



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048411

(51)<sup>2022.01</sup> C07D 205/04; C07D 295/26; A61P (13) B  
25/00; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P  
25/22; A61P 25/28; A61P 9/00; C07D  
207/06; C07D 207/08; C07D 207/10;  
C07D 207/12; C07D 211/38; C07D  
211/48; C07D 241/04; C07D 265/30;  
C07D 265/34; C07D 295/096; A61K  
31/59; A61K 47/54

(21) 1-2023-01572

(22) 14/09/2021

(86) PCT/JP2021/033806 14/09/2021

(87) WO 2022/059684 A1 24/03/2022

(30) 2020-154545 15/09/2020 JP; 2021-092346 01/06/2021 JP

(45) 25/07/2025 448

(43) 26/06/2023 423A

(73) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

2-1, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000013, Japan

(72) SAITOH, Hiroshi (JP); HORIE, Kyohei (JP); SUGA, Akiko (JP); KAIBARA, Yuya (JP); MASHIKO, Toshiya (JP).

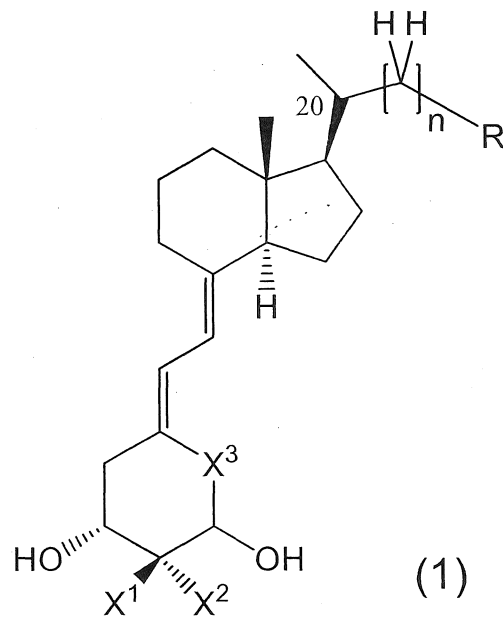
(74) Văn phòng Luật sư MINERVAS (MINERVAS)

(54) HỢP CHẤT VITAMIN D VÀ MUỐI DƯỢC DỤNG HOẶC SOLVAT CỦA CHÚNG, DƯỢC PHẨM, CHẤT THỨC ĐẨY SỰ TÁI TẠO MYELIN, VÀ CHẤT TRỊ LIỆU CÓ CHỨA CHÚNG

(21) 1-2023-01572

(57)

Sáng chế đề xuất hợp chất vitamin D thể hiện sự di chuyển tuyệt vời của hệ thần kinh trung ương, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Cụ thể sáng chế đề xuất hợp chất vitamin D có công thức (1), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất vitamin D, muối dược dụng và solvat của nó mà hữu ích như dược chất, chất trị liệu sử dụng chúng, và thành phần dược phẩm chứa chúng. Cụ thể hơn, hợp chất vitamin D theo sáng chế là hợp chất vitamin D chứa amin vòng bậc ba trong mạch nhánh, và sáng chế cũng đề cập đến chất thúc đẩy sự tái tạo myelin và chất trị liệu có thể áp dụng lâm sàng như chất thúc đẩy sự tái tạo myelin, chứa hợp chất vitamin D và muối dược dụng và solvat của nó, và chất trị liệu cho bệnh đa xơ cứng, viêm tủy thị thần kinh, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, teo đa hệ thống, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, viêm tủy dị ứng, bệnh tủy do HTLV-1, bệnh não chất trắng liên quan đến HIV, bệnh Krabbe, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Fisher, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, trầm cảm do phụ thuộc vào thuốc, chứng tự kỷ, bệnh sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, hội chứng Down, đột quy do thiếu máu não cục bộ, và các bệnh tương tự.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Tế bào thần kinh đệm ít gai tạo thành vỏ myelin trong sợi trục thần kinh, và vai trò chính của nó là tăng tốc độ dẫn truyền bằng cách tạo ra sự lan truyền nhảy vọt. Ngoài ra, tế bào thần kinh đệm ít gai tham gia vào quá trình chuyển hóa

tế bào thần kinh.

Sự hủy myelin và rối loạn myelin được báo cáo trong số bệnh viêm nhiễm hủy myelin, bệnh thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần. Sự hủy myelin là tình trạng vỏ myelin bị phá hủy và biến mất, và sự biến mất của vỏ myelin gây ra các triệu chứng thần kinh khác nhau. Bệnh đa xơ cứng là bệnh miễn dịch thần kinh phổ biến gây ra sự hủy myelin, và các bệnh viêm nhiễm hủy myelin của hệ thống thần kinh trung ương đã biết khác mà gây ra sự hủy myelin bao gồm viêm tủy thị thần kinh, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, teo đa hệ thống, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, viêm tủy dị ứng, bệnh tủy do HTLV-1, bệnh não chất trắng liên quan đến HIV, bệnh Krabbe, và các bệnh tương tự. Ngoài ra, các bệnh hủy myelin của hệ thần kinh ngoại biên đã biết bao gồm hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Fisher, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, bệnh Charcot-Marie-Tooth, và các bệnh tương tự. Hơn nữa, vỏ myelin thường bị tổn thương trong đột quỵ do thiếu máu não cục bộ và sự rối loạn vỏ myelin gây ra sự suy giảm chức năng sau đó. Người ta cũng báo cáo rằng trong bệnh Alzheimer của bệnh thoái hóa thần kinh, sự rối loạn vỏ myelin ức chế tính dẻo của vỏ myelin, dẫn đến sự suy giảm chức năng nhận thức.

Ngoài ra, sự rối loạn myelin được tìm thấy trong não của các bệnh nhân mắc các chứng rối loạn tâm thần khác nhau như tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, trầm cảm do phụ thuộc vào thuốc, và các bệnh tương tự, và được chỉ ra là có liên quan đến các bệnh này.

Từ những điều đã đề cập ở trên, việc khôi phục tình trạng hủy myelin và



rối loạn myelin trở lại bình thường là rất quan trọng để điều trị sự rối loạn hệ thần kinh trung ương hoặc rối loạn hệ thần kinh ngoại biên.

Gần đây, đã có báo cáo rằng  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$  có tác dụng thúc đẩy quá trình biệt hóa từ tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai và tế bào gốc thần kinh thành tế bào thần kinh đệm ít gai (NPLs 1 và 2). Hai quá trình được biết đến như là các tác dụng của  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$  và hợp chất của chúng (NPL 3). Một tác dụng là điều chỉnh biểu hiện gen (hoạt tính tác động qua gen) bằng cách liên kết với thụ thể vitamin D (VDR), mà là một trong những thụ thể nhân. Tác dụng còn lại là gây ra quá trình tải nạp tín hiệu (hoạt tính tác động không qua gen) bằng cách liên kết với Protein disulfua isomerase A3 (PDIA3). Chưa thể làm rõ rằng việc thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào thần kinh đệm ít gai bởi  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$ , mà được báo cáo trong NPLs 1 và 2, là do hoạt tính tác động qua gen hay hoạt tính tác động không qua gen. Mặt khác, tác dụng chính của  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$  và hợp chất của chúng là chuyển hóa canxi-phospho. Thông thường, hợp chất vitamin D có hoạt tính tác động qua gen mạnh, mà được thể hiện ở giá trị hoạt tính thúc đẩy quá trình phiên mã, có hoạt tính chuyển hóa canxi mạnh, mà làm tăng nồng độ canxi trong máu và gây tăng canxi máu. Do đó, liều lượng bị hạn chế, và tác dụng dược lý dự kiến có thể không được phát huy.

Hơn nữa,  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$  được báo cáo là có khả năng thâm nhập hệ thần kinh trung ương rất thấp (NPLs 4 và 5). Theo các tài liệu này, để có đủ nồng độ  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$  trong não cần sử dụng liều lượng rất cao. Tuy nhiên, việc sử dụng liều lượng cao  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$  làm tăng nồng độ canxi trong máu, và do đó rất khó.

Do đó, mong muốn có hợp chất vitamin D có khả năng thâm nhập hệ thống thần kinh trung ương xuất sắc để có thể phát huy tác dụng trong não, hơn nữa hợp chất vitamin D có thể phân ly hoạt động thúc đẩy sự tái tạo myelin khỏi hoạt động tăng canxi máu, nhưng hợp chất như vậy chưa từng được ghi nhận cho đến nay.

### **Danh sách tài liệu trích dẫn**

Tài liệu sáng chế

Tài liệu phi sáng chế

[Tài liệu phi sáng chế 1] A. G. de la Fuente et al., Journal of Cell Biology, 2015, 211 (5), 975-985

[Tài liệu phi sáng chế 2] H. A. Shirazi et al., Experimental and Molecular Pathology, 2015, 98 (2), 240-245

[Tài liệu phi sáng chế 3] M. A. Zmijewski et al., Experimental Dermatology, 2020, 29, 876-884

[Tài liệu phi sáng chế 4] M. R. Durk et al., The Journal of Neuroscience, 2014, 34(21), 7091-7101

[Tài liệu phi sáng chế 5] E. C. Y. Chow et al., The American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 2013, 304(9), E977-989

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là để đề xuất hợp chất vitamin D hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có khả năng thâm nhập xuất sắc hệ thần kinh trung ương.

Mục đích khác của sáng chế là để đề xuất hợp chất vitamin D hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, mà thúc đẩy quá trình biệt hóa của tế bào tiền thân

tế bào thần kinh đệm ít gai hoặc tế bào gốc thần kinh thành tế bào thần kinh đệm ít gai, và từ đó thúc đẩy quá trình tái tạo vỏ myelin.

Mục đích khác của sáng chế là để đề xuất chất trị liệu, có chứa hợp chất vitamin D hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó như hoạt chất, cho một hoặc nhiều bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đa xơ cứng, viêm tủy thị thần kinh, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, teo đa hệ thống, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, viêm tủy dị ứng, bệnh tủy do HTLV-1, bệnh não chất trắng liên quan đến HIV, bệnh Krabbe, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Fisher, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, trầm cảm do phụ thuộc vào thuốc, chứng tự kỷ, bệnh sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, hội chứng Down, và đột quy do thiếu máu não cục bộ.

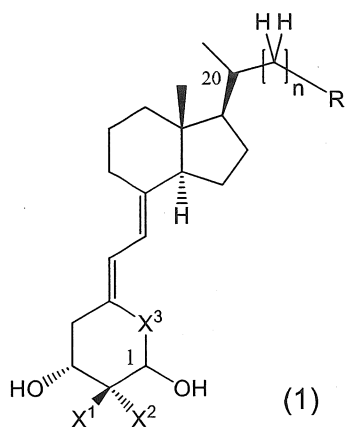
Ngoài ra, mục đích khác của sáng chế là để đề xuất thành phần dược phẩm chứa hợp chất vitamin D hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

### **Giải pháp kỹ thuật**

Là kết quả của những nghiên cứu bền bỉ cho mục đích nêu trên, các nhà sáng chế đã đi đến sáng chế sau đây.

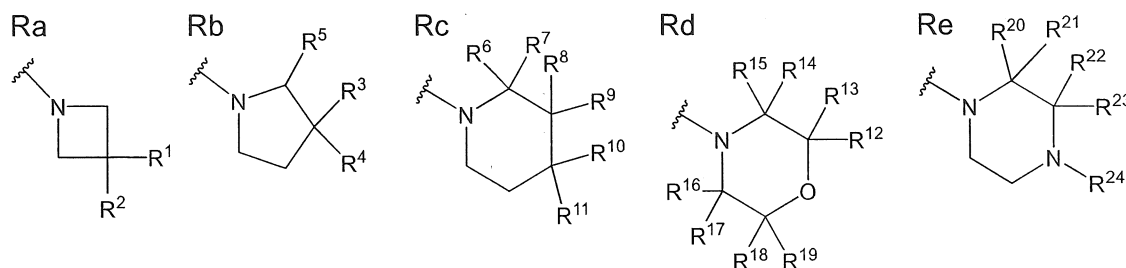
Đó là, sáng chế là hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) sau đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

[Công thức hóa học 1]



[Trong công thức, R biểu thị cho bất kỳ cấu trúc nào của Ra, Rb, Rc, Rd hoặc Re trong các công thức sau.

[Công thức hóa học 2]



Mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử hydro.

Mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen. (Trong đó, khi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử halogen, mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$ , mà thế cùng nguyên tử cacbon với  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , hoặc  $R^{10}$ , không phải là nhóm hydroxy.)

Mỗi  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , và  $R^{23}$  độc

lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nhóm xycloalkyl từ C<sub>3</sub> đến C<sub>6</sub>.

Mỗi cặp R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> và R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> và R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> và R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> và R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> và R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> và R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> và R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> và R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> và R<sup>21</sup>, và R<sup>22</sup> và R<sup>23</sup> có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

R<sup>5</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thể tùy ý bằng OR<sup>501</sup> hoặc nhóm xycloalkyl từ C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> được thể tùy ý bằng -OR<sup>501</sup> và R<sup>501</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>.

R<sup>24</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub> hoặc nhóm alkylsulfonyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub>.

Hóa học lập thể tại C-2 trong vòng pyrrolidin (Rb) biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Mỗi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub>, hoặc X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metylden, hoặc -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (trong đó m là số nguyên từ 2 đến 5).

X<sup>3</sup> biểu thị cho nhóm CH<sub>2</sub> hoặc nhóm C=CH<sub>2</sub> (trong đó, khi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metylden, thì X<sup>3</sup> không phải là nhóm C=CH<sub>2</sub>).

n biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3.

Hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

Hơn nữa, sáng chế là thành phần dược phẩm chứa hợp chất vitamin D

được biểu thị bởi công thức (1) trên đây, muối dược dụng hoặc solvat của nó, và chất mang dược dụng hoặc bazo.

Hơn nữa, sáng chế là chất thúc đẩy sự tái tạo myelin và chất trị liệu có thể áp dụng lâm sàng như chất thúc đẩy sự tái tạo myelin, chứa hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) trên đây hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, và chất trị liệu cho một hoặc nhiều bệnh được chọn từ bệnh đa xơ cứng, viêm tủy thị thần kinh, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, teo đa hệ thống, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, viêm tủy dị ứng, bệnh tủy do HTLV-1, bệnh não chất trắng liên quan đến HIV, bệnh Krabbe, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Fisher, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, trầm cảm do phụ thuộc vào thuốc, chứng tự kỷ, bệnh sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, hội chứng Down, và đột quỵ do thiếu máu não cục bộ.

### **Hiệu quả của sáng chế**

Sáng chế đề xuất hợp chất vitamin D mới, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó mà có hiệu quả cho việc điều trị của các bệnh hệ thần kinh trung ương khác nhau, như bệnh đa xơ cứng, viêm tủy thị thần kinh, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, teo đa hệ thống, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, viêm tủy dị ứng, bệnh tủy do HTLV-1, bệnh não chất trắng liên quan đến HIV, bệnh Krabbe, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Fisher, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, trầm cảm

do phụ thuộc vào thuốc, chứng tự kỷ, bệnh sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, và đột quy do thiếu máu não cục bộ.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Các thuật ngữ được sử dụng độc lập hoặc kết hợp trong phần mô tả sẽ được giải thích dưới đây. Trừ khi được nêu khác đi, việc giải thích về từng chất thể này sẽ là chung cho từng nơi. Khi một biến tồn tại trong mỗi thành phần bất kỳ, biến đó được xác định độc lập với các thành phần khác. Ngoài ra, sự kết hợp của các chất thể và các biến chỉ được phép nếu sự kết hợp đó tạo ra các hợp chất ổn định về mặt hóa học. Khi chính chất thể này được thể bằng hai hoặc nhiều nhóm, nhiều nhóm này có thể tồn tại trên cùng hoặc khác nguyên tử cacbon miễn là cấu trúc ổn định được tạo ra.

Trong sáng chế này, “nguyên tử halogen” có nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom và nguyên tử iốt.

Theo sáng chế này, “nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>” có nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc béo phân nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm n-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm n-hexyl, nhóm isopropyl, nhóm isobutyl, nhóm s-butyl, nhóm t-butyl, nhóm isopentyl, nhóm 2-metylbutyl, nhóm neopentyl, nhóm 1-etylpropyl, nhóm 4-methylpentyl, nhóm 3-methylpentyl, nhóm 2-methylpentyl, nhóm 1-methylpentyl, nhóm 3,3-đimetylbutyl, nhóm 2,2-đimetylbutyl, nhóm 1,1-đimetylbutyl, nhóm 1,2-đimetylbutyl, nhóm 1,3-đimetylbutyl, nhóm 2,3-đimetylbutyl, nhóm 1-etylbutyl, nhóm 2-etylbutyl, nhóm t-pentyl, và nhóm isohexyl.

Theo sáng chế này, “nhóm metyliđen” có nghĩa là nhóm =CH<sub>2</sub>.

Theo sáng chế này, “nhóm xycloalkyl từ C<sub>3</sub> đến C<sub>6</sub>” có nghĩa là nhóm

xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ của các nhóm alkyl vòng này bao gồm, nhưng không giới hạn bởi, nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, và nhóm xyclohexyl.

Theo sáng chế này, “nhóm alkoxy từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>” có nghĩa là nhóm bao gồm nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong số “nhóm alkoxy từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>” nói trên và nhóm oxi. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propyloxy, nhóm isopropyloxy, nhóm n-butoxy, nhóm s-butoxy, nhóm 2-metylpropoxy, nhóm n-pentyloxy, nhóm isopentyloxy, nhóm 2-metylbutoxy, nhóm 1-etylpropoxy, nhóm 2,2-đimetylpropoxy, nhóm n-hexyloxy, nhóm 4-metylpentoxy, nhóm 3-metylpentoxy, nhóm 2-metylpentoxy, nhóm 3,3-đimetylbutoxy, nhóm 2,2-đimetylbutoxy, nhóm 1,1-đimetylbutoxy, và nhóm t-butoxy.

Theo sáng chế này, “nhóm alkylsulfonyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>” có nghĩa là nhóm bao gồm “nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>” nói trên và nhóm sulfonyl. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm metylsulfonyl group, nhóm etylsulfonyl, và nhóm isopropylsulfonyl.

Trong định nghĩa trên, ví dụ, “C” trong ví dụ như “C<sub>1</sub>” biểu thị cho nguyên tử cacbon và chữ số theo sau “C” biểu thị cho số lượng nguyên tử cacbon. Ví dụ: “C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>” biểu thị cho phạm vi từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Tất nhiên, trong sáng chế này, nếu chữ số của các nguyên tử cacbon bị thay đổi, điều đó có nghĩa là cùng nhóm có số lượng nguyên tử cacbon đã thay đổi. Ví dụ: “Nhóm ankyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub>” có nghĩa là những nhóm có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon trong số các nhóm ankyl được xác định bởi “nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>”. Quy tắc của chữ số cho các nguyên tử cacbon là giống nhau trong các nhóm khác.



Theo sáng chế này, “nhóm ankyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen” có nghĩa là nhóm ankyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen ở các vị trí có thể thể. Khi nhóm ankyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thể bằng nhiều nguyên tử halogen, nhóm ankyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> có thể được thể bằng các nguyên tử halogen cùng loại hoặc khác loại. “Nhóm alkoxy từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen” và các nhóm tương tự cũng tuân theo quy tắc tương tự.

Theo sáng chế này, “hợp chất vitamin D” có nghĩa là hợp chất có cấu trúc secosteroid (tức là, 4-(2-xyclohexylidentyliđen)octahydro-1H-inđen).

Trong công thức (1) ở trên, mỗi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub>, hoặc X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen hoặc -(CH)<sub>2</sub><sub>m</sub>- (trong đó m là số nguyên từ 2 đến 5.) Trong số chúng, tốt hơn là mỗi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, hoặc X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen.

Trong công thức (1) ở trên, X<sup>3</sup> đại diện cho nhóm CH<sub>2</sub> hoặc C=CH<sub>2</sub> (trong đó, khi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen thì X<sup>3</sup> không phải là nhóm C=CH<sub>2</sub>.)

Các ví dụ tốt hơn về sự kết hợp của X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, và X<sup>3</sup> là (i) khi X<sup>1</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, X<sup>2</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro và X<sup>3</sup> biểu thị cho nhóm C=CH; (ii) X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro và X<sup>3</sup> biểu thị cho nhóm CH<sub>2</sub>; và (iii) X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen và X<sup>3</sup> biểu thị cho nhóm CH<sub>2</sub>.

Trong công thức (1) ở trên, n biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3.

Hóa học lập thể tại C-20 trong công thức (1) ở trên có thể hoặc là cấu hình

(R) hoặc cấu hình (S).

Hóa học lập thể tại C-1 trong công thức (1) ở trên có thể hoặc là cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Trong công thức (1) ở trên, R biểu thị cho các cấu trúc từ Ra đến Re được đề cập ở trên. Trong số này, vòng pyrrolidin (Rb), vòng piperidin (Rc), và vòng morpholin (Rd) cụ thể là cấu trúc đặc biệt được ưu tiên.

Mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử hydro. Các nhóm tốt hơn đối với  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  bao gồm nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nguyên tử flo hoặc nguyên tử hydro và các nhóm tốt hơn bao gồm nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm điflometyl, nhóm 1,1-đifloetyl, nhóm 2,2-đifloetyl, nhóm điflometoxy, nhóm 2,2-đifloetoxyl, nhóm 3,3-điflopropyl và nhóm 2,2-điflopropyl.

Mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen. Trong số này, nguyên tử hydro, nhóm hydroxy hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo là tốt hơn, và nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy được ưu tiên hơn. Khi mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử halogen, mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$ , thế cùng nguyên tử cacbon cùng với  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$ , tốt hơn là không phải là nhóm hydroxy mà là nguyên tử hydro trong trường

hợp này.

Mỗi  $R^6, R^7, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$ , và  $R^{23}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ . Trong số này, nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, hoặc nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$  là tốt hơn, và nhóm tốt hơn nữa bao gồm nguyên tử hydro, nhóm metyl, nhóm etyl, và nhóm điflometyl.

Ngoài ra, mỗi cặp  $R^1$  và  $R^2, R^3$  và  $R^4, R^6$  và  $R^7, R^8$  và  $R^9, R^{10}$  và  $R^{11}, R^{12}$  và  $R^{13}, R^{14}$  và  $R^{15}, R^{16}$  và  $R^{17}, R^{18}$  và  $R^{19}, R^{20}$  và  $R^{21}$ , và  $R^{22}$  và  $R^{23}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh. Tại đây, cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh là vòng hydrocacbon, và có thể hình thành vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl, và vòng xyclopentyl cùng nhau với nguyên tử cacbon mà được thế bằng  $R^1$  và  $R^2, R^3$  và  $R^4, R^6$  và  $R^7, R^8$  và  $R^9, R^{10}$  và  $R^{11}, R^{12}$  và  $R^{13}, R^{14}$  và  $R^{15}, R^{16}$  và  $R^{17}, R^{18}$  và  $R^{19}, R^{20}$  và  $R^{21}$ , và  $R^{22}$  và  $R^{23}$ .

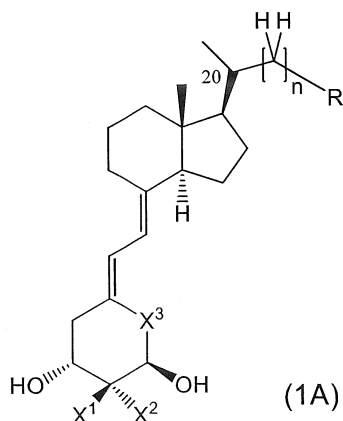
$R^5$  biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng  $-OR^{501}$  hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng  $-OR^{501}$ .  $R^{501}$  biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$ . Trong số này, nguyên tử hydro hoặc  $C(CH_3)_2-OR^{501}$  là tốt hơn.

$R^{24}$  biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , hoặc nhóm alkylsulfonyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , và nhóm metylsulfonyl là đặc biệt được ưu tiên.

Hơn nữa, trong số các ví dụ tốt hơn của hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo sáng chế, các ví dụ cụ thể hơn bao gồm hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức sau (1A), (1B) và (1B-4) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

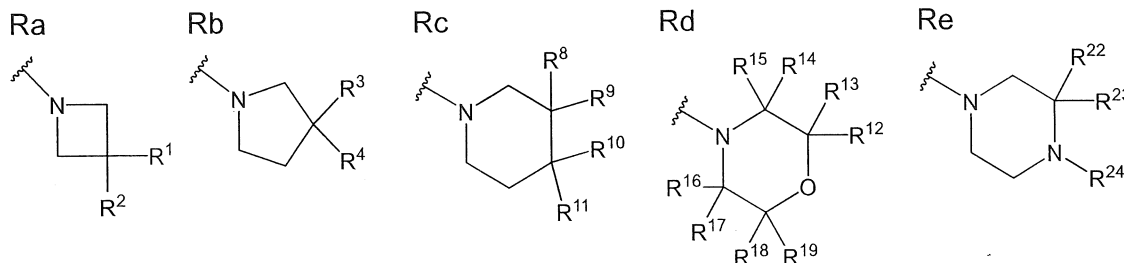
Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó

[Công thức hóa học 3]



[Trong công thức, R biểu thị cho bất kỳ cấu trúc nào của Ra, Rb, Rc, Rd hoặc Re trong các công thức sau.

[Công thức hóa học 4]



Mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử hydro.

Mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydro, hoặc alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen. (Trong đó, khi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử halogen, mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và

$R^{11}$ , mà thế cùng nguyên tử cacbon với  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , hoặc  $R^{10}$ , không phải là nhóm hydroxy.)

Mỗi  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{22}$ , và  $R^{23}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ .

Mỗi cặp  $R^1$  và  $R^2$ ,  $R^3$  và  $R^4$ ,  $R^8$  và  $R^9$ ,  $R^{10}$  và  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  và  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  và  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  và  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  và  $R^{19}$ , và  $R^{22}$  và  $R^{23}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

$R^{24}$  biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$  hoặc nhóm alkylsulfonyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ .

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, hoặc  $-(CH_2)_m-$  (trong đó  $m$  là số nguyên từ 2 đến 5).

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ ).

$n$  biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3

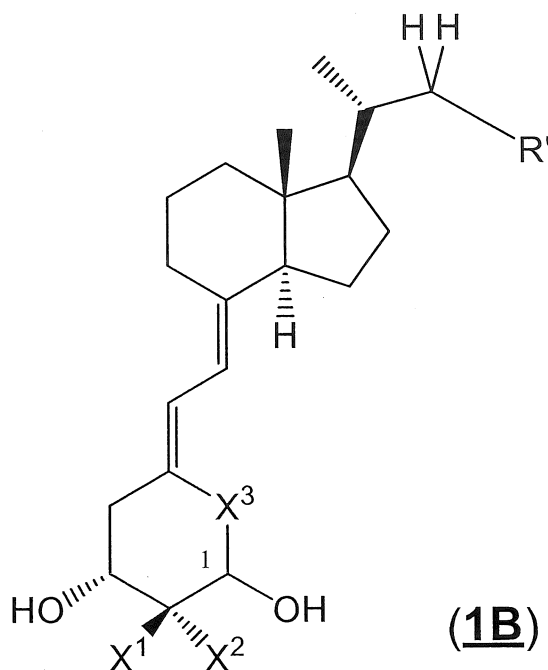
Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

Mỗi nguyên tố  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  và tương tự trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1A) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó có thể được áp dụng trực tiếp từ những nguyên tố này mà đã được mô tả trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó. Đó

là, nhóm tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) cũng là tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1A), và sự kết hợp của từng nguyên tố thành phần tốt hơn được mô tả trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) cũng là tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1A).

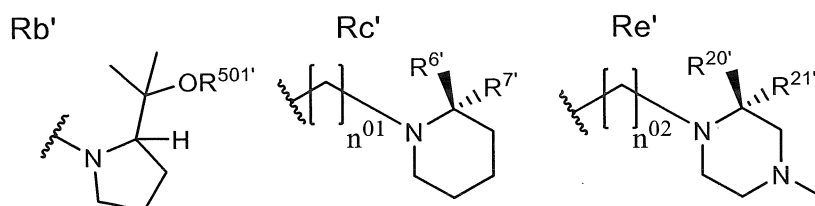
Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó

[Công thức hóa học 5]



[Trong công thức, R' biểu thị cho bất kỳ cấu trúc nào của Rb', Rc', hoặc Re' trong những công thức sau.

[Công thức hóa học 6]



Mỗi R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>20'</sup>, và R<sup>21'</sup> độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được

thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , hoặc nguyên tử hydro. (đối với mỗi cặp  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{20}$ , và  $R^{21}$ , trừ khi tất cả đồng thời là nguyên tử hydro.)

Mỗi cặp  $R^6$  và  $R^7$ , và  $R^{20}$  và  $R^{21}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

$R^{501}$  biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$ .

Mỗi  $n^{01}$  và  $n^{02}$  độc lập biểu thị cho số nguyên 0 hoặc 1.

Hóa học lập thể tại C-2 trong vòng pyrrolidin ( $Rb'$ ) biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden, hoặc  $-(CH_2)_m-$  (trong đó  $m$  là số nguyên từ 2 đến 5).

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ ).

Hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

Trong công thức (1B) ở trên, các ví dụ tốt hơn về sự kết hợp của  $X^1$ ,  $X^2$ , và  $X^3$  là (i) khi  $X^1$  và  $X^2$  biểu thị cho nguyên tử hydro, và  $X^3$  biểu thị cho nhóm  $C=CH_2$ ; (ii)  $X^1$  và  $X^2$  biểu thị cho nguyên tử hydro và  $X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$ ; và (iii)  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden và  $X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$ .

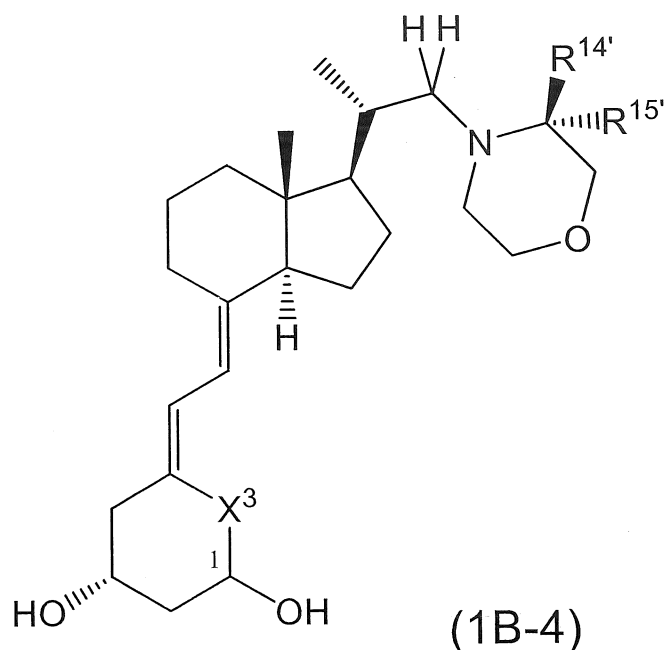
Các nhóm tốt hơn của  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{20}$ , và  $R^{21}$  bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm monoflometyl, nhóm diflometyl, nhóm 1,1-difloetyl, nhóm 2,2-

đifloetyl, và nguyên tử hydro.

Các ví dụ tốt hơn của cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh mà được tạo thành bởi mỗi cặp  $R^6$  và  $R^7$ , và  $R^{20'}$  và  $R^{21'}$  với nhau để bao gồm vòng xyclopropyl và vòng xyclobutyl.

Các nhóm tốt hơn của  $R^{50'}$  bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, và nguyên tử hydro.

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B-4) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó



[Công thức hóa học 7]

[Trong công thức (1B-4), mỗi  $R^{14'}$  và  $R^{15'}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , hoặc nguyên tử hydro. (Trừ khi  $R^{14'}$  và  $R^{15'}$  đồng thời là nguyên tử hydro.)

$R^{14'}$  và  $R^{15'}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$ .



Hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

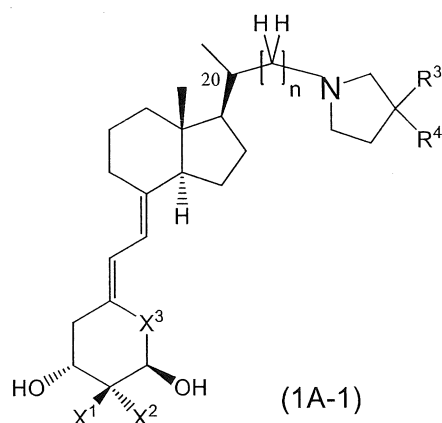
Trong công thức (1B4) trên, các nhóm tốt hơn của  $R^{14'}$  và  $R^{15'}$  bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm monoflometyl, nhóm điflometyl, nhóm 1,1-đifloetyl, nhóm 2,2-đifloetyl, và nguyên tử hydro.

Các ví dụ tốt hơn của cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh mà được tạo thành bởi mỗi cặp  $R^{14'}$  và  $R^{15'}$  với nhau để bao gồm vòng xyclopropyl và vòng xyclobutyl.

Hơn nữa, trong số các ví dụ tốt hơn của hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó trong sáng chế, các ví dụ cụ thể hơn bao gồm hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức sau (1A), (1B) và (1B-4) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A-1) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

[Công thức hóa học 8]



[Trong công thức,  $R^3$  biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nguyên tử flo hoặc nguyên tử hydro.

$R^4$  biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm từ  $C_1$  đến  $C_6$

được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo. (Trong đó, khi  $R^3$  biểu thị cho nhóm từ  $C_1$  đến  $C_3$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, hoặc nguyên tử flo,  $R^4$  không phải là nhóm hydroxy.)

$R^3$  và  $R^4$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylen.

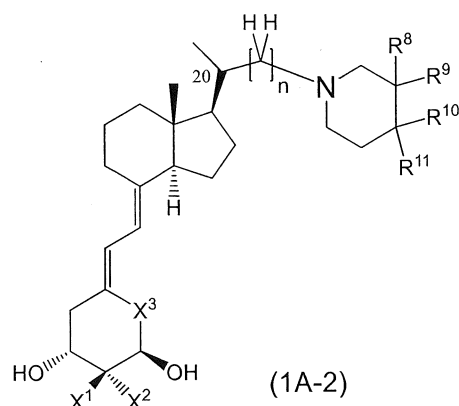
$X^3$  biểu thị nhóm  $CH_2$ , hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylen, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ .)

$n$  biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3.

Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A-2) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

[Công thức hóa học 9]



[Trong công thức,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nguyên tử flo, hoặc nguyên

tử hydro.

Mỗi  $R^9$  và  $R^{11}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo. (Trong đó, khi mỗi  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_3$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, hoặc nguyên tử flo, mỗi  $R^9$  và  $R^{11}$ , mà thế cùng nguyên tử cacbon với  $R^8$  hoặc  $R^{10}$ , không phải là nhóm hydroxy.)

Mỗi cặp  $R^8$  và  $R^9$ , và  $R^{10}$  và  $R^{11}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng tạo thành nhóm metylen.

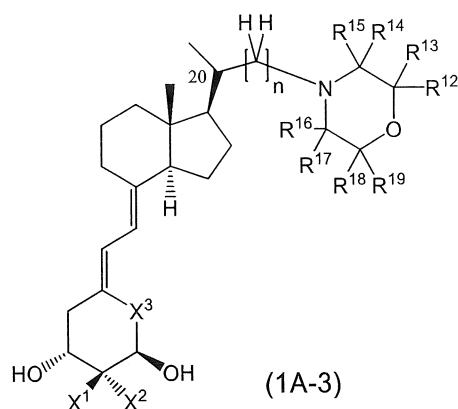
$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylen, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ ).

$n$  biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3.

Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A-3) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

[Công thức hóa học 10]



[Trong công thức, mỗi  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  và  $R^{19}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo hoặc nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ .

Mỗi cặp  $R^{12}$  và  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  và  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  và  $R^{17}$ , và  $R^{18}$  và  $R^{19}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng tạo thành nhóm metylden.

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ ).

$n$  biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3.

Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho cấu hình (R) hoặc cấu hình (S)].

Không phải lúc nào cũng cần phân biệt giữa hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A-3) và hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B-4). Nhưng khi cần phân biệt giữa hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A-3) và hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B-4) thì trong công thức (1A-3) trường hợp  $X^1$  và  $X^2$  biểu thị cho nguyên tử hydro,  $n = 1$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{18}$  và  $R^{19}$  biểu thị cho các nguyên tử hydro, và một hoặc cả hai  $R^{14}$  và  $R^{15}$ , hoặc  $R^{16}$  và  $R^{17}$ , mỗi cặp độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, hoặc nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$  bị loại trừ.

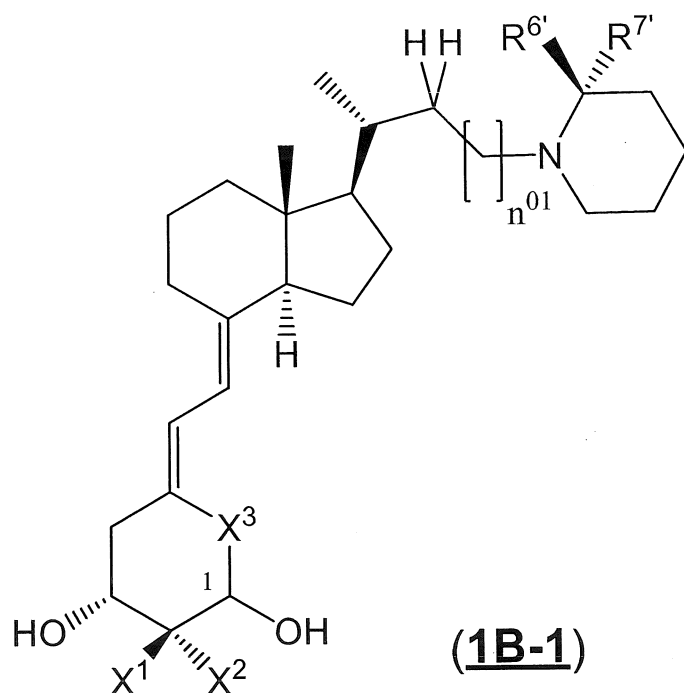
Mỗi nguyên tố  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , và tương tự trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1A-1), (1A-2), và (1A-3) hoặc muối được dung hoặc solvat của nó có thể được áp dụng

trực tiếp từ những nguyên tố này mà đã được mô tả trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó. Đó là, nhóm tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A) cũng là tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1A-1), (1A-2), và (1A-3), và sự kết hợp của từng nguyên tố thành phần tốt hơn được mô tả trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1A) cũng là tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1A-1), (1A-2), và (1A-3).

Hơn nữa, trong số các ví dụ tốt hơn của hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó trong sáng chế, các ví dụ cụ thể hơn bao gồm hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức sau (1B-1), (1B-2) và (1B-3) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B-1) hoặc muối được dụng của hoặc solvat của nó.

[Công thức hóa học 11]



[Trong công thức (1B-1), hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, hoặc  $-(CH_2)_m-$  (trong đó  $m$  là số nguyên từ 2 đến 5).

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ ).

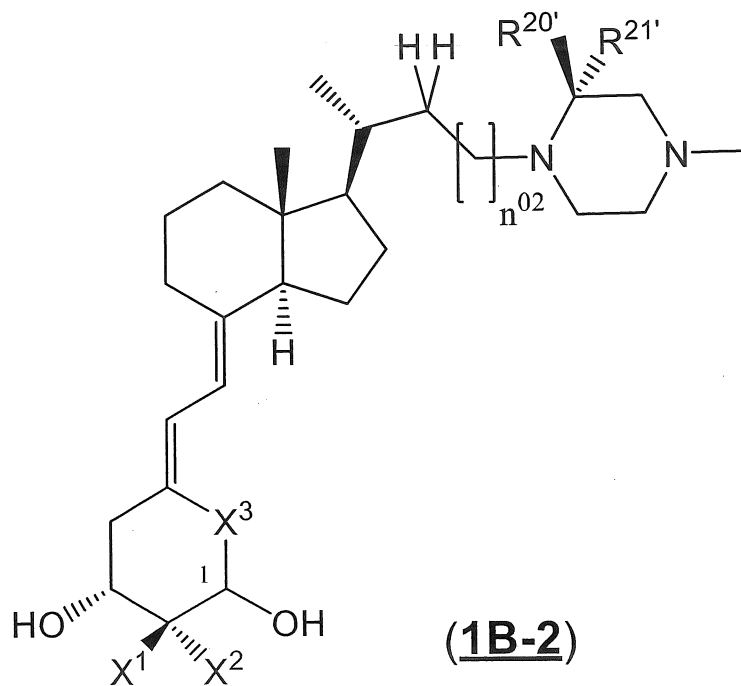
Mỗi  $R^6$  và  $R^7$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl  $C_3$  đến  $C_6$ , hoặc nguyên tử hydro. (Trừ khi  $R^6$  và  $R^7$  đồng thời là nguyên tử hydro.)

$R^6$  và  $R^7$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

$n^{01}$  biểu thị cho số nguyên là 0 hoặc 1.]

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B-2) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

[Công thức hóa học 12]



[Trong công thức (1B-2), hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylen, hoặc  $-(CH_2)_m-$  (trong đó  $m$  là số nguyên từ 2 đến 5).

$X^3$  là nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylen, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ ).

Mỗi  $R^{20'}$  và  $R^{21'}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , hoặc nguyên tử hydro. (Trừ khi  $R^{20'}$  và  $R^{21'}$  đồng thời là nguyên tử hydro.)

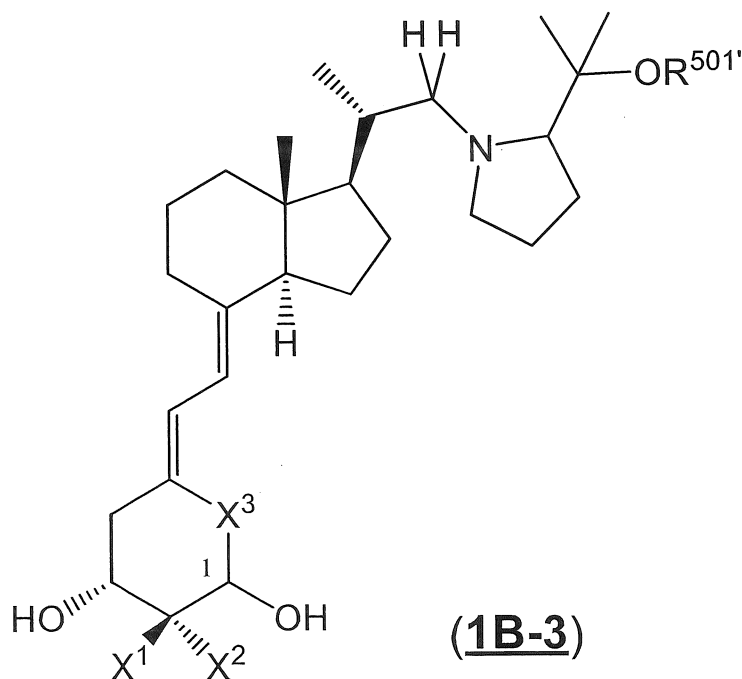
$R^{20'}$  và  $R^{21'}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

$n^{02}$  biểu thị cho số nguyên là 0 hoặc 1.]

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B-3) hoặc muối được

dụng hoặc solvat của nó.

[Công thức hóa học 13]



[Trong công thức (1B-3), hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden, hoặc  $-(CH_2)_m-$  (trong đó  $m$  là số nguyên từ 2 đến 5).

$X^3$  là nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ ).

$R^{501'}$  biểu thị nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$ .

Hóa học lập thể tại C-2 trong vòng pyrrolidin ( $R^{b'}$ ) biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

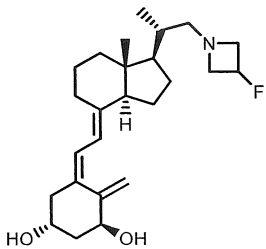
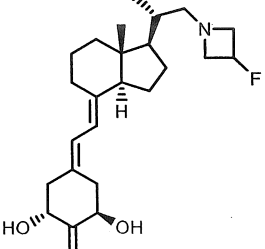
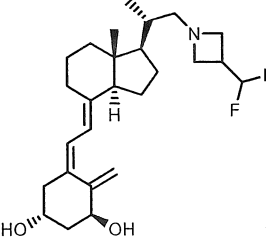
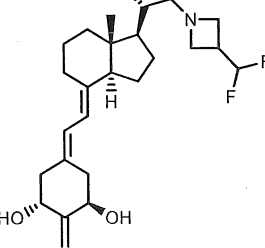
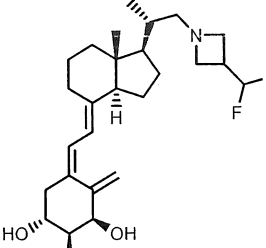
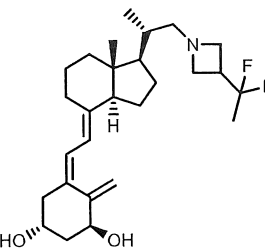
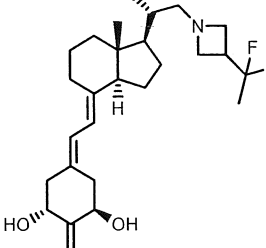
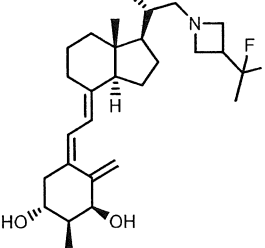
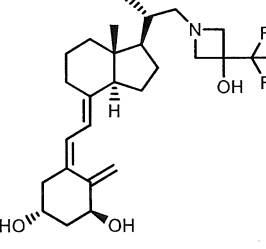
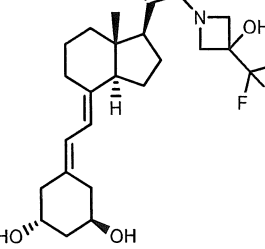
Mỗi nguyên tố  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{20'}$ ,  $R^{21'}$ ,  $R^{501'}$ ,  $n^{01}$ ,  $n^{02}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , và tương tự trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1B-1), (1B-2), và (1B-



3) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có thể được áp dụng trực tiếp từ những nguyên tố này mà đã được mô tả trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó. Đó là, nhóm tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B) cũng là tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1B-1), (1B-2), và (1B-3), và sự kết hợp của từng nguyên tố thành phần tốt hơn được mô tả trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B) cũng là tốt hơn trong hợp chất vitamin D được biểu thị bởi các công thức (1B-1), (1B-2), và (1B-3).

