATCA

Trình tự đoạn mồi sau: GACAAACGGGCAACATACCTT

Trình tự đoạn dò: 5'+ FAM + CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC + TAMRA -3'

3.6. 15 μL hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào từng giếng của tấm PCR 96 giếng, sau đó từng giếng được bổ sung 10 μL ADN mẫu hoặc sản phẩm tiêu chuẩn của ADN HBV.

3.7. Tấm qPCR được bít kín bằng màng bít kín quang học, ly tâm với tốc độ 1500 vòng / phút trong 2 phút và sau đó số bản sao HBV của từng mẫu được phát hiện định lượng bằng qPCR định lượng huỳnh quang. Quy trình hoạt động của qPCR như sau

Nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)	Hiện tượng biến tính	Chu trình	Chế độ thu nhận
95	12:10:00 SA	1	Không
95	12:00:15 SA	40	Không
60	12:01:00 SA		Một lần

3.8. Phân tích dữ liệu

Tính toán phần trăm ức chế

$$\% \text{ Inh.} = (1 - \text{giá trị trong mẫu} / \text{giá trị nhóm kiểm soát DMSO}) \times 100\%.$$

Các đường cong đáp ứng liều được khớp bởi phần mềm GraphPad Prism và 50% giá trị EC₅₀ cô đặc bị ức chế của hợp chất chống lại HBV được tính.

3.9. Xác định hàm lượng kháng nguyên virus S viêm gan B đo bằng ELISA

Các bước cụ thể nên đề cập đến hướng dẫn sử dụng sản phẩm và mô tả ngắn gọn về các bước là như sau:

50 µL mẫu và mẫu chuẩn được lấy và lần lượt được bổ sung vào tấm phản ứng, sau đó 50 µL thể liên hợp enzym được bổ sung vào từng giếng, lắc để trộn đều, sau đó giữ trong bể ấm 37°C trong 60 phút và tấm được rửa bằng dung dịch làm sạch 5 lần, 50 µL chất nền phát quang được bổ sung vào từng giếng, giếng đã trộn và phản ứng ở r.t. trong 10 phút trong bóng tối, cường độ phát quang hóa cuối cùng được phát hiện bằng ELISA. Phần trăm ức chế của mỗi hợp chất được tính theo công thức như sau: tỷ lệ ức chế (%) = $(1 - \text{giá trị trong mẫu} / \text{giá trị nhóm kiểm soát DMSO}) \times 100\%$. Các đường cong đáp ứng liều được khớp bởi phần mềm GraphPad Prism và 50% giá trị EC₅₀ cô đặc bị ức chế của hợp chất chống lại HBV được tính.

4. Kết quả thí nghiệm: đề cập đến bảng 2 và 3.

Bảng 2 Kết quả thí nghiệm ADN HBV

Các hợp chất thử nghiệm	IC ₅₀ (nM)	Các hợp chất thử nghiệm	IC ₅₀ (nM)
1	11,82	30	18,52
2	34,5	31	90,54
3	27,61	32	35,22
4	14,98	33	12,64
5	15,05	34	21,27
6	6,04	35	25,15
7	211,2	37	10,59
8	20,84	38	20,35
9	74,06	39_A	3,51
10	50,96	39_B	764,9
11	40,8	40_A	15,18
12	78,06	40_B	>1000
13_A	300	41	17,76
13_B	7,33	42	2,19
14	6,88	43	19,36
15	8,2	44	128,9
16	45,29	45_A	77,10
17	254,1	45_B	0,22
18	40,82	46_A	79,66
19	3,88	46_B	43,01
20	11,02	47_A	0,44
21	7,12	47_B	26,88
22	20,65	48	>1000

23	85,88	49_A	2,54
24	59,32	49_B	333,9
25	18,71	50_A	0,69
26	152,2	50_B	2,82
27	23,57	51_A	1,13
28	277,7	51_B	147,2
29	4,113		

Kết luận: hợp chất đại diện theo sáng chế có thể có tác dụng giảm hàm lượng ADN HBV, thể hiện tác dụng ức chế đáng kể đối với HBV.

Bảng 3 Kết quả thí nghiệm HBsAg

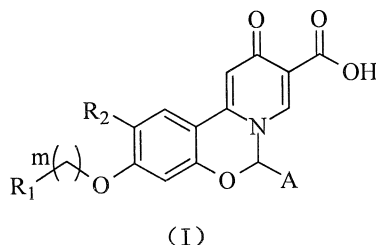
Các hợp chất thử nghiệm	IC ₅₀ (nM)	Các hợp chất thử nghiệm	IC ₅₀ (nM)
1	27,65	30	28,2
2	55,78	31	202,7
3	47,62	32	71,05
4	31,88	33	10,25
5	49,95	34	29,63
6	20,33	35	11,03
7	299,3	37	26,58
8	66,22	38	12,32
9	137,5	39_A	6,75
10	102,4	39_B	>1000
11	73,89	40_A	1,45
12	212,7	40_B	10,08
13_A	300	41	57,97
13_B	7,33	42	7,88
14	6,88	43	15,42
15	8,2	44	212,2
16	45,29	45_A	104,6
17	254,1	45_B	1,09
18	73,7	46_A	122,9
19	20,9	46_B	73,96
20	22,47	47_A	0,84
21	16,27	47_B	46,01
22	38,23	48	103,3

23	127	49_A	4,62
24	35,5	49_B	965,9
25	35,92	50_A	1,31
26	101,3	50_B	3,62
27	39,15	51_A	1,54
28	152,5	51_B	349,7
29	12,19		

Kết luận: hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng giảm hàm lượng kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg), thể hiện tác dụng ức chế đáng kể đối với HBV.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó,



trong đó:

R_1 được chọn từ H, OH, CN, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkyl, C_{1-5} heteroalkyl, C_{2-5} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 3-6 cạnh, mỗi phân tử tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R_2 được chọn từ H, halogen, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl và C_{1-3} heteroalkyl, mỗi phân tử tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 R;

m được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, 4 và 5;

A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl có 5-6 cạnh, mỗi phân tử tùy ý được thể bằng 1, 2 hoặc 3 R;

R được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, NH_2 , =O, CH_3 , CH_3CH_2 , CH_3O , CF_3 , CHF_2 và CH_2F ;

"hetero" trong C_{1-5} heteroalkyl, heteroxycloalkyl có 3-6 cạnh, C_{1-3} heteroalkyl và heteroaryl có 5-6 cạnh, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, -O-, =O, -S-, -NH-, $-(C=O)-$, $-(S=O)-$ và $-(S=O)_2-$;

theo trường hợp bất kỳ trong số các trường hợp trên đây, số nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ 1, 2 hoặc 3.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 1, trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, OH, CH_3 , CH_3O , CF_3 , CHF_2 và CH_2F .

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 được chọn từ H, OH, CN, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_3CH_2 , $CH_3CH_2CH_2$, $CH_3CH_2CH_2CH_2$, CH_3O , CH_3CH_2O , CH_3S , $CH_3S(=O)$,

$\text{CH}_3\text{S(=O)}_2$, CH_3SCH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, CH_3NH , , , , , ,
, , , , pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydropyranyl,
 morpholinyl, 2-pyrrolidonyl và 3-pyrrolidonyl, mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2
 hoặc 3 R.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 3, trong đó
 R_1 được chọn từ H, OH, CN, NH_2 , hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_3CH_2 ,
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_3O , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, CH_3S , $\text{CH}_3\text{S(=O)}$, $\text{CH}_3\text{S(=O)}_2$,
 CH_3SCH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, CH_3NH , , , , , , ,
, , , , , ,  và , mỗi phân
 tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

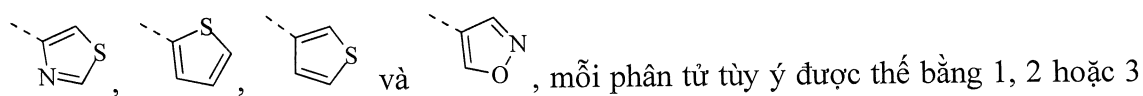
5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 4, trong đó
 R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, CH_3 , CHF_2 , CH_3O , , ,
, , ,  và .

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 1 hoặc 2,
 trong đó R_2 được chọn từ H, F, Cl, Br, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 ,
 CH_3CH_2 , CH_3O , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ và , mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 6, trong đó
 R_2 được chọn từ nhóm bao gồm Cl và CH_3O .

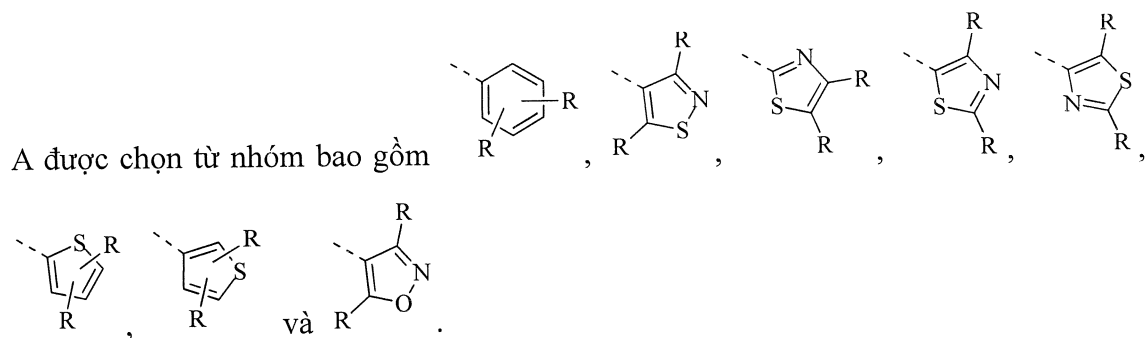
8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 1 hoặc 2,
 trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl,
 oxazolyl và isoxazolyl, mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 8, trong đó A
 được chọn từ nhóm bao gồm , , , , , ,