Các ví dụ cụ thể tốt hơn của hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) của sáng chế bao gồm các hợp chất được trình bày trong bảng dưới đây.

[Bảng 1-1]

Số hợp chất		Số hợp chất	
A001		A002	
A003		A004	
A005		A006	
A007		A008	
A009		A010	

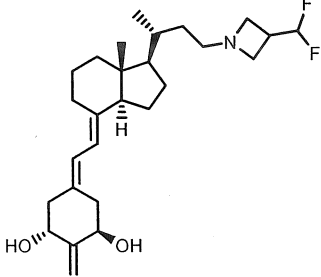
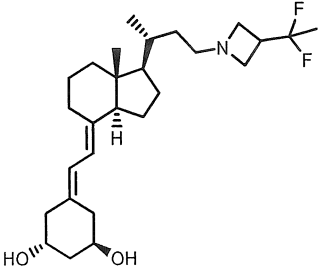
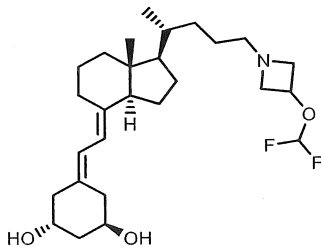
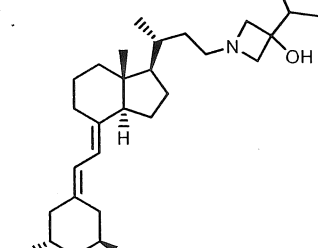
[Bảng 1-2]

Số hợp chất		Số hợp chất	
A011		A012	
A013		A014	
A015		A016	
A017		A018	
A019		A020	

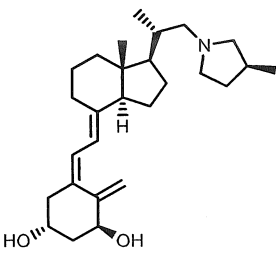
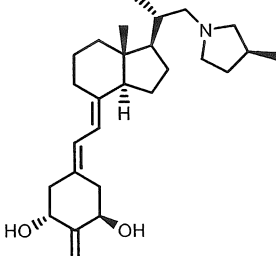
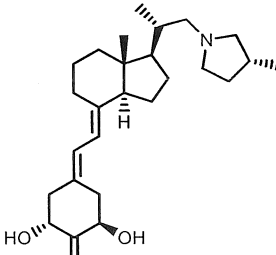
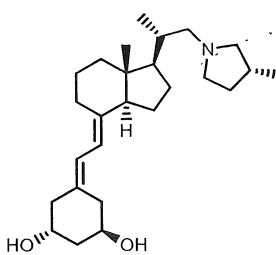
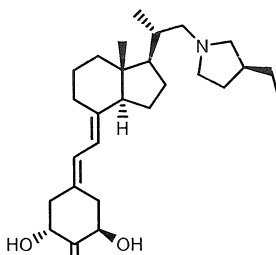
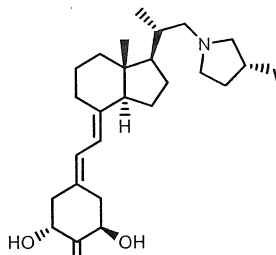
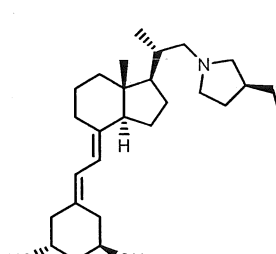
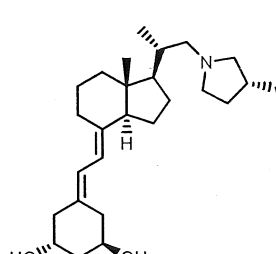
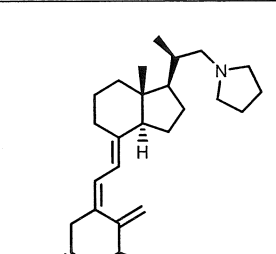
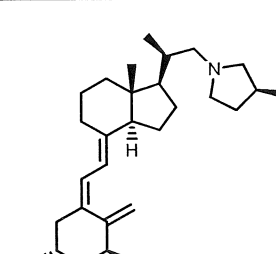
[Bảng 1-3]

Số hợp chất		Số hợp chất	
A021		A022	
A023		A024	
A025		A026	
A027		A028	
A029		A030	

[Bảng 1-4]

Số hợp chất		Số hợp chất	
A031		A032	
A033		A034	

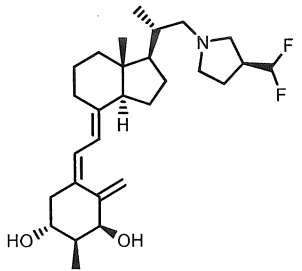
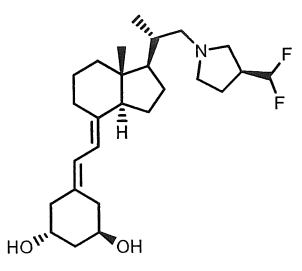
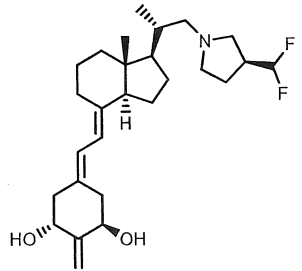
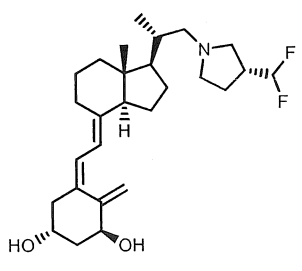
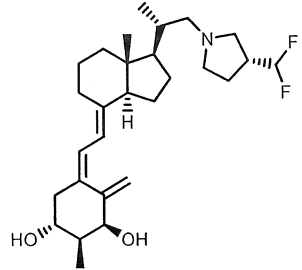
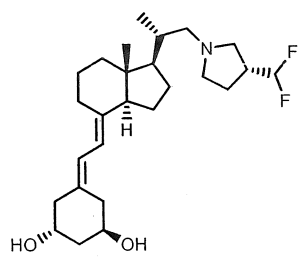
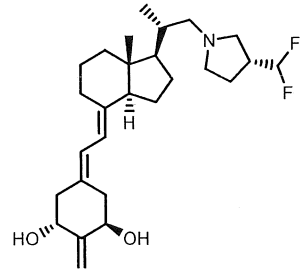
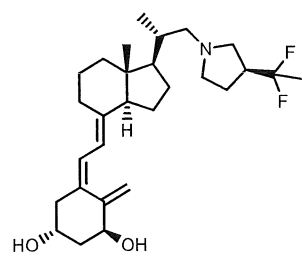
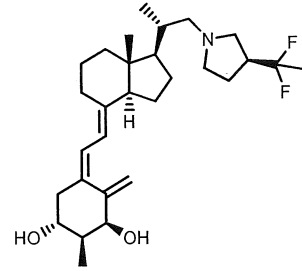
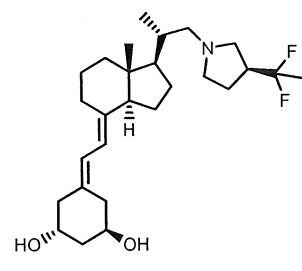
[Bảng 1-5]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B001		B002	
B003		B004	
B005		B006	
B007		B008	
B009		B010	

[Bảng 1-6]

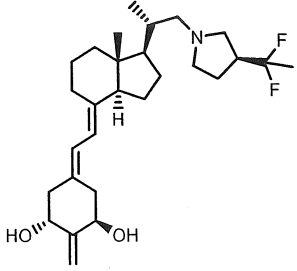
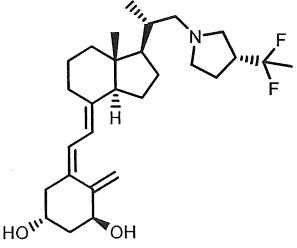
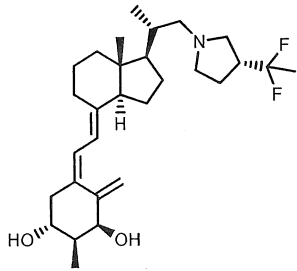
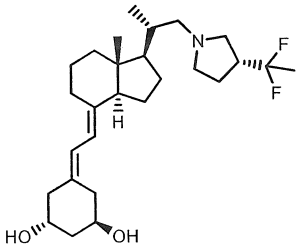
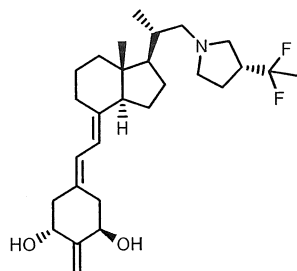
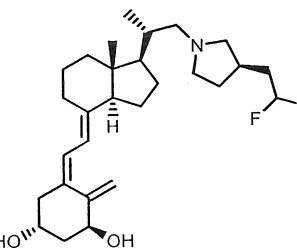
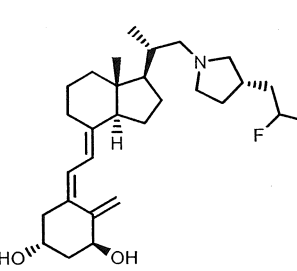
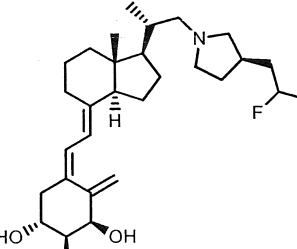
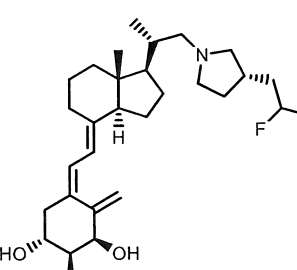
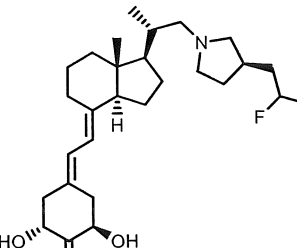
Số hợp chất		Số hợp chất	
B011		B012	
B013		B014	
B015		B016	
B017		B018	
B019		B020	

[Bảng 1-7]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B021		B022	
B023		B024	
B025		B026	
B027		B028	
B029		B030	



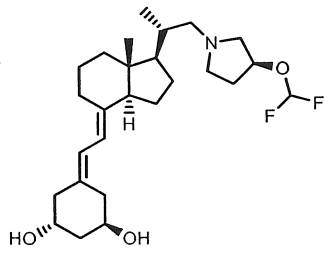
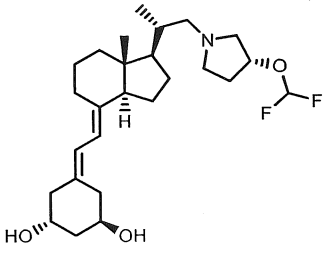
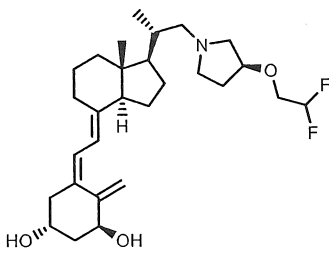
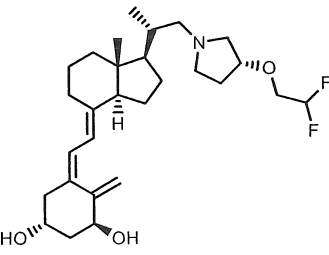
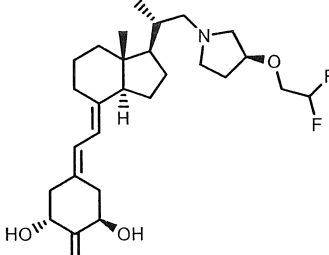
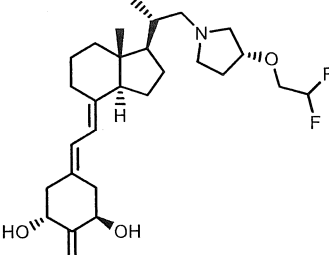
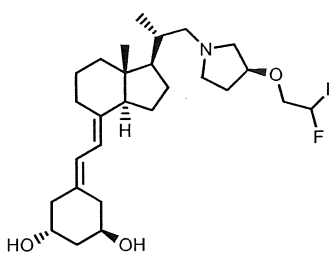
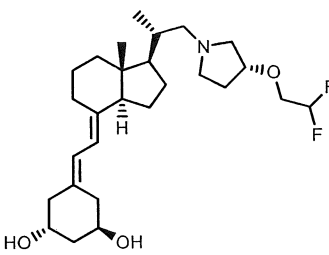
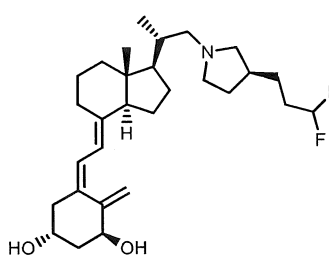
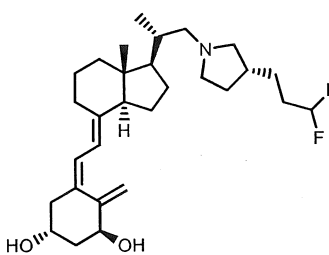
[Bảng 1-8]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B031		B032	
B033		B034	
B035		B036	
B037		B038	
B039		B040	

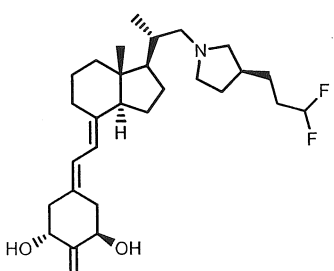
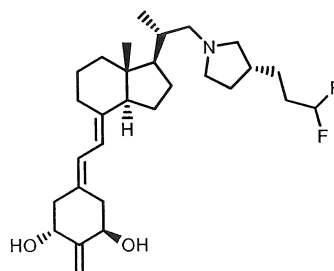
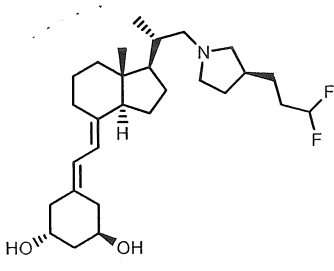
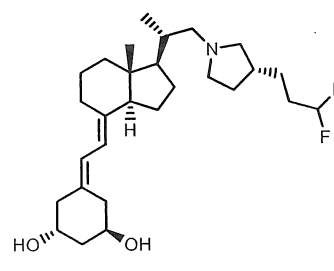
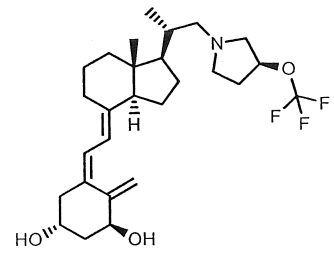
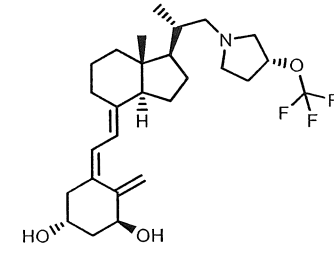
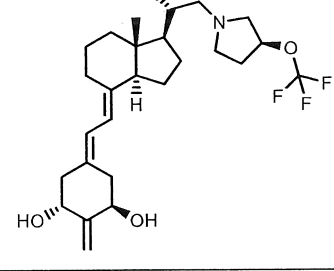
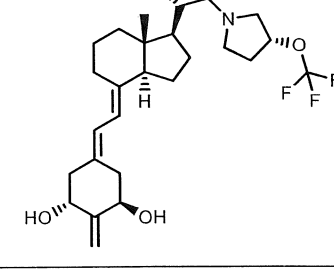
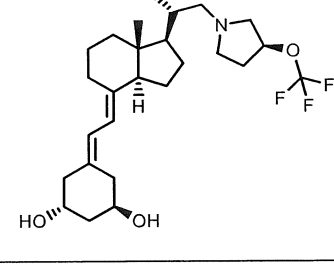
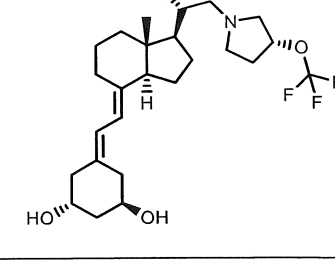
[Bảng 1-9]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B041		B042	
B043		B044	
B045		B046	
B047		B048	
B049		B050	

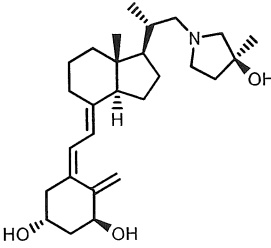
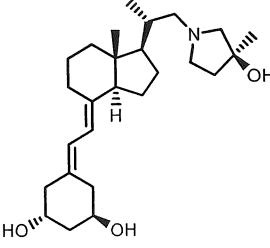
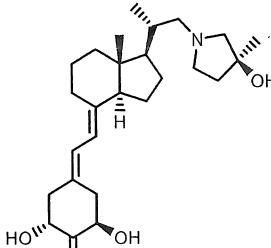
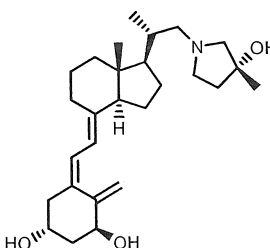
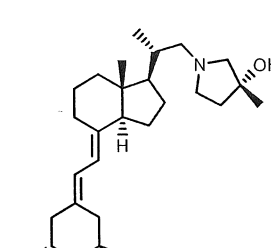
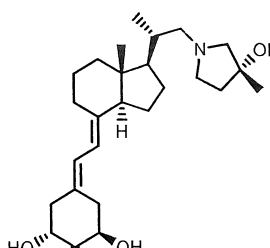
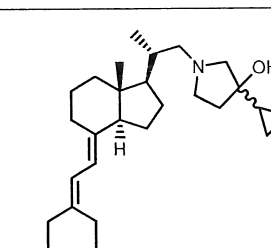
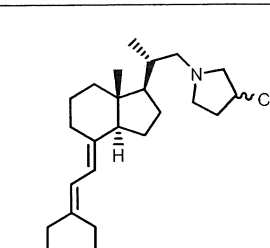
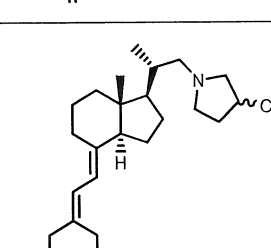
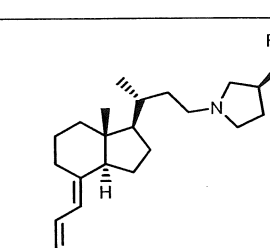
[Bảng 1-10]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B051		B052	
B053		B054	
B055		B056	
B057		B058	
B059		B060	

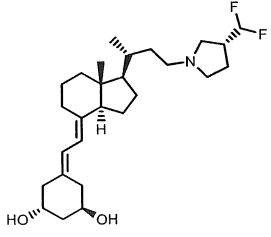
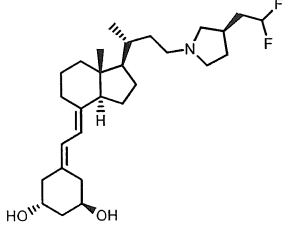
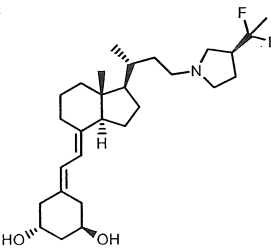
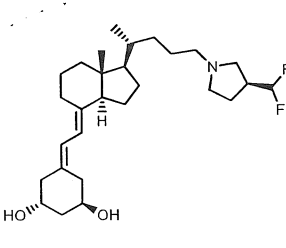
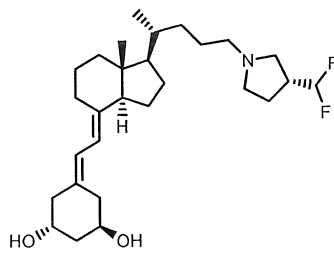
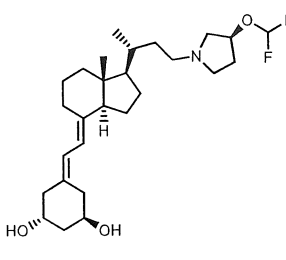
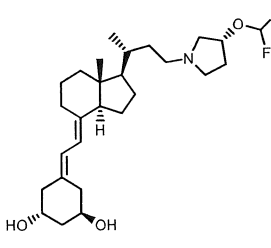
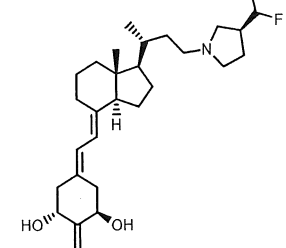
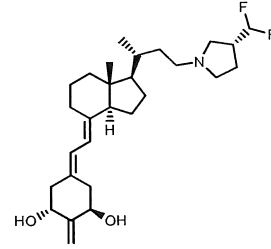
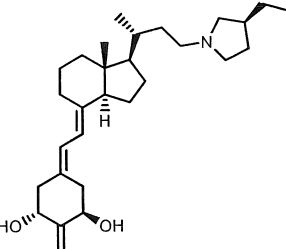
[Bảng 1-11]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B061		B062	
B063		B064	
B065		B066	
B067		B068	
B069		B070	

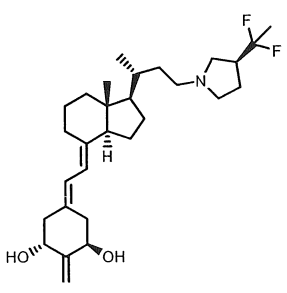
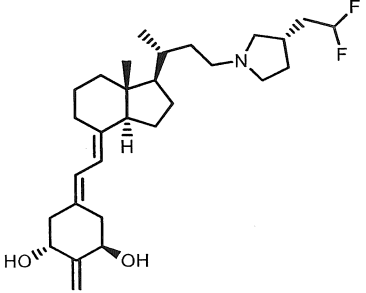
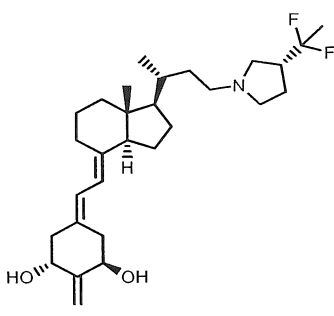
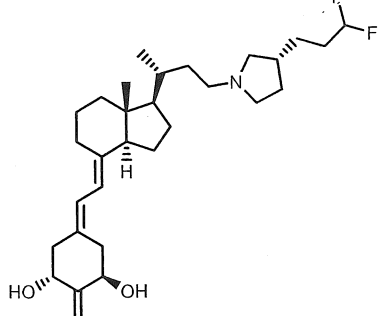
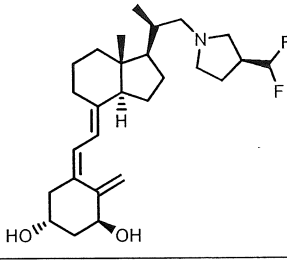
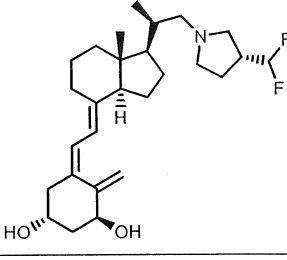
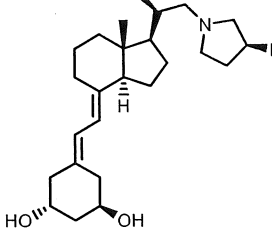
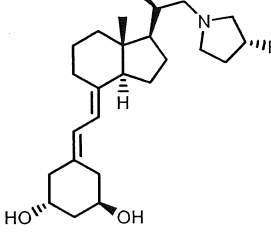
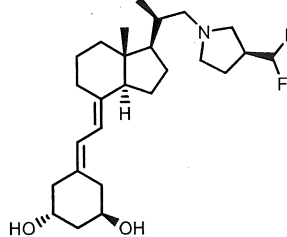
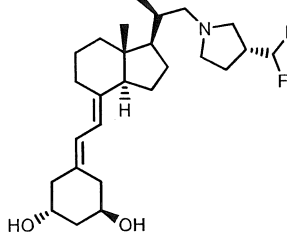
[Bảng 1-12]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B071		B072	
B073		B074	
B075		B076	
B077		B078	
B079		B080	

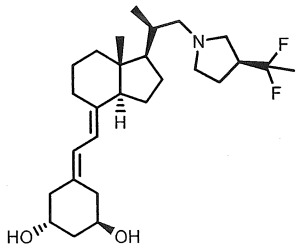
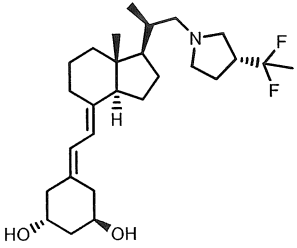
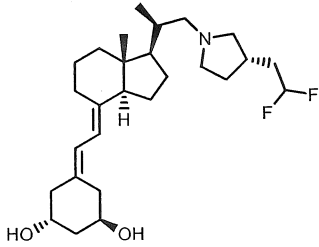
[Bảng 1-13]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B081		B082	
B083		B084	
B085		B086	
B087		B088	
B089		B090	

[Bảng 1-14]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B091		B092	
B093		B094	
B095		B096	
B097		B098	
B099		B100	

[Bảng 1-15]

Số hợp chất		Số hợp chất	
B101		B102	
B103			



[Bảng 1-16]

Số hợp chất	Cấu tạo	Số hợp chất	Cấu tạo
C001		C002	
C003		C004	
C005		C006	
C007		C008	
C009		C010	

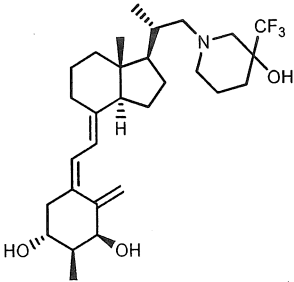
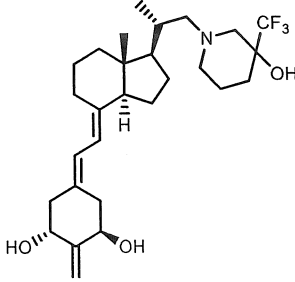
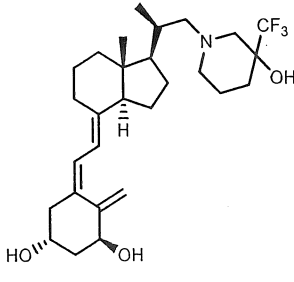
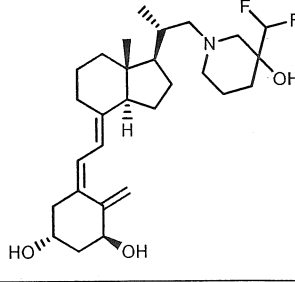
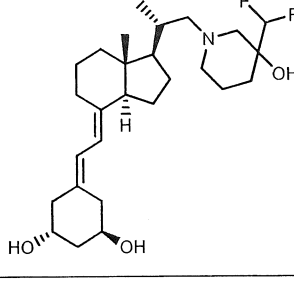
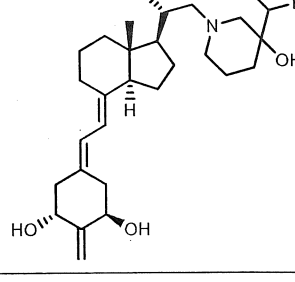
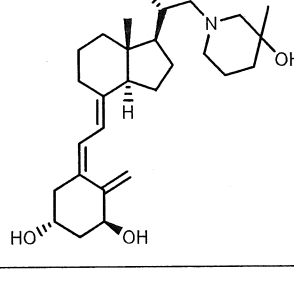
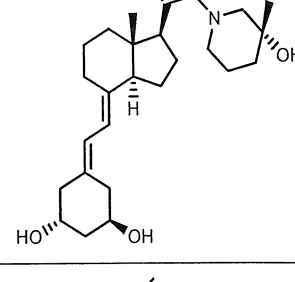
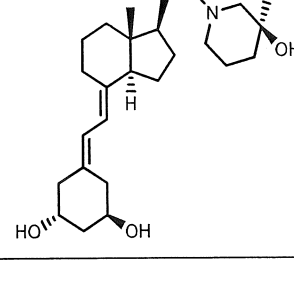
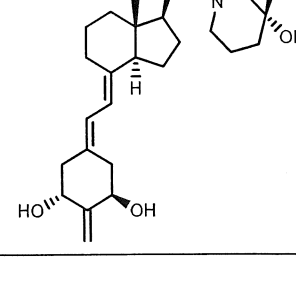
[Bảng 1-17]

Số hợp chất	Cấu tạo	Số hợp chất	Cấu tạo
C011		C012	
C013		C014	
C015		C016	
C017		C018	
C019		C020	

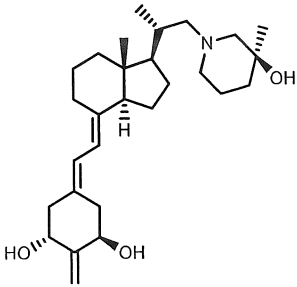
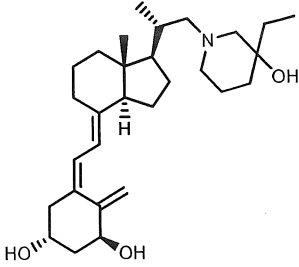
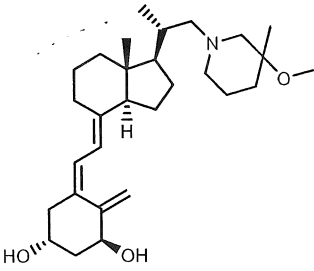
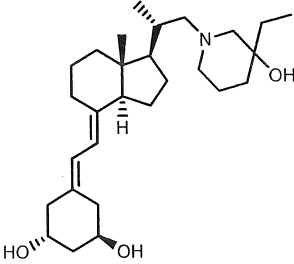
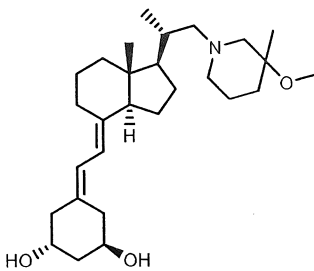
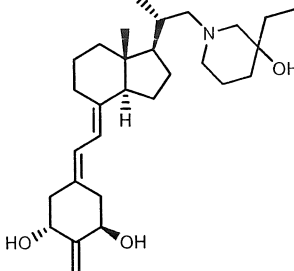
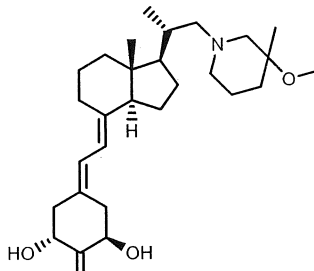
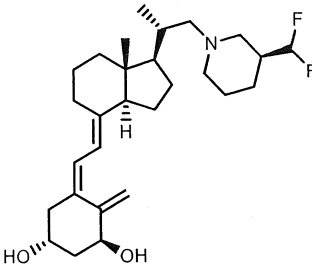
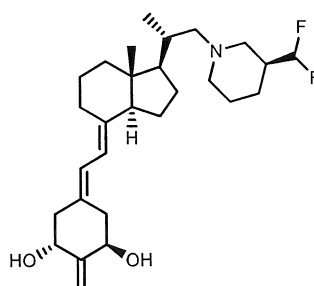
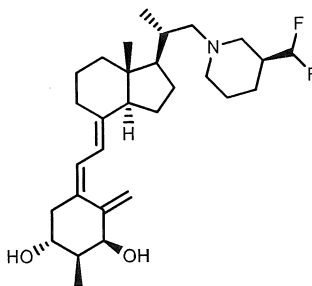
[Bảng 1-18]

Số hợp chất	Cấu tạo	Số hợp chất	Cấu tạo
C021		C022	
C023		C024	
C025		C026	
C027		C028	
C029		C030	

[Bảng 1-19]

Số hợp chất	Cấu tạo	Số hợp chất	Cấu tạo
C031		C032	
C033		C034	
C035		C036	
C037		C038	
C039		C040	

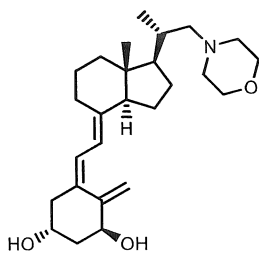
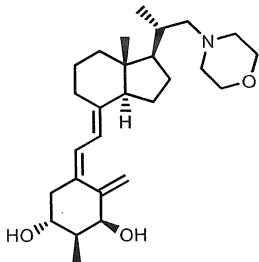
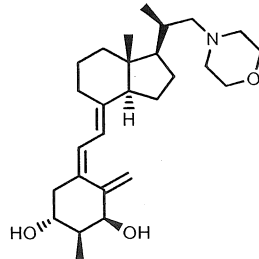
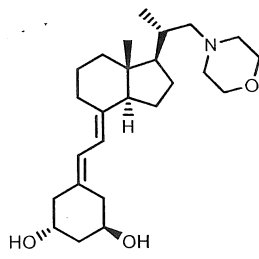
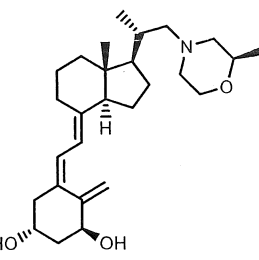
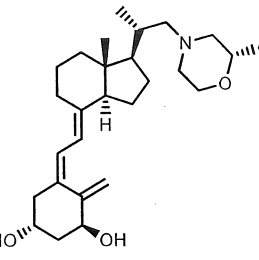
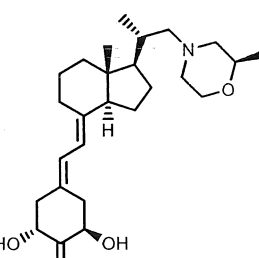
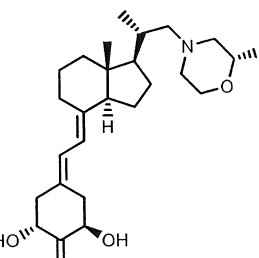
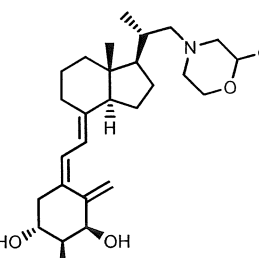
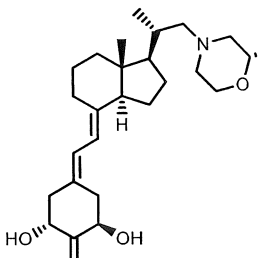
[Bảng 1-20]

Số hợp chất	Cấu tạo	Số hợp chất	Số hợp chất
C041		C042	
C043		C044	
C045		C046	
C047		C048	
C049		C050	

[Bảng 1-21]

Số hợp chất	Cấu tạo	Số hợp chất	Cấu tạo
C051		C052	
C053		C054	
C055		C056	
C057		C058	
C059		C060	

[Bảng 1-22]

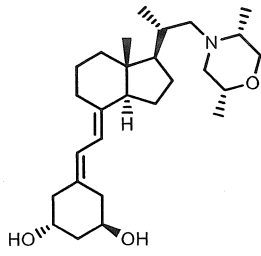
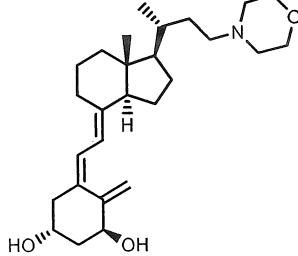
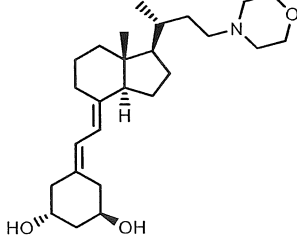
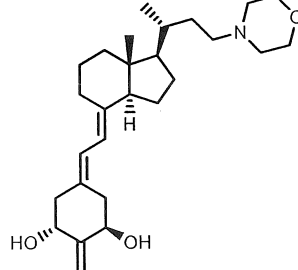
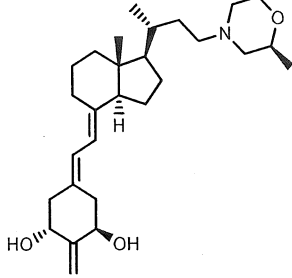
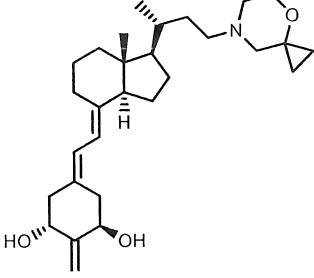
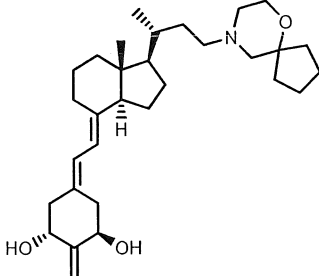
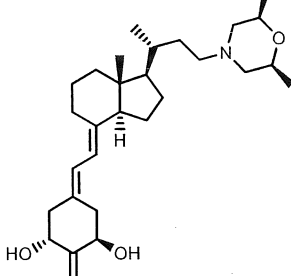
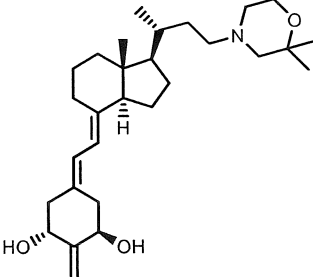
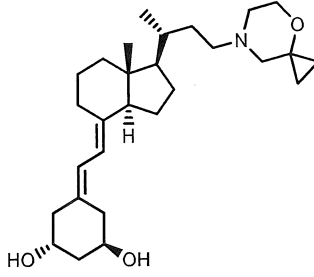
Số hợp chất		Số hợp chất	
D001		D002	
D003		D004	
D005		D006	
D007		D008	
D009		D010	

[Bảng 1-23]

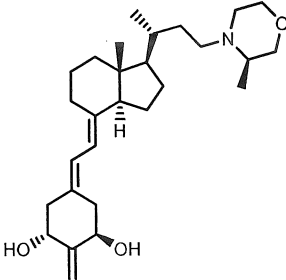
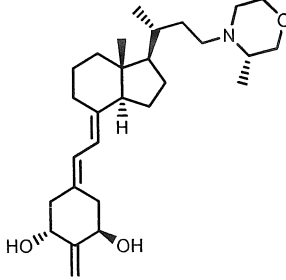
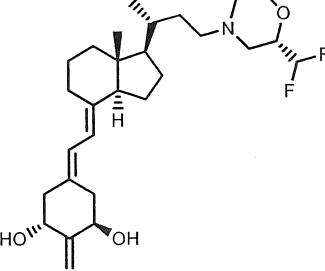
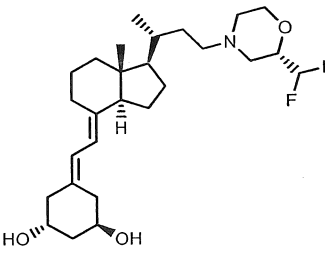
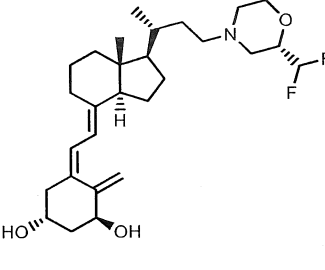
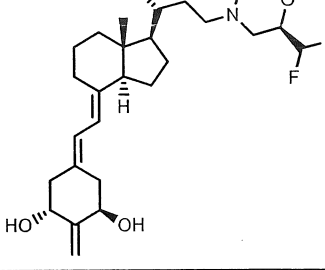
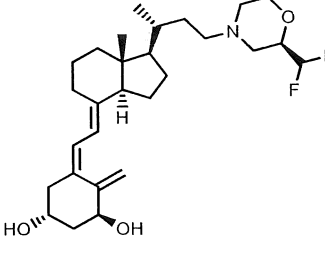
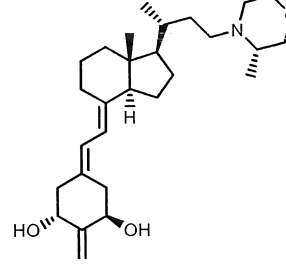
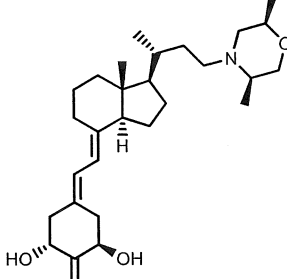
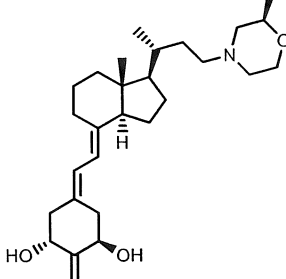
Số hợp chất		Số hợp chất	
D011		D012	
D013		D014	
D015		D016	
D017		D018	
D019		D020	



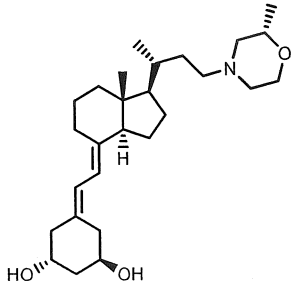
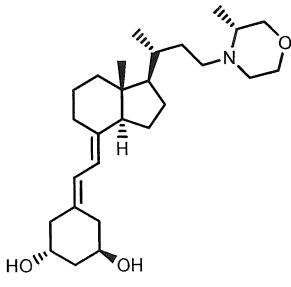
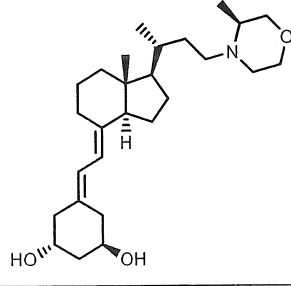
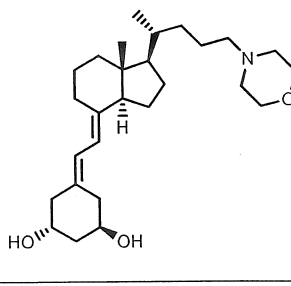
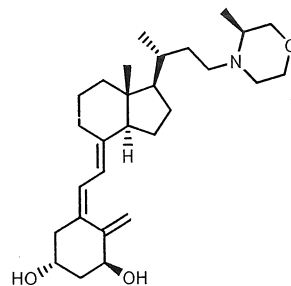
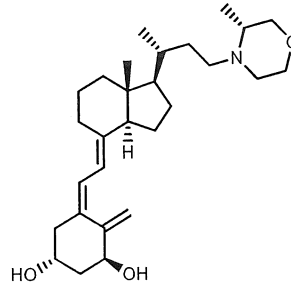
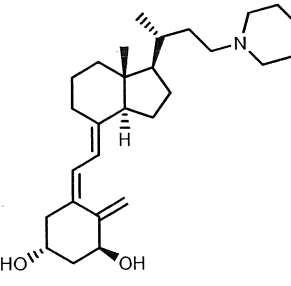
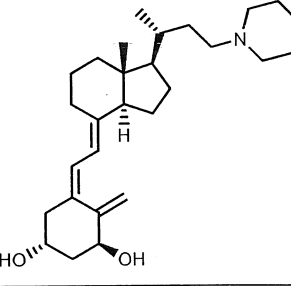
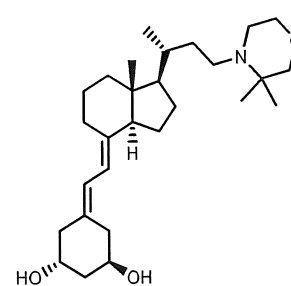
[Bảng 1-24]

Số hợp chất		Số hợp chất	
D021		D022	
D023		D024	
D025		D026	
D027		D028	
D029		D030	

[Bảng 1-25]

Số hợp chất		Số hợp chất	
D031		D032	
D033		D034	
D035		D036	
D037		D038	
D039		D040	

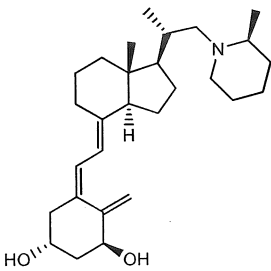
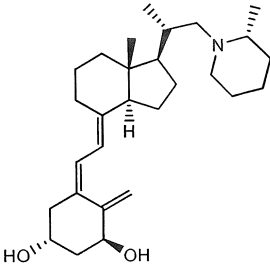
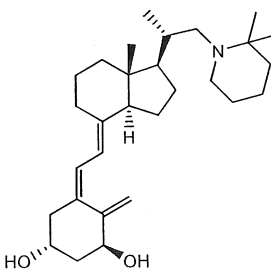
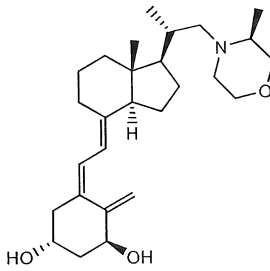
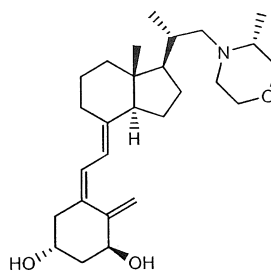
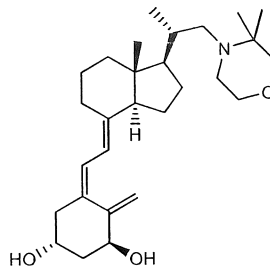
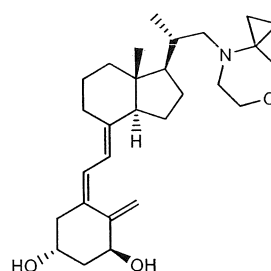
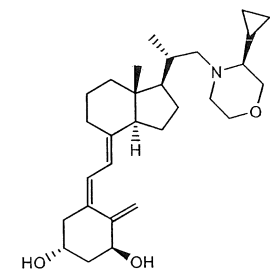
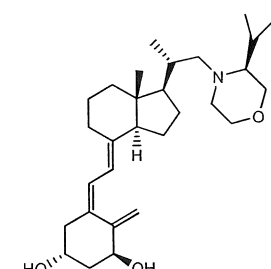
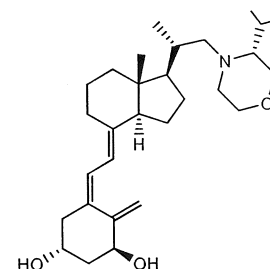
[Bảng 1-26]