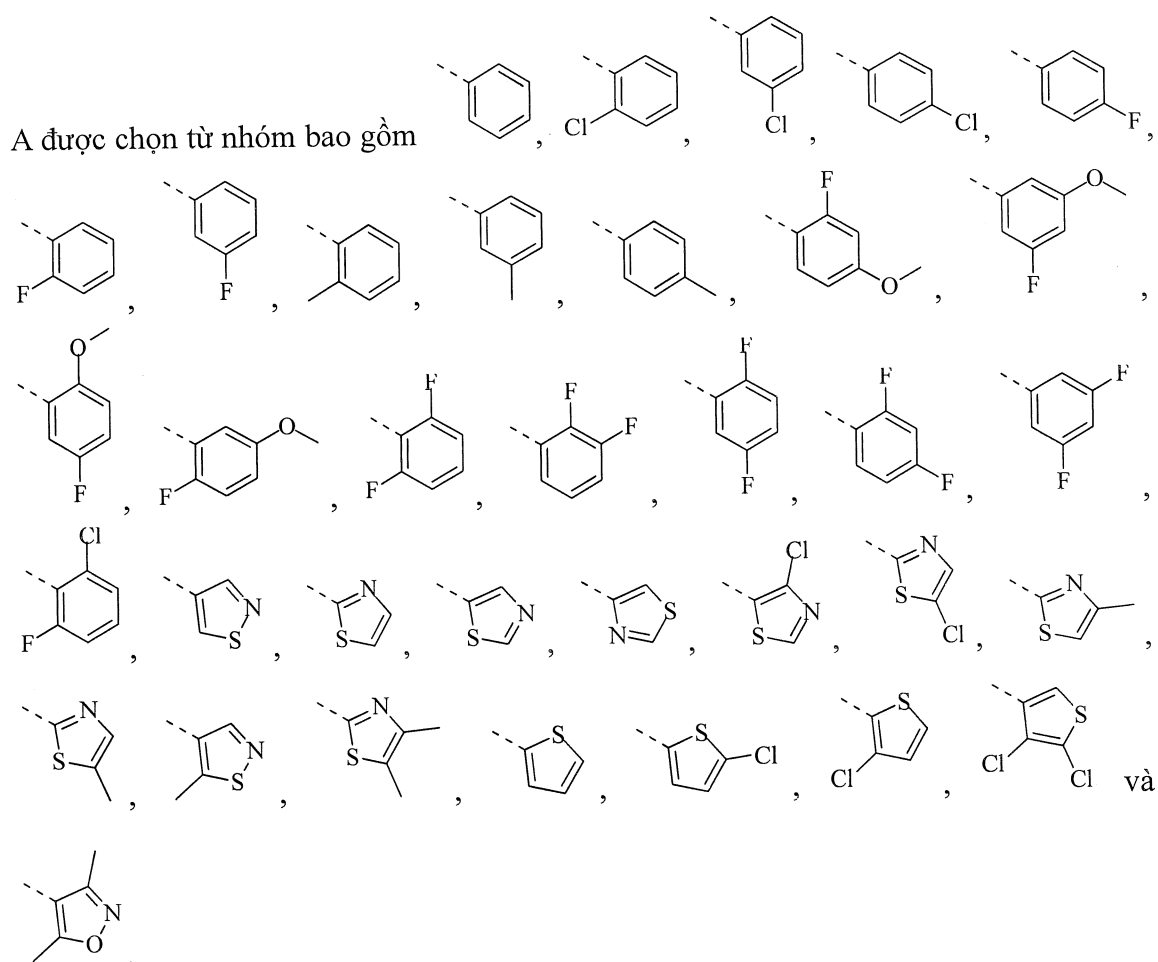


R.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 9, trong đó



11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 10, trong đó



12. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó m là 3.

13. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 12, trong đó R_2 được chọn từ nhóm bao gồm Cl và CH_3O .

14. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 13, trong đó R_1 là CH_3O .

15. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 1 hoặc 2, trong đó m là 1.

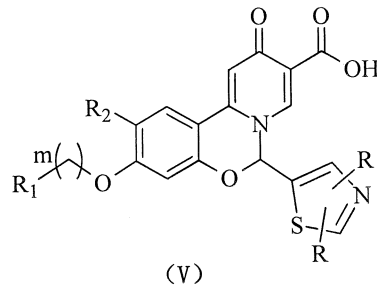
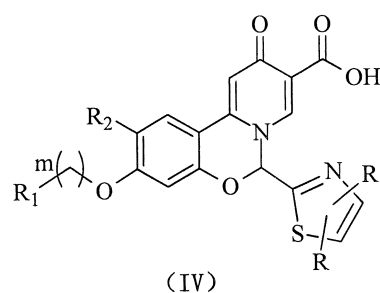
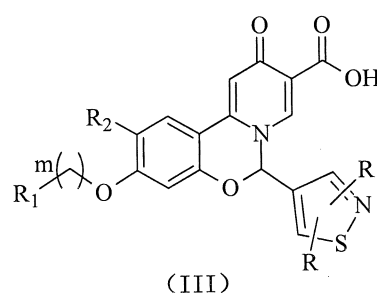
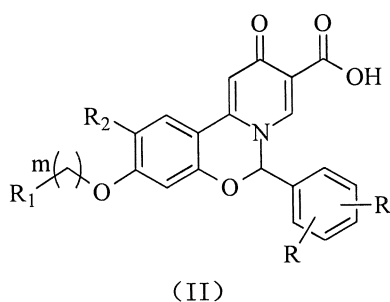
16. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 15, trong đó R_2 là Cl.

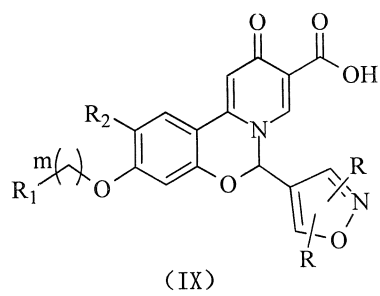
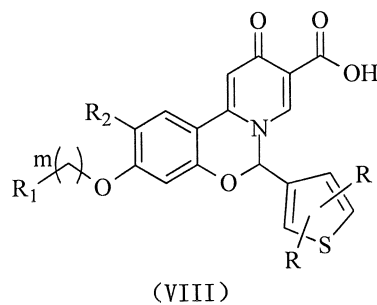
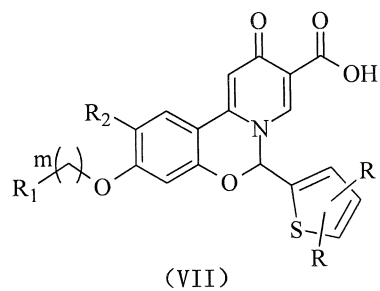
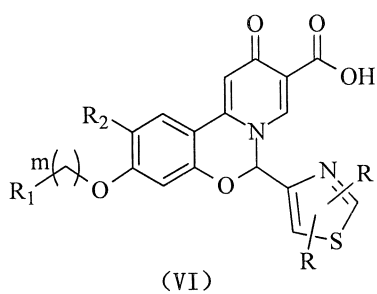
17. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 16, trong đó R_1 là .

18. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm 14 hoặc 17,

trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm , , , , ,  và , mỗi phân tử tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 R.

19. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, được chọn từ nhóm bao gồm:

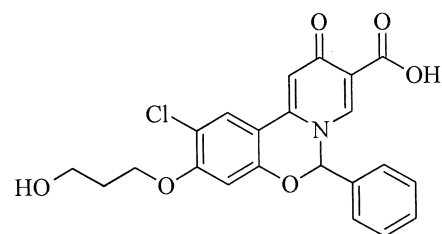
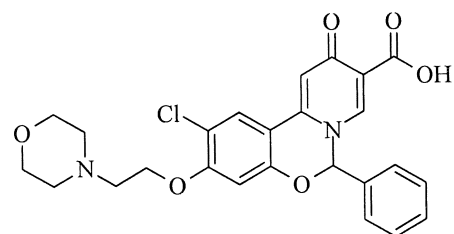
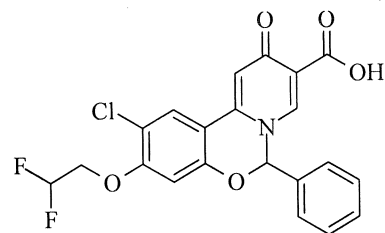
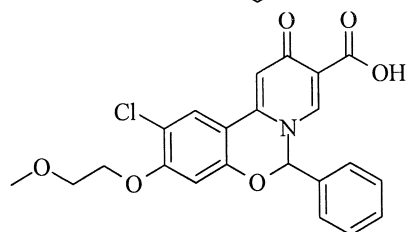
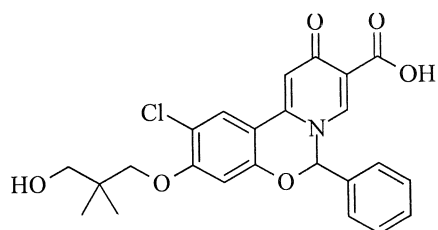
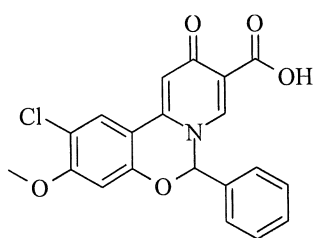