Số hợp chất		Số hợp chất	
D041		D042	
D043		D044	
D045		D046	
D047		D048	
D049			

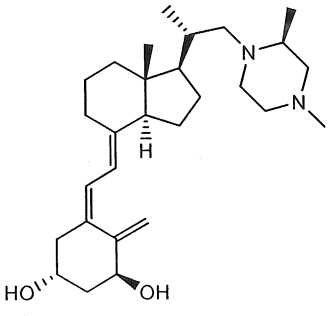
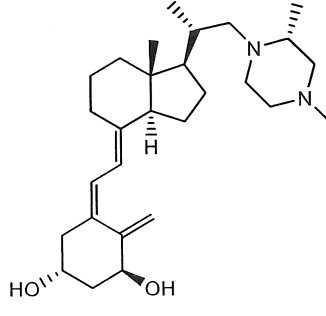
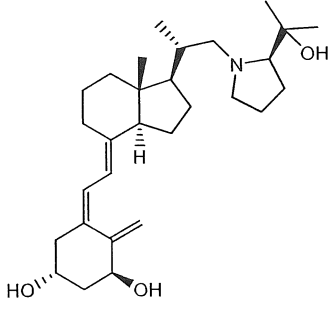
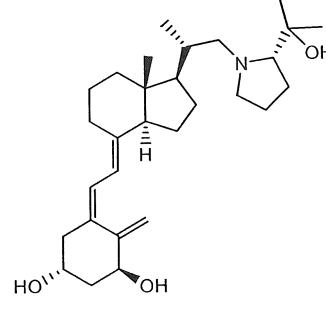
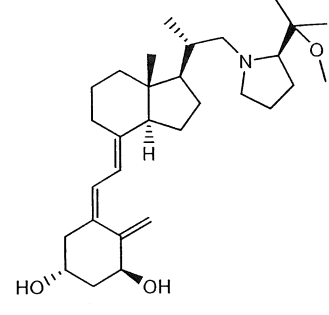
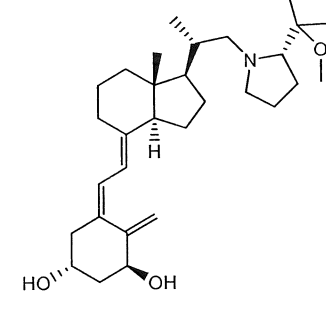
[Bảng 1-27]

Số hợp chất		Số hợp chất	
E001		E002	
E003		E004	
E005		E006	
E007		E008	
E009			

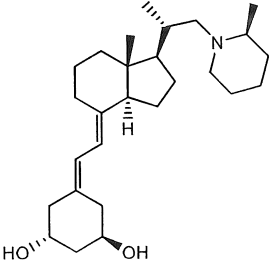
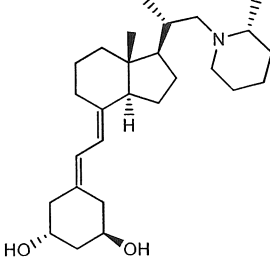
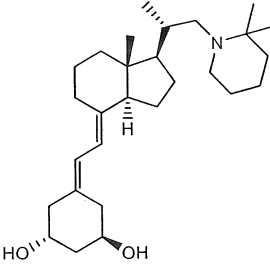
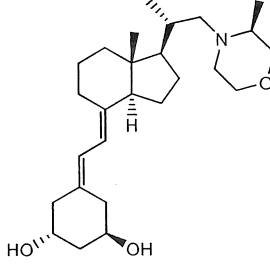
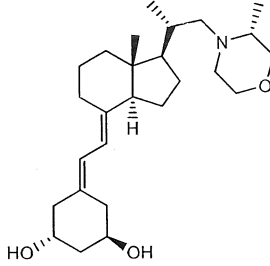
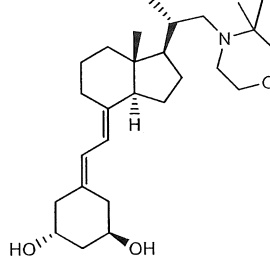
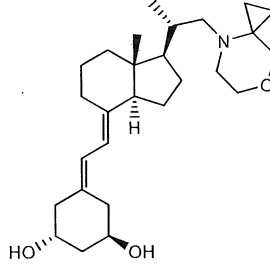
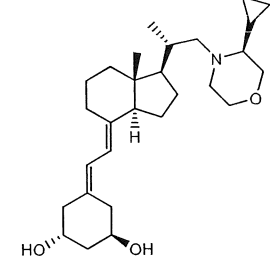
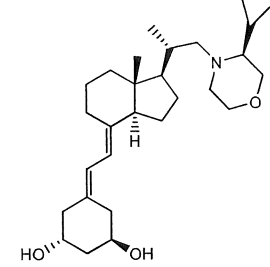
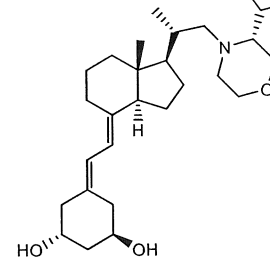
[Bảng 2-1]

Số hợp chất		Số hợp chất	
F001		F002	
F003		F004	
F005		F006	
F007		F008	
F009		F010	

[Bảng 2-2]

Số hợp chất		Số hợp chất	
F011		F012	
F013		F014	
F015		F016	

[Bảng 2-3]

Số hợp chất		Số hợp chất	
G001		G002	
G003		G004	
G005		G006	
G007		G008	
G009		G010	

[Bảng 2-4]

Số hợp chất		Số hợp chất	
G011		G012	
G013		G014	
G015		G016	
G018		G020	



[Bảng 2-5]

Số hợp chất	Cấu tạo	Số hợp chất	Cấu tạo
H001		H002	
H003		H011	
H012		H013	
H014		H015	
H016			

[Bảng 2-6]

Số hợp chất		Số hợp chất	
I001		I002	
I003		I004	
I005		I006	

Trong số này, những hợp chất tốt hơn bao gồm hợp chất số B001, B002, B003, B004, B005, B006, B007, B008, B018, B020, B021, B022, B023, B024, B025, B026, B027, B028, B029, B030, B031, B032, B033, B034, B035, B036, B037, B038, B039, B040, B041, B042, B043, B044, B045, B046, B047, B048, B049, B050, B051, B052, B053, B054, B055, B056, B057, B058, B059, B060,

B061, B062, B063, B064, B080, B081, B086, B087, C001, C002, C005, C006, C019, C022, C036, C037, C039, C048, C049, C050, C051, C052, C053, C054, C055, C056, C057, C059, D004, D008, D010, D019, D022, D023, D024, D025, D031, D032, D033, D034, D035, D040, D041, D042, D043, D044, D045, D046, D047, D048, D049, F001, F002, F003, F004, F005, F006, F013, F014, F015, F016, G001, G002, G003, G004, G005, G006, G013, G014, G015, G016, G018, G020, H001, H002, H003, H013, H014, H015, H016, I001, I002, I003, I004, I005, và I006.

Hợp chất vitamin D của sáng chế có thể có thể được chuyển hóa thành muối được dụng của nó, nếu cần. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm hydroclorua, hydrobromua, metansulfonat, para-toluensulfonat, axetat, trifloxetat, fumarat, maleat, malat, succinat, oxalat, citrat và benzoat. Những muối đặc biệt tốt hơn bao gồm hydroclorua, axetat, fumarat, maleat, malat và succinat.

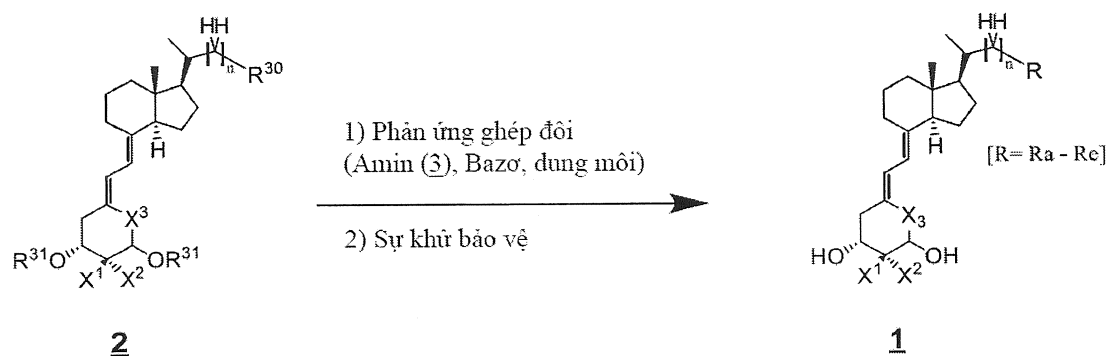
Ngoài ra, hợp chất vitamin D của sáng chế có thể có thể được chuyển hóa thành solvat của nó, nếu cần. Các ví dụ về solvat như vậy bao gồm nước, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, axetonitril, axeton, metyl etyl keton, metyl axetat, và etyl axetat. Cụ thể, những muối tốt hơn bao gồm nước metanol, etanol, và axetonitril.

<Ví dụ tổng hợp chung>

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) trên có thể được tổng hợp bằng bất kỳ phương pháp nào. Ví dụ, khi  $n = 1$  trong công thức (1) trên, quá trình tổng hợp có thể được thực hiện như trong sơ đồ 1. Đó là, sản phẩm mục tiêu (1) có thể thu được bằng cách ghép đôi hợp chất (2) và hợp chất vòng (3) trong sự hiện hữu của bazơ, sau đó khử nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy, và tinh chế.

[Sơ đồ 1]

[Công thức hóa học 14]



(Trong khi  $R^{30}$  trong hợp chất (2) trong Sơ đồ 1 trên biểu thị cho nhóm rời.

Các ví dụ về nhóm rời bao gồm nguyên tử clo (Cl), nguyên tử brom (Br), nguyên tử iốt (I), nhóm metansulfonyl (OMs), và nhóm para-tolusulfonyl (OTs). Cụ thể, các ví dụ về nhóm rời tốt hơn bao gồm nguyên tử iốt và nhóm para-tolusulfonyl.

Hơn nữa,  $R^{31}$  trong hợp chất (2) biểu thị nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy. Các ví dụ về nhóm bảo vệ bao gồm nhóm trimetylsilyl (TMS), nhóm trietylsilyl (TES), nhóm t-butylđimetylsilyl (TBS), và nhóm t-butylđiphenylsilyl (TBDPS). Trong số này, nhóm t-butylđimetylsilyl (TBS) là tốt hơn.)

Hợp chất amin vòng (3) từng được dùng trong phản ứng ghép đôi (bước 1) với hợp chất (2) có thể ở dạng tự do hoặc muối. Hợp chất (2) tốt hơn là được thêm vào với lượng từ 1 đến 3 đương lượng. Bazơ trong bước này không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ về bazơ tốt hơn bao gồm kali cacbonat, kali hydro cacbonat và xêsi cacbonat. Bazơ được thêm vào với số lượng từ 1 đến 5 đương lượng, và tốt hơn là từ 3 đến 5 đương lượng. Ngoài ra, để tăng tốc độ phản ứng, kali iốt hoặc natri iốt có thể được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lượng kali iốt hoặc natri iốt được thêm vào tốt nhất là từ 1 đến 2 đương lượng. Dung môi cũng không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ về dung môi tốt hơn bao gồm N,N-đimetylformamit và N-

metyl-2-pyrrolidon. Phản ứng ghép đôi tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ từ 40°C đến 70°C và trong thời gian phản ứng từ 6 giờ đến 48 giờ.

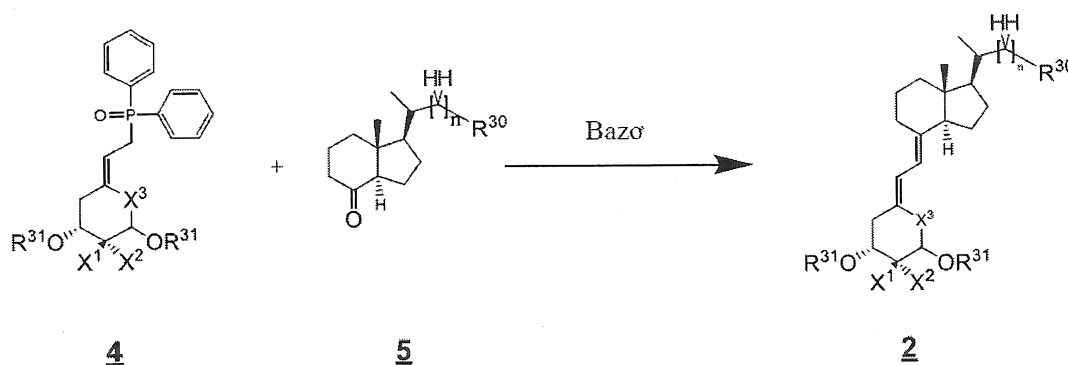
Bước 1 có thể tiến hành phản ứng khử nhóm bảo vệ (bước 2) sau quá trình tinh chế, hoặc có thể tiến hành phản ứng khử nhóm bảo vệ (bước 2) với sản phẩm thô của bước 1.

Điều kiện cho phản ứng khử bảo vệ (bước 2) trong sơ đồ 1 ở trên không bị giới hạn cụ thể miễn là nó đáp ứng điều kiện khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ silyl, và có thể đề cập đến khử bảo vệ bằng tetrabutylammoniflorua (TBAF) hoặc khử bảo vệ bằng axit clohydric. Các điều kiện thích hợp hơn như sau, trong tetrahydrofuran (THF), bổ sung từ 1 đến 3 đương lượng tetrabutylammoni florua (TBAF) trên mỗi nhóm hydroxy, và khuấy ở nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Điều kiện thích hợp khác như sau: trong axeton hoặc 2-butan, bổ sung từ 1 đến 3 đương lượng axit clohydric cho mỗi nhóm hydroxy, và khuấy ở nhiệt độ phòng. Nồng độ của axit clohydric tốt hơn là từ 1 M đến 6 M. Dẫn xuất vitamin D (1) của sáng chế có thể thu được bằng cách tinh chế sau khi xử lý hậu phản ứng bằng phương pháp tinh chế thường được sử dụng, như là sắc ký cột silica gel hoặc HPLC.

Hợp chất của công thức trên (2) có thể được tổng hợp, ví dụ, như trong sơ đồ 2 sau đây.

[Sơ đồ 2]

[Công thức hóa học 15]



(Trong đó,  $X^1$ ,  $X^2$ , và  $X^3$  trong sơ đồ 2 ở trên giống như được xác định trong công thức (1) ở trên.  $R^{30}$  and  $R^{31}$  giống như được xác định trong sơ đồ 1.)

Tức là, hợp chất (2) có thể thu được bằng phản ứng ghép đôi với dẫn xuất phosphin oxit (4) và hợp chất (5) trong điều kiện cơ bản. Ví dụ về bazơ tốt hơn trong phản ứng ghép đôi này bao gồm natri hydro, n-butylliti, liti diisopropylamit (LDA), liti bis(trimetylsilyl)amit (LHMDS), kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS) và natri bis(trimetylsilyl)amit (NaHMDS). Lượng sử dụng của bazơ tốt nhất là từ 1,1 đến 2 đương lượng của hợp chất 4. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện ở  $-78$  đến  $-0^\circ\text{C}$  trong 1 đến 3 giờ.

Trong công thức (2) ở trên, khi  $R^{30}$  là nhóm para-tolusulfonyl (OTs) và  $R^{31}$  là nhóm t-butylđimetylsilyl (TBS), mỗi hợp chất của hỗn hợp được trình bày trong bảng dưới đây đều phổ biến.

[Bảng 3]

hợp chất	Cấu hình tại C-1	Cấu hình tại C-20	$X^3$	$X^1$ và $X^2$	Số Đăng ký CAS
2a	S	S	$\text{C}=\text{CH}_2$	$X^1$ và $X^2 = \text{H}$	114694-13-2
2b	R	S	$\text{CH}_2$	$X^1$ và $X^2 = \text{H}$	1621078-74-2
2c	R	S	$\text{CH}_2$	$X^1$ và $X^2$ cùng nhau	610304-70-6

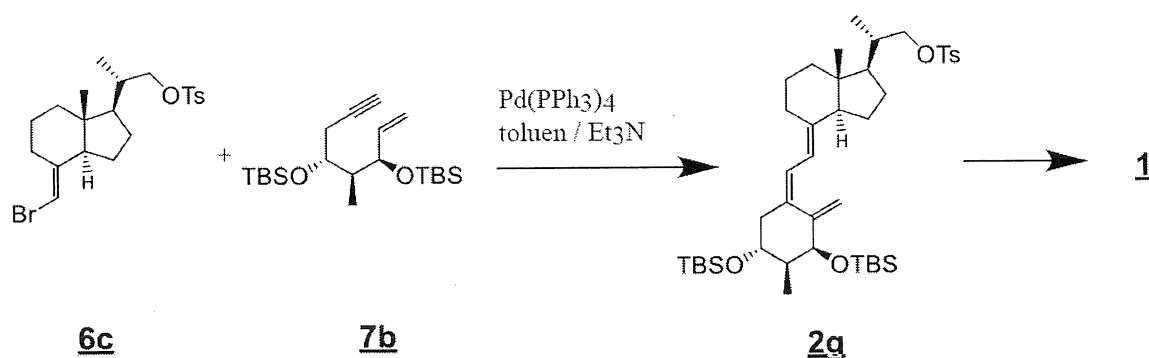
				tạo thành metyliđen (C=CH <sub>2</sub> )	
2d	S	R	C=CH <sub>2</sub>	X <sup>1</sup> và X <sup>2</sup> = H	302904-94-5
2e	R	R	CH <sub>2</sub>	X <sup>1</sup> và X <sup>2</sup> cùng nhau tạo thành metyliđen (C=CH <sub>2</sub> )	1251827-23-2

Nếu một hợp chất trong công thức (2) trên không phổ biến, nó có thể được tổng hợp như sau.

Ví dụ, khi X<sup>1</sup> là nhóm methyl, X<sup>2</sup> là nguyên tử hydro, và X<sup>3</sup> là C=CH<sub>2</sub>, hợp chất có thể được tổng hợp như trong sơ đồ 3 dưới đây. Tức là, trong sự hiện hữu của chất xúc tác Pd, hợp chất (2g) có thể được tổng hợp bằng phản ứng ghép đôi với hợp chất phổ biến (6c) (Số Đăng ký CAS 173388-39-1) và hợp chất phổ biến (7b) (Số Đăng ký 203126-90-3). Hợp chất vitamin D mục tiêu (1) có thể thu được, theo cách tương tự như trong Sơ đồ 1, từ hợp chất (2g) bằng ghép đôi với hợp chất amin vòng (3) và khử bảo vệ.

[Sơ đồ 3]

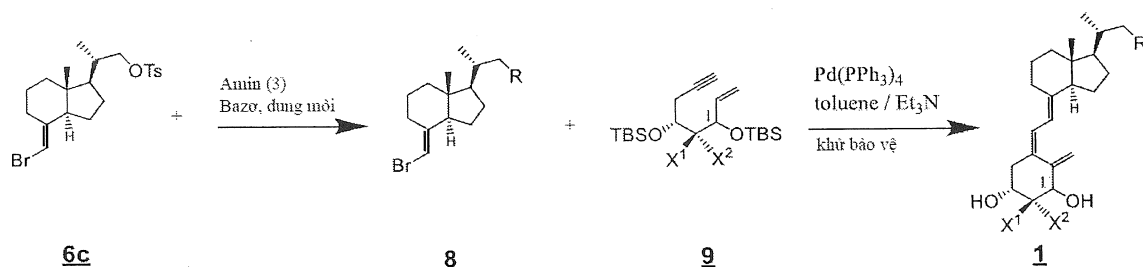
[Công thức hóa học 16]



Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) trên có thể thu được bằng phương pháp tổng hợp khác: hợp chất phổ biến (6c) và hợp chất amin vòng (3) được dùng trong phản ứng ghép đôi trong sự hiện hữu của bazơ để tổng hợp hợp chất (8), hợp chất (8) được dùng cho phản ứng ghép đôi với hợp chất (9) trong sự hiện hữu của chất xúc tác Pd, sau đó là phản ứng khử bảo vệ.

[Sơ đồ 4]

[Công thức hóa học 17]



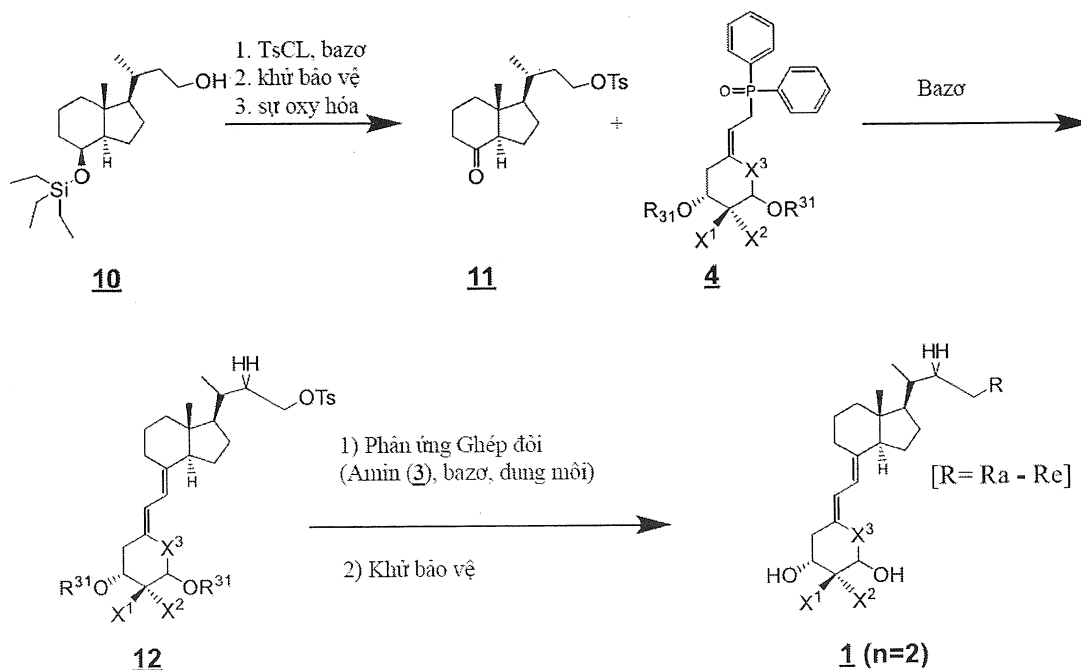
[Trong đó, R, X<sup>1</sup>, và X<sup>2</sup> trong sơ đồ trên được xác định tương tự như trong công thức (1) ở trên. Hóa học lập thể tại C-1 trong hợp chất (1) và hợp chất (9) là cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

Hợp chất có n = 2 trong công thức (1) ở trên có thể được tổng hợp ví dụ như sơ đồ 5 dưới đây. Nghĩa là, hợp chất (11) thu được bằng cách tosyl hóa nhóm hydroxy sơ cấp của hợp chất phổ biến (10) (Số Đăng ký CAS 300344-39-2), sau đó khử silic và oxy hóa. Hợp chất (11) và hợp chất (4) được mô tả trong sơ đồ 2 được dùng trong phản ứng ghép đôi để thu được hợp chất (12). Sử dụng hợp chất (12), hợp chất amin vòng (3) được dùng trong phản ứng ghép đôi và phản ứng khử bảo vệ theo cách tương tự như trong sơ đồ 1 để thu được hợp chất vitamin D (1) theo sáng chế.



[Sơ đồ 5]

[Công thức hóa học 18]



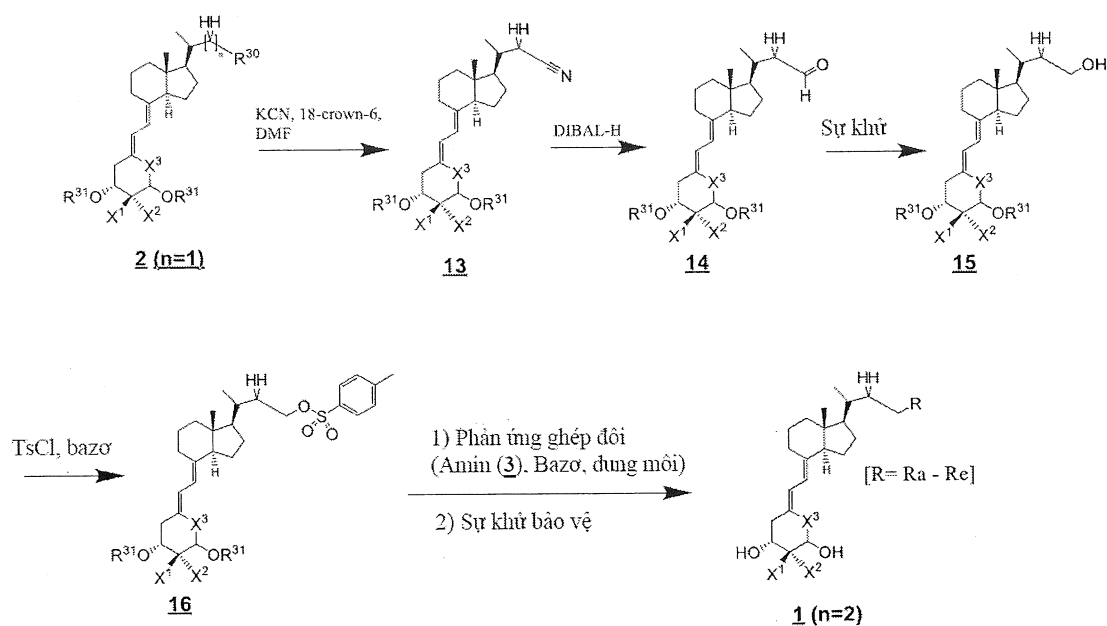
[Trong đó, R,  $X^1$ ,  $X^2$ , và  $X^3$  của sơ đồ trên được xác định tương tự như trong công thức (1) ở trên, và  $R^{30}$  và  $R^{31}$  được xác định tương tự như trong sơ đồ 1. Trong trường hợp hợp chất vitamin D (1) trong sơ đồ này,  $n = 2$ .]

Sử dụng hợp chất (2) ( $n = 1$ ) của sơ đồ 1, hợp chất vitamin D (1) ( $n = 2$ ) có thể được tổng hợp theo cách như trong sơ đồ 6 dưới đây. Tức là, hợp chất (2) được nitro hóa để thu được hợp chất (13), hợp chất (13) được xử lý bằng diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) để thu được hợp chất dạng anđehit (14), hợp chất dạng anđehit (14) sau đó được khử để thu được hợp chất dạng rượu (15). Hợp chất (15) được tosyl hóa để thu được hợp chất dạng OTs (16), và sau đó hợp chất (16) được dùng trong phản ứng ghép đôi với hợp chất amin vòng (3) theo cách tương tự như trong sơ đồ 1, sau đó là quá trình khử bảo vệ để thu được hợp chất vitamin D mục tiêu được biểu thị bởi công thức (1) trên. Mỗi phản ứng trong Sơ đồ 6 của quá trình xyanua hóa, khử DIBAL và khử nhóm anđehit được thực hiện trong các điều

kiện thông thường được sử dụng. Ví dụ, quá trình xyanua hóa được thực hiện bằng phản ứng với 1 đến 3 đương lượng KCN và 0,1 đến 0,3 đương lượng 18-crown-6 trong N,N-đimetylformamit. Nhiệt độ phản ứng tốt nhất là từ 80°C đến 100°C. Quá trình khử DIBAL được thực hiện trong khoảng 0,5 đến 2 giờ bằng cách thêm 1 đến 2 đương lượng diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) vào toluen ở -78°C đến 0°C. Quá trình khử nhóm andehit được thực hiện bằng phản ứng với 1 đến 2 đương lượng natri bohidrua (NaBH<sub>4</sub>) ở 0°C đến nhiệt độ phòng để thu được hợp chất (16).

[Sơ đồ 6]

[Công thức hóa học 19]



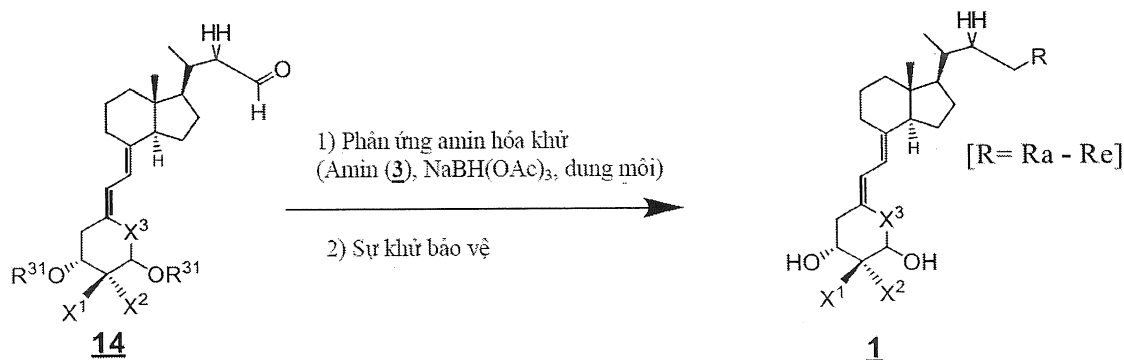
[Trong đó, R, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, và X<sup>3</sup> trong sơ đồ trên được xác định tương tự như trong công thức (1) ở trên, và R<sup>30</sup> và R<sup>31</sup> được xác định tương tự như trong sơ đồ 1.]

Ngoài các sơ đồ trên, như được trình bày trong sơ đồ 7 sau đây, hợp chất dạng andehit (14) được dùng trong phản ứng amin hóa khử với hợp chất amin vòng (3) và sau đó khử bảo vệ để tổng hợp hợp chất vitamin D được biểu thị bởi

công thức (1) trên.

[Sơ đồ 7]

[Công thức hóa học 20]



[Trong đó, R, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, và X<sup>3</sup> trong sơ đồ trên được xác định tương tự như trong công thức (1) ở trên, và R<sup>31</sup> được xác định tương tự như trong sơ đồ 1.]

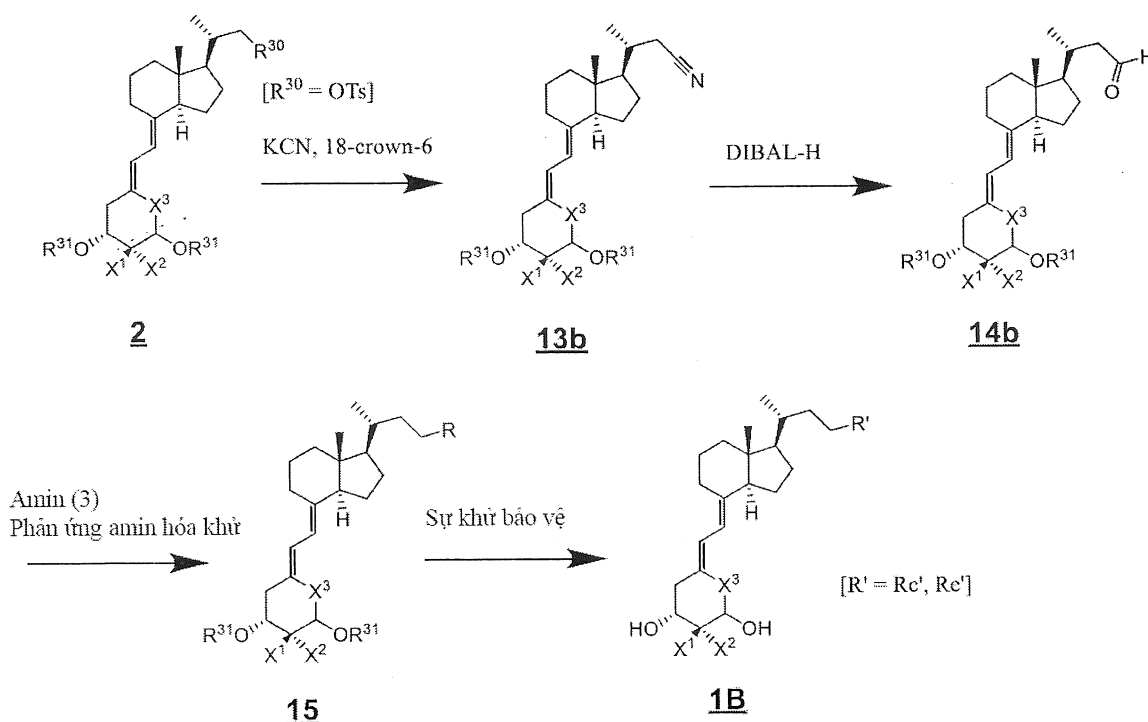
Natri triacetoxyborohyđrua và natri xyanoborohyđrua là thuốc thử thích hợp hơn cho quá trình amin hóa khử. Dung môi cũng không bị giới hạn cụ thể và các ví dụ về dung môi tốt hơn bao gồm THF. Hơn nữa, hợp chất amin vòng (3) có thể được phản ứng dưới dạng dung môi. Quá trình amin hóa khử được thực hiện bằng cách cho hợp chất (14) tham gia phản ứng với 1 đến 5 đương lượng của hợp chất amin (3) và chất khử (1 đến 3 đương lượng) trong tetrahydrofuran (THF) và sau đó khử bảo vệ để thu được hợp chất (1).

Ngoài ra, ví dụ, khi n<sup>01</sup> = 1 và n<sup>02</sup> = 1 đối với Rc' và Re' của công thức (1B) ở trên, chúng có thể được tổng hợp, ví dụ, như trong sơ đồ 8 bên dưới. Nghĩa là, nhóm tosyl của hợp chất (2, R<sub>30</sub>=OTs) được thế bằng nhóm cyano để thu được hợp chất (13b), và sau đó thu được hợp chất (14b) bằng cách khử DIBAL. Hợp chất (15) thu được bằng cách cho hợp chất (14b) tham gia phản ứng amin hóa khử với amin (3), sau đó được khử bảo vệ để thu được hợp chất vitamin D (1B) (R' =

Rc', Re') theo sáng chế. Mỗi phản ứng của quá trình xyanua hóa, khử DIBAL và amin hóa khử trong sơ đồ 8 được thực hiện trong các điều kiện tương tự được mô tả trong sơ đồ 6 và 7.

[Sơ đồ 8]

[Công thức hóa học 21]



[Trong đó R', X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, và X<sup>3</sup> trong sơ đồ trên được xác định tương tự như trong công thức (1B) ở trên, R<sup>31</sup> giống như được xác định trong sơ đồ 1.]

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, có khả năng thâm nhập hệ thần kinh trung ương xuất sắc, và hơn nữa còn có tác dụng thúc đẩy/tạo ra sự biệt hóa xuất sắc từ tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai hoặc tế bào gốc thần kinh thành tế bào thần kinh đệm ít gai. Do tác động thúc đẩy/tạo ra sự biệt hóa xuất sắc đối với tế bào thần kinh đệm ít gai, hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó rất hữu ích với vai trò là chất

thúc đẩy sự tái tạo myelin.

Hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1) theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó được áp dụng lâm sàng như chất thúc đẩy quá trình khử myelin và có thể được sử dụng như chất trị liệu các bệnh liên quan đến quá trình khử myelin hoặc rối loạn myelin, chẳng hạn như bệnh đa xơ cứng, viêm tủy thị thần kinh, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, teo đa hệ thống, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, viêm tủy dị ứng, bệnh tủy do HTLV-1, bệnh não chất trắng liên quan đến HIV, bệnh Krabbe, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Fisher, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, trầm cảm do phụ thuộc vào thuốc, chứng tự kỷ, bệnh sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, và đột quy do thiếu máu não cục bộ.

Trong số các hợp chất vitamin D biểu thị bởi công thức (1) theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, các hợp chất vitamin D được biểu thị bởi công thức (1B) và (1B-4), hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (OPC) mặc dù hoạt động yếu trên các thụ thể vitamin D.

Chất trị liệu chứa hợp chất vitamin D theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm thành phần hoạt tính được điều chế thành dược phẩm bằng cách sử dụng các chất thường được sử dụng để bào chế như chất mang, chất bazơ, tá dược và các chất phụ gia khác. Chất mang, chất nền và tá dược được sử dụng trong dược phẩm có thể ở dạng rắn hoặc lỏng và các ví dụ của chúng bao gồm lactoza, tinh bột magie stearat, hoạt thạch, gelatin, thạch, chất làm đông aga,

pectin, gôm arabic, dầu ô liu, dầu mè, bơ ca cao, etylen glycol, chuỗi trung bình chất béo trung tính axit béo, và những chất khác thường được sử dụng. Có thể sử dụng ở bất kỳ hình thức nào, chẳng hạn như uống bằng viên nén, viên nhộng, viên nang, viên nang mềm, hạt, bột, chất lỏng và tương tự, hoặc dùng ngoài đường tiêm như tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và tương tự, và thuốc đạn, xuyên da và nhỏ mũi, và những thứ tương tự.

Lượng thành phần hoạt tính có hiệu quả điều trị trong chất trị liệu theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào đường dùng thuốc, độ tuổi, giới tính của bệnh nhân, và mức độ nghiêm trọng của bệnh, nhưng thường là 0,1 đến 1000  $\mu\text{g}/\text{ngày}$ , và tần suất sử dụng thường là 1 đến 3 lần/ngày đến 1 đến 7 lần/tuần và chế phẩm tốt hơn là được chuẩn bị để thỏa mãn các điều kiện trên. Tuy nhiên, vì liều lượng thay đổi tùy các điều kiện khác nhau, liều lượng nhỏ hơn liều ở trên đôi khi có thể đủ, hoặc liều lớn hơn liều ở trên đôi khi được cần đến.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với các Ví dụ có liên quan, nhưng sáng chế sẽ không giới hạn ở đó.

Các chữ viết tắt trong sáng chế như sau.

Boc = t-butoxycabonyl

DAST = dietylaminosulfua triflorua

DIBAL-H = diisobutyl nhôm hydrua

DMF = N,N-dimethylformamit

LHMDS = liti hexametyldisilazan

MBP = protein cơ bản myelin

MS4A = sàng phân tử 4A

NMO = N-metylmorpholin N-oxit

NMP = N-metyl-2-pyrrolidon

PTLC = sắc ký cột lớp mỏng điều chế

TBAF = tetrabutylammoni florua

TBS = nhóm t-butylđimetylsilyl

TES = nhóm trietylsilyl

TESCl = clortrietylsilan

THF = tetrahydrofuran

TPAP = tetrapropylammoni perrutenat

Ts = p-toluensulfonyl

TsCl = p-toluensulfonyl clorua

Trong các ví dụ sau đây, khi hợp chất theo sáng chế thu được bằng chất điều chế HPLC, các điều kiện chuẩn bị như sau.

Cột: YMC-Pack ODS AM (đường kính trong 3-30 cm) do Công ty TNHH YMC sản xuất.

Dung dịch pha động A: 5% nước-axetonitril (với 0,1% axit axetic)

Dung dịch pha động B: 95% nước-axetonitril (với 0,1% axit axetic)

Lượng bổ sung: Sản phẩm thô được hòa tan trong 1,3 mL metanol và được thêm vào.

Lượng phân phối chất lỏng: 12 mL/phút

Tia cực tím: 265nm

Chương trình phân phối chất lỏng:

0 đến 5 phút: dung dịch 5% B/dung dịch 95% A

5 đến 45 phút: Chuyển dần sang dung dịch 100% B trong 40 phút

45 đến 50 phút: Dung dịch 100% B

50 đến 55 phút: Chuyển dần sang dung dịch 5% B/dung dịch 95% A trong 5 phút

Khi phân tích được thực hiện bằng HPLC/MS trong các ví dụ sau đây, các điều kiện phân tích như sau.

Cột: Gemini C18 (3 µm, đường kính trong 4,6-30 mm) được sản xuất bởi Phenomenex Inc.

Dung dịch pha động A: 5% nước-acetonitril (với 0,1% axit trifloxetic)

Dung dịch pha động B: 95% nước-acetonitril (với 0,1% axit trifloxetic)

Lượng phân phối chất lỏng: 1,2 mL/phút

tia cực tím: 254nm

Chương trình phân phối chất lỏng:

0 đến 0,01 phút: dung dịch 2% B/dung dịch 98% A

0,01 đến 0,3 phút: Chuyển dần sang dung dịch 40% B/60% dung dịch A

0,3 đến 2,3 phút: Chuyển dần sang dung dịch 100% B

2,3 đến 4,2 phút: dung dịch 100% B

4,2 đến 4,3 phút: Chuyển dần sang dung dịch 2% B/dung dịch 98% A

4,3 đến 5,2 phút: dung dịch 2% B/dung dịch 98% A

5,2 phút: Phân tích hoàn tất

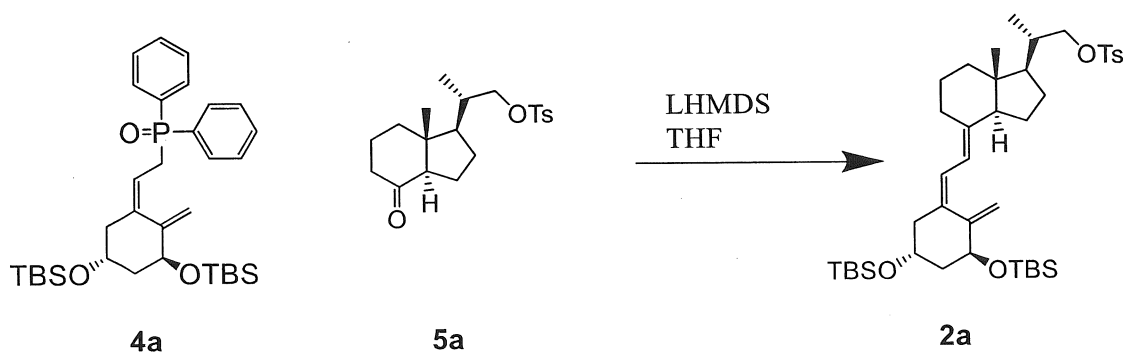
[Ví dụ tham khảo 1]

Tổng hợp (2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2((3S,5R)-3,5-bis((t-butylđimetylsilyl)oxy)-2-metylenxyclohexyliđen)etyliđen)-7a-metyloctahydro-



1H-inden-1-yl)propyl 4-methylbenzensulfonat (Hợp chất (2a))

[Công thức hóa học 22]



Trong môi trường argon, LHMDS [1 M trong toluen, 10 mL] được thêm vào dung dịch chứa ((Z)-2-((3S,5R)-3,5-bis((t-butyl)đimetylsilyloxy)-2-metylenxyclooxyliden)etyl)điphenylphosphin oxit (Hợp chất 4a, Số Đăng ký CAS 81522-68-1) [7,42 g, 12,7 mmol] trong THF [50 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp, dung dịch chứa (2S)-2-((1R,3aR,7aR)-7a-metyl-4-oxooctađehydro-1H-inden-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất (5a), Số Đăng ký CAS 342645-83-4) [3,6 g, 9,9 mmol] trong THF [20 mL] được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng dung môi hỗn hợp gồm heptan/etyl axetat (1/1). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó là 50% nước-metanol, làm khô trên magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất (2a) [4,79 g, 6,57 mmol] (Hiệu suất = 67%).

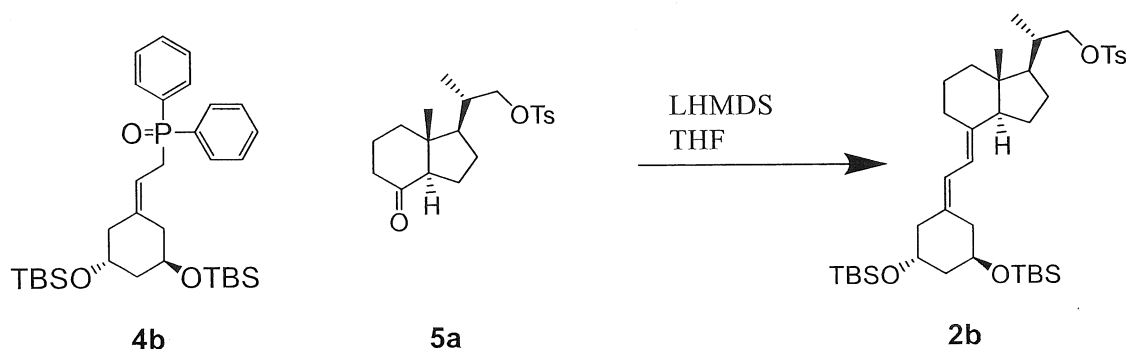
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,31 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,22 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,99 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,17 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,84 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz).

= 2,0 Hz), 4,38-4,16 (2H, m), 3,98 (1H, đ, J = 9,1, 3,2 Hz), 3,80 (1H, đ, J = 9,1, 6,4 Hz), 2,83 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,45 (3H, s), 2,42 (1H, d, J = 4,1 Hz), 2,22 (1H, đ, J = 13,0, 7,5 Hz), 1,97-1,57 (8H, m), 1,53-1,15 (9H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,87 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,49 (3H, s), 0,06 (9H, s), 0,04 (3H, s).