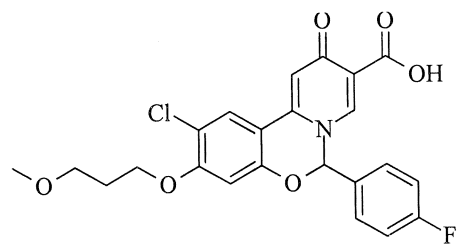
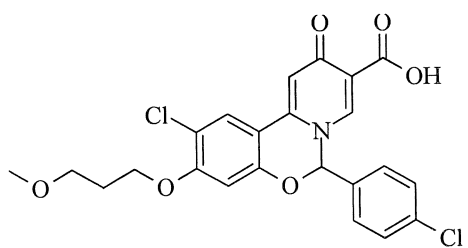
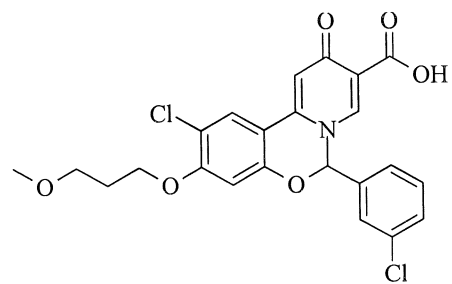
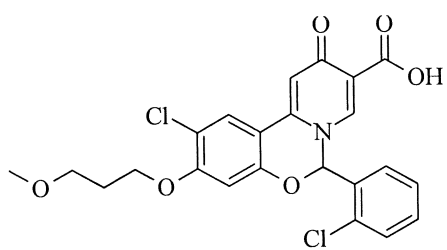
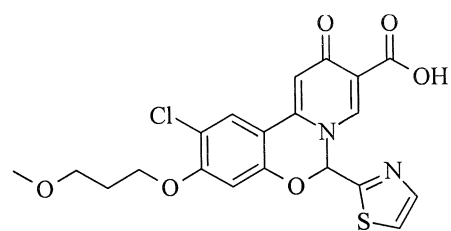
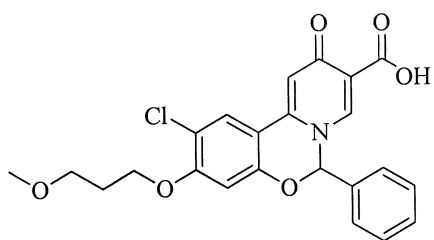
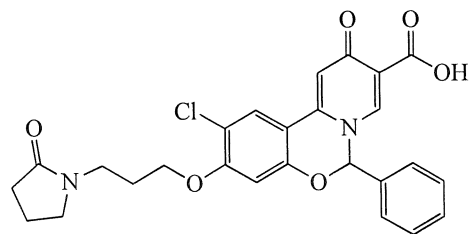
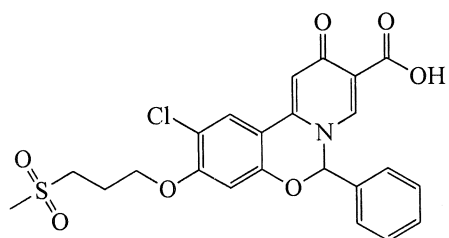
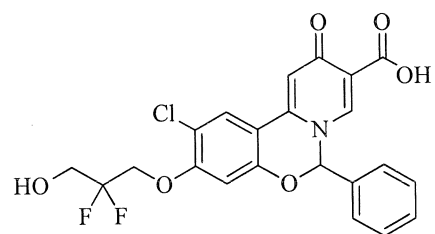
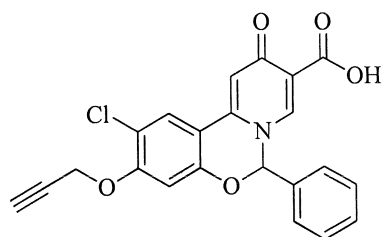
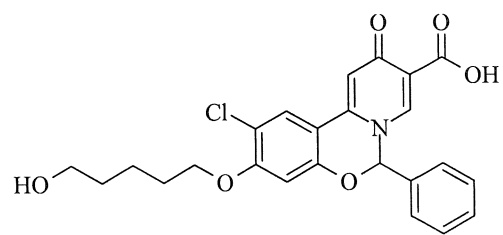
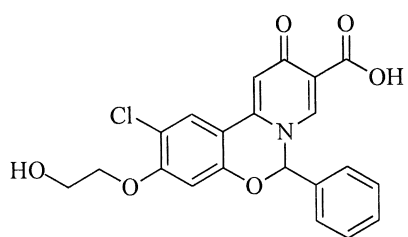


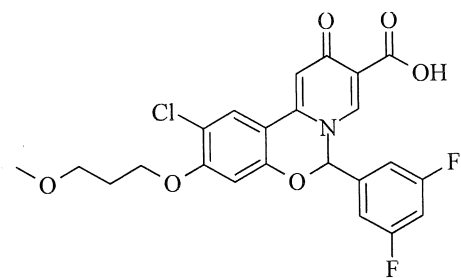
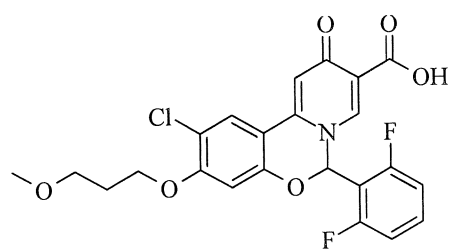
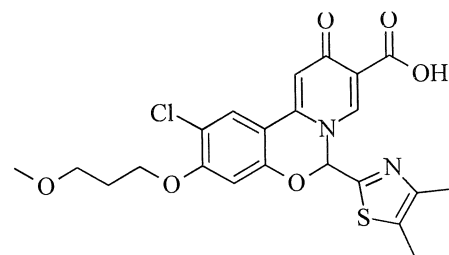
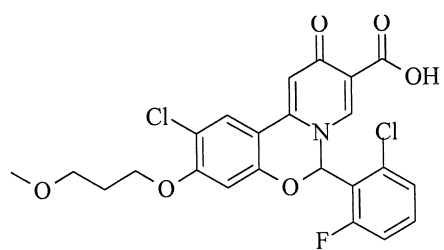
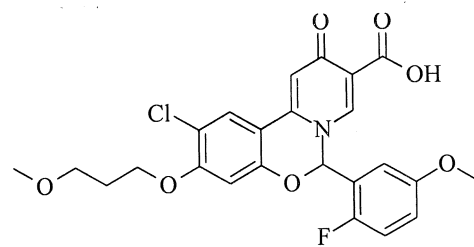
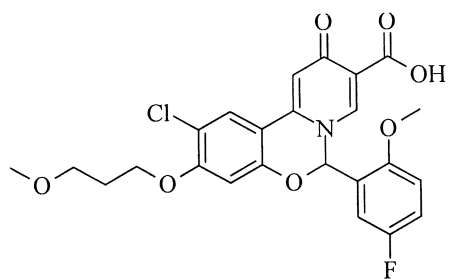
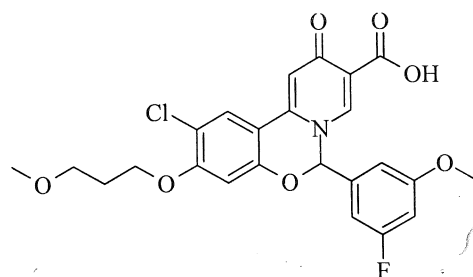
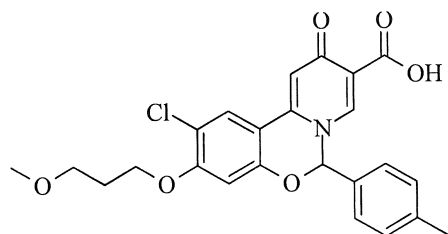
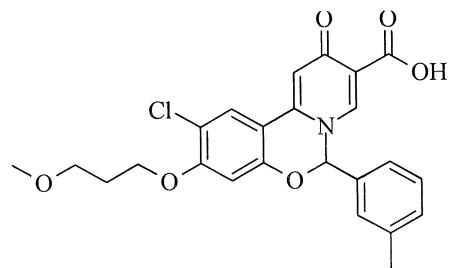
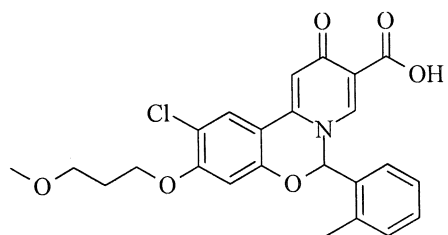
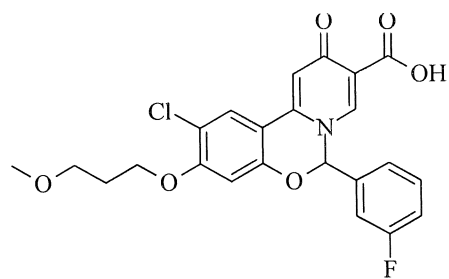
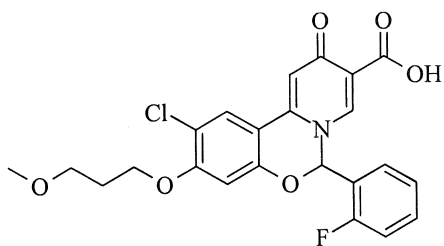
trong đó:

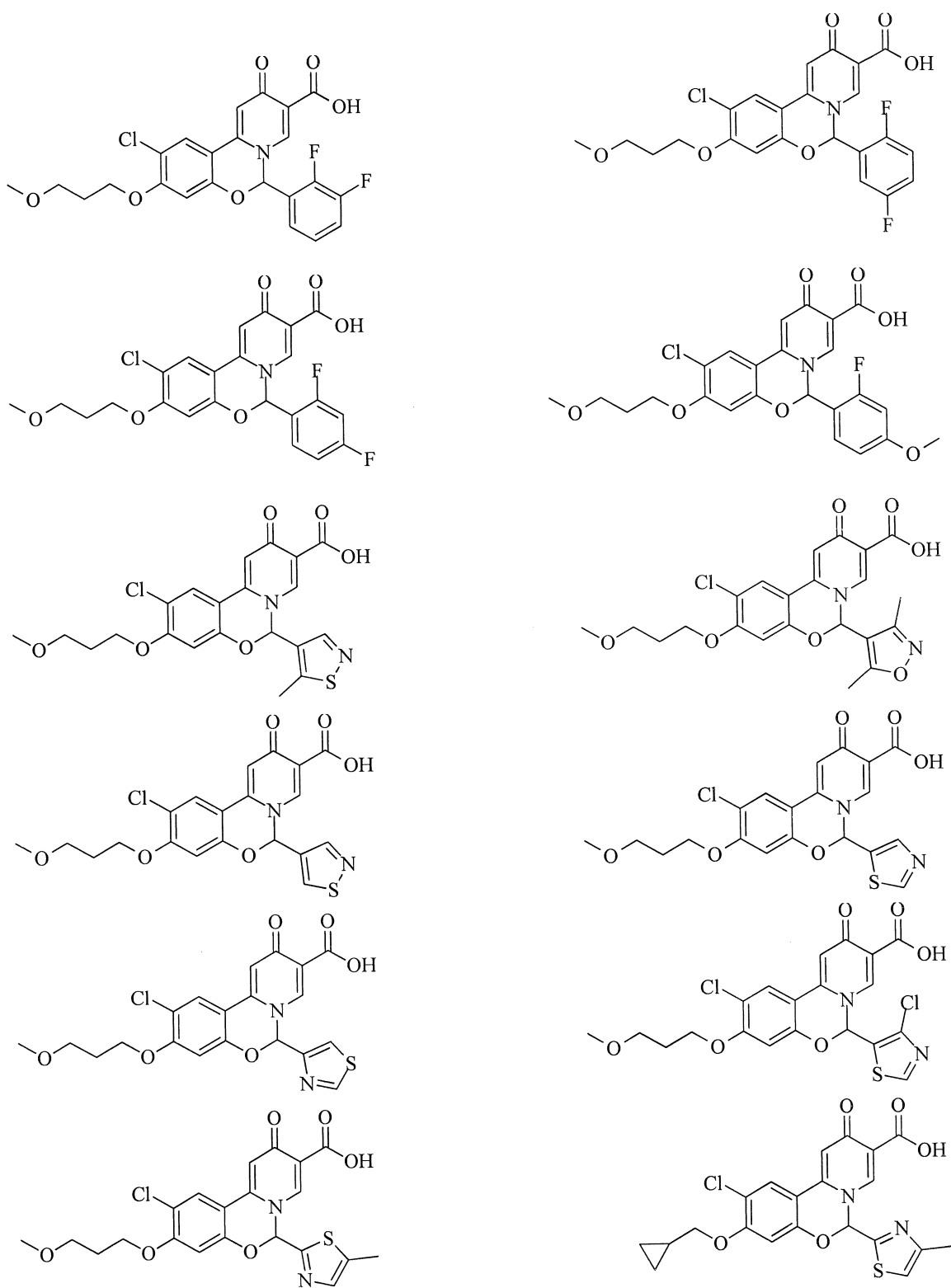
R_1 , R_2 , R và m như được định nghĩa theo điểm 1-18.