[Ví dụ tham khảo 2]

Tổng hợp (2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butylđimethylsilyl)oxy)cyclohexylidene)etyliden)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 2b)

[Công thức hóa học 23]



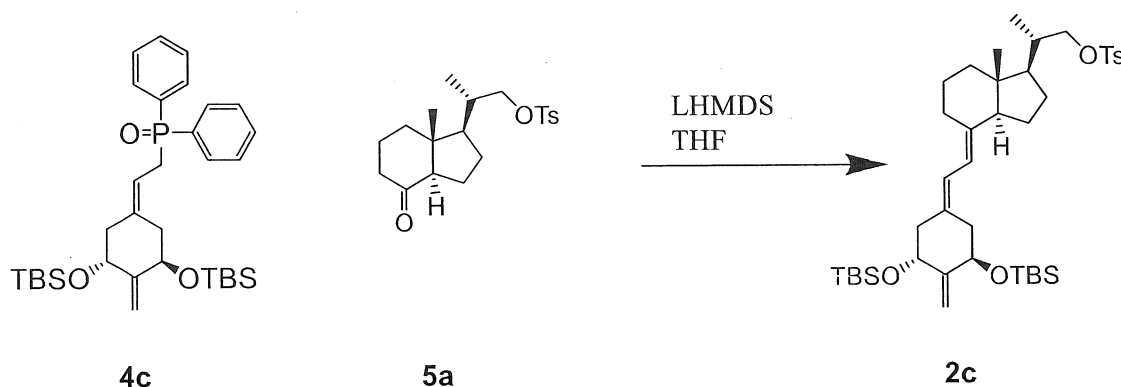
Trong môi trường argon, LHMDS [1 M trong toluen, 20 mL] được thêm vào dung dịch chứa (2-((3S,5R)-3,5-bis((t-butylđimethylsilyl)oxy)cyclohexylidene)etyl)điphenylphosphin oxit (Hợp chất 4b, Số Đăng ký CAS 139356-39-1) [8,55 g, 15,0 mmol] và (2S)-2-((1R,3aR,7aR)-7a-metyl-4-oxooctahydro-1H-inđen-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (hợp chất (5a), Số Đăng ký CAS 342645-83-4) [5,06 g, 13,9 mmol] trong THF [85 mL] ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng dung môi hỗn hợp gồm heptan/etyl axetat (1/1). Lớp hữu cơ được làm

khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Metanol được thêm vào cặn để tạo kết tủa. Huyền phù được khuấy trong 2 giờ. Chất kết tủa thu được và được làm khô để thu được hợp chất (2b) [6,40 g, 8,92 mmol] (Hiệu suất = 64%).

[Ví dụ tham khảo 3]

Tổng hợp (S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3S,5R)-3,5-bis((t-butylđimetylsilyl)oxy)-4-metylenxyclohexylidên)etylidên)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 2c)

[Công thức hóa học 24]



Trong môi trường argon, LHMDS [1 M trong THF, 8,5 mL] được thêm vào dung dịch chứa (2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butylđimetylsilyl)oxy)-4-metylxyclohexylidên)etyl)điphenylphosphinorit (Hợp chất (4c), Số Đăng ký CAS 213250-64-7, 2,50 g, 4,29 mmol) và (2S)-2-((1R,3aR,7aR)-7a-metyl-4-oxooctahydro-1H-inđen-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất (5a), Số đăng ký CAS 342645-83-4, 2,35 g, 6,45 mmol) trong THF [40 mL] ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được dập tắt bằng cách thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng

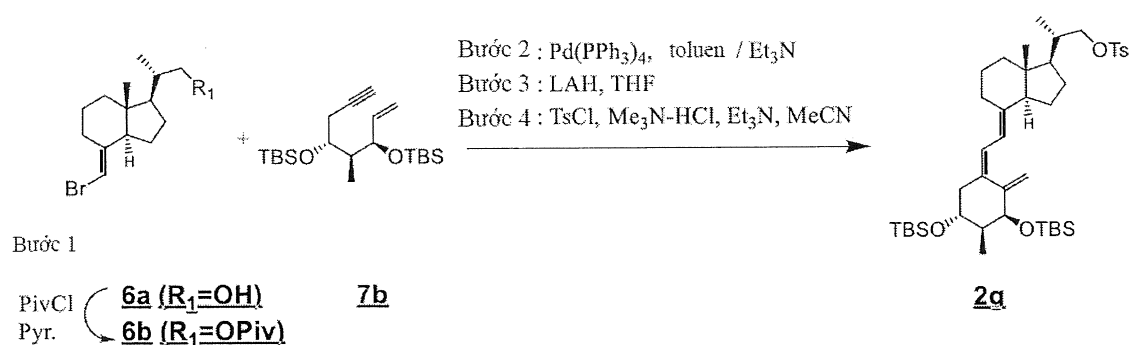
sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất (2c) (1,70 g, 2,30 mmol) (Hiệu suất = 54%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,35 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,20 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,82 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,97 (1H, s), 4,92 (1H, s), 4,45-4,40 (2H, m), 3,99 (1H, dd,  $J = 9,3, 2,9$  Hz), 3,81 (1H, dd,  $J = 9,0, 6,6$  Hz), 2,81 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,4$  Hz), 2,54-2,42 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,32 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,17 (1H, dd,  $J = 12,7, 8,3$  Hz), 2,02-1,90 (2H, m), 1,78-1,63 (4H, m), 1,55-1,15 (9H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,89 (9H, s), 0,85 (9H, s), 0,51 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,02 (3H, s).

[Ví dụ tham khảo 4]

Tổng hợp (S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,4S,5R)-3,5-bis((t-butylđimethylsilyl)oxy)-4-metyl-2-metylenxyclohexylidene)etyliđene)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 2g)

[Công thức hóa học 25]



### Bước 1

Pivaloyl clorua [0,22 mL, 1,78 mmol] được thêm vào dung dịch chứa (2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)propan-1-ol (hợp chất (6a), Số Đăng ký CAS 218437-70-8) [345 mg, 1,20

mmol] trong pyridin [7 mL] ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và chuyển sang nước muối bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 6b [415 mg, 1,12 mmol] (Hiệu suất = 93%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,67 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 10,7, 3,0 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 10,7, 7,3 Hz), 2,95-2,85 (1H, m), 2,02-1,59 (9H, m), 1,55-1,25 (7H, m), 1,21 (9H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,59 (3H, s).

### Bước 2

Hợp chất 6b [415 mg, 1,12 mmol] thu được ở bước 1, (5R,6S,7R)-2,2,3,3,6,9,9,10,10-nonametyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-7-vinyl-4,8-đioxa-3,9-đisilaundecan (Hợp chất (7b), Số Đăng ký CAS 203126-90-3) [513 mg, 1,34 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) [134,4 mg, 0,116 mmol] được thêm vào dung dịch hỗn hợp gồm toluen [4 mL] và triethylamin [4 mL], và đồng thời hỗn hợp được đun nóng và khuấy ở 100°C trong 3 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, nước muối bão hòa được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được 0,82 g sản phẩm thô chứa sản phẩm ghép.

### Bước 3

Liti nhôm hydrua [LAH, 115 mg, 3,03 mmol] được bổ sung ở 0°C vào dung dịch chứa sản phẩm thô [0,82 g] thu được ở bước 2 trong THF [20 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được

dập tắt bằng metanol ở 0°C, dung dịch natri hydroxit 5 M [6 mL] được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước muối bão hòa và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được 0,47 g sản phẩm không được bảo vệ.

#### Bước 4

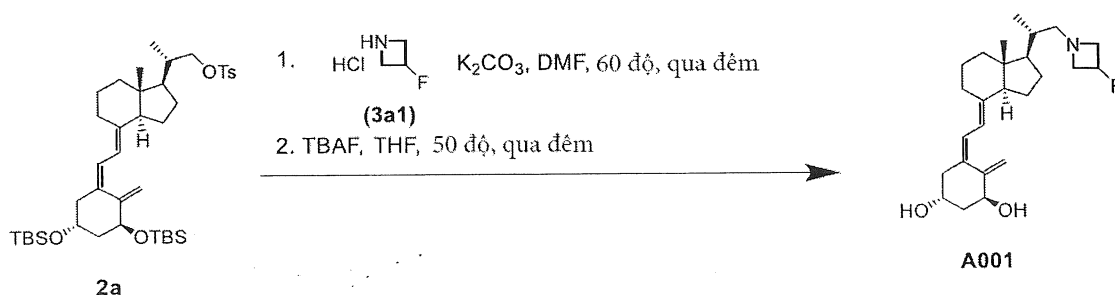
para-Toluensulfonyl clorua [0,25 g, 1,3 mmol] được thêm vào dung dịch chứa sản phẩm được khử bảo vệ [0,47 g, 0,8 mmol] thu được ở bước 3, trimetylamin hydroclorua [160 mg, 1,67 mmol] và trietylamin [0,3 mL, 2 mmol] trong axetonitril [10 mL] ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng metanol và nước muối bão hòa được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 2g [0,43 g, 0,58 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,01 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,12 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,86 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,20 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 3,98 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,7$  Hz), 3,83-3,78 (2H, m), 2,82 (1H, d,  $J = 12,2$  Hz), 2,51-2,45 (5H, m), 2,16 (1H, dd,  $J = 13,2, 8,3$  Hz), 1,97-1,63 (11H, m), 1,53-1,04 (10H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,95 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,88 (9H, s), 0,85 (9H, s), 0,49 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,02 (3H, s).

[Ví dụ 1]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(3-floazetidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A001)

[Công thức hóa học 26]



### Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] được mô tả trong Ví dụ tham khảo 1, hợp chất 3-floazetidin hydrochlorua (3a1) [50 mg, 0,448 mmol] và  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [90 mg, 0,651 mmol] trong DMF [1 mL] được đun nóng và khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, nước muối bão hòa được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế một phần bằng PTLC để thu được sản phẩm ghép [21,0 mg, 0,0332 mmol].

### Bước 2

TBAF [1 M trong THF, 0,3 mL, 0,3 mmol] được thêm vào dung dịch chứa sản phẩm ghép [21,0 mg, 0,0332 mmol] thu được ở bước 1 trong THF [1 mL], và đồng thời hỗn hợp này được đun nóng và khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ

được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất A001 [5,8 mg, 0,014 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,2, 1,2$  Hz), 5,26-5,03 (1H, m), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,90-3,80 (2H, m), 3,54-3,40 (2H, m), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,9$  Hz), 2,71 (1H, dd,  $J = 12,2, 2,9$  Hz), 2,53-2,46 (2H, m), 2,25 (1H, dd,  $J = 13,4, 6,6$  Hz), 2,05-1,97 (3H, m), 1,92-1,28 (14H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 403,29 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{FNO}_2$ ) Obs. khối lượng = 404,45 (M+H),

Trong các ví dụ sau đây, mỗi hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong phương pháp tổng hợp hợp chất A001 được mô tả trong Ví dụ 1. Trong mỗi ví dụ, chỉ có nguyên liệu thô và hợp chất amin đã sử dụng được mô tả. Đối với bazơ, kali cacbonat được sử dụng như trong Ví dụ 1, và đương lượng của nó được thay đổi một cách thích hợp tùy thuộc vào nguyên liệu thô được sử dụng theo các điều kiện của Ví dụ 1.

[Ví dụ 2]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-floazetidìn-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidèn)etylidèn)-2-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất A002)

Hợp chất A002 [9,0 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-floazetidìn hydroclorua [30 mg, 0,269 mmol].



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,30-5,08 (1H, m), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,96-3,87 (2H, m), 3,61-3,48 (2H, m), 2,87-2,46 (5H, m), 2,31-2,25 (2H, m), 2,10- 2,00 (2H, m), 1,70-1,28 (9H, m), 1,01 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 403,29 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{FNO}_2$ ) Obs. khối lượng = 404,45 (M+H),

[Ví dụ 3]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(điflometyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A003)

Hợp chất A003 [8,7 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(điflometyl)azetidín hydroclorua [50 mg, 0,448 mmol] .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,22-5,93 (2H, m), 5,28 (1H, đ,  $J = 2,2, 1,2$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,85-3,60 (4H, m), 3,20-3,08 (1H, m), 2,86 (2H, dt,  $J = 12,2, 3,0$  Hz), 2,60-2,48 ( 2H, m), 2,25 (1H, đ,  $J = 13,4, 6,6$  Hz), 2,05-2,00 (3H, m), 1,93-1,27 (13H, m), 1,01 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 435,29 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 436,45 (M+H),

[Ví dụ 4]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(3-(điflometyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-2-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A004)

Hợp chất A004 [7,8 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(điflometryl)azetidín hydroclorua [30 mg, 0,269 mmol] .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,08 (1H, td,  $J = 56,5, 4,6$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,80 (2H, q,  $J = 8,0$  Hz), 3,66-3,61 (2H, m), 3,16-3,05 (1H, m), 2,86 (2H, đ,  $J = 12,2, 2,4$  Hz), 2,66 (1H, đ,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,57 (1H, đ,  $J = 12,2, 10,2$  Hz), 2,48 (1H, đ,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,31-2,25 (2H, m), 2,10-2,00 (3H, m), 1,70-1,31 (10H, m), 1,01 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s). Khối lượng chính xác = 435,29 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{NO}_2$ )  
Obs. khối lượng = 436,45 (M+H),

[Ví dụ 5]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(điflometryl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etylidén)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A005)

Hợp chất A005 [4,5 mg, 0,010 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(điflometryl)azetidín hydroclorua [30 mg, 0,269 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,23-5,90 (2H, m), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,78-3,68 (3H, m), 3,57 (2H, dd,  $J = 15,6, 6,8$  Hz), 3,13-3,02 (1H, m), 2,88-2,78 (2H, m), 2,62-2,48 (2H, m), 2,17 (1H, dd,  $J = 13,2, 8,3$  Hz), 2,02 (2H, dd,  $J = 12,4, 4,6$  Hz), 1,91-1,26 (12H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 435,29 ( $C_{27}H_{41}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 436,45 (M+H)

[Ví dụ 6]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(1,1-đifloetyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-indén-4-ylidén)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A006)

Hợp chất A006 [6,8 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(1,1-đifloetyl)azetidín hydroclorua [60 mg, 0,381 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,2, 1,2 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,08 (1H, m), 3,95-3,85 (2H, m), 3,68 (2H, q, J = 8,5 Hz), 3,29-3,10 (2H, m), 2,88 (2H, td, J = 12,0, 3,3 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 12,2, 10,2 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 13,4, 6,6 Hz), 2,08-1,95 (4H, m), 1,93-1,26 (18H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 ( $C_{27}H_{41}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 450,50 (M+H)

[Ví dụ 7]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(1,1-đifloetyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-indén-4-ylidén)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A007)

Hợp chất A007 [7,6 mg, 0,017 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(1,1-đifloetyl)azetidín hydroclorua [30 mg, 0,19 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05

(2H, dd,  $J = 7,0, 2,0$  Hz), 4,43-4,34 (2H, m), 3,97-3,88 (2H, m), 3,75-3,65 (2H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,93 (1H, đ,  $J = 12,4, 2,7$  Hz), 2,85 (1H, đ,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,69-2,60 (2H, m), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,32-2,25 (2H, m), 2,11-2,00 (3H, m), 1,68-1,52 (9H, m), 1,42-1,30 (3H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 ( $C_{27}H_{41}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 450,45 (M+H)

[Ví dụ 8]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(1,1-đifloetyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A008)

Hợp chất A008 [4,7 mg, 0,010 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(1,1-đifloetyl)azetidín hydroclorua [60 mg, 0,38 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,92-3,83 (2H, m), 3,75-3,61 (3H, m), 3,27-3,12 (1H, m), 2,87 (2H, đ,  $J = 11,0, 3,7$  Hz), 2,63-2,55 (2H, m), 2,20-2,00 (3H, m), 1,92-1,27 (15H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,01 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,32 ( $C_{28}H_{43}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 464,50 (M+H)

[Ví dụ 9]

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A009)

Hợp chất A009 [7,5 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(triflometyl)-3-azetidinol hydroclorua [44 mg, 0,247 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,29 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 3,62 (2H, đ,  $J = 9,3, 2,9$  Hz), 3,25 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 2,87 (1H, dd,  $J = 11,5, 4,1$  Hz), 2,58 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,2$  Hz), 2,52 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,34-2,24 (2H, m), 2,06-2,04 (1H, m), 2,03-2,00 (3H, m), 1,93-1,20 (14H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 469,28 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 470,60 (M+H)

[Ví dụ 10]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A010)

Hợp chất A010 [8,4 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(triflometyl)-3-azetidinol hydroclorua [37 mg, 0,208 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,07-3,95 (2H, m), 3,62 (2H, dd,  $J = 9,3, 2,9$  Hz), 3,25 (2H, t,  $J = 9,0$  Hz), 2,84 (1H, dd,  $J = 12,7, 3,9$  Hz), 2,62-2,57 (2H, m), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,32 (1H, dd,  $J = 11,7, 9,8$  Hz), 2,25-2,11 (2H, m), 2,05-2,00 (2H, m), 1,95-1,26 (13H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,28 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,65 (M+H)

[Ví dụ 11]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A011)

Hợp chất A011 [11,0 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(triflometyl)-3-azetidínol hydroclorua [40,2 mg, 0,226 mmol].

Khối lượng chính xác = 469,28 (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 470,35 (M+H)

[Ví dụ 12]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-metoxi-3-triflometylazetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A012)

Hợp chất A012 [3,0 mg, 0,006 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-metoxi-3-(triflometyl)-azetidín hydroclorua [30 mg, 0,157 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,05-3,96 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,45 (3H, đ, J = 8,0, 3,0 Hz), 3,35 (4H, t, J = 12,1 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 11,9, 3,2 Hz), 2,40 (1H, đ, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,30-2,13 (3H, m), 2,04-1,28 (17H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 471,30 (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 472,35 (M+H)

[Ví dụ 13]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(3-

triflometyletoxy)azetidín-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A013)

Hợp chất A013 [1,5 mg, 0,003 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(triflometyletoxy)-azetidín hydroclorua [50 mg, 0,169 mmol].

Khối lượng chính xác = 457,28 ( $C_{25}H_{38}F_3NO_3$ ) Obs. khối lượng = 458,25 (M+H)

[Ví dụ 14]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(3-(2,2,2-trifloetoxy)azetidín-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A014)

Hợp chất A014 [7,4 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(2,2,2-trifloetoxy)-azetidín hydroclorua [30 mg, 0,193 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,19 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,87 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,26-4,20 (1H, m), 4,05-3,93 (2H, m), 3,88 (2H, q, J = 9,0 Hz), 3,61 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,99 (1H, t, J = 6,9 Hz), 2,93 (1H, t, J = 6,9 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 11,9, 4,1 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 11,7, 3,0 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,27 (1H, dd, J = 11,9, 9,6 Hz), 2,21-2,11 (2H, m), 2,02-1,25 (15H, m), 0,97 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,56 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 471,30 ( $C_{26}H_{40}F_3NO_3$ ) Obs. khối lượng = 472,25 (M+H)

[Ví dụ 15]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-đifloetoxy)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-

điol (Hợp chất A015)

Hợp chất A015 [12,8 mg, 0,028 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(2,2-đifloetoxy)-azetidín hydroclorua [35 mg, 0,202 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,16 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,85 (1H, tt,  $J = 3,5, 55,0$  Hz), 5,84 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 4,17-4,11 (1H, m), 4,02-3,90 (2H, m), 3,63-3,52 (4H, m), 2,92 (2H, dt,  $J = 22,9, 6,8$  Hz), 2,78 (1H, đ,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,54 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,44 (1H, dd,  $J = 12,2, 2,9$  Hz), 2,36 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,26-2,09 (3H, m), 1,99-1,24 (15H, m), 0,94 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,53 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 453,31 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 454,25 (M+H)

[Ví dụ 16]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-đifloetoxy)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidén)etylidén)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A016)

Hợp chất A016 [20,6 mg, 0,044 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-(2,2-đifloetoxy)-azetidín hydroclorua [70 mg, 0,403 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,24 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,03-5,74 (2H, m), 5,03 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz), 4,43-4,30 (2H, m), 4,20-4,14 (1H, m), 3,68-3,55 (4H, m), 2,97 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 2,92 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 2,83 (1H, dd,  $J = 11,9, 3,7$  Hz), 2,65 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,6$  Hz), 2,49-2,42 (2H, m), 2,30-2,20 (3H, m), 2,03-1,87 (3H, m), 1,68-1,44 (6H, m), 1,40-1,25 (3H, m), 0,97 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 453,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 454,25 (M+H)



[Ví dụ 17]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-đifloetoxy)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A017)

Hợp chất A017 [24,6 mg, 0,053 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-(2,2-đifloetoxy)-azetidín hydroclorua [70 mg, 0,403 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,04 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,85 (1H, tt, J = 55,4, 3,8 Hz), 5,24 (1H, d, J = 1,0 Hz), 4,85 (1H, s), 4,30 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,18-4,03 (2H, m), 3,63-3,50 (4H, m), 2,97-2,80 (3H, m), 2,49-2,41 (2H, m), 2,25-2,18 (2H, m), 1,96-1,20 (17H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,53 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466,30 (M+H)

[Ví dụ 18]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-điflometoxy)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A018)

Hợp chất A018 [15 mg, 0,033 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(điflometoxy)-azetidín hydroclorua [33 mg, 0,207 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,43 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,89-4,82 (1H, m), 4,40 (2H, ddd, J = 13,7, 7,1, 4,6 Hz), 3,98 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,50 (2H, ddd, J = 18,8, 9,5, 6,1 Hz), 2,88-2,84 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 12,2, 2,9 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,4,

4,1 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 12,0, 10,0 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,4, 3,7 Hz), 2,32-2,26 (2H, m), 2,09-2,00 (2H, m), 1,95-1,90 (1H, m), 1,71-1,49 (6H, m), 1,42-1,30 (3H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,30 (C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 452,40 (M+H)

[Ví dụ 19]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-đifloetyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A019)

Hợp chất A019 [10,1 mg, 0,0225 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(2,2-đifloetyl)-azetidín hydroclorua [35 mg, 0,222 mmol].

Khối lượng chính xác = 449,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 450,25 (M+H)

[Ví dụ 20]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-điflometoxy)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A020)

Hợp chất A020 [10,0 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(điflometoxy)-azetidín hydroclorua [30 mg, 0,244 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,36 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,74-4,68 (1H, m), 4,08-3,95 (2H, m), 3,65 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,09 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,03 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 12,4, 3,7 Hz), 2,59 (1H, đ, J = 13,7, 3,9 Hz), 2,49 (1H, đ, J = 11,7, 2,9 Hz), 2,41 (1H, t, J =

6,6 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 11,7, 9,3 Hz), 2,23-1,27 (18H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 439,29 (C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 440,20 (M+H)

[Ví dụ 21]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3-(2,2-đifloetyl)azetidín-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A021)

Hợp chất A021 [12,2 mg, 0,028 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(2,2-đifloetyl)-azetidín hydroclorua [35 mg, 0,222 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,00-5,69 (2H, m), 4,06-3,95 (2H, m), 3,52 (2H, đ, J = 17,2, 7,5 Hz), 2,93-2,78 (3H, m), 2,73-2,65 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 11,9, 2,7 Hz), 2,40 (1H, đ, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,25-1,97 (7H, m), 1,95-1,72 (3H, m), 1,68-1,44 (6H, m), 1,38-1,23 (3H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 437,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 438,35 (M+H)

[Ví dụ 22]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylpyrrolidín-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B001)

Hợp chất B001 [17,5 mg, 0,042 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(S)-metylpyrrolidín hydroclorua [40 mg, 0,331 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,89 (1H, đ,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,34 (1H, đ,  $J = 6,3, 5,4$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,55 (1H, đ,  $J = 11,0, 7,6$  Hz), 3,42-3,35 (2H, m), 3,09 (1H, đ,  $J = 12,7, 2,9$  Hz), 2,99 (1H, t,  $J = 12,0$  Hz), 2,87 (1H, đ,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,78 (1H, t,  $J = 10,0$  Hz), 2,53-2,44 (2H, m), 2,30-2,16 (2H, m), 2,07-1,96 (4H, m), 1,90-1,30 (15H, m), 1,14 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,13 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 413,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 414,45 (M+H)

[Ví dụ 23]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất B002)

Hợp chất B002 [13,7 mg, 0,033 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-methylpyrrolidin hydroclorua [20 mg, 0,235 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,44-4,35 (2H, m), 3,55 (1H, dd,  $J = 10,7, 7,8$  Hz), 3,43-3,35 (2H, m), 3,10 (1H, dd,  $J = 12,7, 2,9$  Hz), 2,99 (1H, t,  $J = 12,0$  Hz), 2,89-2,75 (2H, m), 2,66 (1H, đ,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,52-2,41 (2H, m), 2,32-2,17 (3H, m), 2,10-1,95 (3H, m), 1,89-1,34 (11H, m), 1,14 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,13 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,64 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 413,33 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 414,45 (M+H)

[Ví dụ 24]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B003)

Hợp chất B003 [5,7 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-methylpyrrolidin hydrochlorua [30 mg, 0,247 mmol].

Khối lượng chính xác = 413,33 ( $C_{27}H_{43}NO_2$ ) Obs. khối lượng = 414,25 (M+H)

[Ví dụ 25]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B004)

Hợp chất B004 [15,3 mg, 0,038 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [55,3 mg, 0,077 mmol] và 3-(R)-methylpyrrolidin hydrochlorua [28,3 mg, 0,233 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, đ, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,74-2,50 (5H, m), 2,46-2,12 (7H, m), 2,07-1,47 (17H, m), 1,35 (2H, ddd, J = 23,4, 10,7, 2,9 Hz), 1,26 (1H, đ, J = 18,5, 9,3 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 401,33 ( $C_{26}H_{43}NO_2$ ) Obs. khối lượng = 402,25 (M+H)

[Ví dụ 26]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-ethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-2-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B005)

Hợp chất B005 [7,0 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-etylpyrrolidin hydrochlorua [30 mg, 0,221 mmol].

Khối lượng chính xác = 427,35 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 428,25 (M+H)

[Ví dụ 27]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-etylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-2-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B006)

Hợp chất B006 [5,0 mg, 0,011 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-etylpyrrolidin hydrochlorua [30 mg, 0,221 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,41 (1H, đ, J = 6,4, 4,6 Hz), 4,37 (1H, dd, J = 7,8, 4,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 11,9, 4,1 Hz), 2,74 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,7, 4,6 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,5, 3,9 Hz), 2,38-2,22 (5H, m), 2,12-1,92 (6H, m), 1,70-1,22 (12H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 427,35 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 428,25 (M+H)

[Ví dụ 28]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-etylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B007)

Hợp chất B007 [9,4 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-ethylpyrrolidin hydrochlorua [37 mg, 0,273 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,08-3,95 (2H, m), 2,85-2,71 (3H, m), 2,59 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 2,42-2,28 (4H, m), 2,23-1,51 (16H, m), 1,45-1,23 (6H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 5,9$  Hz), 0,90 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 0,60 (3H, s).

[Ví dụ 29]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-ethylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-diol (Hợp chất B008)

Hợp chất B008 [8,6 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(R)-ethylpyrrolidin hydrochlorua [39 mg, 0,288 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,07-3,95 (2H, m), 2,93 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 2,83 (1H, đ,  $J = 11,9; 3,7$  Hz), 2,68 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,5; 3,7$  Hz), 2,48-2,13 (6H, m), 2,10-1,20 (20H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,90 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

[Ví dụ 30]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-diol (Hợp chất B012)

Hợp chất B012 [8,9 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản

ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-fluoropyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,20 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,87 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,19-5,02 (1H, m), 4,05-3,93 (2H, m), 2,84-2,65 (4H, m), 2,59-2,54 (1H, m), 2,39 (1H, đ, J = 13,3, 3,2 Hz), , 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,93 (1H, t, J = 7,3 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 405,30 (C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>FNO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 406,30 (M+H)

[Ví dụ 31]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B013)

Hợp chất B013 [8,4 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(R)-fluoropyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,20 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,87 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,20-5,03 (1H, m), 4,04-3,93 (2H, m), 2,92-1,47 (25H, m), 1,38-1,23 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 405,30 (C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>FNO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 406,30 (M+H)

[Ví dụ 32]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B020)

Hợp chất B020 [22,8 mg, 0,051 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản



ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(S)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [60 mg, 0,381 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,89 (1H, td, J = 56,7, 4,7 Hz), 5,28 (1H, đ, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,21 (1H, đ, J = 10,5, 8,5 Hz), 3,00-2,00 (14H, m), 1,90-1,27 (13H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 450,30 (M+H)

[Ví dụ 33]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B021)

Hợp chất B021 [3,8 mg, 0,008 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(S)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,222 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,81 (1H, td, J = 57,0, 5,7 Hz), 5,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,2, 4,2 Hz), 2,98-2,83 (2H, m), 2,76-2,52 (5H, m), 2,44 (2H, d, J = 7,3 Hz), 2,17 (1H, dd, J = 13,2, 8,3 Hz), 2,07-1,93 (3H, m), 1,84 -1,24 (11H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,35 (M+H)

[Ví dụ 34]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B022)

Hợp chất B022 [10,5 mg, 0,024 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [55 mg, 0,077 mmol] và 3-(S)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [25 mg, 0,208 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,78 (1H, td, J = 57,0, 6,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,82 (2H, đ, J = 18,8, 10,0 Hz), 2,66-2,50 (4H, m), 2,44-1,92 (11H, m), 1,86-1,23 (13H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 437,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 438,35 (M+H)

[Ví dụ 35]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B023)

Hợp chất B023 [9,0 mg, 0,020 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [33 mg, 0,209 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,05-5,76 (2H, m), 5,05 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,25 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,91-2,72 (5H, m), 2,66 (1H, đ, J = 13,7, 4,4 Hz), 2,48 (1H, đ, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,32-1,96 (7H, m), 1,93-1,29 (10H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 450,30 (M+H)

[Ví dụ 36]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B024)

Hợp chất B024 [7,2 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(R)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [45 mg, 0,372 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,75 (1H, td, J = 57,0, 5,0 Hz), 5,28 (1H, đ, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 2,4, 1,0 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 2,86 (1H, đ, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,61-1,19 (27H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 450,45 (M+H)

[Ví dụ 37]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B0025)

Hợp chất B025 [7,0 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(R)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [25 mg, 0,206 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,75 (1H, td, J = 57,3, 5,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,89 (1H, s), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,1, 4,4 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,0 Hz), 2,63-1,24 (29H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,04 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,32 ( $C_{28}H_{43}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 464,35 (M+H)

[Ví dụ 38]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B026)

Hợp chất B026 [7,2 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [55 mg, 0,077 mmol] và 3-(R)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [27 mg, 0,226 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,76 (1H, td, J = 57,0, 5,0 Hz), 4,06-3,96 (2H, m), 2,84 (1H, dd, J = 12,0, 3,8 Hz), 2,65-2,52 (5H, m), 2,47-1,49 (21H, m), 1,40-1,22 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 437,31 ( $C_{26}H_{41}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 438,3 (M+H)

[Ví dụ 39]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B027)

Hợp chất B027 [11,0 mg, 0,025 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [25 mg, 0,206 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,77 (1H, td, J = 57,0, 5,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,43-4,34 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,2, 3,9 Hz), 2,71-2,25 (11H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,83-1,24 (10H, m),

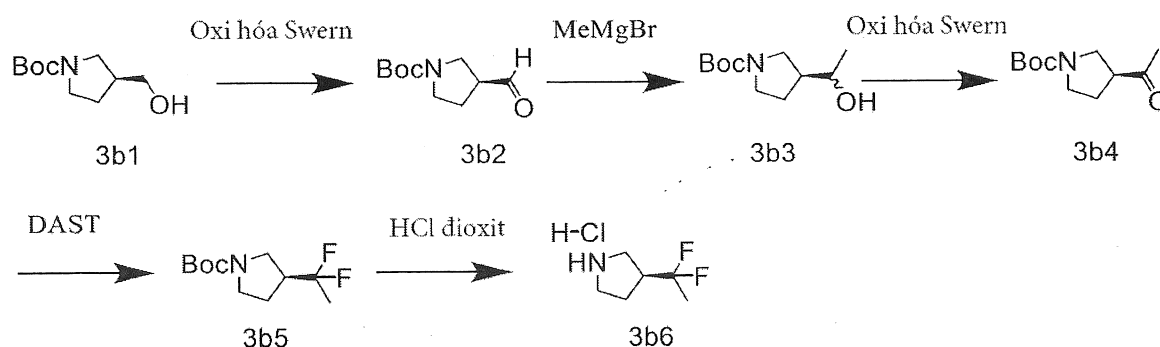
1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 450,45 (M+H)

[Ví dụ tham khảo 5]

Tổng hợp 3-(S)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b6)

[Công thức hóa học 27]



### Bước 1

Khi làm lạnh đến  $-78^{\circ}\text{C}$ , dung dịch chứa đimetyl sulfoxit [4,1 mL, 58 mmol] trong điclorometan [10 mL] được thêm vào dung dịch oxalyl clorua [2,45 mL, 28,6 mmol] trong điclorometan [25 mL] và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Dung dịch chứa t-butyl (S)-3-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat [3,84 g, 19,1 mmol] trong điclorometan [15 mL] được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong 45 phút. Trietylamin [15 mL, 92 mmol] được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến  $0^{\circ}\text{C}$  và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hệ thống phản ứng được dập tắt bằng nước và được chiết bằng điclorometan. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl (S)-3-formylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b2) [3,78 g, 19,0 mmol]

(Hiệu suất = 99%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 9,69 (1H, J = 1,5 Hz), 3,72-3,65 (1H, m), 3,53-3,35 (3H, m), 3,03 (1H, s), 2,25-2,05 (2H, m), 1,46 (9H, s).

### Bước 2

Metylmagiê bromua [1 M trong THF, 15,1 mL, 15,1 mmol] được thêm vào dung dịch chứa t-butyl (S)-3-formylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b2) [2,00 g, 10 mmol] trong THF [40 mL] ở  $-78^\circ\text{C}$  trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hệ thống phản ứng được làm ấm đến  $0^\circ\text{C}$  và được khuấy thêm trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl (S)-3-(1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b3) [1,60 g, 7,41 mmol] (Hiệu suất = 74%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3,70-2,90 (5H, m), 2,15-2,03 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,30-1,21 (4H, m).

### Bước 3

Khi làm lạnh đến  $-78^\circ\text{C}$ , dung dịch chứa dimetyl sulfoxit [1,6 mL, 23 mmol] trong điclometan [10 mL] được thêm vào dung dịch oxalyl clorua [1 mL, 11,7 mmol] trong điclometan [10 mL] và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Dung dịch chứa t-butyl (S)-3-(1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b3) [1,60 g, 7,41 mmol] trong điclometan [10 mL] được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở  $-78^\circ\text{C}$  trong 45 phút. Triethylamin [4,2 mL, 30 mmol] được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và được chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl (S)-3-axetylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b4) [1,45 g, 6,80 mmol] (Hiệu suất = 91%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3,65-3,10 (5H, m), 3,14 (1H, s), 2,08 (3H, s), 2,05-1,95 (2H, m), 1,46 (9H, s).

#### Bước 4

Dung dịch chứa t-butyl (S)-3-axetylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b4) [1,10 g, 5,16 mmol] trong điclometan [20 mL] được làm lạnh đến 0°C. DAST [0,93 mL, 2,5 mmol] được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá và được dập tắt cẩn thận bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng điclometan ở nhiệt độ phòng và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl (S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b5) [0,58 g, 2,5 mmol] (Hiệu suất = 48%).

#### Bước 5

Dung dịch chứa t-butyl (S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b5) [0,58 g, 2,5 mmol] ở trên trong hydro clorua in-đioxan 4 M [10 mL] được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3-(S)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất

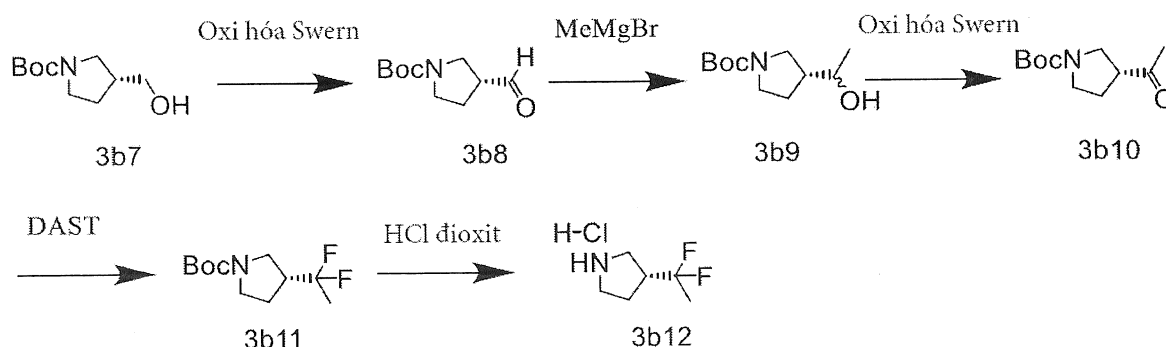
3b6) [354 mg, 2,06 mmol].

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,40 (2H, s), 3,40-3,0 (4H, m), 2,92-2,38 (1H, m), 2,05-2,00 (1H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,65 (3H, t,  $J = 20$  Hz).

[Ví dụ tham khảo 6]

Tổng hợp 3-(R)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b12)

[Công thức hóa học 28]



### Bước 1

t-Butyl (R)-3-formylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b8) [2,42 g, 12,1 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ tham khảo 5 bằng cách sử dụng t-butyl (R) -3-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (3b7) [3,16 g, 15,7 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

### Bước 2

Thu được t-Butyl (R)-3-(1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b9) [1,64 g, 7,62 mmol] bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 2 của Ví dụ tham khảo 5 bằng cách sử dụng t-butyl (R)-3-formylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b8) [2,42 g, 12,1 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

### Bước 3



t-Butyl (R)-3-axetylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b10) [1,50 g, 7,03 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ tham khảo 5 bằng cách sử dụng t-butyl (R) -3-(1-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b9) [1,64 g, 7,62 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 92%)

#### Bước 4

DAST [1,8 mL, 13,6 mmol] được thêm vào dung dịch chứa t-butyl (R)-3-axetylpyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b10) [1,50 g, 7,03 mmol] trong điclometan [30 mL] ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sáng hôm sau, DAST [1,8 mL, 13,6 mmol] được bổ sung thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được dập tắt bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa và được chiết bằng điclometan. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl (R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b11) [0,87 g, 3,7 mmol] (Hiệu suất = 53%).

#### Bước 5

3-(R)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b12) [0,63 g, 3,7 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 5 của Ví dụ tham khảo 5 sử dụng t-butyl (R) -3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b11) [0,87 g, 3,7 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 100%)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,60 (1H, br s), 9,40 (1H, br s), 3,37-3,30 (1H, br m), 3,25-3,00 (3H, br m), 2,96-2,81 (1H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,91-1,77 (1H, m), 1,66 (3H, t, J = 19,3 Hz).

[Ví dụ 40]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-difloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B028)

Hợp chất B028 [12,7 mg, 0,027 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(S)-(1,1-difloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b6) [45 mg, 0,262 mmol].  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,31 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 1,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,14-4,09 (1H, m), 3,43 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 3,25-2,78 (8H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,28-1,97 (7H, m), 1,92-1,28 (17H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,63 (3H, d, J = 7,3 Hz).

[Ví dụ 41]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-difloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B029)

Hợp chất B029 [5,8 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(S)-(1,1-difloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b6) [35 mg, 0,204 mmol].  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,89 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,2, 4,2 Hz), 3,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,82-2,38 (8H, m), 2,17 (1H, dd, J = 13,2, 8,3 Hz), 2,06-1,94 (4H, m), 1,88-1,43 (13H,

m), 1,39-1,24 (3H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,45 (M+H)

[Ví dụ 42]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B030)

Hợp chất B030 [13,5 mg, 0,030 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [55 mg, 0,077 mmol] và 3-(S)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b6) [29,2 mg, 0,216 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 12,0, 3,2 Hz), 2,73-2,50 (4H, m), 2,42-2,31 (4H, m), 2,23-1,47 (20H, m), 1,41-1,22 (3H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 452,45 (M+H)

[Ví dụ 43]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B031)

Hợp chất B031 [12,9 mg, 0,028 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b6) [35 mg, 0,204 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 4,43-4,34 (2H, m), 3,42 (1H, dd,  $J = 10,7, 8,3$  Hz), 3,24-2,78 (7H, m), 2,66 (1H, dd,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,32-1,97 (7H, m), 1,83-1,30 (13H, m), 1,12 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,64 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 464,3 (M+H)

[Ví dụ 44]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B032)

Hợp chất B032 [12,7 mg, 0,027 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(R)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b12) [50 mg, 0,291 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,2, 1,2$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,12-3,00 (2H, m), 2,94-2,75 (5H, m), 2,66 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,8$  Hz), 2,13-1,94 (5H, m), 1,90-1,23 (16H, m), 1,09 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 464,45 (M+H)

[Ví dụ 45]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B033)

Hợp chất B033 [6,8 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(R)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b12) [25 mg, 0,146 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,2, 4,2 Hz), 2,89-1,94 (16H, m), 1,88-1,22 (16H, m), 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,03 (6H, d, J = 6,8 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,5 (M+H)

[Ví dụ 46]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B034)

Hợp chất B034 [11,8 mg, 0,026 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [55 mg, 0,077 mmol] và 3-(R)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b12) [28,2 mg, 0,164 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,74-2,50 (5H, m), 2,46-2,12 (7H, m), 2,07-1,47 (17H, m), 1,35 (2H, ddd, J = 23,4, 10,7, 2,9 Hz), 1,26 (1H, dd, J = 18,5, 9,3 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 452,3 (M+H)

[Ví dụ 47]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B035)

Hợp chất B035 [12,9 mg, 0,028 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b12) [26 mg, 0,152 mmol].

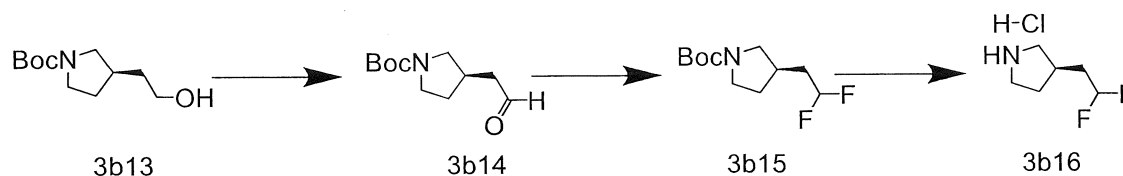
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 4,43-4,34 (2H, m), 3,17-3,05 (2H, m), 2,99-2,64 (8H, m), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,31-2,25 (2H, m), 2,16-1,96 (5H, m), 1,78-1,28 (13H, m), 1,10 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 464,5 (M+H)

[Ví dụ tham khảo 7]

Tổng hợp 3-(R)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b16)

[Công thức hóa học 29]



### Bước 1

Khi làm lạnh đến  $-78^\circ\text{C}$ , dung dịch chứa đimetyl sulfoxit [1,0 mL, 14 mmol] trong điclorometan [10 mL] được thêm vào dung dịch oxalyl clorua [0,66 mL, 7,7 mmol] trong điclorometan [10 mL], và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-

cacboxylat (Hợp chất 3b13) [1,0 g, 4,64 mmol] trong điclorometan [10 mL] được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong 1 giờ. Triethylamin [3,3 mL, 23 mmol] được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến  $0^{\circ}\text{C}$  và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(R)-(2-oxoethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b14) [0,85 g, 4,0 mmol] (Hiệu suất = 86%).

### Bước 2

DAST [0,7 mL, 5 mmol] được thêm vào dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2-oxoethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b14) [0,85 g, 4,0 mmol] trong điclorometan [20 mL] ở  $0^{\circ}\text{C}$ , và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến  $0^{\circ}\text{C}$ , được dập tắt bằng nước và được chiết bằng điclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(R)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b15) [799 mg, 3,4 mmol] (Hiệu suất = 85%).

### Bước 3

Dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b15) [799 mg, 3,4 mmol] trong hydro clorua 4 M trong đioxan [6 mL] được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô để thu được 3-(R)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin

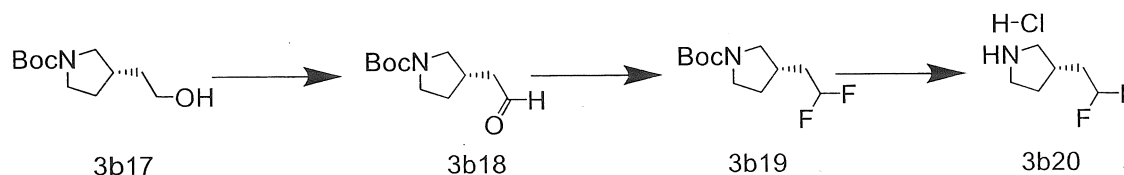
hydroclorua (Hợp chất 3b16) [562,7 mmol] (Hiệu suất = 96%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,88 (2H, br s), 5,90 (1H, tt,  $J = 55,9, 3,8$  Hz), 3,53 (2H, d,  $J = 40,5$  Hz), 3,29 (1H, br s), 2,95 (1H, br s), 2,62-2,54 (1H, m), 2,33-2,20 (1H, m), 2,11-1,99 (2H, m), 1,80-1,65 (1H, m).

[Ví dụ tham khảo 8]

Tổng hợp 3-(S)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b20)

[Công thức hóa học 30]



### Bước 1

t-Butyl-3-(S)-(2-oxoethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b18) [0,72 g, 3,4 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ tham khảo 7 sử dụng t-butyl-3-(S)-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b17) [1,0 g, 4,64 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 73%)

### Bước 2

t-Butyl-3-(S)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b19) [679 mg, 2,89 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 2 của Ví dụ tham khảo 7 sử dụng t-butyl-3-(S)-(2-oxoetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b18) [0,72 g, 3,4 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 62%)

### Bước 3



3-(S)-(2,2-Đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b20) [524,9 mg, 3,06 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ tham khảo 7 sử dụng t-butyl-3 -(S)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b19) [679 mg, 2,89 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = số lượng)

[Ví dụ 48]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylcyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B036)

Hợp chất B036 [17,2 mg, 0,037 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(R)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b16) [50 mg, 0,292 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,12-5,81 (2H, m), 5,28 (1H, d, J = 1,0 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,45 (1H, dd, J = 10,2, 7.8 Hz), 3,23-3,18 (2H, m), 2,95-2,80 (3H, m), 2,74 (1H, t, J = 10,2 Hz), 2,59-2,45 (2H, m), 2,30-1,90 (8H, m), 1,89-1,31 (14H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,5 (M+H)

[Ví dụ 49]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylcyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B037)

Hợp chất B037 [24,1 mg, 0,052 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-(S)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b20) [50 mg, 0,292 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,09 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,98 (1H, tt, J = 3,0, 56,0 Hz), 5,29 (1H, t, J = 1,2 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,12 (1H, td, J = 6,5, 3,3 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 11,0, 8,1 Hz), 3,41-3,34 (2H, m), 3,08-2,93 (4H, m), 2,88 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,69-2,55 (1H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,35-2,04 (8H, m), 2,01-1,96 (3H, m), 1,90-1,33 (16H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,5 (M+H)

[Ví dụ 50]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B038)

Hợp chất B038 [10,2 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [55 mg, 0,074 mmol] và 3-(R)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b16) [40 mg, 0,184 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,88 (1H, tt, J = 56,6, 4,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,1, 4,2 Hz), 2,94 (1H, t, J = 8,3 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,4, 4,1 Hz), 2,68-2,52 (3H, m), 2,33-2,03 (9H, m), 1,98-1,24 (20H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,96-0,87 (1H, m), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $C_{29}H_{45}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 478,3 (M+H)

[Ví dụ 51]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B039)

Hợp chất B039 [9,2 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [55 mg, 0,074 mmol] và 3-(S)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b20) [40 mg, 0,184 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,87 (1H, tt, J = 56,6, 4,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,1, 4,4 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,4, 4,1 Hz), 2,79-2,68 (2H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,39-1,21 (23H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,03 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $C_{29}H_{45}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 478,35 (M+H)

[Ví dụ 52]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B040)

Hợp chất B040 [11,4 mg, 0,025 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b16) [30 mg, 0,175 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,96 (1H, tt,  $J = 56,5, 4,0$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,39 (2H, ddd,  $J = 14,3, 7,2, 4,5$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 10,7, 7,8$  Hz), 3,24-3,12 (2H, m), 2,94-2,82 (3H, m), 2,74 (1H, t,  $J = 10,2$  Hz), 2,66 (1H, dd,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,56 (1H, q,  $J = 8,1$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,9$  Hz), 2,34-2,17 (3H, m), 2,08-1,93 (5H, m), 1,83-1,28 (10H, m), 1,12 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 464,35 (M+H)

[Ví dụ 53]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B041)

Hợp chất B041 [11,8 mg, 0,026 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b20) [30 mg, 0,175 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,96 (2H, tt,  $J = 56,5, 4,0$  Hz), 5,92 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,39 (2H, ddd,  $J = 14,4, 7,1, 4,4$  Hz), 3,37 (1H, dd,  $J = 10,2, 8,3$  Hz), 3,26-3,20 (1H, m), 3,15-3,05 (1H, m), 2,92-2,74 (4H, m), 2,66 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,62-2,53 (1H, m), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,32-2,19 (3H, m), 2,08-1,92 (5H, m), 1,83-1,30 (10H, m), 1,11 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 464,40 (M+H)

[Ví dụ 54]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-difloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B042)

Hợp chất B042 [14,2 mg, 0,031 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(R)-(2,2-difloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b16) [30 mg, 0,175 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, tt, J = 56,5, 4,2 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,17 (1H, t, J = 8,3 Hz), 2,97-2,80 (3H, m), 2,61-1,91 (15H, m), 1,86-1,26 (13H, m), 1,08 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 452,30 (M+H)

[Ví dụ 55]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-difloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B043)

Hợp chất B043 [8,3 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-(2,2-difloetyl)pyrrolidin hydroclorua (3b20) [30 mg, 0,175 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,91 (1H, tt, J = 56,6, 4,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,05-3,96 (2H, m), 3,05-2,80 (3H, m), 2,65-2,39 (8H, m), 2,23-1,90 (10H, m), 1,87-1,25 (14H, m), 1,07 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0,61 (3H,

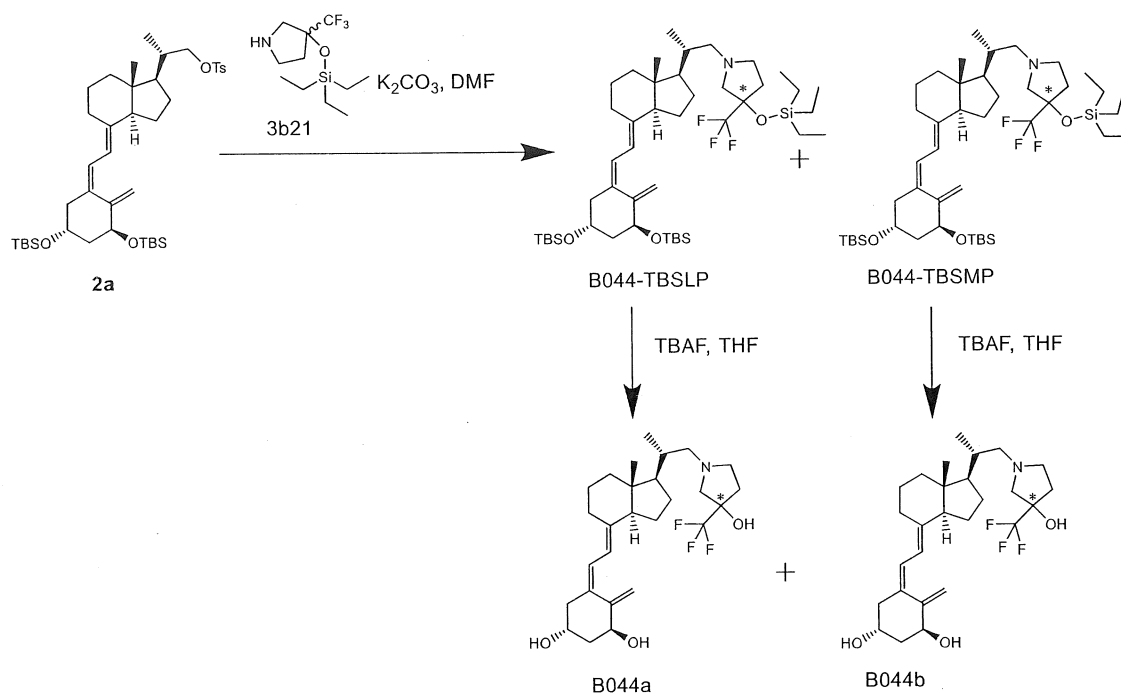
s).

Khối lượng chính xác = 451,33 ( $C_{27}H_{43}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 452,25 (M+H)

[Ví dụ 56]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B044a, Hợp chất B044b)

[Công thức hóa học 31]



### Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (2a) [100 mg, 0,137 mmol], trietyl[3-(triflometyl)pyrrolidin-3-yl]oxysilan (Hợp chất 3b21) [80 mg, 0,297 mmol] và kali cacbonat [60 mg, 0,434 mmol] trong DMF [1 mL] được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước muối bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp

suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được sản phẩm mục tiêu có độ phân cực thấp (Hợp chất B044-TBSLP) [32,2 mg, 0,039 mmol] và sản phẩm mục tiêu có độ phân cực cao (Hợp chất B044-TBSMP) [35,5 mg, 0,043 mmol].

### Bước 2a

TBAF [1 M trong THF, 0,5 mL, 0,5 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất B044-TBSLP [32,2 mg, 0,039 mmol] trong THF [1 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng magie hydro cacbonat bão hòa và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất B044a [7,7 mg, 0,016 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,04 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,24 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,30 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 4,12-4,00 (1H, m), 2,92 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 2,84-2,73 (2H, m), 2,52-2,41 (3H, m), 2,28-2,08 (5H, m), 2,02-1,22 (18H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,55 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,3 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 484,3 (M+H)

### Bước 2b

Hợp chất B044-TBSMP [35,5 mg, 0,043 mmol] được xử lý theo cách tương tự như trong bước 2a để thu được Hợp chất B044b [10,0 mg, 0,021 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,04 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,24 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,0$  Hz), 4,30 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,08 (1H, dt,  $J = 10,9, 3,8$  Hz), 2,84-2,41 (7H, m), 2,26-1,20 (24H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,55 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,3 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 484,3 (M+H)

[Ví dụ 57]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B045a, Hợp chất B045b)

Hợp chất B045a [9,3 mg, 0,020 mmol] và hợp chất B045b [7,9 mg, 0,017 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 sử dụng hợp chất 2b [100 mg, 0,139 mmol] và trietyl[3-(triflometyl)pyrrolidin-3-yl]oxysilan (Hợp chất 3b21) [100,4 mg, 0,373 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

#### Hợp chất B045a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,06-3,94 (2H, m), 3,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,94 (1H, q,  $J = 8,0$  Hz), 2,83 (1H, dd,  $J = 11,2, 4,4$  Hz), 2,74-2,55 (3H, m), 2,48-2,37 (3H, m), 2,26-2,03 (6H, m), 2,02-1,95 (2H, m), 1,94-1,24 (15H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 471.30 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 472.25 (M+H)

#### Hợp chất B045b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,06-3,94 (2H, m), 2,85-2,75 (4H, m), 2,66 (1H, dd,  $J = 15,6, 7,3$  Hz), 2,61-2,13 (8H, m), 2,10-1,98 (2H, m), 1,93-1,24 (13H, m), 1,06 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 471,30 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 472,25 (M+H)

[Ví dụ 58]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-



yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B046a, Hợp chất B046b)

Hợp chất B046a [8,1 mg, 0,017 mmol] và hợp chất B046b [5,6 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 56 sử dụng hợp chất 2c [100 mg, 0,137 mmol] và trietyl[3-(triflometyl)pyrrolidin-3-yl]oxysilan (Hợp chất 3b21) [144,3 mg, 0,536 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

#### Hợp chất B046a

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,03 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,91-2,83 (2H, m), 2,69-2,17 (10H, m), 2,08-2,00 (2H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 1,70-1,49 (6H, m), 1,40-1,25 (3H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,3 (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 484,25 (M+H)

#### Hợp chất B046b

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,39 (2H, ddd, J = 13,9, 7,1, 4,6 Hz), 2,87-2,77 (4H, m), 2,71-2,65 (2H, m), 2,50-2,18 (6H, m), 2,09-2,00 (2H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,71-1,52 (6H, m), 1,39-1,25 (3H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,3 (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 484,30 (M+H)

[Ví dụ 59]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B047)

Hợp chất B047 [14,5 mg, 0,031 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,173 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,40 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 2,2, 1,2 Hz), 4,80-4,75 (1H, m), 4,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,17-4,10 (1H, m), 3,03 (1H, dd, J = 11,2, 5,9 Hz), 2,95-2,85 (2H, m), 2,74 (1H, dd, J = 11,0, 3,2 Hz), 2,67-2,60 (1H, m), 2,55-2,42 (3H, m), 2,30-2,20 (2H, m), 2,08-1,95 (4H, m), 1,93-1,83 (3H, m), 1,77-1,22 (10H, m), 1,08 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466,30 (M+H)

[Ví dụ 60]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất B048)

Hợp chất B048 [9,2 mg, 0,020 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,173 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,39 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,80-4,73 (1H, m), 4,35 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,17-4,10 (1H, m), 2,90-1,94 (14H, m), 1,89 (3H, t, J = 5,4 Hz), 1,74-1,24 (10H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466,40 (M+H)

[Ví dụ 61]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B049)

Hợp chất B049 [13,4 mg, 0,029 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,173 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,39 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, dd, J = 7,0, 2,0 Hz), 4,77-4,72 (1H, m), 4,40 (2H, ddd, J = 14,0, 7,0, 4,5 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 11,0, 6,1 Hz), 2,90-2,76 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,54-2,18 (8H, m), 2,09-1,85 (4H, m), 1,71-1,50 (6H, m), 1,42-1,25 (3H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466.40 (M+H)

[Ví dụ 62]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B050)

Hợp chất B050 [13,0 mg, 0,028 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,173 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,44 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4,88-4,84 (1H, m), 4,40 (2H, ddd, J = 14,3, 7,2, 4,5 Hz), 3,08 (2H, d, J = 4,4 Hz), 3,06-2,85 (3H, m), 2,71-2,63 (3H,

m), 2,49 (1H, dd, J = 13,4, 3,7 Hz), 2,35-1,98 (7H, m), 1,78-1,50 (6H, m), 1,41-1,28 (3H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466,40 (M+H)

[Ví dụ 63]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B051)

Hợp chất B051 [7,6 mg, 0,017 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,173 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,42 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,22 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,90 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,84-4,79 (1H, m), 4,07-3,96 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 11,7, 6,3 Hz), 3,03-2,96 (1H, m), 2,85 (2H, dd, J = 11,5, 3,2 Hz), 2,77-2,50 (4H, m), 2,41 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,33-1,96 (7H, m), 1,91-1,27 (12H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 453,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 454,35 (M+H)

[Ví dụ 64]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B052)

Hợp chất B052 [6,6 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(R)-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,173 mmol].

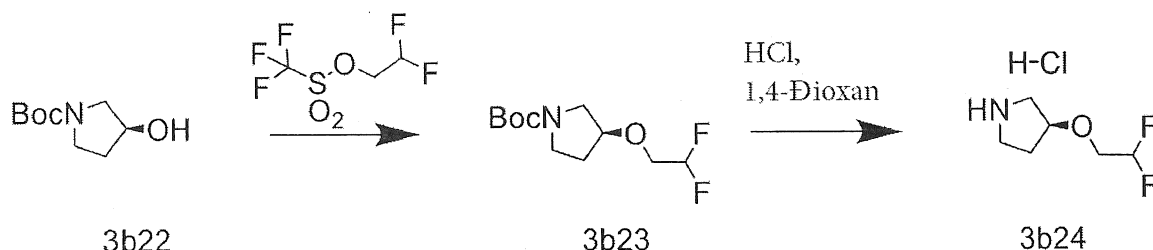
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,43 (1H, t,  $J = 75,0$  Hz), 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,88-4,81 (1H, m), 4,07-3,95 (2H, m), 3,04-2,81 (5H, m), 2,65-2,55 (3H, m), 2,42 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,33-1,97 (7H, m), 1,91-1,27 (12H, m), 1,09 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 453,31 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 454,35 (M+H)

[Ví dụ tham khảo 9]

Tổng hợp 3-(S)-(2,2-đifloethoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b24)

[Công thức hóa học 32]



### Bước 1

Natri hydroa [60% trong dầu, 0,32 g, 8 mmol] được thêm vào dung dịch chứa t-butyl-3-(S)-hydroxypyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b22) [1,20 g, 6,41 mmol] trong THF [17 mL] ở  $0^\circ\text{C}$ , và hỗn hợp này được khuấy ở  $0^\circ\text{C}$  trong 20 phút. Thêm 2,2-đifloetyl triflometansulfonat [1,65 g, 7,71 mmol] vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở  $0^\circ\text{C}$  trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng amoni clorua bão hòa và nước muối bão hòa được thêm vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(S)-(2,2-đifloethoxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b23) [1,51 g, 6,01 mmol] (Hiệu suất = 94%).

### Bước 2

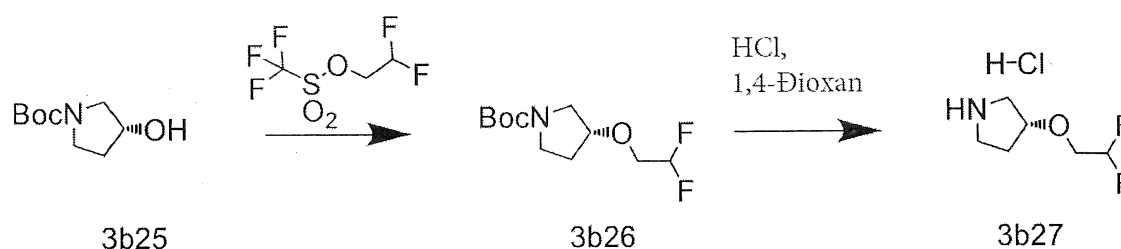
Dung dịch chứa t-butyl-3-(S)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b23) [1,51 g, 6,01 mmol] hydro clorua 4 M trong đioxan [15 mL] e được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô để thu được 3-(S)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b24) [1,12 g, 5,97 mmol] (Hiệu suất = 99%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 9,41 (2H, s), 6,14 (1H, tt,  $J = 54,9, 3,7$  Hz), 4,34-4,27 (1H, m), 3,72 (2H, td,  $J = 15,1, 3,9$  Hz), 3,25-3,06 (4H, m), 2,08-2,02 (1H, m), 1,97-1,87 (1H, m).

[Ví dụ tham khảo 10]

Tổng hợp 3-(R)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b27)

[Công thức hóa học 33]



### Bước 1

Thu được t-Butyl-3-(R)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b26) [1,37 g, 5,45 mmol] bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 1 của ví dụ tham khảo 9 sử dụng t-butyl-3-(R)-hydroxypyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b25) [1,13 g, 6,04 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Năng suất = 90%)

### Bước 2

3-(R)-(2,2-Đifloetoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b27) [1,04 g, 5,54 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong

bước 2 của Ví dụ tham khảo 9 bằng cách sử dụng t-butyl-3-(R)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b26) [1,37 g, 5,45 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 92%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 9,54 (2H, s), 6,14 (1H, tt,  $J = 54,9, 3,7$  Hz), 4,31 (1H, dd,  $J = 5,1, 3,2$  Hz), 3,72 (2H, td,  $J = 15,1, 3,9$  Hz), 3,24-3,06 (4H, m), 2,07-2,02 (1H, m), 1,98-1,86 (1H, m).

[Ví dụ 65]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B053)

Hợp chất B053 [13,8 mg, 0,029 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2a [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b24) [40 mg, 213 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,10 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,94 (1H, tt,  $J = 55,0, 4,0$  Hz), 5,29 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,0$  Hz), 4,37-4,30 (2H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 3,71 (2H, tdd,  $J = 14,5, 3,7, 2,8$  Hz), 3,28-3,08 (4H, m), 2,92-2,83 (2H, m), 2,76 (1H, t,  $J = 11,5$  Hz), 2,52 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,30-2,17 (2H, m), 2,12-2,00 (4H, m), 1,91-1,29 (13H, m), 1,11 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 480,4 (M+H)

[Ví dụ 66]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-

yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B054)

Hợp chất B054 [13,7 mg, 0,029 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2a [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(2,2-đifloetoxypyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b27) [35 mg, 187 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,89 (1H, tt, J = 55,4, 4,0 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 1,2, 2,0 Hz), 4,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,16-4,10 (2H, m), 3,69-3,54 (2H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,68-2,23 (8H, m), 2,13-1,21 (17H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, s).

[Ví dụ 67]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B055)

Hợp chất B055 [15,0 mg, 0,031 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2c [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(2,2-đifloetoxypyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b24) [40 mg, 213 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,94 (1H, tt, J = 4,0, 55,0 Hz), 5,93 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,43-4,29 (3H, m), 3,78-3,64 (2H, m), 3,28-3,07 (4H, m), 2,87 (2H, dd, J = 12,4, 2,7 Hz), 2,76 (1H, t, J = 11,5 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,2, 3,9 Hz), 2,33-2,04 (6H, m), 1,81-1,26 (9H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,64 (3H, s).



Khối lượng chính xác = 479,32 ( $C_{28}H_{43}F_2NO_3$ ) Obs. khối lượng = 480,35 (M+H)

[Ví dụ 68]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidien)etylidien)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B056)

Hợp chất B056 [13,2 mg, 0,028 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2c [50 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b27) [35 mg, 187 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,89 (1H, tt, J = 56,0, 4,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 3,70-3,55 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,69-2,24 (10H, m), 2,13-1,23 (15H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 ( $C_{28}H_{43}F_2NO_3$ ) Obs. khối lượng = 480,35 (M+H)

[Ví dụ 69]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidien)etylidien)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B057)

Hợp chất B057 [15,1 mg, 0,032 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b24) [40 mg, 214 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,94 (1H, tt, J = 55,0, 4,0 Hz),

5,91 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,33-4,29 (1H, m), 4,07-3,96 (2H, m), 3,71 (2H, dtd, J = 3,0, 14,0, 4,0 Hz), 3,29-3,05 (4H, m), 2,86 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,75 (1H, t, J = 11,5 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 13,4, 3,7 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 13,4, 3,2 Hz), 2,26-1,95 (7H, m), 1,88-1,30 (11H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,64 (3H, s).

[Ví dụ 70]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-difloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất B058)

Hợp chất B058 [10,3 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b [50 mg, 0,070 mmol] và 3-(R)-(2,2-difloetoxy)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b27) [35 mg, 187 mmol].

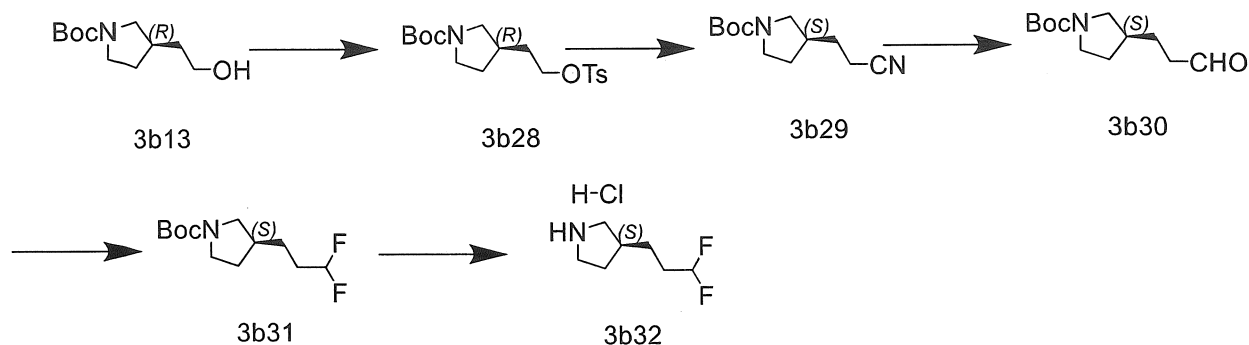
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,89 (1H, tt, J = 55,0, 4,0 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 4,06-3,95 (2H, m), 3,62 (2H, tt, J = 14,4, 4,0 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 2,68-2,56 (4H, m), 2,49 (1H, q, J = 7,8 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 2,35-1,21 (21H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 468,25 (M+H)

[Ví dụ tham khảo 11]

Tổng hợp 3-(S)-(3,3-diflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b32)

[Công thức hóa học 34]



### Bước 1

Dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b13) [1,05 g, 4,88 mmol] và p-toluensulfonyl clorua [1,08 g, 5,66 mmol] trong pyridin [10 mL] được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chuyển sang nước muối và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(R)-(2-(tosyloxy)ethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b28) [1,46 g, 3,95 mmol] (Hiệu suất = 81%).

### Bước 2

Kali xyanua [1,009 g, 15,50 mmol] và 18-crown-6 [114 mg, 0,431 mmol] được thêm vào dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2-(tosyloxy)ethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b28) [1,46 g, 3,95 mmol] trong DMF [20 mL] và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước muối bão hòa ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(S)-(2-xanoethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b29) [0,74 g, 3,3 mmol] (Hiệu suất = 68%).

### Bước 3

Dung dịch chứa t-butyl-3-(S)-(2-xyanoethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b29) [0,74 g, 3,3 mmol] trong toluen [30 mL] được làm lạnh đến  $-78^{\circ}\text{C}$  trong môi trường khí nitơ. Dung dịch chứa diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) trong toluen [1,5 M, 4 mL, 6 mmol] được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được dập tắt bằng nước amoni clorua bão hòa. Dung dịch natri hyd roxit 2 M [10 mL] được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(S)-(2-oxopropyl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất 3b30) [280 mg, 1,23 mmol] (Hiệu suất = 37%).

### Bước 4

Dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2-oxopropyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b30) [280 mg, 1,23 mmol] trong điclorometan [10 mL] được làm lạnh đến  $0^{\circ}\text{C}$ , DAST [0,60 mL, 4,55 mmol] được thêm vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, DAST [0,60 mL, 4,55 mmol] được bổ sung thêm vào hỗn hợp ở  $0^{\circ}\text{C}$  và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến  $0^{\circ}\text{C}$ , dập tắt bằng dung dịch natri hyd ro cacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(S)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b31) [230,1 mg, 0,923 mmol] (Hiệu suất = 75%) .

Bước 5

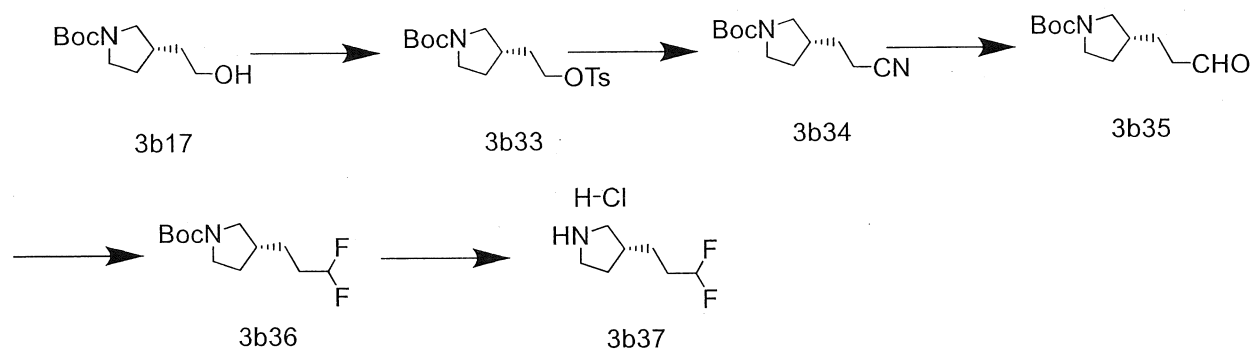
Dung dịch chứa t-butyl-3-(S)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b31) [230,1 mg, 0,923 mmol] trong hydro clorua 4 M trong đioxan [5 mL, 20 mmol] được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô để thu được 3-(S)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b32) [173,7 mg, 0,923 mmol] (Hiệu suất = 100%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 9,22 (2H, s), 6,07 (1H, tt,  $J = 56,7, 4,3$  Hz), 3,35-3,15 (2H, m), 3,09-3,00 (1H, m), 2,68 (1H, dd,  $J = 11,4, 8,7$  Hz), 2,23-2,11 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,91-1,76 (2H, m), 1,56-1,39 (3H, m).

[Ví dụ tham khảo 12]

Tổng hợp 3-(R)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b37)

[Công thức hóa học 35]

Bước 1

Dung dịch chứa t-butyl-3-(S)-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b17) [1,06 g, 4,92 mmol], p-toluensulfonyl clorua [1,08 g, 5,66 mmol] và 4-đimetylaminpyridin [20 mg, 0,163 mmol] trong pyridin [10 mL] được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước muối và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat

khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(S)-(2-(tosyloxy)etyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b33) [1,28 g, 3,46 mmol] (Hiệu suất = 70%).

### Bước 2

Kali xyanua [618 mg, 9,49 mmol] và 18-crown-6 ete [97,2 mg, 0,368 mmol] được thêm vào dung dịch chứa t-butyl-3-(S)-(2-(tosyloxy)etyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b33) [1,28 g, 3,46 mmol] trong DMF [20 mL] và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước muối bão hòa và hỗn hợp này chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(R)-(2-xyanoetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b34) [0,81 g, 3,46 mmol] (Hiệu suất = 100%).

### Bước 3

Dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2-xyanoetyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b34) [0,81 g, 3,46 mmol] trong toluen [30 mL] được làm lạnh đến -78°C trong môi trường khí nitơ. Dung dịch chứa diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) trong toluen [1,5 M, 5,4 mL, 8,1 mmol] được thêm vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được dập tắt bằng amoni clorua bão hòa. Dung dịch natri hydroxit 2M [10 mL] được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(R)-(2-oxopropyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất

3b35) [447,3 mg, 1,97 mmol] (Hiệu suất = 54%).

#### Bước 4

Dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(2-oxopropyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b35) [447,3 mg, 1,97 mmol] trong điclometan [30 mL] được làm lạnh đến 0°C và DAST [0,63 mL, 4,77 mmol] được thêm vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sáng hôm sau, DAST [0,63 mL, 4,77 mmol] được bổ sung thêm vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, dập tắt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-3-(R)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b36) [269,7 mg, 1,08 mmol].

#### Bước 5

Dung dịch chứa t-butyl-3-(R)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 3b36) [269,7 mg, 1,08 mmol] trong hydro clorua 4 M trong đioxan [5 mL, 20 mmol] được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô để thu được 3-(R)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b37) [203,2 mg, 1,08 mmol] (Hiệu suất = 100%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,03 (2H, s), 6,03 (1H, tt, J = 56,8, 4,3 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 11,2, 7,8 Hz), 3,19-3,13 (1H, m), 3,06-2,98 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 11,2, 8,8 Hz), 2,18-2,10 (1H, m), 2,08-1,97 (1H, m), 1,87-1,73 (2H, m), 1,53-1,36 (3H, m).

[Ví dụ 71]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B059)

Hợp chất B059 [12,3 mg, 0,257 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b32) [30 mg, 0,162 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,30 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,07 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,83 (1H, tt, J = 56,9, 4,4 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 2,3, 1,4 Hz), 4,33 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,13-4,07 (1H, m), 2,91-2,83 (2H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 2,54-2,43 (2H, m), 2,28-1,20 (32H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,25 (M+H)

[Ví dụ 72]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B060)

Hợp chất B059 [12,3 mg, 0,257 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b32) [30 mg, 0,162 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,85 (1H, tt, J = 56,0, 4,0 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,0, 1,2 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz),



4,15-4,10 (1H, m), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,0, 4.6$  Hz), 2,79-2,70 (2H, m), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,40-1,24 (28H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

[Ví dụ 73]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-diflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B061)

Hợp chất B061 [14,7 mg, 0,31 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(3,3-diflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b32) [30 mg, 0,162 mmol].

[Ví dụ 74]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-diflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B062)

Hợp chất B062 [17,7 mg, 0,037 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(3,3-diflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b37) [30 mg, 0,205 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,28 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,93 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (2H, tt,  $J = 57,0, 4,0$  Hz), 5,06 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,40 (2H, ddd,  $J = 14,4, 7,1, 4,4$  Hz), 3,51 (1H, dd,  $J = 11,0, 8,1$  Hz), 3,42-3,26 (3H, m), 3,07-2,85 (4H, m), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,49 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,9$  Hz), 2,45-2,20 (4H, m), 2,12-1,95 (3H, m), 1,90-1,33 (15H, m), 1,14 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,65 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $C_{29}H_{45}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 478,40 (M+H)

[Ví dụ 75]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B063)

Hợp chất B063 [9,8 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b32) [30 mg, 0,162 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,85 (1H, tt, J = 4,5, 57,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,92 (1H, t, J = 8,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 2,68-2,55 (2H, m), 2,52-2,45 (1H, m), 2,41 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,32-1,22 (31H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,34 ( $C_{28}H_{45}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 466,30 (M+H)

[Ví dụ 76]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B064)

Hợp chất B064 [10,3 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 3-(R)-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydroclorua (Hợp chất 3b37) [40 mg, 0,215 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,85

(1H, tt, J = 57,0, 4,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,77-2,70 (2H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,4, 3,7 Hz), 2,42-1,21 (31H, m), 1,05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 466,35 (M+H)

[Ví dụ 77]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-(triflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B065)

Hợp chất B065 [ 5,7 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(triflometyletoxy)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,183 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 1,8, 1,0 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 1,8, 1,0 Hz), 4,86-4,80 (2H, m), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,05 (1H, m), 2,86 (2H, dd, J = 10,7, 5,9 Hz), 2,81-2,75 (1H, m), 2,62 (1H, dd, J = 10,7, 2,4 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 2,38-2,16 (6H, m), 2,07-1,87 (7H, m), 1,73-1,21 (11H, m), 1,06 (3H, t, J = 8,1 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,30 (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 484,35 (M+H)

[Ví dụ 78]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-(triflometyletoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B066)

Hợp chất B066 [6,1 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản

ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất [2a] [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-(R)-(triflometyletoxy)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,183 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,89 (1H, dd,  $J = 2,2, 1,5$  Hz), 4,86-4,82 (1H, m), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,4$  Hz), 2,78 (1H, dd,  $J = 11,2, 2,4$  Hz), 2,67-2,62 (2H, m), 2,55-2,43 (2H, m), 2,35-2,20 (4H, m), 2,07-1,91 (4H, m), 1,88 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 1,75-1,63 (2H, m), 1,60-1,21 (8H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,30 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 484,20 (M+H)

[Ví dụ 79]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-(triflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất B067)

Hợp chất B067 [5,7 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-(S)-(triflometyletoxy)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,183 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 4,88-4,80 (2H, m), 4,42-4,36 (2H, m), 2,89-2,77 (3H, m), 2,65 (2H, td,  $J = 13,0, 4,0$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,40-2,22 (7H, m), 2,07-1,90 (5H, m), 1,60 (7H, tt,  $J = 24,6, 8,1$  Hz), 1,38-1,21 (4H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,30 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 484,40 (M+H)

[Ví dụ 80]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-(triflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B068)

Hợp chất B069 [6,8 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-(triflometyletoxy)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,183 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,86-4,83 (1H, m), 4,43-4,35 (2H, m), 2,87-2,79 (2H, m), 2,68-2,63 (3H, m), 2,49 (2H, dd, J = 15,9, 6,6 Hz), 2,37-2,20 (5H, m), 2,07-1,90 (4H, m), 1,70-1,21 (10H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,30 (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 484,30 (M+H)

[Ví dụ 81]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-(triflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B069)

Hợp chất B069 [6,8 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 3-(S)-(triflometyletoxy)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,183 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,20 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,87 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,85-4,80 (1H, m), 4,04-3,93 (2H, m), 2,87-2,73 (3H, m), 2,66-2,53 (2H, m), 2,41-2,11 (7H, m), 2,05-1,47 (12H, m), 1,37-1,23 (3H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 471,30 (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 472,25 (M+H)

[Ví dụ 82]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-(triflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B070)

Hợp chất B070 [ 6,2 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 3-(R)-(triflometyletoxy)pyrrolidin hydroclorua [35 mg , 0,183 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,20 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,04-3,93 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 3,0, 12,0 Hz), 2,66-2,61 (2H, m), 2,57 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,46 (1H, q, J = 7,9 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2.34-2.11 (5H, m), 2,05-1,71 (6H, m), 1,65-1,47 (6H, m), 1,38-1,21 (3H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 471,30 (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 472,25 (M+H)

[Ví dụ 83]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-hydroxy-3-metylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (hợp chất B071)

Hợp chất B071 [10,7 mg, 0,025 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [50,0 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-metylpyrrolidin-3-ol hydroclorua [30 mg, 0,218 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,28 (1H, s), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,18-4,08 (2H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,2, 3,4

H<sub>z</sub>), 2,76 (1H, q, J = 8,0 Hz), 2,63-2,40 (4H, m), 2,35-2,20 (4H, m), 2,07-1,25 (21H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,30 (M+H)

[Ví dụ 84]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B072)

Hợp chất B072 [9,7 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và (S)-3-methylpyrrolidin-3-ol hydroclorua [30 mg, 0,218 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,6, 7,3 Hz), 2,61-2,13 (9H, m), 2,06-1,72 (7H, m), 1,69-1,48 (6H, m), 1,40-1,33 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,29-1,21 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 417,32 (C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 418,30 (M+H)

[Ví dụ 85]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B073)

Hợp chất B073 [9,6 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-methylpyrrolidin-3-ol hydroclorua [30 mg, 0,218 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05

(2H, d, J = 6,8 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,6, 7,3 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,63-2,40 (4H, m), 2,36-2,25 (4H, m), 2,10-1,90 (3H, m), 1,86-1,75 (2H, m), 1,72-1,50 (6H, m), 1,37 (2H, td, J = 11,8, 3,1 Hz), 1,33 (3H, s), 1,30-1,21 (2H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,30 (M+H)

[Ví dụ 86]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (hợp chất B074)

Hợp chất B074 [10,3 mg, 0,024 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [50,0 mg, 0,069 mmol] và (R)-3-methylpyrrolidin-3-ol hydroclorua [30 mg, 0,218 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,34 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,16-4,05 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,75-2,53 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,4, 3,7 Hz), 2,38 (1H, d, J = 9,8 Hz), 2,34-2,22 (3H, m), 2,07-1,77 (9H, m), 1,73-1,36 (9H, m), 1,33 (3H, s), 1,31-1,23 (3H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,30 (M+H)

[Ví dụ 87]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)xyclohexan-1,3-diol (Hợp chất B075)



Hợp chất B075 [9,5 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và (R)-3-methylpyrrolidin-3-ol hydrochlorua [30 mg, 0,218 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, đ,  $J = 12,2$ , 3,4 Hz), 2,73-2,52 (4H, m), 2,42-2,13 (6H, m), 2,07-1,48 (14H, m), 1,42-1,35 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,31-1,22 (2H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 417,32 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 418,30 (M+H)

[Ví dụ 88]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-hydroxy-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B076)

Hợp chất B076 [13,3 mg, 0,031 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và (R)-3-methylpyrrolidin-3-ol hydrochlorua [30 mg, 0,218 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 2,85 (1H, dd,  $J = 12,2$ , 3,9 Hz), 2,73-2,62 (3H, m), 2,58 (1H, dd,  $J = 14,6$ , 8,3 Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,4$ , 3,7 Hz), 2,40-2,16 (5H, m), 2,07-1,77 (5H, m), 1,70-1,49 (6H, m), 1,43-1,23 (6H, m), 1,06 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 430,25 (M+H)

[Ví dụ 89]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-xyclopropyl-3-

hydroxypyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (B077)

Hợp chất B077 [9,6 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 3-xyclopropylpyrrolidin-3-ol hydroclorua [30 mg, 0,183 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 2,99-2,24 (12H, m), 2,07-1,28 (16H, m), 1,08-1,00 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s), 0,45-0,30 (4H, m).

Khối lượng chính xác = 455,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 456,35 (M+H)

[Ví dụ 90]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((2S)-1-(3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B078)

Hợp chất B078 [7,2 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 3-triflometylpyrrolidin hydroclorua [48,3 mg, 0,275 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,99-2,81 (3H, m), 2,69-2,49 (4H, m), 2,45-2,10 (6H, m), 2,07-1,48 (14H, m), 1,39-1,20 (4H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 455,30 (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 456,30 (M+H)

[Ví dụ 91]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((2S)-1-(3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-

## 2-metylenxyclohexan-1,3-điôl (Hợp chất B079)

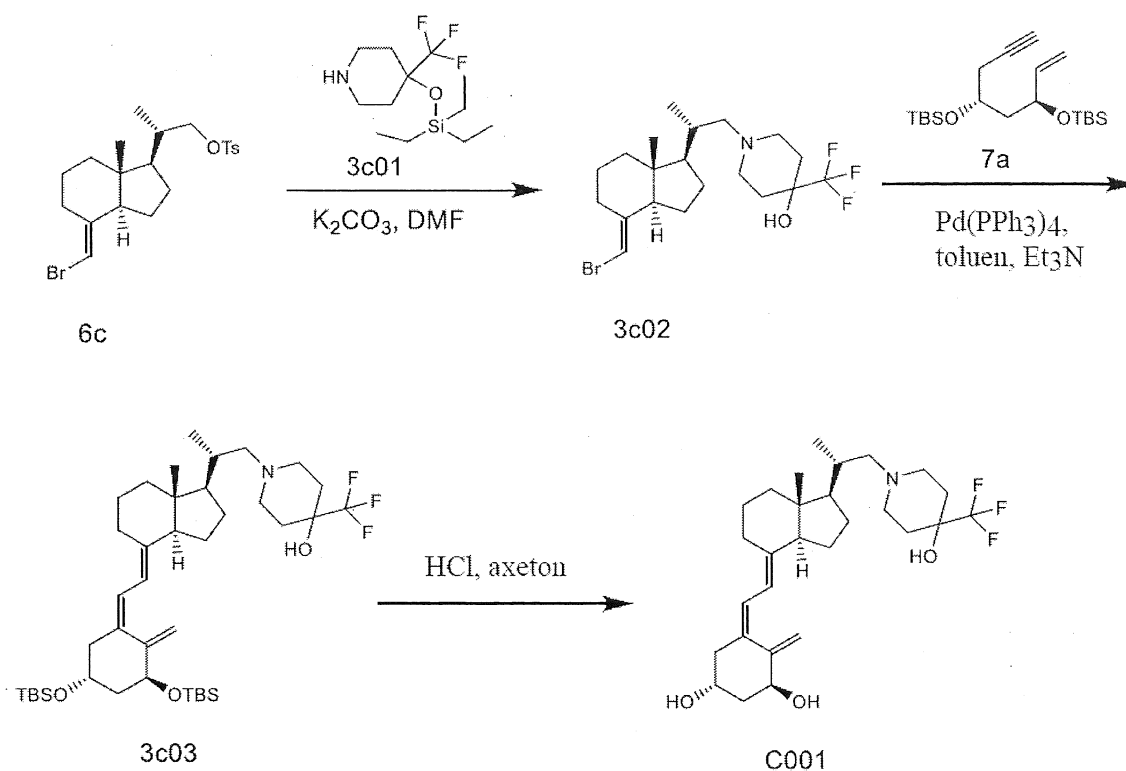
Hợp chất B079 [11,4 mg, 0,024 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [100,0 mg, 0,137 mmol] và 3-triflometylpyrrolidin hydroclorua [48,3 mg, 0,275 mmol].

Khối lượng chính xác = 467,30 (C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 468,35 (M+H)

[Ví dụ 92]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-hydroxy-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-4-metylenxyclohexan-1,3-điôl (Hợp chất C001)

[Công thức hóa học 36]

Bước 1

Dung dịch chứa (2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 6c, Số

đăng ký CAS 173388-39-1) [388 mg, 0,879 mmol], trietyl-[[4-(triflometyl)-4-piperidyl]oxy]silan (Hợp chất 3c01) [653 mg, 2,30 mmol] và kali cacbonat [551 mg, 3,99 mmol] trong DMF [2,5 mL] được đun nóng và khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được 1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)propyl)-4-(triflometyl)piperidin-4-ol (Hợp chất 3c02) [266,4 mg, 0,608 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,65 (1H, s), 2,91-2,85 (1H, m), 2,80 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,63 (1H, dd,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,06 (1H, m), 2,89-2,81 (2H, m), 2,63 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 11,2, 4,0$  Hz), 2,37 (1H, td,  $J = 12,0, 2,3$  Hz), 2,28 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,4$  Hz), 2,09-1,84 (8H, m), 1,68-1,23 (16H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,59 (3H, s).

### Bước 2

Hợp chất 3c02 [47,1 mg, 0,107 mmol] được tổng hợp ở bước 1, (5R,7S)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-7-vinyl-4,8-đioxa-3,9-đisilaundecan (Hợp chất 7a, Số đăng ký CAS 161055-41-0) [49,4 mg, 0,134 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [12,4 mg, 0,011 mmol] được hòa tan trong hỗn hợp chứa toluen [0,5 mL] và trietylamin [0,5 mL], đồng thời dung dịch được đun nóng và khuấy ở 100°C trong 3 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sơ bộ bằng sắc ký lớp mỏng để thu được sản phẩm thô [73,9 mg] chứa hợp chất 3c03.

### Bước 3

Sản phẩm thô [73,9 mg] chứa hợp chất 3c03 thu được ở bước 2 được hòa tan trong axeton [1 mL], axit clohydric 6 N [0,2 mL] được thêm vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt, pha loãng bằng nước muối bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được hợp chất C001 [6,3 mg, 0,013 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,06 (1H, m), 2,89-2,81 (2H, m), 2,63 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,41-2,23 (3H, m), 2,11-2,02 (3H, m), 1,98-1,21 (19H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,4 (M+H)

[Ví dụ 93]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-hydroxy-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C002)

Hợp chất C002 [7,2 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [100 mg, 0,139 mmol] và trietyl-[[4-(triflometyl)-4-piperidyl] oxy]silan [86,4 mg, 0,305 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,87-2,80 (2H, m), 2,65-2,57 (2H, m), 2,44-2,28 (3H, m), 2,23-1,48 (20H, m), 1,38-1,24 (4H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 485,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 486,25 (M+H)

[Ví dụ 94]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-hydroxy-4-(triflormetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C003)

Hợp chất C003 [10,0 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách tiến hành tương tự như trong bước 2 và 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng hợp chất 3c02 [46,8 mg, 0,107 mmol] thu được ở bước 1 của Ví dụ 92, (5R,6S,7R)-2,2,3,3,6,9,9,10,10-nonametyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-7-vinyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan (Hợp chất 7b) [50 mg, 0,131 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin)palladi(0) [12,4 mg, 0,011 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,10 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,1, 4,1 Hz), 3,17 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,00 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,89-2,75 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,62-2,52 (2H, m), 2,42 (1H, t, J = 11,7 Hz), 2,19-1,97 (5H, m), 1,93-1,20 (13H, m), 1,08 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 511,33 (C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 512,4 (M+H)

[Ví dụ 95]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-hydroxy-4-(triflormetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C004)

Hợp chất C004 [18,7 mg, 0,038 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [60,0 mg, 0,082 mmol] và trietyl-[[4-(triflormetyl)-4-piperidyl]oxy]silan [70 mg, 0,247 mmol].