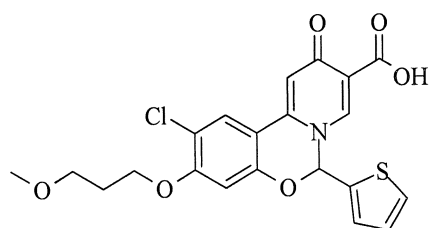
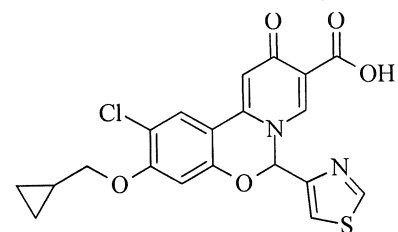
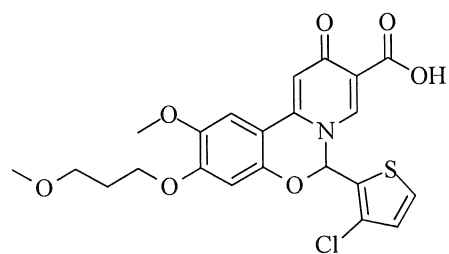
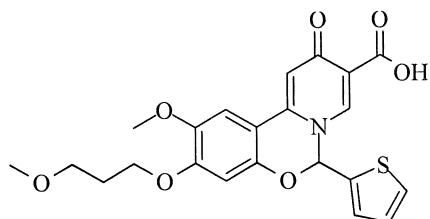
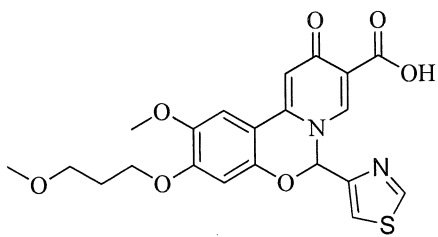
20. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:





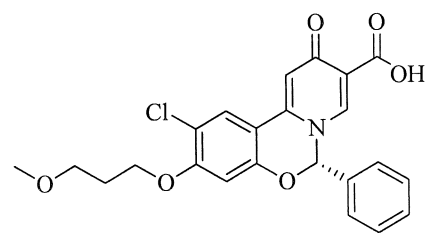
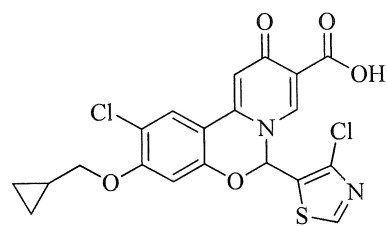
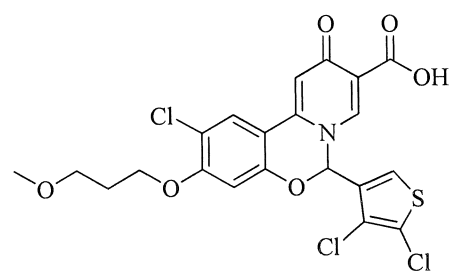
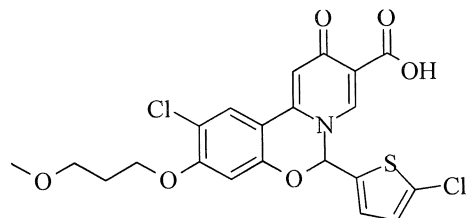
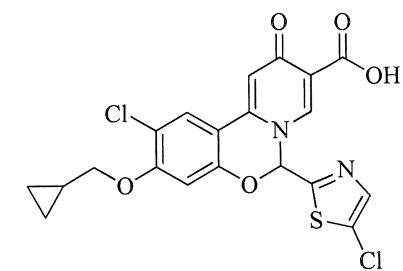
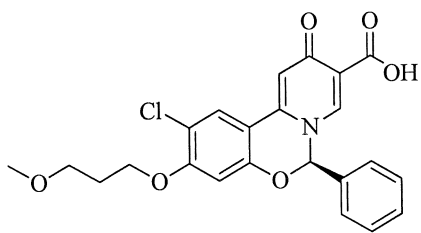