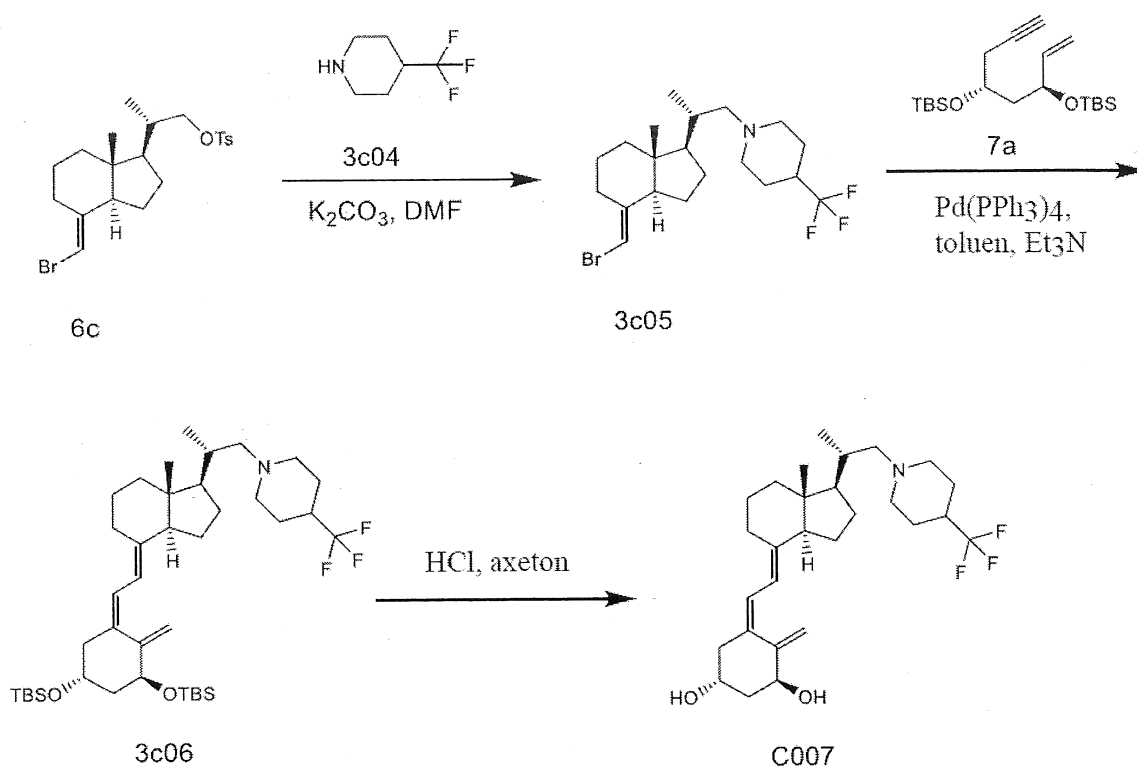
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 4,43-4,34 (2H, m), 3,28-3,24 (1H, m), 3,10 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,95-2,64 (5H, m), 2,56-2,46 (2H, m), 2,32-2,25 (2H, m), 2,12-1,96 (6H, m), 1,87-1,29 (12H, m), 1,10 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,4 (M+H)

[Ví dụ 96]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C007)

[Công thức hóa học 37]



### Bước 1

1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(Bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl)-4-(triflometyl)piperidin (Hợp chất 3c05) [36,0 mg, 0,085

mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng hợp chất 6c [62,1 mg, 0,141 mmol] và 4-triflometylpiperidin hydroclorua (Hợp chất 3c04) [57,0 mg, 0,201 mmol] dưới dạng nguyên liệu ban đầu.

### Bước 2, Bước 3

Hợp chất C007 [5,5 mg, 0,011 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và 3 của Ví dụ 92 sử dụng 3c05 [36,0 mg, 0,085 mmol], hợp chất 7a [41,0 mg, 0,111 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [12,4 mg, 0,011 mmol] làm nguyên liệu thô.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,12 (1H, br s), 3,04 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,90-2,82 (2H, m), 2,53-2,49 (1H, m), 2,30-2,22 (3H, m), 2,09-1,22 (30H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 481,32 (C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 482,4 (M+H)

[Ví dụ 97]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C008)

Hợp chất C008 [9,8 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 4-triflometylpiperidin hydroclorua [30 mg, 0,196 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,04 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,88-2,80 (2H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,3,



3,7 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 12,1, 3,0 Hz), 2,23-1,73 (13H, m), 1,67-1,48 (8H, m), 1,38-1,22 (4H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 469,32 (C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 470,30 (M+H)

[Ví dụ 98]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C009)

Hợp chất C009 [7,6 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [60,0 mg, 0,082 mmol] và 4-triflometylpiperidin hydroclorua [50 mg, 0,326 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,35-3,31 (1H, m), 3,14 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,4, 3,7 Hz), 2,69-2,04 (12H, m), 1,92-1,27 (13H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 481,32 (C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 482,4 (M+H)

[Ví dụ 99]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-2-metyl-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C010)

Hợp chất C010 [12,0 mg, 0,024 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 2 và 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng hợp chất 3c05 [42,0 mg, 0,099 mmol] thu được ở bước 1 của Ví dụ 96, hợp chất

7b [50 mg, 0,131 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [20,0 mg, 0,017 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

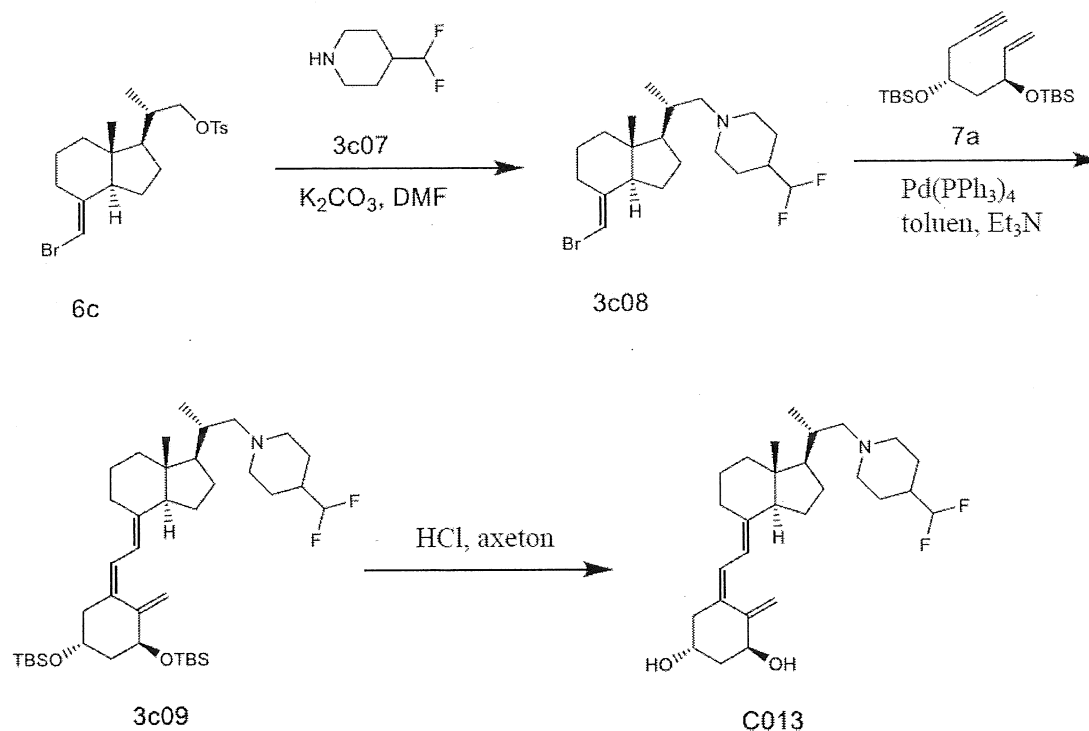
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 6,19 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,99 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,17 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,75 (2H, dd,  $J = 11,7, 3,4$  Hz), 4,57 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 4,15 (1H, t,  $J = 3,4$  Hz), 3,63-3,59 (1H, m), 2,93 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,77 (2H, t,  $J = 12,7$  Hz), 2,46 (1H, dd,  $J = 14,1, 3,4$  Hz), 2,22-1,14 (27H, m), 0,95 (3H, d,  $J = 5,9$  Hz), 0,85 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,52 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 495,33 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 496,4 (M+H)

[Ví dụ 100]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(difluoromethyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-methylcyclohexan-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C013)

[Công thức hóa học 38]



### Bước 1

1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(Bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl)-4-(điflometyl)piperidin (Hợp chất 3c08 ) [16,0 mg, 0,0394 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 92 sử dụng hợp chất 6c [59,7 mg, 0,135 mmol] và 4-điflometyl piperidin hydroclorua (Hợp chất 3c07) [79,4 mg, 0,294 mmol] dưới dạng nguyên liệu ban đầu.

### Bước 2, Bước 3

Hợp chất C013 [2,5 mg, 0,0054 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng 3c08 [16,0 mg, 0,0394 mmol], hợp chất 7a [20,0 mg, 0,0542 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin ) palladi(0) [10,0 mg, 0,0086 mmol] làm nguyên liệu thô.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,68 (1H, td,  $J = 57,0, 5,0$  Hz), 5,28 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 4,34 (1H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,12 (1H, brs), 3,05-2,82 (3H, m), 2,51 (1H, đ,  $J = 10,2, 5,1$  Hz), 2,28-2,22 (2H, m), 2,06-1,22 (22H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 464,4 (M+H)

[Ví dụ 101]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C014)

Hợp chất C014 [8,3 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản

ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50,0 mg, 0,070 mmol] và 4-điflometylpiperidin hydroclorua [30 mg, 0,222 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,65 (1H, td,  $J = 56,8, 4,3$  Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,02 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 2,83 (2H, dd,  $J = 12,3, 3,0$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,2$  Hz), 2,27-2,13 (3H, m), 2,05-1,21 (22H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 452,25 (M+H)

[Ví dụ 102]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C015)

Hợp chất C015 [14,2 mg, 0,031 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 4-điflometylpiperidin hydroclorua [35 mg, 0,204 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,91 (2H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,76 (2H, td,  $J = 56,0, 5,0$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,48 (2H, t,  $J = 11,5$  Hz), 2,88-2,00 (15H, m), 1,91-1,32 (13H, m), 1,10 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,64 (3H, s).

Khối lượng = 463,33 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 464,40 (M+H)

[Ví dụ 103]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(difluorometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-

yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C016)

Hợp chất C016 [8,0 mg, 0,017 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và 3 của Ví dụ 100 bằng cách sử dụng hợp chất 3c08 [35,7 mg, 0,093 mmol] thu được ở bước 1 của Ví dụ 100, hợp chất 7b [50 mg, 0,131 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [20,0 mg, 0,017 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,67 (1H, td, J = 56,8, 4,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,2, 4,2 Hz), 3,10 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,89 (2H, dd, J = 16,6, 11,7 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,35 (1H, t, J = 6,1 Hz), 2,21-1,90 (7H, m), 1,86-1,26 (19H, m), 1,03 (6H, d, J = 6,8 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,4 (M+H)

[Ví dụ 104]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(điflometyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C021)

Hợp chất C021 [18,3 mg, 0,038 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90,0 mg, 0,123 mmol] và 4-(điflometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)piperidin [83,2 mg, 0,373 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,51 (1H, t, J = 56,4 Hz), 5,28 (1H, t, J = 1,2 Hz), 4,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,34 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,16-4,09 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,79 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,60 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 2,45-2,36 (1H,

m), 2,34-2,03 (7H, m), 1,98-1,27 (21H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,4 (M+H)

[Ví dụ 105]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(điflometyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C022)

Hợp chất C022 [13,4 mg, 0,028 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50,0 mg, 0,069 mmol] và 4-(điflometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy) piperidin [38,5 mg, 0,172 mmol].

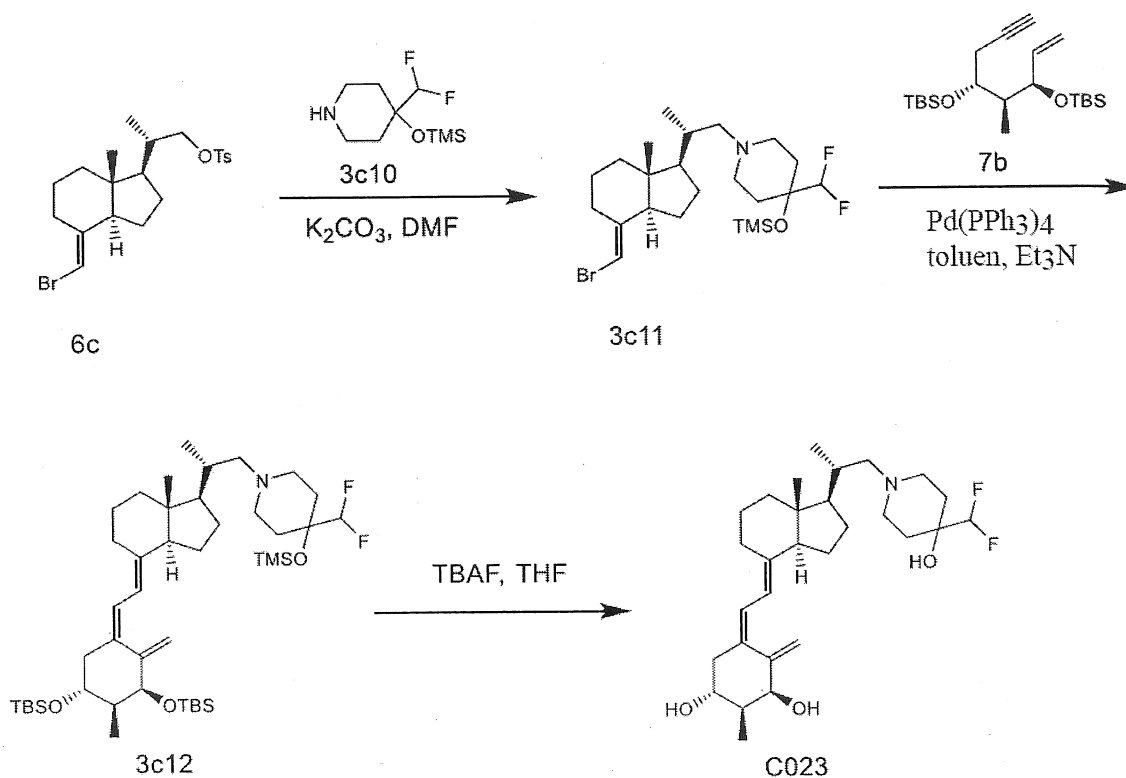
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,63 (1H, t, J = 56,1 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,42-4,35 (2H, m), 3,19-2,25 (11H, m), 2,09-1,96 (5H, m), 1,90-1,28 (13H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,64 (3H, s).

Khối lượng = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,30 (M+H)

[Ví dụ 106]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(điflometyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C023)

[Công thức hóa học 39]



### Bước 1

1-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(Bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl)-4-(điflometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)piperidin (Hợp chất 3c11) [54,2 mg, 0,110 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 92 sử dụng hợp chất 6c [89,2 mg, 0,202 mmol] và 4-(điflometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)piperidin [94,3 mg, 0,422 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

### Bước 2, Bước 3

Hợp chất C023 [16,4 mg, 0,033 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng 3c11 [50,7 mg, 0,103 mmol], hợp chất 7b [49,5 mg, 0,129 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [23,0 mg, 0,020 mmol] làm nguyên liệu thô.  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,51 (1H, t,  $J = 56,4$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,89 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,22 (1H,

d,  $J = 3,4$  Hz), 3,72 (1H, td,  $J = 8,2, 4,2$  Hz), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,78 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,59 (2H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,40 (1H, td,  $J = 11,6, 2,1$  Hz), 2,30 (1H, dd,  $J = 12,2, 2,4$  Hz), 2,19-1,20 (23H, m), 1,04 (6H, d,  $J = 8,0$  Hz), 1,03 (6H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 493,34 ( $C_{29}H_{45}F_2NO_3$ ) Obs. khối lượng = 494,40 (M+H)

[Ví dụ 107]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C028)

Hợp chất C028 [10,0 mg, 0,0225 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90,0 mg, 0,069 mmol] và 4-methylpiperidin-4-ol [42 mg, 0,365 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,35 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,50-3,18 (4H, m), 3,10-2,92 (2H, m), 2,89-2,86 (1H, m), 2,77 (1H, t,  $J = 12,0$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,2, 6,8$  Hz), 2,08-2,01 (3H, m), 1,95-1,30 (17H, m), 1,28 (3H, s), 1,12 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,64 (3H, s).

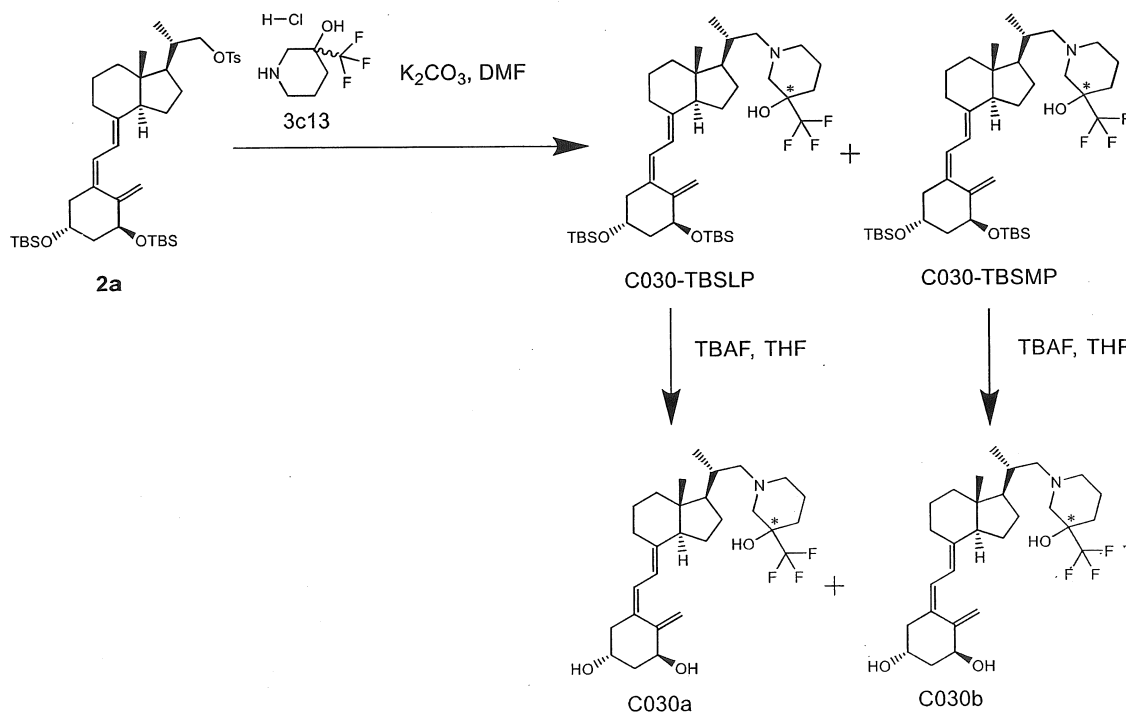
Khối lượng chính xác = 443,34 ( $C_{28}H_{45}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 444,40 (M+H)

[Ví dụ 108]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C030a, Hợp chất C030b)



## [Công thức hóa học 40]

Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (2a) [100 mg, 0,137 mmol], 3-(triflometyl)piperidin-3-ol hydroclorua (Hợp chất 3c13) [60 mg, 0,292 mmol] và kali cacbonat [60 mg, 0,434 mmol] trong DMF [1 mL] được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước muối bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân cận được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được sản phẩm đích có độ phân cực thấp (Hợp chất C030-TBSLP) [21,2 mg, 0,0292 mmol] và sản phẩm mục tiêu có độ phân cực cao (Hợp chất C030-TBSMP) [22,3 mg, 0,0307 mmol].

Bước 2a

TBAF [1 M trong THF, 0,5 mL, 0,5 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất C030-TBSLP [21,2 mg, 0,0292 mmol] trong THF [1 mL] và hỗn hợp

này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng magie hydro cacbonat bão hòa, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất C030a [10,3 mg, 0,0207 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,05-2,93 (1H, m), 2,87 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,4$  Hz), 2,80 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,53-2,44 (4H, m), 2,25 (1H, dd,  $J = 13,2, 6,8$  Hz), 2,13 (2H, t,  $J = 11,5$  Hz), 2,07-2,00 (4H, m), 1,94-1,24 (20H, m), 1,06 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

### Bước 2b

Hợp chất C030b [9,7 mg, 0,019 mmol] thu được từ Hợp chất C030-TBSMP [22,3 mg, 0,0307 mmol] bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 2a.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 2,98 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,87 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,53 (2H, td,  $J = 12,3, 3,1$  Hz), 2,45-1,98 (9H, m), 1,92-1,23 (18H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s).

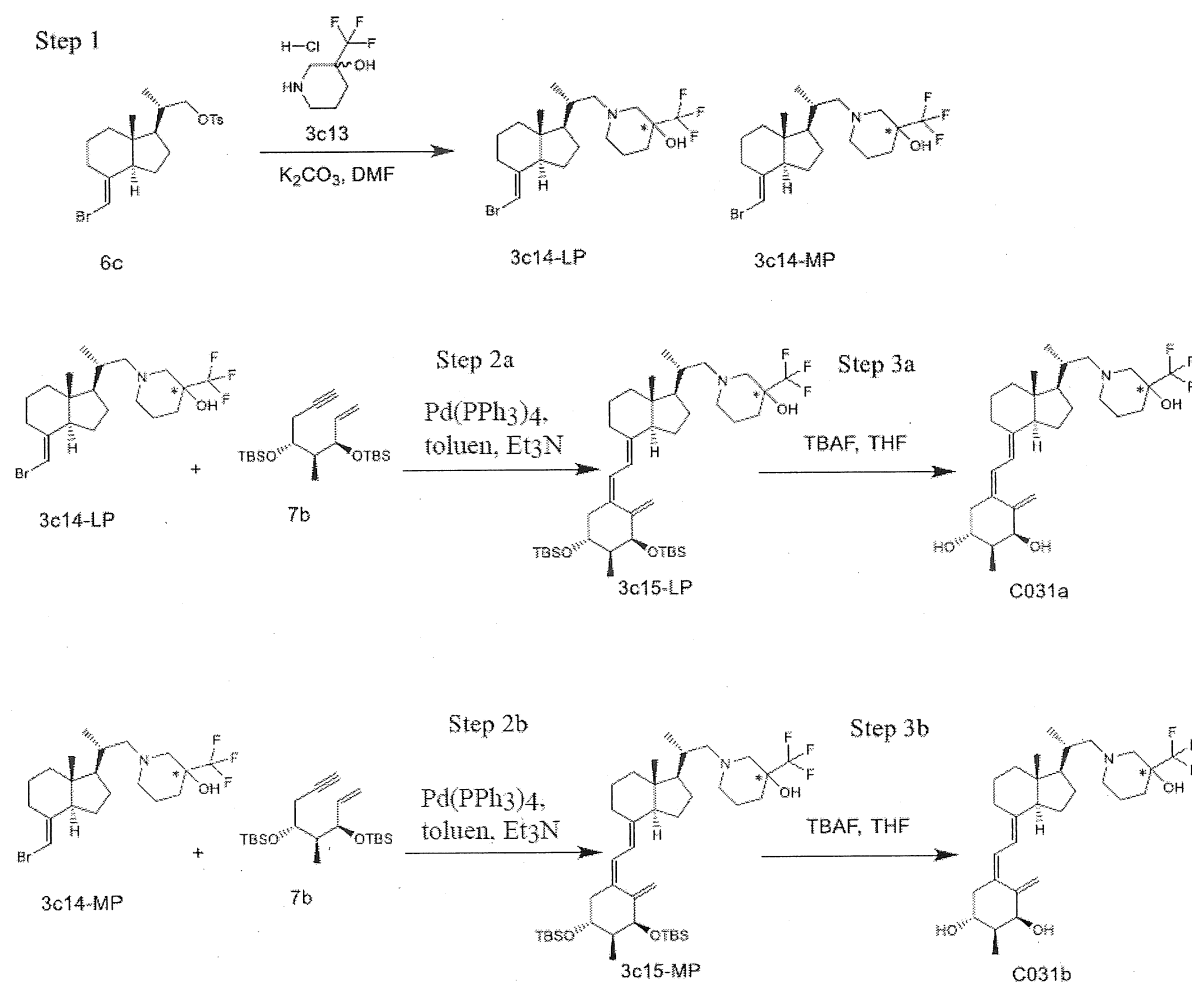
Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

[Ví dụ 109]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C031a, Hợp

chất C031b)

[Công thức hóa học 41]



### Bước 1

Kali cacbonat [390 mg, 2,82 mmol] được thêm vào dung dịch [4 mL] của hợp chất 6c [220,6 mg, 0,500 mmol] và 3-(triflometyl)piperidin-3-ol hydroclorua (hợp chất 3c13) [315 mg, 1,53 mmol] trong DMF [4 mL] ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được đun nóng và khuấy ở 60°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và đổ vào nước muối bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có độ phân cực thấp 3c14-LP [65,6 mg,

0,150 mmol] và hợp chất có độ phân cực cao 3c14-MP [57,2 mg, 0,130 mmol].

### Bước 2a và 3a (Tổng hợp của Hợp chất C031a)

#### Bước 2a

Tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [15 mg, 0,013 mmol] được thêm vào dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất 3c14-LP [29,9 mg, 0,0682 mmol] thu được ở bước 1 và hợp chất 7b [38,7 mg, 0,101 mmol] trong toluen [1 mL]/triethylamin [1 mL], và hỗn hợp này được làm nóng và khuấy ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế sơ bộ bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 3c15-LP [38,5 mg].

#### Bước 3a

TBAF [1 M trong THF, 0,6 mL, 0,6 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 3c15-LP [38,5 mg, 0,052 mmol] trong THF [1 mL], đồng thời hỗn hợp này được đun nóng và khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế để thu được hợp chất C031a [10,5 mg, 0,0205 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,72 (1H, td,  $J = 8,1, 4,2$  Hz), 2,97 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,86 (1H, dd,  $J = 11,7, 3,4$  Hz), 2,77 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,47-2,41 (2H, m), 2,19-2,00 (5H, m), 1,94-1,23 (17H, m), 1,06 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,03 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng = 511,33 (C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng= 512,4 (M+H)

Bước 2b, Bước 3b (Tổng hợp của Hợp chất C031b)

Hợp chất C031b [11,5 mg, 0,0225 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2a và 3a sử dụng hợp chất 3c14-MP [26,6 mg, 0,0595 mmol] thu được ở bước 1 và hợp chất 7b [33,2 mg, 0,0868 mmol] như nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 6,19 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,99 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,58 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,77 (1H, d, J = 2,9 Hz), 4,75 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,57 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,15 (1H, t, J = 2,4 Hz), 3,61 (1H, br s), 2,79 (1H, dd, J = 12,7, 3,9 Hz), 2,66 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,46 (2H, dd, J = 14,9, 3,7 Hz), 2,18 (1H, dd, J = 12,2, 2,9 Hz), 2,11-1,13 (23H, m), 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,52 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 511,33 (C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 512,4 (M+H)

[Ví dụ 110]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidē)etylidē)-2-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C032a, Hợp chất C032b)

Hợp chất C032b [11,0 mg, 0,0221 mmol] và hợp chất C032b [14,4 mg, 0,0289 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2c) [110 mg, 151 mmol] và 3-(triflometyl)piperidin-3-ol hydroclorua (Hợp chất 3c13) [125 mg 0,608 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất C032a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 4,39 (2H, ddd,  $J = 13,9, 7,1, 4,4$  Hz), 3,00 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 2,88-2,77 (2H, m), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,50-2,46 (3H, m), 2,31-2,25 (2H, m), 2,16-2,00 (5H, m), 1,98-1,48 (12H, m), 1,39-1,21 (3H, m), 1,07 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

Hợp chất C032b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 7,0$  Hz), 4,42-4,33 (2H, m), 3,03 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,93 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,4$  Hz), 2,69-2,60 (2H, m), 2,50-2,25 (6H, m), 2,09-2,00 (4H, m), 1,93-1,25 (14H, m), 1,06 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

[Ví dụ 111]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(điflometyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C034a, Hợp chất C034b)

Hợp chất C034a [8,2 mg, 0,017 mmol] và hợp chất C034b [3,7 mg, 0,0077 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2a) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-(điflometyl)piperidin-3-ol hydroclorua [50 mg 0,267 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất C034a

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,85 (1H, t, J = 55,9 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 2,4, 1,0 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 2,90-2,75 (3H, m), 2,54-2,42 (4H, m), 2,32-2,18 (2H, m), 2,07-1,99 (3H, m), 1,94-1,24 (18H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,45 (M+H)

Hợp chất C034b

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,84 (1H, t, J = 55,9 Hz), 5,29 (1H, t, J = 1,2 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 2,88 (1H, dd, J = 12,4, 3,2 Hz), 2,67-2,40 (6H, m), 2,26 (1H, dd, J = 13,4, 7,1 Hz), 2,15 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,09-1,98 (2H, m), 1,91-1,22 (17H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,35 (M+H)

[Ví dụ 112]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(diflometyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C035a, Hợp chất C035b)

Hợp chất C035a [15,5 mg, 0,033 mmol] và hợp chất C035b [15,0 mg, 0,032 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2b) [116,1 mg, 0,162 mmol] và 3-(diflometyl)piperidin-3-ol hydroclorua [70,0 mg 0,373 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất C035a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,89 (1H, t,  $J = 56,0$  Hz), 4,07-3,96 (2H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 11,5, 4,1$  Hz), 2,67-2,55 (2H, m), 2,49-2,35 (2H, m), 2,29-2,04 (7H, m), 2,01-1,21 (19H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 468,35 (M+H)

Hợp chất C035b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,85 (1H, t,  $J = 56,0$  Hz), 4,06-3,94 (2H, m), 2,83 (1H, dd,  $J = 11,5, 3,7$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,46-1,50 (28H, m), 1,37-1,25 (3H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 468,35 (M+H)

[Ví dụ 113]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(điflometyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C036a, Hợp chất C036b)

Hợp chất C036a [17,0 mg, 0,0354 mmol] và hợp chất C036b [14,5 mg, 0,030 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2c) [100 mg 0,137 mmol] và 3-(điflometyl) piperidin-3-ol hydroclorua [49,8 mg 329 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất C036a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,84



(1H, t, J = 57,0 Hz), 5,06 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,40 (2H, ddd, J = 14,1, 7,1, 4,4 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,80 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 11,7, 3,2 Hz), 2,51-2,45 (3H, m), 2,33-2,20 (3H, m), 2,10-2,00 (2H, m), 1,94-1,26 (14H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,40 (M+H)

#### Hợp chất C036b

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,28 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 10,0 Hz), 5,81 (1H, t, J = 55,0 Hz), 5,06 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,45-4,36 (2H, m), 3,01-1,99 (16H, m), 1,94-1,29 (14H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,65 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. chính xác = 480,40 (M+H)

[Ví dụ 114]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C037a, Hợp chất C037b)

Hợp chất C037a [8,1 mg, 0,018 mmol] và hợp chất C037b [10,2 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và 3-methylpiperidin-3-ol [42 mg, 0,365 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

#### Hợp chất C037a

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,28 (1H, s), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,12-4,06 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J = 12,3, 3,0 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,28-1,21 (24H, m), 1,18 (3H, s), 1,03 (3H,

d, J = 6,4 Hz), 0,59 (3H, s).

### Hợp chất C037b

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 6,19 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,98 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,22 (1H, d, J = 1,4 Hz), 4,88 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,56 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,25-3,95 (3H, m), 2,79 (1H, dd, J = 11,0, 4,0 Hz), 2,36 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,18-1,15 (23H, m), 1,11 (3H, s), 0,96 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,52 (3H, s).

[Ví dụ 115]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-hydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C038)

Hợp chất C038 [13,9 mg, 0,032 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (R)-3-methylpiperidin-3-ol hydroclorua [30 mg, 0,198 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,05-3,94 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,2, 3,9 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 2,42-2,13 (7H, m), 2,07-1,21 (21H, m), 1,18 (3H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 431,34 (C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 432,30 (M+H)

[Ví dụ 116]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-hydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-

yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C039)

Hợp chất C039 [10,9 mg, 0,025 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (S)-3-metylpiperidin-3-ol [30 mg, 0,198 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 2,31-1,20 (26H, m), 1,18 (3H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 431,34 (C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 432,30 (M+H)

[Ví dụ 117]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-hydroxy-3-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C040)

Hợp chất C040 [7,3 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-3-metylpiperidin-3-ol [30 mg, 0,198 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,90 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 11,7, 3,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,2, 3,9 Hz), 2,43-2,25 (6H, m), 2,10-1,90 (5H, m), 1,76-1,21 (15H, m), 1,18 (3H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. chính xác = 444,35 (M+H)

[Ví dụ 118]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-hydroxy-3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C041)

Hợp chất C041 [8,2 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-methylpiperidin-3-ol [30 mg, 0,198 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,48 (2H, dd, J = 13,4, 3,7 Hz), 2,31-2,25 (4H, m), 2,15-1,88 (6H, m), 1,68-1,21 (14H, m), 1,18 (3H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,62 (3H, d, J = 14,6 Hz).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,35 (M+H)

[Ví dụ 119]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-etyl-3-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C042a, Hợp chất C042b)

Hợp chất C042a [18,0 mg, 0,041 mmol] và hợp chất C042b [5,7 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2a) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-ethylpiperidin-3-ol [40

mg, 0,310 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất C042a

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,28 (1H, s), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,10 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,6, 3,0 Hz), 2,51 (2H, dd, J = 13,0, 3,0 Hz), 2,25 (3H, dd, J = 13,3, 6,4 Hz), 2,10-1,85 (8H, m), 1,73-1,25 (15H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,25 (M+H)

Hợp chất C042b

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,28 (1H, s), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,07 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,3, 4,6 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,42-2,20 (5H, m), 2,07-1,20 (22H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,25 (M+H)

[Ví dụ 120]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-metoxi-3-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C043a, Hợp chất C043b)

Hợp chất C043a [5,2 mg, 0,011 mmol] và hợp chất C043b [18,5 mg, 0,040 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2a) [100 mg, 0,310 mmol] và 3-metoxi-3-metylpiperidin [40 mg, 0,310 mmol] làm nguyên liệu ban đầu

Hợp chất C043a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,28 (1H, s), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,86 (1H, dd,  $J = 11,9, 3,7$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,42 (1H, br s), 2,28-2,20 (5H, m), 2,07-1,87 (6H, m), 1,68-1,21 (13H, m), 1,17 (3H, s), 1,02 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,25 (M+H)

Hợp chất C043b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,28 (1H, d,  $J = 0,9$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz), 4,13-4,08 (1H, m), 3,20 (3H, s), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,1, 4,3$  Hz), 2,58-2,48 (2H, m), 2,35-2,20 (4H, m), 2,07-1,21 (20H, m), 1,17 (3H, s), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,25 (M+H)

[Ví dụ 121]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-ethyl-3-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C044a, Hợp chất C044b)

Hợp chất C044a [15,8 mg, 0,035 mmol] và hợp chất C044b [7,5 mg, 0,017 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2b) [100 mg, 0,139 mmol] và 3-ethylpiperidin-3-ol [40 mg, 0,310 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất C044a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,06-

3,95 (2H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 12,3, 3,2$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,29-1,20 (27H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,89 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 445,36 ( $C_{28}H_{47}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 446,30 (M+H)

#### Hợp chất C044b

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 14,0, 4,0$  Hz), 2,42-1,21 (33H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,90 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 445,36 ( $C_{28}H_{47}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 446,30 (M+H)

[Ví dụ 122]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-methoxy-3-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C045a, Hợp chất C045b)

Hợp chất C045a [6,5 mg, 0,015 mmol] và hợp chất C045b [18,4 mg, 0,041 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2b) [100 mg, 0,139 mmol] và 3-methoxy-3-methylpiperidin [40 mg, 0,310 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

#### Hợp chất C045b

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,83 (1H, dd,  $J = 12,1, 3,9$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,40 (2H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,26-2,11 (6H, m), 2,07-1,51 (17H, m), 1,37-1,19 (4H, m), 1,17 (3H, s), 1,02 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 445,36 (C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 446,30 (M+H)

Hợp chất C045b

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,21 (3H, s), 2,83 (1H, dd, J = 11,0, 4,6 Hz), 2,59 (2H, dd, J = 13,7, 3,7 Hz), 2,57-2,52 (2H, br m), 2,40 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,30-1,21 (26H, m), 1,17 (3H, s), 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 445,36 (C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. chính xác = 446,30 (M+H)

[Ví dụ 123]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-etyl-3-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C046a, Hợp chất C046b)

Hợp chất C046a [16,8 mg, 0,037 mmol] và hợp chất C046b [15,3 mg, 0,033 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2c) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-ethylpiperidin- 3-ol [60 mg, 0,464 mmol] làm nguyên liệu ban đầu

Hợp chất C046a

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,43-4,33 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,57-2,49 (1H, br m), 2,48 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 Hz), 2,31-1,88 (11H, m), 1,68-1,25 (16H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,35 (M+H)

Hợp chất C046b



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,45-4,35 (2H, m), 2,85 (1H, dd,  $J = 11,0, 3,8$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,42-2,25 (6H, m), 2,07-1,88 (6H, m), 1,76-1,21 (17H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,90 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,35 (M+H)

[Ví dụ 124]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-metoxo-3-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C047a, Hợp chất C047b)

Hợp chất C047a [18,1 mg, 0,040 mmol] và hợp chất C047b [14,9 mg, 0,033 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2c) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-metoxo-3-metylpiperidin [60 mg, 0,464 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

#### Hợp chất C047a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, t,  $J = 3,9$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,85 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,40-1,85 (12H, m), 1,70-1,20 (15H, m), 1,17 (3H, s), 1,03 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,35 (M+H)

#### Hợp chất C047b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,20 (3H, s), 2,85 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,9$

H<sub>z</sub>), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,56 (1H, s), 2,48 (1H, dd, J = 13,2, 3,9 Hz), 2,31-1,20 (28H, m), 1,17 (3H, s), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,35 (M+H)

[Ví dụ 125]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C048)

Hợp chất C048 [6,0 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và (S)-3-(điflometyl)piperidin hydroclorua (Số CAS Registry 2227197-58-0) [90 mg, 0,524 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,77 (1H, td, J = 56,7, 4,7 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,05-2,70 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,42 (1H, d, J = 9,8 Hz), 2,30-2,15 (3H, m), 2,10-1,96 (4H, m), 1,91-1,21 (18H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,50 (M+H)

[Ví dụ 126]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C049)

Hợp chất C049 [5,3 mg, 0,011 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069

mmol] và (S)-3-(điflometyl)piperidin hydroclorua [50 mg , 0,291 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (2H, d, J = 11,2 Hz), 5,74 (2H, td, J = 56,5, 5,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,45-4,35 (2H, m), 2,92-2,82 (2H, m), 2,69-2,61 (2H, m), 2,48 (1H, dd, J = 12,9, 4,1 Hz), 2,31-1,21 (28H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,50 (M+H)

[Ví dụ 127]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C050)

Hợp chất C050 [6,0 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-3-(điflometyl)piperidin hydroclorua [50 mg , 0,291 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,74 (1H, td, J = 56,8, 4,9 Hz), 5,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,2, 4,2 Hz), 2,92-2,80 (2H, m), 2,64-2,57 (2H, m), 2,27 (1H, dd, J = 12,2, 2,9 Hz), 2,21-1,93 (7H, m), 1,81-1,20 (17H, m), 1,03 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,50 (M+H)

[Ví dụ 128]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-

đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C051)

Hợp chất C051 [12,2 mg, 0,026 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (R)-3-(2,2-đifloetyl)piperidin hydroclorua [35 mg, 0,189 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,10-5,79 (2H, m), 4,06-3,95 (2H, m), 2,90-2,81 (2H, m), 2,70-2,60 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,7, 3,7 Hz), 2,41 (1H, dd, 13,3, 3,2 Hz), 2,27-2,13 (3H, m), 2,07-1,47 (20H, m), 1,37-1,20 (3H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 466,25 (M+H)

[Ví dụ 129]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C052)

Hợp chất C052 [13,9 mg, 0,029 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và (S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin hydroclorua [100 mg, 0,539 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 5,85 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,63 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,82 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 3,88 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,70-3,60 (1H, m), 2,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,57 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,15 (1H, dd, J = 12,7, 2,9 Hz), 2,05 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 1,94-1,53 (9H, m), 1,46-

0,80 (22H, m), 0,60 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,16 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,50 (M+H)

[Ví dụ 130]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C053)

Hợp chất C053 [7,8 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin hydroclorua [50 mg, 0,269 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,20 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,99-2,93 (1H, m), 2,90-2,81 (1H, m), 2,69-1,94 (12H, m), 1,88-1,49 (13H, m), 1,40-1,20 (4H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,50 (M+H)

[Ví dụ 131]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C054)

Hợp chất C054 [8,0 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2g) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin hydroclorua [50 mg, 0,269 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,72 (1H, td,  $J = 8,1, 4,2$  Hz), 3,13 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 2,87 (2H, d,  $J = 12,2$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,9$  Hz), 2,43 (1H, d,  $J = 12,2$  Hz), 2,31-1,98 (9H, m), 1,89-1,17 (27H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,04 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 491,36 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 492,55 (M+H)

[Ví dụ 132]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C055)

Hợp chất C055 [25,0 mg, 0,0523 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [95,0 mg, 0,130 mmol] và 4-(1,1-đifloetyl)piperidin hydroclorua [75,0 mg, 0,404 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,15 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,98-2,83 (2H, m), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,39-1,92 (9H, m), 1,86-1,23 (19H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 478,45 (M+H)

[Ví dụ 133]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(2,2-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C059)

Hợp chất C059 [32,1 mg, 0,0672 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [95,0 mg, 0,130 mmol] và 4-(2,2-đifloetyl)piperidin hydroclorua [75,0 mg, 0,404 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

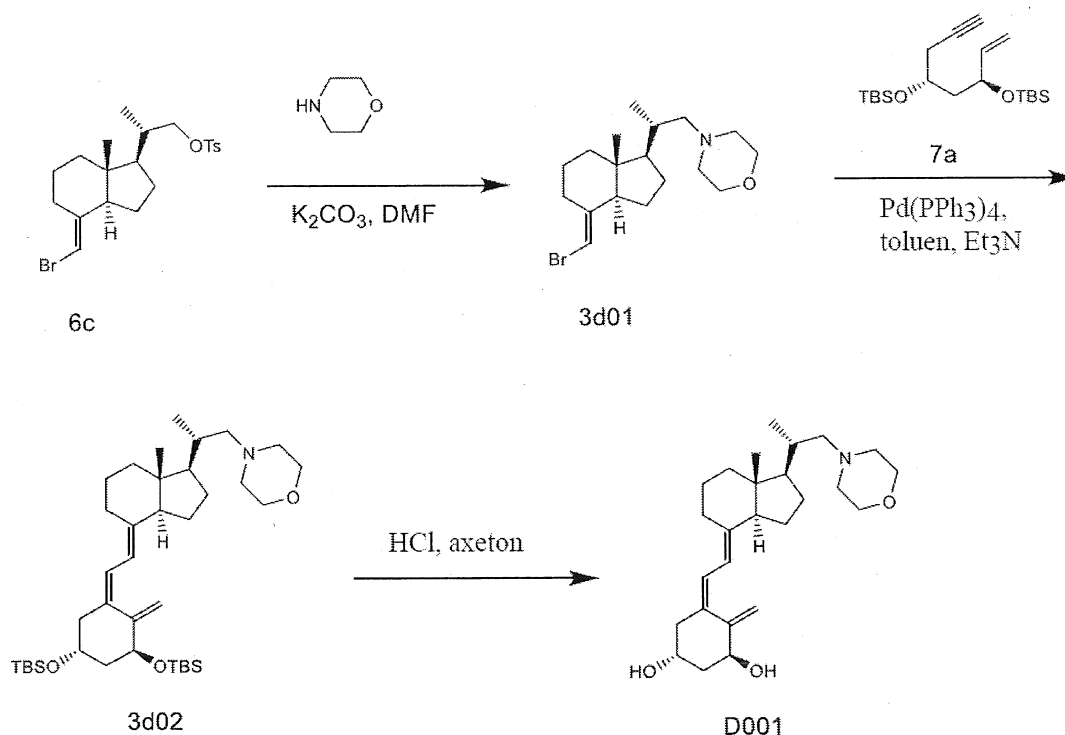
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,99 (2H, tt,  $J = 57,0, 5,0$  Hz), 5,92 (2H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,43 (1H, d,  $J = 12,7$  Hz), 2,87-2,57 (6H, m), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,32-2,25 (2H, m), 2,09-1,96 (5H, m), 1,90-1,28 (16H, m), 1,10 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,64 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 478,45 (M+H)

[Ví dụ 134]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-morpholinopropan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D001)

[Công thức hóa học 42]



Bước 1

4-((2S)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(Bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl)morpholin (Hợp chất 3d01) [317,6 mg, 0,891 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 92 sử dụng hợp chất 6c [437,6 mg, 0,991 mmol] và morpholin [0,26 mL, 3,0 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Bước 2

Hợp chất D001 [7,7 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng hợp chất 3d01 [38 mg, 0,107 mmol] thu được ở bước 1, hợp chất 7a [53,2 mg, 0,144 mmol], và tetrakistriphenylphosphin palladi(0) [15,0 mg, 0,013 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,89 (1H, s), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,08 (1H, m), 3,76-3,66 (5H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,72-2,64 (3H, m), 2,53-2,40 (5H, m), 2,27-2,16 (3H, m), 2,11-1,98 (3H, m), 1,93-1,84 (4H, m), 1,79-1,25 (12H, m), 1,08-1,06 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 415,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 416,40 (M+H)

[Ví dụ 135]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-2-metyl-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-morpholinopropan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất D002)

Hợp chất D002 [2,6 mg, 0,006 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng hợp



chất 3d01 [38 mg, 0,107 mmol] thu được ở bước 1 của Ví dụ 134, hợp chất 7b [55,7 mg, 0,146 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [15,0 mg, 0,013 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,89 (1H, s), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,75-3,61 (6H, m), 2,87 (1H, d,  $J = 12,7$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,7, 4,4$  Hz), 2,54-2,46 (2H, m), 2,25 (3H, dd,  $J = 12,2, 2,9$  Hz), 2,17 (1H, dd,  $J = 13,4, 8,1$  Hz), 2,06-1,21 (14H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,03 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,59 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz).