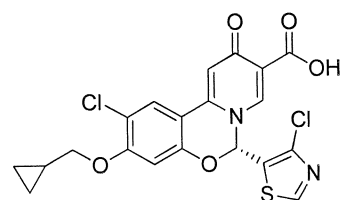
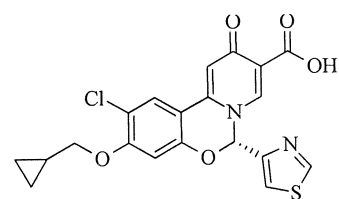
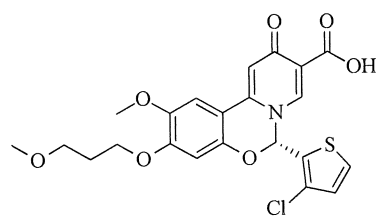
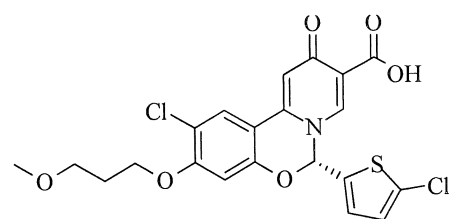
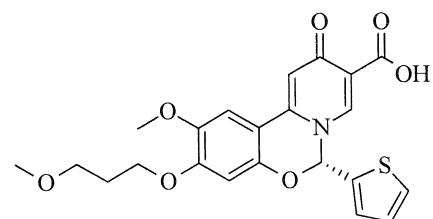
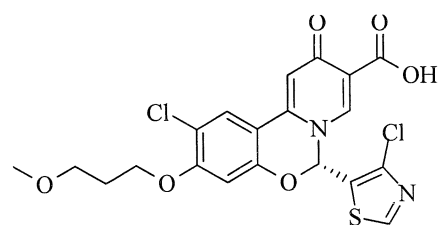
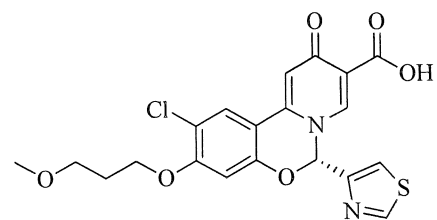
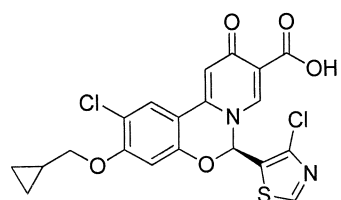
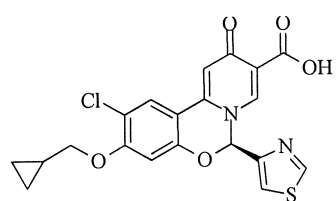
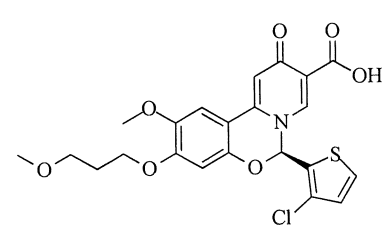
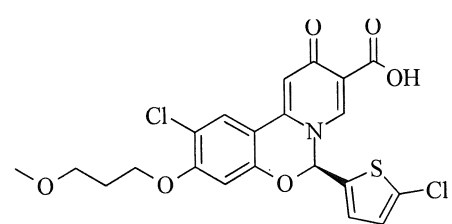
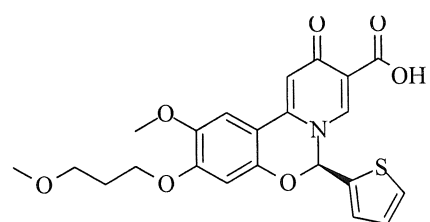
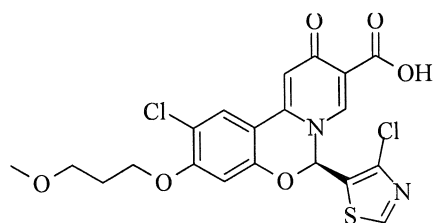
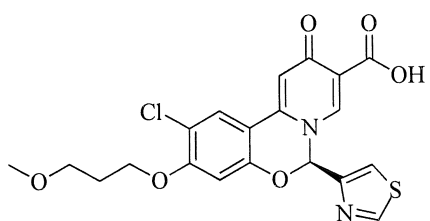


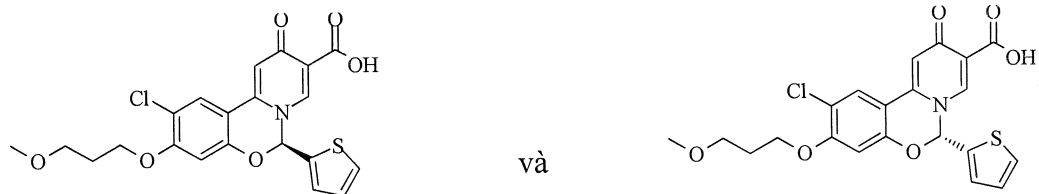


và

21. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó như được định nghĩa theo điểm 20, được chọn từ nhóm bao gồm







22. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21 và chất mang dược dụng.