Khối lượng chính xác = 429,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 430,40 (M+H)

[Ví dụ 136]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-morpholinopropan-2-yl)-octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất D004)

Hợp chất D004 [9,2 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,07 mmol] và morpholin [0,05 mL] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,12-3,95 (2H, m), 3,72-3,61 (4H, m), 2,83 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,7$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,7$  Hz), 2,53-2,49 (2H, m), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,4$  Hz), 2,28-2,13 (5H, m), 2,06-1,21 (17H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

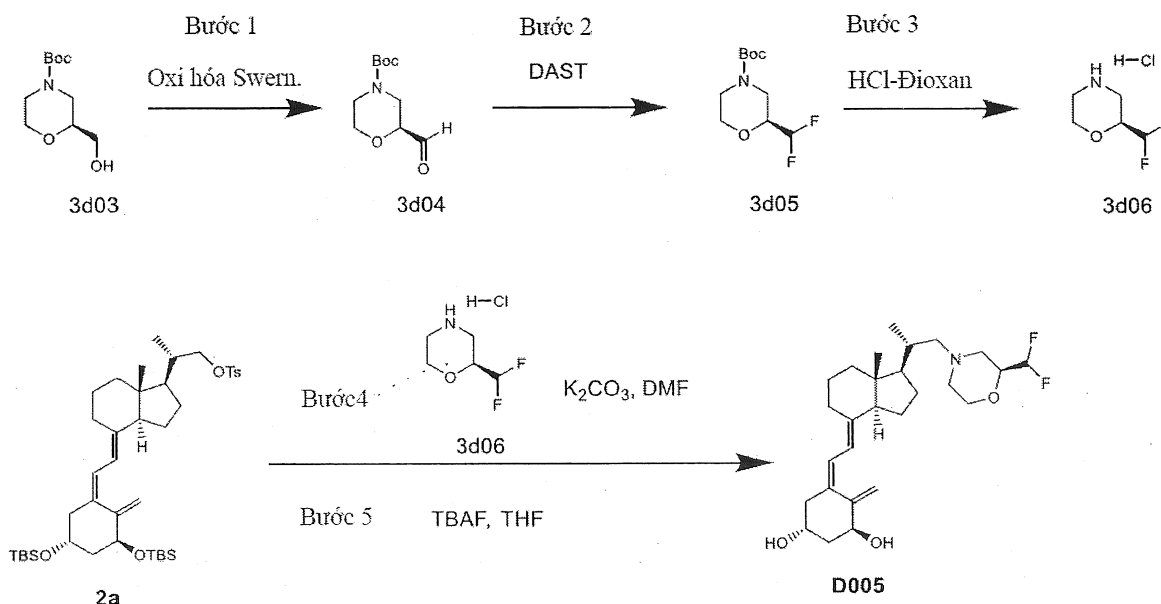
Khối lượng chính xác = 403,31 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 404,30 (M+H)

[Ví dụ 137]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-

(điflometyl)morpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D005)

[Công thức hóa học 43]



### Bước 1

Khi làm lạnh đến  $-78^\circ C$ , dung dịch chứa đimetyl sulfoxit [1 mL, 14 mmol] trong điclometan [4 mL] được thêm vào dung dịch oxalyl clorua [0,6 mL, 7 mmol] trong điclometan [9 mL] và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Dung dịch chứa t-butyl-(S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d03) [1,0 g, 4,6 mmol] trong điclometan [10 mL] được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở  $-78^\circ C$  trong 45 phút. Trietylamin [3,3 mL, 23 mmol] được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến  $0^\circ C$  và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-(S)-2-formylmorpholin-4-

cacboxylat (Hợp chất 3d04) [0,72 g, 3,3 mmol] (Hiệu suất = 73%).

### Bước 2

Dung dịch chứa t-butyl-(S)-2-formylmorpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d04) [0,72 g, 3,3 mmol] trong điclometan [20 mL] được làm lạnh đến 0°C và diethylaminosulfur triflorua (DAST) [1 mL, 7,57 mmol] được thêm vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được dập tắt bằng nước và chiết bằng điclometan. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được t-butyl-(S)-2-(điflometyl)morpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d05) [0,58 g, 2,4 mmol] (Hiệu suất = 53%).

### Bước 3

Dung dịch hydro clorua đioxan 4 M [10 mL, 40 mmol] được thêm vào t-butyl-(S)-2-(điflometyl)morpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d05) [0,58 g, 2,4 mmol] và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô để thu được (S)-2-(điflometyl)morpholin hydroclorua (Hợp chất 3d06) [382,5 mg, 2,20 mmol] (Hiệu suất = 90%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,79 (2H, s), 6,13 (1H, td, J = 54,0, 3,3 Hz), 4,18-4,09 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 12,7, 3,9 Hz), 3,85 (1H, td, J = 12,4, 2,4 Hz), 3,27 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,20 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,99 (1H, td, J = 12,4, 4,0 Hz), 2,92 (1H, t, J = 12,0 Hz).

### Bước 4 và bước 5

Hợp chất D005 [6,0 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123

mmol] và hợp chất (3d06) [65 mg, 0,374 mmol] làm nguyên liệu ban đầu .

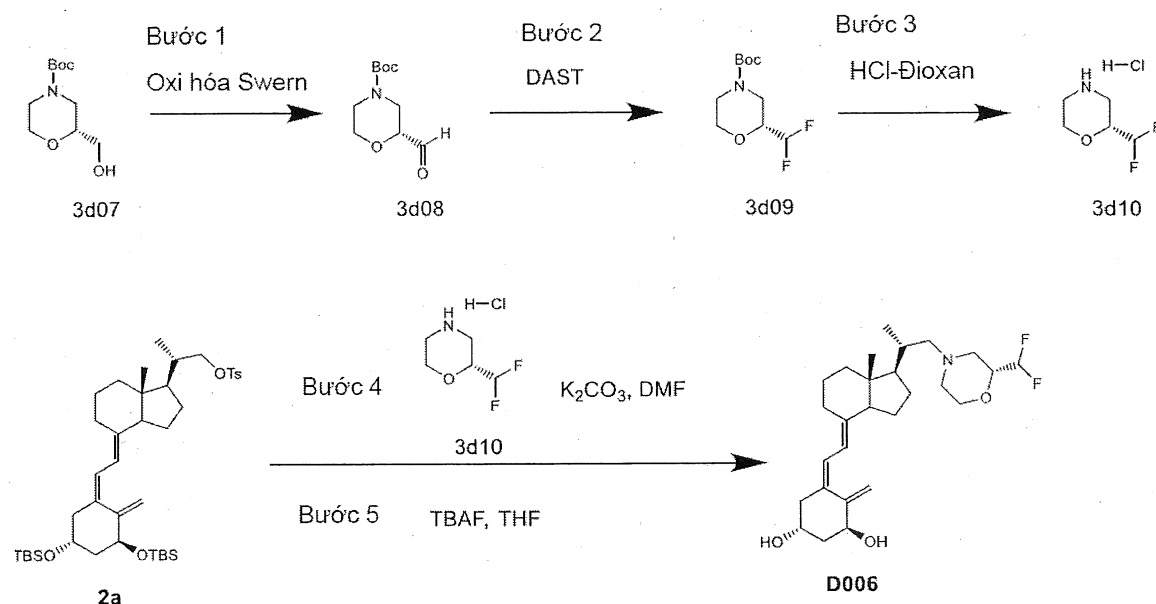
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,77 (1H, td,  $J = 55,4, 4,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,2, 1,2$  Hz), 4,89 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14-4,09 (1H, m), 3,86 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 3,70-3,61 (2H, m), 2,89-2,80 (2H, m), 2,57-2,49 (2H, m), 2,31-2,23 (3H, m), 2,07-1,21 (18H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 466,40 (M+H)

[Ví dụ 138]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(điflometyl)morpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D006)

[Công thức hóa học 44]



Bước 1

t-Butyl-(R)-2-formylmorpholin-4-carboxylat (Hợp chất 3d08) [0,70 g, 3,3 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví

dụ 137 bằng cách sử dụng t-butyl-(R)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d07) [1,00 g, 3,3 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 71%)

### Bước 2

t-Butyl-(R)-2-(điflometyl)morpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d09) [0,55 g, 2,3 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 của Ví dụ 137 bằng cách sử dụng t-butyl-(R)-2-formylmorpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d08) [0,70 g, 3,3 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 50%)

### Bước 3

(R)-2-(điflometyl)morpholin hydroclorua (Hợp chất 3d10) [384,8 mg, 2,22 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ 137 sử dụng t-butyl-(R)-2-(điflometyl)morpholin-4-cacboxylat (Hợp chất 3d09) [0,55 g, 2,3 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. (Hiệu suất = 96%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 9,62 (2H, s), 6,13 (1H, td,  $J = 54,0, 3,3$  Hz), 4,11 (1H, tdd,  $J = 14,8, 7,6, 3,8$  Hz), 4,03 (1H, dd,  $J = 12,7, 3,9$  Hz), 3,83 (1H, td,  $J = 12,4, 2,4$  Hz), 3,28 (1H, d,  $J = 12,2$  Hz), 3,20 (1H, dd,  $J = 12,0, 2,4$  Hz), 3,00 (1H, td,  $J = 12,0, 3,9$  Hz), 2,93 (1H, t,  $J = 12,0$  Hz).

### Bước 4 và bước 5

Hợp chất D006 [7,6 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [90 mg, 0,123 mmol] và hợp chất (3d10) [65 mg, 0,374 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,76 (1H, td,  $J = 55,4, 4,2$  Hz), 5,28 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,88 (1H, dt,  $J = 11,4, 2,6$  Hz), 3,78-3,69 (1H, m), 3,61 (1H, td,  $J =$

11,2, 2,4 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,71 (2H, dd, J = 28,8, 11,2 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 12,2, 2,9 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 13,7, 6,8 Hz), 2,16 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,07-1,99 (4H, m), 1,96-1,26 (14H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466,40 (M+H)

[Ví dụ 139]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(điflometyl)morpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D007)

Hợp chất D007 [17,0 mg, 0,037 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [90 mg, 0,123 mmol] và hợp chất (3d06) [65 mg, 0,374 mmol] được mô tả trong Ví dụ 137 làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 6,14 (2H, d, J = 11,2 Hz), 6,02 (2H, td, J = 55,0, 4,0 Hz), 5,82 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,93-4,75 (2H, m), 4,91 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,24 (2H, td, J = 4,0, 16,0 Hz), 3,83 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,67-3,47 (2H, m), 2,78 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,55-2,50 (2H, m), 2,34 (1H, dd, J = 12,9, 3,7 Hz), 2,22-1,18 (21H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,54 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466,35 (M+H)

[Ví dụ 140]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(điflometyl)morpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D008)

Hợp chất D008 [17,3 mg, 0,037 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [90 mg, 0,123 mmol] và hợp chất (3d10) [65 mg, 0,374 mmol] được mô tả trong Ví dụ 138 làm nguyên liệu ban đầu.

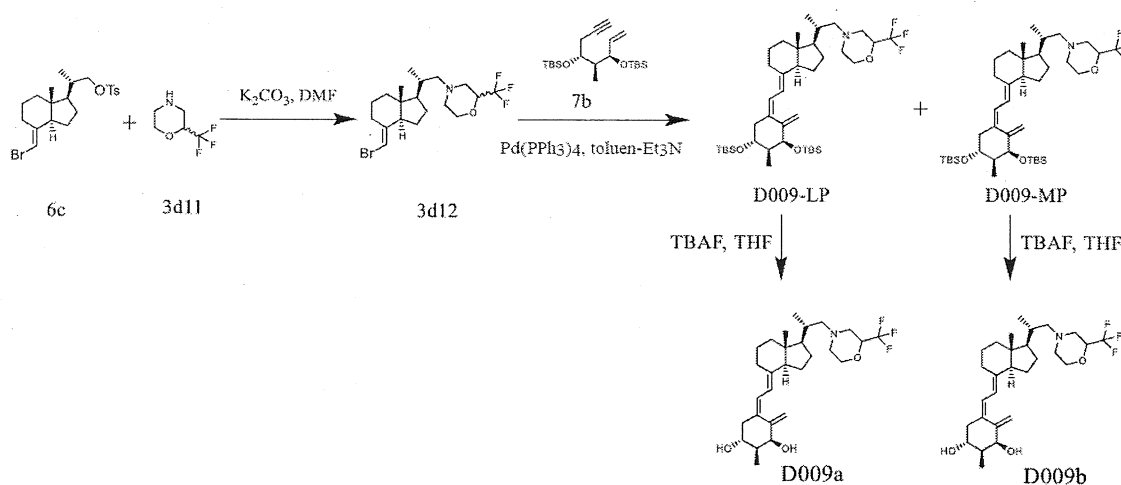
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 6,14 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,01 (2H, td,  $J = 55,0, 4,0$  Hz), 5,82 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,91 (2H, d,  $J = 10,0$  Hz), 4,89-4,80 (1H, m), 4,28-4,21 (2H, m), 3,84 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 3,74-3,65 (1H, m), 3,58-3,45 (2H, m), 2,79-2,74 (1H, m), 2,69 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,62 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,53 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz), 2,34 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,23-1,77 (9H, m), 1,65-1,18 (10H, m), 0,98 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,53 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 466,40 (M+H)

[Ví dụ 141]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-2-metyl-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((2S)-1-(2-(triflometyl)morpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D009a, Hợp chất D009b)

[Công thức hóa học 45]



Bước 1

Huyền phù của hợp chất 6c [203 mg, 0,46 mmol], 2-(triflometyl)morpholin (hợp chất 3d11) [153 mg, 0,986 mmol] và kali cacbonat [227 mg, 1,64 mmol] trong DMF [5 mL] được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước muối bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế một phần bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 3d12 [92,3 mg, 0,218 mmol] của hỗn hợp đồng phân không đối quang.

### Bước 2

Tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [25 mg, 0,021 mmol] được thêm vào dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất 3d12 [92,3 mg, 0,218 mmol] thu được ở bước 1 và hợp chất 7b [90 mg, 0,235 mmol] trong toluen [1 mL]/trietylamin [1 mL] và hỗn hợp này được làm nóng và khuấy ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế sơ bộ bằng sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được hợp chất có độ phân cực thấp D009-LP [56,3 mg] và hợp chất có độ phân cực cao

D009-MP [42.0 mg].

D009-LP: Khối lượng chính xác = 725,48 ( $C_{40}H_{70}F_3NO_3Si_2$ ) Obs. khối lượng = 726,60 (M+H)

D009-MP: Khối lượng chính xác = 725,48 ( $C_{40}H_{70}F_3NO_3Si_2$ ) Obs. khối lượng = 726,60 (M+H)

### Bước 3a

TBAF [1 M trong THF, 1 mL] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất



D009-LP [56,3 mg] thu được ở bước 2 trong THF [1 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất D009a [16,7 mg, 0,0336 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,89 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 4,05-3,96 (1H, m), 3,92 (1H, dd,  $J = 11,0, 3,0$  Hz), 3,72 (1H, td,  $J = 8,1, 4,4$  Hz), 3,63 (1H, td,  $J = 11,3, 2,3$  Hz), 2,87 (1H, dd,  $J = 11,0, 4,4$  Hz), 2,77 (2H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,32 (1H, dd,  $J = 12,2, 2,9$  Hz), 2,23-2,14 (2H, m), 2,06-1,18 (18H, m), 1,03 (6H, d,  $J = 7,3$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

### Bước 3b

Hợp chất D009b [9,1 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 3a sử dụng D009-MP [42,0 mg] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 6,19 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,99 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,17 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,77 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,75 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 4,57 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 4,15 (1H, t,  $J = 3,7$  Hz), 4,10-4,00 (1H, m), 3,89 (1H, d,  $J = 10,2$  Hz), 3,66-3,55 (2H, m), 2,88 (1H, d,  $J = 10,2$  Hz), 2,79 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 2,56 (2H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,25-1,16 (22H, m), 0,97 (3H, d,  $J = 5,9$  Hz), 0,85 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,53 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

[Ví dụ 142]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylmorpholino)propan-2-yl)-octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylen-cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D010)

Hợp chất (D010) [11,6 mg, 0,027 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-2-metylmorpholin hydroclorua [30 mg, 0,297 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.43-4.35 (2H, m), 3,79 (1H, dd, J = 11,5, 1,7 Hz), 3,68-3,57 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,75 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,69-2,61 (2H, m), 2,48 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,31-2,22 (3H, m), 2,07-1,82 (6H, m), 1,70-1,49 (6H, m), 1,38-1,25 (3H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,35 (M+H)

[Ví dụ 143]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D011)

Hợp chất (D011) [11,3 mg, 0,0256 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 4-oxa-7-azaspiro[2,5] octan hydroclorua [35 mg, 0,234 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,06 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 4,43-4,37 (2H, m), 3,80-3,68 (2H, m), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,9$  Hz), 2,68 (1H, dd,  $J = 13,7, 4,4$  Hz), 2,57-2,25 (8H, m), 2,08-1,90 (4H, m), 1,71-1,50 (6H, m), 1,40-1,26 (3H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,71 (2H, s), 0,61 (3H, s), 0,59-0,48 (2H, m).

Khối lượng chính xác = 441,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 442,35 (M+H)

[Ví dụ 144]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(6-oxa-9-azaspiro[4.5]decan-9-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D012)

Hợp chất (D012) [9,9 mg, 21 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 6-oxa-9-azaspiro[4,5] decan hydroclorua [35 mg, 0,248 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 4,45-4,33 (2H, m), 3,72-3,60 (2H, m), 2,85 (1H, dd,  $J = 12,7, 3,4$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,39-2,19 (6H, m), 2,16-1,88 (5H, m), 1,84-1,25 (18H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 469,36 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 470,35 (M+H)

[Ví dụ 145]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2S,6R)-2,6-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-

yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D013)

Hợp chất (D013) [17,6 mg, 0,040 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (2S,6R)-2,6-đimetylmorpholin [35 mg, 0,304 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, t, J = 3,9 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,73-3,59 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,79 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,62 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,7, 3,9 Hz), 2,27 (2H, td, J = 12,7, 6,0 Hz), 2,22 (1H, dd, J = 12,0, 3,2 Hz), 2,16-1,89 (4H, m), 1,79 (1H, dd, J = 25,9, 15,6 Hz), 1,70-1,21 (12H, m), 1,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,30 (M+H)

[Ví dụ 146]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-dimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D014)

Hợp chất (D014) [10,8 mg, 0,024 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 2,2-đimetylmorpholin [35 mg, 0,304 mmol] làm nguyên liệu ban đầu

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,75-3,64 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 11,0,

3,9 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,2, 3,9 Hz), 2,40-1,88 (13H, m), 1,68-1,21 (18H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,30 (M+H)

[Ví dụ 147]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D015)

Hợp chất (D015) [2,0 mg, 0,0047 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-metylmorpholin hydroclorua [30 mg, 0,218 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,45-4,35 (2H, m), 3,75 (1H, dt, J = 11,4, 3,3 Hz), 3,60 (2H, ddd, J = 24,4, 11,2, 2,4 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 11,0, 9,5 Hz), 2,84 (2H, td, J = 11,3, 3,3 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,2, 3,9 Hz), 2,37 (1H, t, J = 11,5 Hz), 2,31-2,25 (3H, m), 2,08-2,02 (5H, m), 1,96 (1H, dd, J = 11,5, 8,1 Hz), 1,68-1,52 (6H, m), 1,32 (4H, dt, J = 32,9, 10,5 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,93 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,25 (M+H)

[Ví dụ 148]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5S)-2,5-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D016)

Hợp chất (D016) [5,0 mg, 0,011 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (2R,5S)-2,5-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,30 (M+H)

[Ví dụ 149]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5R)-2,5-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D017)

Hợp chất (D017) [8,2 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (2R,5R)-2,5-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol] làm nguyên liệu ban đầu

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,30 (M+H)

[Ví dụ 150]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-2-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D018)

Hợp chất (D018) [5,3 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-2-metylmorpholin hydroclorua [40 mg, 0,291 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,05

(2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 3,67 (1H, td,  $J = 11,3, 2,4$  Hz), 3,62-3,53 (1H, m), 2,85 (1H, dd,  $J = 12,1, 3,9$  Hz), 2,80 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,1$  Hz), 2,56 (1H, dd,  $J = 11,9, 1,8$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,1$  Hz), 2,31-2,22 (3H, m), 2,17 (1H, td,  $J = 11,5, 3,5$  Hz), 2,07-1,89 (4H, m), 1,70-1,50 (7H, m), 1,38-1,21 (3H, m), 1,11 (3H, d,  $J = 5,9$  Hz), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 ( $C_{27}H_{43}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 430,40 (M+H)

[Ví dụ 151]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl) propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D019)

Hợp chất (D019) [11,2 mg, 0,0261 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 4-oxa-7-azaspiro[2,5] octan hydroclorua [35 mg, 0,234 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,79-3,67 (2H, m), 2,83 (1H, dd,  $J = 11,0, 3,9$  Hz), 2,62-2,50 (2H, m), 2,44-2,13 (8H, m), 2,07-1,48 (14H, m), 1,38-1,20 (4H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,70 (2H, s), 0,59 (3H, s), 0,57-0,49 (2H, m).

Khối lượng chính xác = 429,32 ( $C_{27}H_{43}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 430,30 (M+H)

[Ví dụ 152]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5S)-2,5-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-

yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D020)

Hợp chất (D020) [4,3 mg, 0,010 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (2R,5S)-2,5-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Khối lượng chính xác = 431,34 ( $C_{27}H_{45}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 432,25 (M+H)

[Ví dụ 153]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((2R,5R)-2,5-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D021)

Hợp chất (D021) [5,4 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (2R,5R)-2,5-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Khối lượng chính xác = 431,34 ( $C_{27}H_{45}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 432,30 (M+H)

[Ví dụ 154]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất E001)

Hợp chất (E001) [14,3 mg, 0,029 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 92 sử dụng 1-metylsulfonylpiperazin thay cho nguyên liệu ban đầu là trietyl-[[4-(triflometyl)-4-piperidyl]oxy]silan trong bước 1 của Ví dụ 92

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, t, J = 1,2 Hz), 4,34 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,15-4,05 (1H, m), 3,25-3,15 (5H, m),



2,89-2,80 (4H, m), 2,66-2,03 (11H, m), 1,94-1,22 (13H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 492,30 (C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) Obs. khối lượng = 493,40 (M+H)

[Ví dụ 155]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất E003)

Hợp chất (E003) [9,4 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 1-(metylsulfonyl)piperazin [40 mg, 0,254 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,42-4,35 (2H, m), 3,26-3,13 (4H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,70-2,58 (3H, m), 2,48 (1H, dd, J = 13,3, 4,1 Hz), 2,40-2,25 (5H, m), 2,09-2,00 (3H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,75-1,52 (6H, m), 1,39-1,28 (3H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 492,30 (C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) Obs. khối lượng = 493,25 (M+H)

[Ví dụ 156]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((2S)-1-(3-(triflometyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất E005a, E005b)

Hợp chất (E005a) [11,3 mg, 0,0234 mmol] và hợp chất (E005b) [9,7 mg, 0,020 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như

trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2a) [100 mg, 0,137 mmol] và 2-(triflometyl)piperazin [50 mg, 0,324 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

#### Hợp chất E005a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,43-3,37 (1H, m), 3,00-2,95 (1H, m), 2,90-2,76 (4H, m), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,34-1,99 (7H, m), 1,94-1,21 (15H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 482,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 483,4 (M+H)

#### Hợp chất E005b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,35-3,30 (1H, m), 2,95 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,85 (2H, td,  $J = 11,7, 2,9$  Hz), 2,63 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,4$  Hz), 2,33-1,97 (7H, m), 1,94-1,21 (15H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 482,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 483,3 (M+H)

[Ví dụ 157]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((2S)-1-(3-(triflometyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất E006a, E006b)

Hợp chất (E006a) [7,0 mg, 0,015 mmol] và hợp chất (E006b) [7,0 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất (2b) [100 mg, 0,139 mmol] và 2-(triflometyl)piperazin [70 mg, 0,454 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất E006a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,06-3,93 (2H, m), 3,41-3,37 (1H, m), 2,97 (1H, d,  $J = 12,3$  Hz), 2,86-2,74 (4H, m), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,31 (1H, dd,  $J = 11,9, 3,2$  Hz), 2,23-1,48 (17H, m), 1,38-1,21 (4H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 470,31 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 471,25 (M+H)

Hợp chất E006b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,06-3,93 (2H, m), 3,36-3,30 (1H, m), 2,95 (2H, d,  $J = 11,9$  Hz), 2,85 (2H, td,  $J = 11,5, 2,9$  Hz), 2,65-2,54 (2H, m), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,31 (1H, dd,  $J = 12,1, 3,0$  Hz), 2,23-1,49 (16H, m), 1,38-1,21 (4H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 470,31 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 471,25 (M+H)

[Ví dụ 158]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-2-metyl-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((2S)-1-(3-(triflometyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất E007a, E007b)

Hợp chất (E007a) [20,9 mg, 0,042 mmol] và hợp chất (E007b) [27,4 mg, 0,055 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 109 sử dụng hợp chất (6c) [264,5 mg, 0,599 mmol] và 2-(triflometyl)piperazin [220,7 mg, 1,43 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất E007a:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,88 (1H, brs), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,75-3,68 (1H, m), 3,47-3,30 (2H, m), 2,99-2,75 (6H, m), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,9$  Hz), 2,33 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,2$  Hz), 2,19-2,01 (6H, m), 1,93-1,42 (12H, m), 1,38-1,21 (4H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,02 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,58 (3H, s).

Hợp chất E007b:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,89 (1H, brs), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,75-3,69 (1H, m), 3,38-3,30 (1H, m), 2,98-2,80 (4H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,30 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,4$  Hz), 2,17 (2H, dd,  $J = 11,2, 2,9$  Hz), 2,06-1,97 (4H, m), 1,91-1,20 (13H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,02 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

[Ví dụ 159]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (hợp chất E009)

Hợp chất (E009) [20,6 mg, 0,041 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (2a) [100 mg, 0,137 mmol] và 4-(ethylsulfonyl)piperazin [55 mg, 0,309 mmol] làm nguyên liệu ban đầu

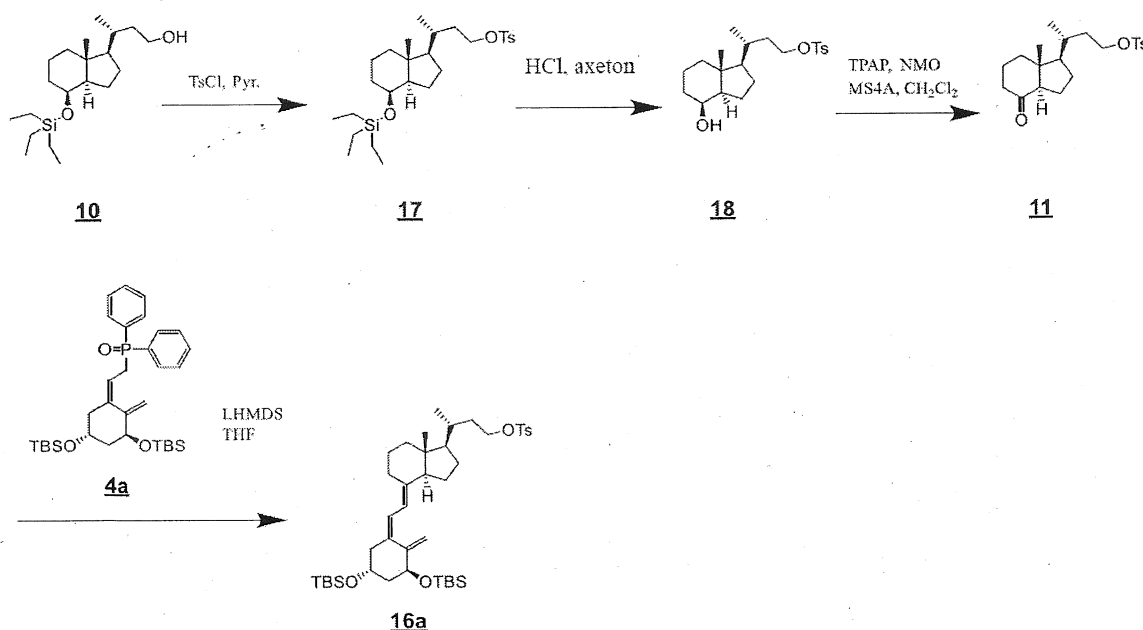
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,0$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,28-3,23 (3H, m), 3,02 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 2,87 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,65-2,55 (2H, m), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,39-2,30 (3H, m), 2,25 (1H, dd,  $J = 13,4, 6,6$  Hz), 2,10-1,99 (3H, m), 1,94-1,21 (17H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H,

s).

[Ví dụ tham khảo 13]

Tổng hợp (3R)-3-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-bis((t-butylđimethylsilyl)oxy)-2-metylenxyclohexyliden)etyliđen)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)butyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 16a)

[Công thức hóa học 46]



### Bước 1

para-Toluensulfonyl clorua [1,6 g, 8,4 mmol] được thêm vào dung dịch chứa (3R)-3-((1R,4S,7aR)-7a-metyl-4-((triethylsilyl)oxy)octahydro-1H-inđen-1-yl)butan-1-ol (Hợp chất 10, Số Đăng ký CAS 300344-39-2) [2,37 g, 6,68 mmol] trong pyridin [12 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển sang nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa tuần tự bằng axit clohydric 1 M, natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô

chứa hợp chất 17.

### Bước 2

Sản phẩm thô chứa hợp chất 17 ở trên được hòa tan trong axeton [30 mL], sau đó thêm vào dung dịch này, axit clohydric 2 M [10 mL, 20 mmol] được thêm vào ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hệ thống phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được (3R)-3-((1R,4S,7aR)-4-hydroxy-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)butyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 18) [1,37 g, 3,47 mmol] (Hiệu suất hai bước = 52%).

### Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất 18 [1,37 g, 3,47 mmol] thu được ở bước 2, 4-metylmorpholin N-oxit (NMO) [0,67 g, 5,0 mmol] và sàng phân tử 4A (MS4A) [1,5 g] trong điclometan [30 mL] được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Tetrabutylamoni perrutenat (TPAP) [120 mg, 0,342 mmol] được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Heptan [30 mL] được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được lọc qua Xelit. Chất sau lọc được rửa lần lượt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được (3R)-3-((1R,3aR,7aR)-7a-metyl-4-oxooctahydro-1H-inden-1-yl)butyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 11) [1,15 g, 2,93 mmol] (Hiệu suất = 84%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7,79 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,35 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 4,06-3,94

(2H, m), 2,45 (3H, s), 2,43 (1H, dd,  $J = 12,2$  7,8 Hz), 2,33-2,17 (2H, m), 2,11-1,65 (6H, m), 1,60-0,99 (9H, m), 0,91 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

#### Bước 4

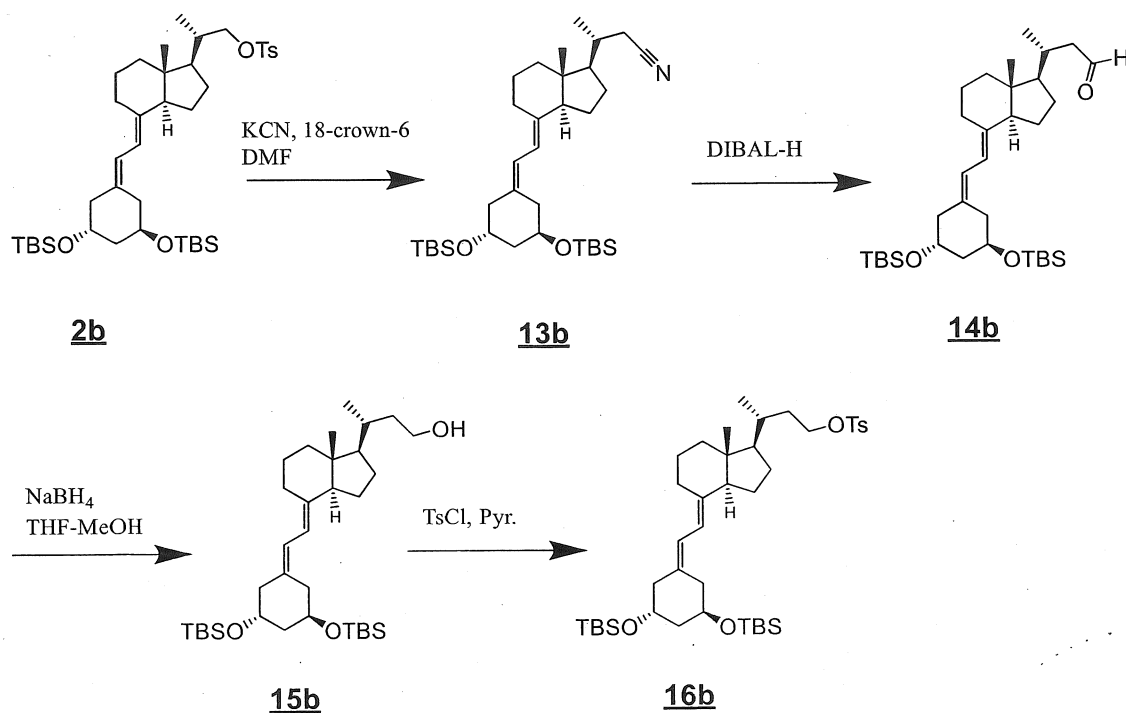
Trong môi trường khí nitơ, LHMDS [1 M trong THF, 5 mL, 5 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 4a [2,1 g, 3,6 mmol] trong THF [21 mL] ở  $-78^{\circ}\text{C}$  và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch chứa hợp chất 11 [0,85 g, 2,2 mmol] thu được ở bước 3 trong THF [10 mL] được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 16a [1,21 g, 1,63 mmol] (Hiệu suất = 72%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,35 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,23 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,00 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,18 (1H, s), 4,86 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 4,37 (1H, dd,  $J = 7,0, 4,0$  Hz), 4,23-4,16 (1H, m), 4,15-4,03 (2H, m), 2,82 (1H, d,  $J = 11,9$  Hz), 2,48-2,41 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,21 (1H, dd,  $J = 13,0, 7,5$  Hz), 1,96-1,58 (8H, m), 1,53-1,18 (10H, m), 0,88 (9H, s), 0,88 (9H, s), 0,84 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,49 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,06 (9H, s).

[Ví dụ tham khảo 14]

Tổng hợp (3R)-3-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butylđimethylsilyl)oxy)cyclohexylidene)etylidene)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)butyl 4-methylbenzensulfonat (Hợp chất 16b)

[Công thức hóa học 47]



### Bước 1

Kali xyanua [2,16 g, 33,2 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 2b [11,94 g, 16,65 mmol] và 18-crown-6 [0,45 g, 1,7 mmol] trong DMF [100 mL], và hỗn hợp này được đun nóng và khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước muối bão hòa và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa sạch bằng nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 13b [8,02 g, 14,0 mmol] (Hiệu suất = 84,2%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,16 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,82 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,11-4,02 (2H, m), 2,82 (1H, dd,  $J = 12,3, 2,7$  Hz), 2,40-2,35 (3H, m), 2,30-2,22 (2H, m), 2,08 (2H, dt,  $J = 23,0, 7,9$  Hz), 1,98-1,88 (2H, m), 1,82-1,59 (6H, m), 1,55-1,26 (8H, m), 1,18 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,87 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,56 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,05 (9H, s).

### Bước 2



Trong môi trường khí nitơ, dung dịch chứa diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) [1 M trong hexan, 42 mL, 42 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 13b [8,02 g, 14,0 mmol] trong THF [120 mL] ở  $-10^{\circ}\text{C}$ , và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hệ thống phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Dung dịch nước bão hòa của kali natri tartrat (muối Rochelle) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 14b [4,93 g, 8,57 mmol] (Hiệu suất = 61%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,76 (1H, dd,  $J = 3,2, 1,4$  Hz), 6,16 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,82 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,10-4,04 (2H, m), 2,82 (1H, dd,  $J = 11,7, 3,9$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 15,3, 3,0$  Hz), 2,42-2,35 (2H, m), 2,27-1,77 (9H, m), 1,70-1,60 (4H, m), 1,58-1,50 (3H, m), 1,40-1,25 (5H, m), 1,03 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,87 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,59 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,05 (6H, s).

### Bước 3

Hợp chất 14b [4,92 g, 8,56 mmol] được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa THF [50 mL]/metanol [50 mL], natri bohydrua [0,65 g, 17,0 mmol] được thêm vào dung dịch ở  $0^{\circ}\text{C}$  và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng amoni clorua bão hòa ở  $0^{\circ}\text{C}$ , đổ vào nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 15b [4,32 g, 7,49 mmol] (Hiệu suất = 87%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,17 (1H, d,  $J = 10,5$  Hz), 5,82 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,12-

4,03 (2H, m), 3,78-3,60 (2H, m), 2,81 (1H, d,  $J = 11,9$  Hz), 2,42-2,35 (2H, m), 2,26 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 2,11 (1H, t,  $J = 10,1$  Hz), 2,04-1,90 (3H, m), 1,82-1,60 (6H, m), 1,59-1,48 (4H, m), 1,35-1,22 (5H, m), 1,16 (1H, s), 0,99-0,92 (3H, m), 0,87 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,55 (3H, s), 0,08-0,03 (12H, m)

#### Bước 4

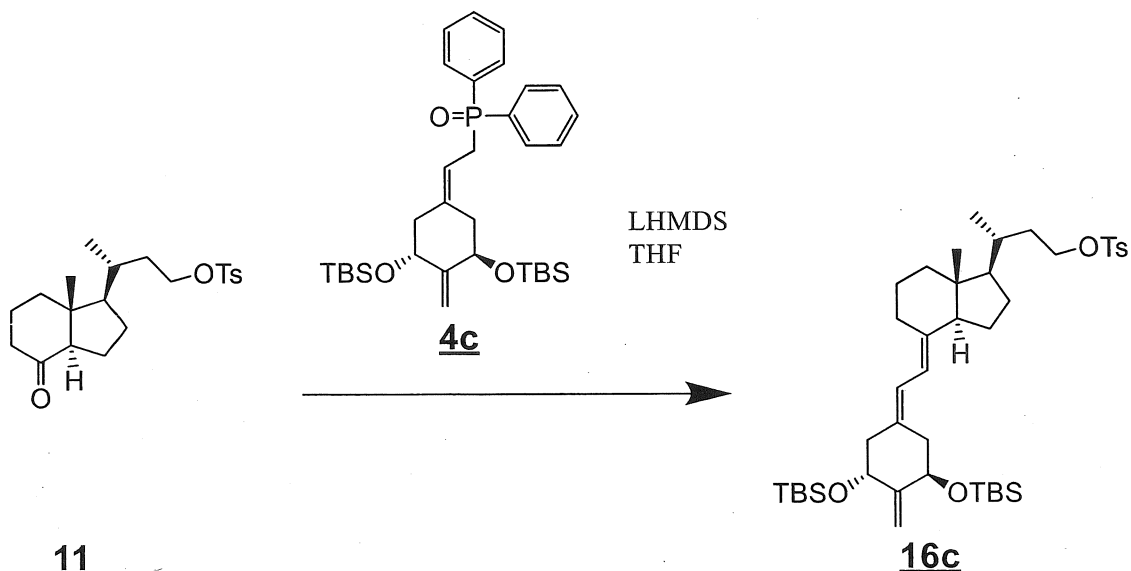
TsCl [3,45 g, 18,1 mmol] và 4-đimetylaminopyridin [94 mg, 0,77 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 15b [4,17 g, 7,23 mmol] trong pyridin [40 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Đồ hỗn hợp phản ứng vào nước muối bão hòa và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 16b [4,60 g, 6,29 mmol] (Hiệu suất = 87%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,35 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,16 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,80 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,17-4,01 (4H, m), 2,85-2,70 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,41-2,23 (2H, m), 1,98-1,60 (8H, m), 1,51-1,18 (10H, m), 0,87-0,85 (27H, m), 0,50 (3H, s), 0,05 (6H, s), 0,05 (6H, s).

[Ví dụ tham khảo 15]

Tổng hợp (3R)-3-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butylđimethylsilyl)oxy)-4-metylenxyclohexylidene)etylidene)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)butyl 4-metylbenzenesulfonat (Hợp chất 16c)

[Công thức hóa học 48]



Dung dịch chứa (3R)-3-((1R,3aR,7aR)-7a-metyl-4-oxooctahydro-1H-inden-1-yl)butyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 11) [1,24 g, 3,28 mmol] được mô tả trong bước 3 của Ví dụ tham khảo 13 và hợp chất 4c [1,3 g, 2,2 mmol] trong THF [15 mL] được làm lạnh đến  $-78^{\circ}\text{C}$  trong môi trường khí nitơ. LHMDS [1 M trong THF, 4,5 mL, 4,5 mmol] được thêm từng giọt vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 16c [0,83 g, 1,1 mmol] (Hiệu suất = 50%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,35 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,83 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,97 (1H, s), 4,92 (1H, s), 4,43 (2H, dd,  $J = 7,6, 4,1$  Hz), 4,11-4,02 (2H, m), 2,81 (1H, dd,  $J = 10,0, 3,8$  Hz), 2,55-2,45 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,31 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,17 (1H, dd,  $J = 12,4, 8,5$  Hz), 1,99-1,60 (6H, m), 1,52-1,18 (8H, m), 0,90 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,50 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,03 (3H, s).

[Ví dụ 160]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(điflometyl)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-indén-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3đdiol (Hợp chất A022)

Hợp chất (A022) [14,7 mg, 0,0336 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-điflometylazetidín hydroclorua [60 mg, 0,418 mmol] dưới dạng nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,00 (1H, td, J = 57,0, 5,0 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,05 (2H, s), 4,05-3,94 (2H, m), 3,38 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,91 (1H, td, J = 13,5, 7,3 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 12,2, 3,9 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 10,7, 4,9 Hz), 2,46-2,38 (2H, m), 2,22-2,12 (2H, m), 2,06-1,90 (3H, m), 1,86-1,27 (13H, m), 1,17-1,06 (1H, m), 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 437,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 438,25 (M+H)

[Ví dụ 161]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-indén-4-ylidén)etylidén)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A023)

Hợp chất A023 [9,8 mg, 0,020 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidín [30 mg, 0,213 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,06 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,43-4,37 (2H, m), 3,70 (2H, d,  $J = 10,7$  Hz), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,75-2,53 (3H, m), 2,49 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,32-2,25 (2H, m), 2,08-1,98 (2H, m), 1,95-1,13 (12H, m), 0,98 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,30 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 484,25 (M+H)

[Ví dụ 162]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(2,2-đifloetyl)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A024)

Hợp chất A024 [17,0 mg, 0,376 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-(2,2-đifloetyl)azetidín hydroclorua [70 mg, 0,444 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,86 (1H, tt,  $J = 56,0, 4,5$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,49 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,87 (2H, dt,  $J = 3,0, 8,0$  Hz), 2,83 (1H, dd,  $J = 13,0, 4,0$  Hz), 2,75-2,63 (1H, m), 2,58 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,54-2,49 (1H, m), 2,44-2,36 (2H, m), 2,23-1,91 (7H, m), 1,87-1,44 (9H, m), 1,33 (3H, td,  $J = 9,6, 6.0$  Hz), 1,15-1,05 (1H, m), 0,96 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 452,25 (M+H)

[Ví dụ 163]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(điflometoxy)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-

điol (Hợp chất A025)

Hợp chất A025 [21,6 mg, 0,476 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-(điflometoxy)azetidín [70 mg, 0,444 mmol] dưới dạng nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,38 (1H, t,  $J = 75,0$  Hz), 6,21 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 4,76-4,70 (1H, m), 4,06-3,95 (2H, m), 3,64 (2H, td,  $J = 6,1, 2,4$  Hz), 3,12-3,07 (2H, m), 2,83 (1H, dd,  $J = 11,5, 4,1$  Hz), 2,61-2,44 (3H, m), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,4$  Hz), 2,23-2,13 (2H, m), 2,05-1,92 (3H, m), 1,87-1,73 (2H, m), 1,68-1,45 (7H, m), 1,38-1,28 (3H, m), 1,17-1,06 (1H, m), 0,96 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 453,31 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 454,25 (M+H)

[Ví dụ 164]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(2,2-difloetoxy)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-

1,3-điol (Hợp chất A026)

Hợp chất A026 [12,8 mg, 0,0282 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và 3-(2,2-đifloetoxy)azetidín hydroclorua [35 mg, 0,202 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,16 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,85 (1H, tt,  $J = 3,5, 55,0$  Hz), 5,84 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 4,17-4,11 (1H, m), 4,02-3,90 (2H, m), 3,63-3,52 (4H, m), 2,92 (2H, dt,  $J = 22,9, 6,8$  Hz), 2,78 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,54 (1H, dd,

$J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,44 (1H, dd,  $J = 12,2, 2,9$  Hz), 2,36 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,26-2,09 (3H, m), 1,99-1,24 (15H, m), 0,94 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,53 (3H, s).

[Ví dụ 165]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-metoxo-3-(triflometyl)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A027)

Hợp chất A027 [1,6 mg, 0,0033 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và 3-metoxo-3-(triflometyl)azetidín hydroclorua [30 mg, 0,157 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Khối lượng chính xác = 485,31 ( $C_{27}H_{42}F_3NO_3$ ) Obs. khối lượng = 486,25 (M+H)

[Ví dụ 166]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-(3-(triflometyletoxy)azetidín-1-yl)butan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A028)

Hợp chất A028 [1,1 mg, 0,0023 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và 3-(triflometyletoxy)azetidín hydroclorua [30 mg, 0,169 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Khối lượng chính xác = 471,30 ( $C_{26}H_{40}F_3NO_3$ ) Obs. khối lượng = 472,25 (M+H)

[Ví dụ 168]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(2,2-đifloetoxo)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidén)etylidén)-2-

metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất A029)

Hợp chất A029 [15,9 mg, 0,0332 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(2,2-đifloetoxy)azetidín hydroclorua [35 mg, 0,202 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,24 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 6,04-5,74 (2H, m), 5,03 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz), 4,42-4,32 (2H, m), 4,21-4,15 (1H, m), 3,62 (2H, dd,  $J = 14,4, 3,9$  Hz), 3,59-3,56 (2H, m), 2,99-2,94 (2H, m), 2,83 (1H, dd,  $J = 12,3, 3,7$  Hz), 2,65 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,6$  Hz), 2,57-2,40 (3H, m), 2,30-2,23 (2H, m), 2,05-1,85 (3H, m), 1,69-1,23 (10H, m), 1,16-1,06 (1H, m), 0,94 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,56 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 480,25 (M+H)

[Ví dụ 168]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(điflometoxy)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-

metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất A030)

Hợp chất A030 [10,9 mg, 0,234 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 5 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(điflometoxy)azetidín [30 mg, 0,244 mmol] dưới dạng nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,38 (1H, t,  $J = 75,0$  Hz), 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,76-4,70 (1H, m), 4,43-4,35 (2H, m), 3,68-3,60 (2H, m), 3,12-3,07 (2H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 4,0, 12,6$  Hz), 2,66 (1H, dd,  $J = 12,6, 4,0$  Hz), 2,60-2,42 (3H, m), 2,31-2,24 (2H, m), 2,07-2,00 (2H,



m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,69-1,40 (7H, m), 1,38-1,25 (3H, m), 1,17-1,09 (1H, m), 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 466,25 (M+H)

[Ví dụ 169]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(điflometyl)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A031)

Hợp chất A031 [9,4 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 3-(điflometyl)azetidín hydroclorua [30 mg, 0,209 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,10 (1H, td, J = 56,4, 4,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,40 (2H, ddd, J = 14,3, 7,2, 4,5 Hz), 3,80 (2H, t, J = 9,3 Hz), 3,65 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,17-3,09 (1H, m), 2,89 (2H, ddd, J = 23,1, 11,6, 4,3 Hz), 2,78 (1H, td, J = 11,3, 5,2 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,2, 3,9 Hz), 2,32-2,25 (2H, m), 2,11-1,97 (3H, m), 1,96-1,90 (1H, m), 1,72-1,18 (12H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 (C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 450,40 (M+H)

[Ví dụ 170]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-(1,1-đifloetyl)azetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A032)

Hợp chất A032 [15,5 mg, 0,0343 mmol] thu được bằng cách thực hiện

phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [100 mg, 0,137 mmol] và 3-(1,1-đifloetyl)azetidín hydroclorua [70 mg, 0,444 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,43 (2H, t,  $J = 8,1$  Hz), 3,12 (2H, td,  $J = 7,9, 2,1$  Hz), 3,04-2,93 (1H, m), 2,83 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,58 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,9$  Hz), 2,54-2,49 (1H, m), 2,46-2,36 (2H, m), 2,23-2,13 (2H, m), 2,05-1,91 (3H, m), 1,87-1,41 (13H, m), 1,38 -1,28 (3H, m), 1,16-1,03 (1H, m), 0,96 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 452,30 (M+H)

[Ví dụ 171]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3-hydroxy-3-isopropylazetidín-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất A034)

Hợp chất A034 [8,1 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và 3-isopropylazetidín-3-ol hydroclorua [30 mg, 0,218 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,39 (1H, s), 3,37 (1H, s), 3,01 (1H, s), 2,99 (1H, s), 2,83 (1H, dd,  $J = 11,9, 3,7$  Hz), 2,64-2,55 (2H, m), 2,49-2,36 (2H, m), 2,23-2,13 (2H, m), 2,05-1,29 (16H, m), 1,19-1,10 (1H, m), 0,97 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,90 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 445,36 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 446,30 (M+H)

[Ví dụ 172]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-flopyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B014)

Hợp chất B014 [9,0 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (S)-3-flopyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol].

Khối lượng chính xác = 419,32 ( $C_{26}H_{42}FNO_2$ ) Obs. khối lượng = 420,30 (M+H)

[Ví dụ 173]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B015)

Hợp chất B015 [7,9 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol].

Khối lượng chính xác = 419,32 ( $C_{26}H_{42}FNO_2$ ) Obs. khối lượng = 420,30 (M+H)

[Ví dụ 174]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B080)

Hợp chất B080 [12,5 mg, 0,0277 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (S)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,190 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,81 (1H, td,  $J = 57,0, 5,0$  Hz), 4,07-3,96 (2H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,80 (1H, t,  $J = 9,0$  Hz), 2,71-2,39 (8H, m), 2,24-2,14 (2H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,88-1,27 (15H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 452,30 (M+H)

[Ví dụ 175]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B081)

Hợp chất B081 [12,4 mg, 0,0275 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (R)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,190 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,80 (1H, td,  $J = 56,5, 5,0$  Hz), 4,07-3,96 (2H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,77-2,47 (8H, m), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,24-2,14 (2H, m), 2,07-1,95 (4H, m), 1,92-1,27 (15H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 452,30 (M+H)

[Ví dụ 176]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B082)

Hợp chất B082 [8,4 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua

[30 mg, 0,175 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,97 (1H, tt,  $J = 56,0, 4,0$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,07-3,95 (2H, m), 3,35 (1H, dd,  $J = 10,5, 8,1$  Hz), 3,18-2,83 (5H, m), 2,70 (1H, t,  $J = 9,8$  Hz), 2,60 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,7$  Hz), 2,56-2,48 (1H, m), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,27-1,95 (9H, m), 1,88-1,29 (16H, m), 1,01 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,34 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 466,35 (M+H)

[Ví dụ 177]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B083)

Hợp chất B083 [9,3 mg, 0,020 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,175 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,07-3,96 (2H, m), 2,90 (1H, t,  $J = 9,3$  Hz), 2,86-2,39 (9H, m), 2,24-2,14 (2H, m), 2,07-1,46 (15H, m), 1,59 (3H, t,  $J = 19,0$  Hz), 1,39-1,28 (4H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,34 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 466,35 (M+H)

[Ví dụ 178]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B086)

Hợp chất B086 [10,0 mg, 0,0214 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [25 mg, 0,182 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5,96 (1H, t,  $J = 75,0$  Hz), 5,79 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,47 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,35-4,30 (1H, m), 3,65-3,53 (2H, m), 2,43-2,30 (4H, m), 2,19-1,97 (5H, m), 1,86-1,70 (3H, m), 1,64-0,85 (18H, m), 0,56 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,16 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 468,30 (M+H)

[Ví dụ 179]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B087)

Hợp chất B087 [6,5 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [26,5 mg, 0,153 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,38 (1H, t,  $J = 75,0$  Hz), 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,79-4,72 (1H, m), 4,06-3,95 (2H, m), 2,85-2,71 (4H, m), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,48 (3H, dt,  $J = 14,2, 6,5$  Hz), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,27-2,13 (3H, m), 2,06-1,26 (18H, m), 0,98 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 468,30 (M+H)

[Ví dụ 180]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-

1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B088)

Hợp chất B088 [12,1 mg, 0,0261 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,190 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,93 (1H, dt, J = 6,0, 57,0 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,40 (2H, ddd, J = 13,9, 7,1, 4,4 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 11,2, 8,8 Hz), 3,10-2,80 (8H, m), 2,68 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,7, 3,9 Hz), 2,32-2,26 (2H, m), 2,20-1,91 (7H, m), 1,82-1,33 (12H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,40 (M+H)

[Ví dụ 181]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B089)

Hợp chất B089 [10,0 mg, 0,0216 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin hydroclorua [33 mg, 0,209 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,90 (1H, td, J = 56,0, 5,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,43-4,36 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 11,0, 9,0 Hz), 3,04-2,71 (8H, m), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,7, 3,9 Hz), 2,32-1,95 (7H, m), 1,92-1,32 (13H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 ( $C_{28}H_{43}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 464,45 (M+H)

[Ví dụ 182]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B090)

Hợp chất B090 [8,2 mg, 0,017 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua [38 mg, 0,174 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,97 (1H, tt, J = 56,0, 4,0 Hz), 5,92 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,06 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,43-4,37 (2H, m), 3,41 (1H, dd, J = 10,7, 7,8 Hz), 3,24-3,12 (2H, m), 3,07 (1H, td, J = 12,0, 4,7 Hz), 2,96 (1H, td, J = 11,8, 4,7 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,78 (1H, t, J = 10,2 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,59-2,45 (2H, m), 2,33-2,20 (3H, m), 2,09-1,98 (5H, m), 1,81-1,33 (13H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $C_{29}H_{45}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 478,25 (M+H)

[Ví dụ 183]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B091)

Hợp chất B091 [12,7 mg, 0,0166 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,161 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06



(2H, d, J = 6,3 Hz), 4,40 (2H, ddd, J = 14,0, 7,0, 4,5 Hz), 3,37-3,28 (1H, m), 3,21-2,84 (7H, m), 2,68 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,7, 3,9 Hz), 2,32-2,08 (4H, m), 2,02-1,95 (2H, m), 1,87-1,33 (15H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,25 (M+H)

[Ví dụ 184]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B092)

Hợp chất B092 [14,0 mg, 0,0293 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua [40 mg, 0,233 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,28 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,99 (1H, tt, J = 56,0, 3,0 Hz), 5,93 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,40 (2H, ddd, J = 14,0, 7,0, 4,5 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 11,0, 7,6 Hz), 3,31-3,23 (2H, m), 3,17-3,03 (2H, m), 2,95-2,80 (2H, tm), 2,68 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,62-2,54 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J = 13,7, 3,9 Hz), 2,33-1,99 (8H, m), 1,85-1,34 (12H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,40 (M+H)

[Ví dụ 185]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B093)

Hợp chất B093 [10,7 mg, 0,0224 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydrochlorua [38 mg, 0,221 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,06 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,46-4,35 (2H, m), 3,22-2,85 (8H, m), 2,68 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,33-1,97 (8H, m), 1,90-1,33 (16H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,40 (M+H)

[Ví dụ 186]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B094)

Hợp chất B094 [13,1 mg, 0,0266 mmol] thu được bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin hydrochlorua [35 mg, 0,189 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,28 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,93 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, tt, J = 57,5, 4,0 Hz), 5,06 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,40 (2H, ddd, J = 14,0, 7,1, 4,4 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 11,2, 7,8 Hz), 3,31-3,25 (2H, m), 3,19-2,84 (4H, tm), 2,68 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 13,7 3,9 Hz), 2,42-1,94 (8H, m), 1,90-1,30 (17H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 491,36 (C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 492,40 (M+H)

[Ví dụ 187]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-morpholinobutan-

2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D022)

Hợp chất 16a [100 mg, 0,134 mmol] được hòa tan trong THF [1 mL], morpholin [0,2 mL, 2 mmol] được thêm vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội một lần xuống 50°C, TBAF [1 M trong THF, 0,4 mL, 0,4 mmol] được thêm vào hỗn hợp và hồi lưu hỗn hợp này trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào, hỗn hợp này được dập tắt và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất D022 [17,6 mg, 0,041 mmol].

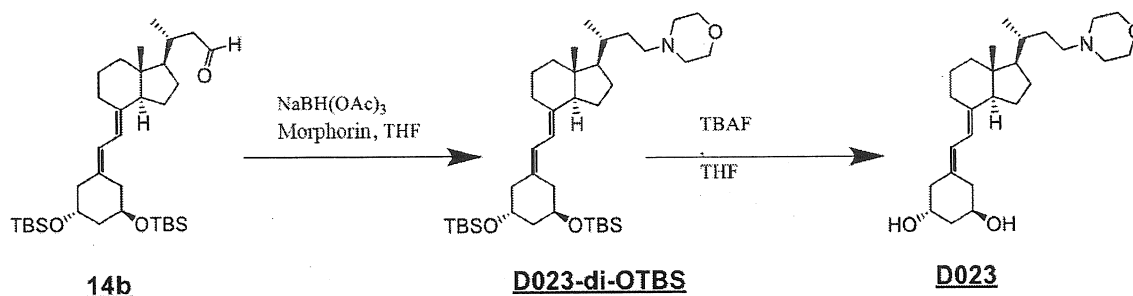
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, t, J = 1,2 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,1-4,08 (1H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,76-2,66 (6H, m), 2,60 (1H, td, J = 11,7, 4,9 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,7, 3,4 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 13,2, 6,8 Hz), 2,11-2,00 (3H, m), 1,90-1,28 (17H, m), 1,04-0,99 (1H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,30 (M+H)

[Ví dụ 188]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-morpholinobutan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (hợp chất D023)

[Công thức hóa học 49]



### Bước 1

Morpholin [0,2 mL] và natri triaxetoxybohyđrua [110 mg, 0,519 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 14b [100 mg, 0,174 mmol] được mô tả trong bước 2 của Ví dụ tham khảo 14 trong THF [2 mL] và hỗn hợp này được đun nóng và khuấy ở 60°C qua đêm. Hệ thống phản ứng được làm lạnh, sau đó được cho vào nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô chứa D023-di-OTBS [81,1 mg]. Sản phẩm thô được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

### Bước 2

TBAF [1 M trong THF, 0,4 mL, 0,4 mmol] được thêm vào dung dịch chứa sản phẩm thô ở trên chứa D023-di-OTBS [81,1 mg] trong THF [1 mL], đồng thời hỗn hợp này được đun nóng và khuấy ở 60° C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, sau đó đổ vào natri hydro cacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất D023 [22,1 mg, 0,053 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,69 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 2,83 (1H, dd,  $J = 11,9, 4,1$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,7$  Hz), 2,50-2,37 (6H, m), 2,33 (1H, td,  $J = 11,4, 5,3$  Hz), 2,23-2,13

(2H, m), 2,06-1,93 (4H, m), 1,88-1,47 (9H, m), 1,39-1,27 (4H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 417,32 (C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 418,35 (M+H)

[Ví dụ 189]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-morpholinobutan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (hợp chất D024)

Hợp chất D024 [22,2 mg, 0,052 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (16c) [120 mg, 0,097 mmol] và morpholin [0,1 mL, 1,1 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,71 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,58-2,37 (7H, m), 2,31-2,24 (2H, m), 2,07-1,93 (3H, m), 1,49 (11H, ttt, J = 61,2, 17,2, 7,4 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,35 (M+H)

[Ví dụ 190]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D025)

Hợp chất D025 [13,8 mg, 0,031 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-2-metylmorpholin [30 mg, 0,297 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 4,45-4,33 (2H, m), 3,82 (1H, dd,  $J = 10,2, 3,0$  Hz), 3,66-3,55 (2H, m), 2,85 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,82-2,75 (2H, m), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,7, 4,4$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,7, 3,9$  Hz), 2,44-2,24 (4H, m), 2,08-1,93 (4H, m), 1,79 (1H, dd,  $J = 11,7, 10,2$  Hz), 1,71-1,26 (11H, m), 1,11 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 444,30 (M+H)

[Ví dụ 191]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl) butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D026)

Hợp chất D026 [12,0 mg, 0,026 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan [30 mg, 0,265 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,75 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,64-2,24 (9H, m), 2,07-1,96 (3H, m), 1,70-1,27 (11H, m), 0,98 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,77-0,70 (2H, m), 0,59-0,53 (2H, m), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 455,34 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 456,30 (M+H)

[Ví dụ 192]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(6-oxa-9-azaspiro[4.5]đecan-9-yl) butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-2-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D027)

Hợp chất D027 [18,0 mg, 0,037 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 6-oxa-9-azaspiro[4,5]đecan [30 mg, 0,212 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,06 (2H, t,  $J = 3,9$  Hz), 4,43-4,37 (2H, m), 3,73-3,63 (2H, m), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,49 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,7$  Hz), 2,40-2,25 (8H, m), 2,07-1,94 (3H, m), 1,81-1,18 (20H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 483,37 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 484,35 (M+H)

[Ví dụ 193]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((2S,6R)-2,6-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D028)

Hợp chất D028 [17,3 mg, 0,0378 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (2S,6R)-2,6-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,04 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,69-3,63 (2H, m), 2,82 (3H, q,  $J = 12,0$  Hz), 2,66 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,7$  Hz), 2,43-2,24 (4H, m), 2,06-1,96 (3H, m), 1,74-1,26 (15H, m), 1,12 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 1,12 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_{33}$ ) Obs. khối lượng = 458,35 (M+H)

[Ví dụ 194]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(2,2-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D029)

Hợp chất D029 [13,6 mg, 0,030 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 2,2-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,90 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,39 (2H, dt, J = 15,0, 4,8 Hz), 3,70 (2H, ddd, J = 21,5, 12,0, 4,4 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,2, 3,9 Hz), 2,39-2,24 (7H, m), 2,16 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,08-1,92 (3H, m), 1,70-1,48 (8H, m), 1,38-1,31 (3H, m), 1,25-1,13 (8H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,35 (M+H)

[Ví dụ 195]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl) butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D030)

Hợp chất D030 [11,2 mg, 0,0252 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và 4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan [30 mg, 0,265 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,75 (2H, t, J = 4,9 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,61-2,31



(9H, m), 2,23-2,13 (2H, m), 2,05-1,28 (18H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,74 (2H, t, J = 5,6 Hz), 0,62-0,55 (2H, m), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,35 (M+H)

[Ví dụ 196]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D031)

Hợp chất D031 [14,9 mg, 0,0336 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-3-metylmorpholin [30 mg, 0,297 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,77 (1H, dt, J = 11,4, 2,8 Hz), 3,68-3,58 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 11,2, 9,3 Hz), 2,88-2,81 (2H, m), 2,77 (1H, dt, J = 11,9, 2,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,50-2,21 (6H, m), 2,08-1,93 (3H, m), 1,74-1,14 (13H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,30 (M+H)

[Ví dụ 197]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D032)

Hợp chất D032 [12,3 mg, 0,0277 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol]

và (S)-3-metylmorpholin [30 mg, 0,297 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 4,43-4,33 (2H, m), 3,83-3,76 (1H, m), 3,62 (2H, ddd,  $J = 23,5, 13,5, 5,0$  Hz), 3,23 (1H, dd,  $J = 11,2, 9,3$  Hz), 2,87-2,64 (4H, m), 2,50-2,25 (6H, m), 2,07-1,91 (3H, m), 1,70-1,27 (11H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J = 8,1$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 444,35 (M+H)

[Ví dụ 198]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D033)

Hợp chất D033 [11,4 mg, 0,0238 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-2-(điflometyl)morpholin hydroclorua (Hợp chất 3d06) [40 mg, 0,230 mmol] được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 137.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,77 (1H, td,  $J = 55,0, 4,0$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,43-4,33 (2H, m), 3,91 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 3,75-3,62 (2H, m), 2,92-2,80 (2H, m), 2,75 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,2$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,2, 4,4$  Hz), 2,50-2,15 (7H, m), 2,07-1,91 (4H, m), 1,68-1,21 (12H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 480,30 (M+H)

[Ví dụ 199]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-

(điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D034)

Hợp chất D034 [7,5 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16b) [50 mg, 0,068 mmol] và (S)-2-(điflometyl)morpholin hydroclorua (Hợp chất 3d06) [40 mg, 0,230 mmol] được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 137.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,77 (1H, td, J = 55,0, 4,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,90 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,75-3,62 (2H, m), 2,88 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 10,7, 4,0 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 11,7, 2,0 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 13,2, 3,4 Hz), 2,48-2,35 (3H, m), 2,23-1,91 (7H, m), 1,87-1,26 (14H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 468,35 (M+H)

[Ví dụ 200]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metyloctahydro-1,3-điol (Hợp chất D035)

Hợp chất D035 [4,3 mg, 0,0090 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16a) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-2-(điflometyl)morpholin hydroclorua (Hợp chất 3d06) [40 mg, 0,230 mmol] được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 137.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,77 (1H, td, J = 55,3, 4,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,09 (1H, m), 3,90 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,73-3,62 (2H, m), 2,87 (2H, dd, J

= 10,7, 5,9 Hz), 2,74 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,53-2,34 (3H, m), 2,28-2,14 (2H, m), 2,03-1,87 (7H, m), 1,73-1,20 (16H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,35 (M+H)

Ví dụ [201]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2-(điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D036)

Hợp chất D036 [10,3 mg, 0,0215 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-2-(điflometyl)morpholin hydroclorua (Hợp chất 3d10) [40 mg, 0,230 mmol] được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 138.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,77 (1H, td, J = 55,0, 4,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,44-4,34 (2H, m), 3,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,74-3,61 (2H, m), 2,84 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,50-2,24 (5H, m), 2,18-1,96 (5H, m), 1,72-1,22 (13H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,35 (M+H)

[Ví dụ 202]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2-(điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D037)

Hợp chất D037 [2,0 mg, 0,0042 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo

cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16a) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-2-(điflometyl)morpholin hydroclorua (Hợp chất 3d10) [40 mg, 0,230 mmol] được mô tả trong bước 3 của Ví dụ 138.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,77 (1H, td, J = 55,4, 4,1 Hz), 5,28 (1H, đ, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,08 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,76-3,68 (1H, m), 3,63 (1H, td, J = 11,5, 2,4 Hz), 2,88-2,73 (4H, m), 2,51 (1H, đ, J = 13,4, 3,2 Hz), 2,47-1,87 (14H, m), 1,61-1,36 (18H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,56 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,30 (M+H)

[Ví dụ 203]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((2R,5S)-2,5-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D038)

Hợp chất D038 [14,2 mg, 0,031 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,068 mmol] và (2R,5S)-2,5-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol].

Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,30 (M+H)

[Ví dụ 204]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((2R,5R)-2,5-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D039)

Hợp chất D039 [13,8 mg, 0,030 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,068 mmol] và

(2R,5R)-2,5-đimetylmorpholin [30 mg, 0,260 mmol].

Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,30 (M+H)

[Ví dụ 205]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D040)

Hợp chất D040 [43,7 mg, 0,101 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [100 mg, 0,136 mmol], (R)-2-metylmorpholin [0,2 mL] và THF [2 mL].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,82 (1H, dd, J = 11,7, 2,1 Hz), 3,67-3,55 (2H, m), 2,88-2,81 (2H, m), 2,76 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,3, 4,1 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,5, 3,9 Hz), 2,44-2,25 (4H, m), 2,10 (1H, td, J = 11,7, 3,4 Hz), 2,04-1,93 (3H, m), 1,77-1,27 (12H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 432,35 (M+H)

[Ví dụ 206]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D041)

Hợp chất D041 [30,0 mg, 0,070 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 188 bằng cách sử dụng hợp chất (14b) [100 mg, 0,174 mmol], (S)-2-metylmorpholin [0,2 mL] và THF [2 mL].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,82 (1H, đ,  $J = 11,7$ , 2,1 Hz), 3,65-3,58 (2H, m), 2,85-2,76 (3H, m), 2,59 (1H, đ,  $J = 13,3$ , 3,7 Hz), 2,42-2,28 (3H, m), 2,23-2,13 (2H, m), 2,08-1,92 (4H, m), 1,87-1,25 (14H, m), 1,11 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 431,34 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 432,35 (M+H)

[Ví dụ 207]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidien)etylidien)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D042)

Hợp chất D042 [30,0 mg, 0,070 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 188 bằng cách sử dụng hợp chất (14b) [100 mg, 0,174 mmol], (R)-3-metylmorpholin [0,2 mL] và THF [2 mL].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,04-3,96 (2H, m), 3,77 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 3,68-3,58 (2H, m), 3,23 (1H, dd,  $J = 11,2$ , 9,4 Hz), 2,88-2,80 (2H, m), 2,77 (1H, dt,  $J = 12,2$ , 3,0 Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,5$ , 3,0 Hz), 2,48-2,30 (3H, m), 2,28-2,13 (3H, m), 2,08-1,95 (4H, m), 1,88-1,17 (14H, m), 1,00 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,99 (6H, d,  $J = 5,7$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 431,34 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 432,35 (M+H)

[Ví dụ 208]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidien)etylidien)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D043)

Hợp chất D043 [40,9 mg, 0,095 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 188 sử dụng hợp chất (14b) [100 mg, 0,174 mmol], (S)-3-metylmorpholin [0,2 mL] và THF [2 mL].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,93 (2H, m), 3,78 (1H, dt, J = 11,4, 2,7 Hz), 3,68-3,55 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 11,4, 9,6 Hz), 2,88-2,70 (3H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,42-2,13 (6H, m), 2,06-1,21 (18H, m), 0,99 (3H, d, J = 5,0 Hz), 0,98 (3H, t, J = 3,2 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 431,34 (C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 432,35 (M+H)

[Ví dụ 209]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất D045)

Hợp chất D045 [5,6 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (16a) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-3-metylmorpholin [0,023 mL, 0,202 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,28 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,12 (1H, q, J = 6,1 Hz), 3,78 (1H, dt, J = 11,0, 3,5 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 11,9, 3,2 Hz), 3,63-3,57 (1H, m), 3,23 (1H, đ, J = 11,2, 9,4 Hz), 2,88-2,70 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,44 -2,23 (4H, m), 2,10-1,92 (3H, m), 1,88 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,73-1,30 (12H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,35 (M+H)



[Ví dụ 210]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D046)

Hợp chất D046 [5,5 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16a) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-3-metylmorpholin [0,023 mL, 0,202 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,28 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,18-4,06 (1H, m), 3,77 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,68-3,55 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 11,4, 9,1 Hz), 2,95-2,70 (3H, m), 2,55-2,15 (5H, m), 2,05-1,83 (5H, m), 1,73-1,16 (12H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,35 (M+H)

[Ví dụ 211]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D047)

Hợp chất D047 [6,7 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16a) [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-2-metylmorpholin hydroclorua [27,8 mg, 0,202 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,28 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,10 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 11,7, 2,1 Hz), 3,68-3,55 (2H, m), 2,89-2,73 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J

= 13,3, 3,7 Hz), 2,46-2,23 (3H, m), 2,11 (1H, td, J = 11,7, 3,4 Hz), 2,04-1,92 (3H, m), 1,88 (2H, t, J = 6,0 Hz), 1,78-1,25 (12H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,35 (M+H)

[Ví dụ 212]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D048)

Hợp chất D048 [6,8 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (16a) [50 mg, 0,067 mmol] và (S)-2-metylmorpholin hydroclorua [0,023 mL, 0,202 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,28 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,10 (2H, m), 3,82 (1H, dd, J = 11,7, 2,1 Hz), 3,65-3,59 (2H, m), 2,87 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,79 (2H, t, J = 9,4 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,44-2,23 (3H, m), 2,09-1,92 (4H, m), 1,88 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,81 (1H, dd, J = 20,4, 9,8 Hz), 1,71-1,28 (12H, m), 1,11 (3H, d, J = 5,9 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,35 (M+H)

Ví dụ [213]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3,3-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D049)

Hợp chất D049 [9,3 mg, 0,021 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo

cách tương tự như trong Ví dụ 188 bằng cách sử dụng hợp chất (14b) [50 mg, 0,087 mmol] và 3,3-đimetylmorpholin [0,054 mL, 0,435 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,04-3,95 (2H, m), 3,73-3,65 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,1, 3,9 Hz), 2,61-2,52 (3H, m), 2,42-2,37 (3H, m), 2,23-2,13 (2H, m), 2,05-2,02 (1H, m), 1,96-1,93 (1H, m), 1,86-1,81 (1H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,66-1,50 (6H, m), 1,38-1,32 (3H, m), 1,19-1,16 (1H, m), 1,01 (6H, d, J = 4,1 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 445,36 (C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 446,30 (M+H)

[Ví dụ 214]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất E002)

Hợp chất E002 [11,2 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16a) [100 mg, 0,134 mmol] và 4-(metylsulfonyl)piperazin [67 mg, 0,408 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,40 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,16 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,43 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,22-4,15 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J = 9,0, 4,0 Hz), 2,91 (3H, s), 2,68-2,39 (7H, m), 2,33 (1H, dd, J = 13,4, 6,6 Hz), 2,27-1,34 (19H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,65 (3H, s).

[Ví dụ 215]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất E004)

Hợp chất E004 [16,0 mg, 0,0316 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất (16c) [50 mg, 0,067 mmol] và 4-(metylsulfonyl)piperazin [40 mg, 0,244 mmol].

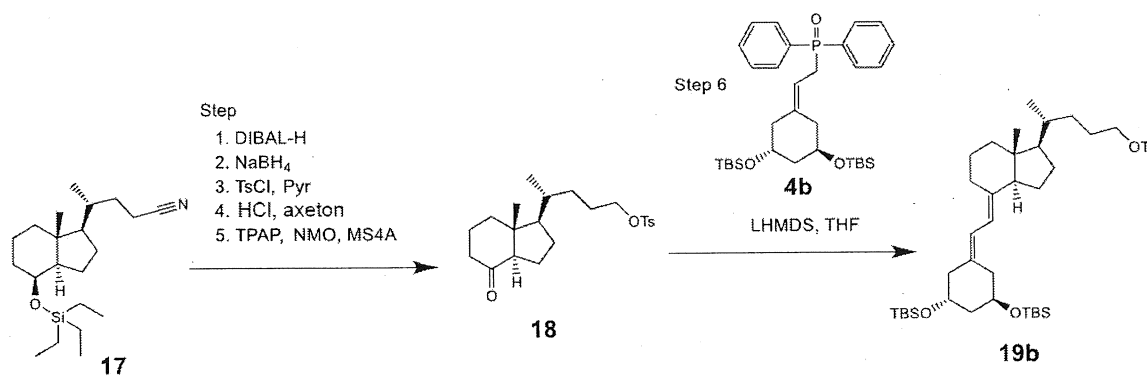
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz), 4,43-4,35 (2H, m), 3,22 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,89-2,82 (4H, m), 2,83 (3H, s), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,1$  Hz), 2,61-2,36 (7H, m), 2,31-2,25 (2H, m), 2,09-2,00 (2H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,68-1,48 (7H, m), 1,40-1,25 (4H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 506,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ) Obs. khối lượng = 507,25 ( $\text{M}+\text{H}$ )

[Ví dụ tham khảo 16]

Tổng hợp (4R)-4-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butyl)dimethylsilyl)oxy)cyclohexylidene)etylidene)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)pentyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 19b)

[Công thức hóa học 50]



### Bước 1

DIBAL-H [1,5 M trong toluen, 10 mL] được thêm vào dung dịch chứa (4R)-4-((1R,4S,7aR)-7a-metyl-4-((triethylsilyl)oxy)octahydro-1H-inden-1-yl)pentanenitril [5,1 g, 15 mmol] trong toluen [50 mL] ở  $-78^\circ\text{C}$  và hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm ấm đến  $0^\circ\text{C}$  và tiếp tục khuấy

trong 1 giờ. Hệ thống phản ứng được dập tắt bằng metanol. Dung dịch natri hydroxit 5 M được thêm vào hệ thống phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hệ thống phản ứng được đổ vào nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế một phần bằng sắc ký cột silica gel để thu được (4R)-4-((1R,4S,7aR)-7a-metyl-4-((triethylsilyl)oxy)octahydro-1H-inden-1-yl)pentanal [3,65 g].

### Bước 2

Hợp chất trên [3,65 g] thu được ở bước 1 được hòa tan trong dung môi hỗn hợp gồm toluen [20 mL] và metanol [20 mL], sau đó, natri tetrahydroborat [0,88 g, 23 mmol] được thêm vào dung dịch ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, đổ vào nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được (4R)-4-((1R,4S,7aR)-7a-metyl-4-((triethylsilyl)oxy)octahydro-1H-inden-1-yl)pentan-1-ol [2,37 g, 6,68 mmol].

### Bước 3

para-Toluensulfonyl clorua [1,6 g, 8,4 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất trên [2,37 g, 6,68 mmol] thu được ở bước 2 trong pyridin [12 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan và cô đặc

dưới áp suất giảm.

#### Bước 4

Phần cặn thu được ở bước 3 được hòa tan trong axeton [30 mL], sau đó axit clohydric 2 M [10 mL] được thêm vào dung dịch, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được (4R)-4-((1R,4S,7aR)-4-hydroxy-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)pentyl 4-metylbenzensulfonat [1,37 g, 3,47 mmol].

#### Bước 5

Dung dịch chứa (4R)-4-((1R,4S,7aR)-4-hydroxy-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)pentyl 4-metylbenzensulfonat [1,37 g, 3,47 mmol] thu được ở bước 4, N-metylmorpholin-N-oxit monohydrat [0,67 g, 5,0 mmol] và sàng phân tử 4A [1,5 g] trong điclometan [30 mL] được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Tetrapropylammoni perrutenat [120 mg, 0,342 mmol] được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với heptan và lọc qua Xelit. Chất sau lọc được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và sau đó bằng nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được (4R)-4-((1R,7aR)-7a-metyl-4-oxooctahydro-1H-inden-1-yl)pentyl 4-metylbenzensulfonat [1,15 g, 2,93 mmol].  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (2H, t, J = 4,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,06-3,94 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,43 (1H, dd, J = 12,2, 7,8 Hz), 2,33-2,17 (2H, m), 2,11-

1,65 (6H, m), 1,60-0,99 (9H, m), 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

### Bước 6

Trong môi trường argon, ở  $-78^{\circ}\text{C}$ , LHMDs [1 M trong THF, 2,6 mL, 2,6 mmol] được thêm vào dung dịch chứa (2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butylđimetylsilyl)oxy)xyclohexylidene)etyl)điphenylphosphinooxit (Hợp chất 4b, Số Đăng ký CAS 139356-39-1) [0,99 g, 1,7 mmol] trong THF [10 mL] và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Dung dịch chứa (4R)-4-((1R,7aR)-7a-metyl-4-oxooctahydro-1H-inđen-1-yl)pentyl 4-metylbenzensulfonat [1,15 g, 2,93 mmol] thu được ở bước 5 trong THF [10 mL] được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở  $-78^{\circ}\text{C}$  trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được (4R)-4-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butylđimetylsilyl)oxy)xyclohexylidene)etylidene)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)pentyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 19b) [0,67 g, 0,90 mmol].  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,16 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,81 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,10-3,99 (4H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,40-2,07 (4H, m), 1,96-1,61 (10H, m), 1,53-1,21 (12H, m), 1,07-1,00 (1H, m), 0,87 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,50 (3H, s), 0,05 (6H, s), 0,05 (6H, s).

[Ví dụ 216]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-(3-(điflometoxy)azetiđin-1-yl)pentan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidene)etylidene)xyclohexan-1,3-

điol (Hợp chất A033)

Hợp chất A033 [10,6 mg, 0,0227 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 19b [50 mg, 0,067 mmol] được mô tả trong Ví dụ tham khảo 16 và 3-điflometoxyazetidín [30 mg, 0,244 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,38 (1H, t,  $J = 75,0$  Hz), 6,21 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 4,76-4,70 (1H, m), 4,06-3,94 (2H, m), 3,65 (2H, dd,  $J = 9,0, 6,6$  Hz), 3,11 (2H, dd,  $J = 9,0, 6,0$  Hz), 2,83 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,7$  Hz), 2,52-2,38 (3H, m), 2,23-2,13 (2H, m), 2,03-1,27 (17H, m), 1,12-1,03 (1H, m), 0,95 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 468,30 (M+H)

[Ví dụ 217]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((S)-3-flopyrrolidín-1-yl)pentan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B016)

Hợp chất B016 [12,0 mg, 0,0277 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 19b [50 mg, 0,067 mmol] được mô tả trong Ví dụ tham khảo 16 và (S)-3-flopyrrolidín hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Khối lượng chính xác = 433,34 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{FNO}_2$ ) Obs. khối lượng = 434,30 (M+H)

[Ví dụ 218]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((R)-3-flopyrrolidín-1-yl)pentan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidén)etylidén)xyclohexan-1,3-



điol (Hợp chất B017)

Hợp chất B017 [14,0 mg, 0,0323 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 19b [50 mg, 0,067 mmol] và (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol] dưới dạng nguyên liệu ban đầu.

Khối lượng chính xác = 433,34 ( $C_{27}H_{44}FNO_2$ ) Obs. khối lượng = 434,30 (M+H)

[Ví dụ 219]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)pentan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B084)

Hợp chất B084 [5,0 mg, 0,011 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 19b [55 mg, 0,074 mmol] và (S)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [50 mg, 0,317 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,89 (2H, d, J = 10,7 Hz), 5,81 (2H, td, J = 56,0, 6,0 Hz), 4,13-3,96 (2H, m), 2,86-2,14 (13H, m), 2,05-1,29 (21H, m), 1,14-1,05 (1H, m), 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,34 ( $C_{28}H_{45}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 466,40 (M+H)

[Ví dụ 220]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)pentan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B085)

Hợp chất B085 [14,7 mg, 0,0316 mmol] thu được bằng cách tiến hành

theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 19b [55 mg, 0,074 mmol] và (R)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [50 mg, 0,317 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,89 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,80 (2H, td,  $J = 58,0, 5,0$  Hz), 4,07-3,96 (2H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,4$  Hz), 2,77 (1H, t,  $J = 9,0$  Hz), 2,69-2,39 (8H, m), 2,24-2,14 (2H, m), 2,06-1,31 (20H, m), 1,15-1,05 (1H, m), 0,98 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 465,34 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 466,40 (M+H)

[Ví dụ 221]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-5-morpholinopentan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-điol (hợp chất D044)

Hợp chất D044 [15,1 mg, 0,0350 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 19b [55 mg, 0,074 mmol] và morpholin [0,05 mL, 0,58 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

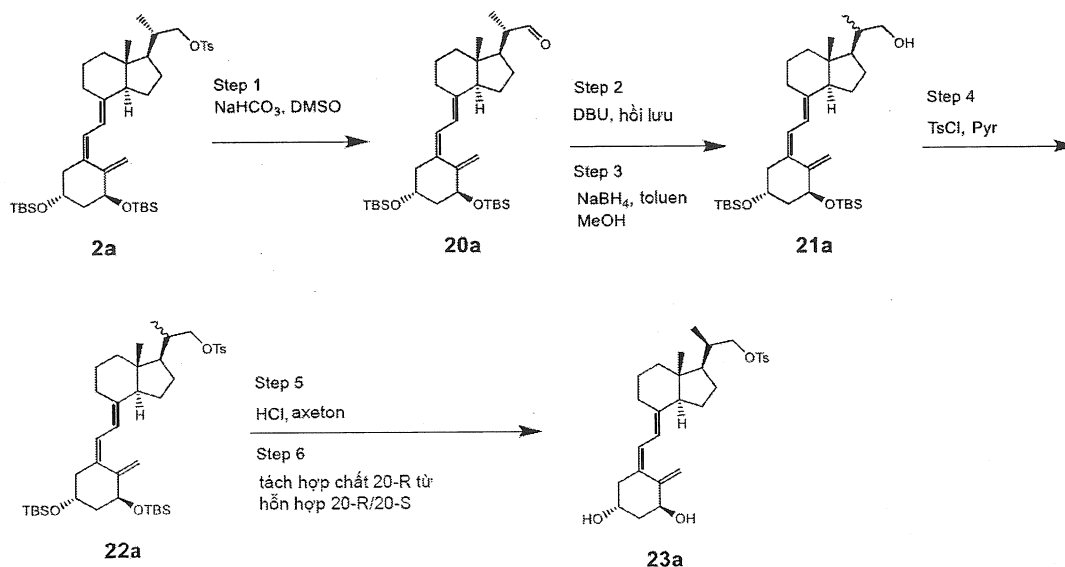
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,07-3,96 (2H, m), 3,70 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 2,84 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,60 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,48-2,14 (9H, m), 2,05-1,30 (18H, m), 1,13-1,04 (1H, m), 0,98 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 431,34 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 432,30 (M+H)

[Ví dụ tham khảo 17]

Tổng hợp (2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-đihydroxy-2-metylenxyclohexyliden)etyliden)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl 4-metylbensulfonat (Hợp chất 23a)

## [Công thức hóa học 51]

Bước 1

Natri hydro cacbonat [1,43 g, 17,0 mmol] được thêm vào dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất 2a [4,15 g, 5,69 mmol] trong DMSO [40 mL] và toluen [50 mL], và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở  $100^\circ\text{C}$  trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng heptan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được 2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-bis((t-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-metylenxyclohexylidene)etyliden)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propanal (Hợp chất 20a) [2,37 g, 4,14 mmol].

Bước 2

Diabixycloundexen (DBU) [1,5 mL] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 20a [2,37 g, 4,14 mmol] trong THF [50 mL], và dung dịch được đun nóng và hồi lưu trong 38 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng

được chuyển sang nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

### Bước 3

Sản phẩm thô thu được ở bước 2 được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm THF [50 mL] và metanol [50 mL], sau đó thêm vào dung dịch, natri tetrahydroborat [0,38 g, 10 mmol] ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng bằng được dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, chuyển sang nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được 2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-bis((t-butylđimetylsilyl)oxy)-2-metylenxyclohexylidene)etylidene)-7a-metyloctahydro-1H-inđen-1-yl)propan-1-ol (Hợp chất 21a) [1,96 g, 3,41 mmol].

### Bước 4

p-Toluensulfonyl clorua [1,01 g, 5,30 mmol] và 4-đimetylaminopyridin (DMAP) [100 mg, 0,818 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 21a [1,96 g, 3,41 mmol] thu được ở bước 3 trong pyridin [20 mL], và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng bằng toluen và rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (Hợp chất 22a) được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

### Bước 5 và bước 6

Sản phẩm thô (Hợp chất 22a) thu được ở bước 4 được hòa tan trong axeton [120 mL], sau đó thêm vào dung dịch này, axit clohydric 3 M [20 mL, 60 mmol] được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng bằng được dập tắt bằng dung dịch natri hydroxit 5 M và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Axeton trong hỗn hợp phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm. Etyl axetat được thêm vào phân cận và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân cận được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hỗn hợp các đồng phân không đối quang R và S ở C-20. Dung môi hỗn hợp [10 mL] heptan/etyl axetat (1/10) được thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được chiếu xạ bằng sóng siêu âm trong 3 phút. Chất rắn [798 mg] được tạo ra trong dung dịch bằng chiếu xạ siêu âm được thu thập bằng cách lọc. Metanol khan được thêm vào một phần [545 mg] chất rắn và huyền phù được gia nhiệt và hồi lưu trong 45 phút. Hệ thống treo được làm lạnh từ từ đến nhiệt độ phòng. Chất rắn trong chất lỏng phản ứng được lọc và thu hồi để thu được (2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-đihydroxy-2-metylenxyclohexylidene)etyliden)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl 4-metylbensulfonat (Hợp chất 23a) [342 mg, 683 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,77 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,29 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,05 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,27 (1H, s), 4,33 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14-4,07 (2H, m), 3,82 (1H, dd,  $J = 9,4, 6,6$  Hz), 2,83 (1H, dd,  $J = 12,3, 3,2$  Hz), 2,50 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,45 (3H, s), 2,24 (1H, dd,  $J = 13,3, 6,9$  Hz), 1,96 (1H, dd,  $J = 11,7, 7,5$  Hz), 1,89-1,27 (12H, m), 1,19 (1H, td,  $J = 12,5, 3,8$  Hz), 0,89 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,45 (3H, s).

[Ví dụ 222]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B009)

Hợp chất 23a [40 mg, 0,080 mmol] được hòa tan trong pyrrolidin [0,6 mL] và dung dịch được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất B009 [16,0 mg, 0,040 mmol].

Khối lượng chính xác = 399,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 400,25 (M+H)

[Ví dụ 223]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-1-((S)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B010)

Dung dịch chứa hợp chất 23a [40 mg, 0,080 mmol], (S)-3-methylpyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,247 mmol] và kali cacbonat [60 mg, 0,434 mmol] trong DMF [1 mL] được khuấy ở 60° C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước muối bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất B010 [14,6 mg, 0,0353 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,7, 1,4 Hz), 4,89 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 11,9, 4,1 Hz), 2,78-2,67 (2H, m), 2,54-2,19 (7H, m), 2,07-1,85 (8H, m), 1,73-1,27 (12H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,94 (3H, d,

$J = 6,4 \text{ Hz}$ ), 0,59 (3H, s).

[Ví dụ 224]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-1-((R)-3-methylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B011)

Hợp chất B011 [13,0 mg, 0,0314 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23a [40 mg, 0,080 mmol] và (R)-3-methylpyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,247 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,0 \text{ Hz}$ ), 6,08 (1H, d,  $J = 11,4 \text{ Hz}$ ), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,3, 1,4 \text{ Hz}$ ), 4,89 (1H, d,  $J = 2,3 \text{ Hz}$ ), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9 \text{ Hz}$ ), 4,15-4,09 (1H, m), 2,93-2,84 (2H, m), 2,71-2,65 (1H, m), 2,53-2,42 (3H, m), 2,29-2,17 (3H, m), 2,06-1,80 (8H, m), 1,73-1,28 (11H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,9 \text{ Hz}$ ), 0,94 (3H, d,  $J = 6,4 \text{ Hz}$ ), 0,59 (3H, s).

[Ví dụ 225]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-flopyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B018)

Hợp chất B018 [10,6 mg, 0,0254 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23a [40 mg, 0,080 mmol] và (S)-3-flopyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,4 \text{ Hz}$ ), 6,08 (1H, d,  $J = 11,0 \text{ Hz}$ ), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,3, 1,1 \text{ Hz}$ ), 5,22-5,03 (1H, m), 4,89 (1H, d,  $J = 2,3 \text{ Hz}$ ), 4,35 (1H, t,

$J = 5,9$  Hz), 4,15-4,08 (1H, m), 2,95-2,83 (2H, m), 2,76 (1H, dd,  $J = 14,6, 7,8$  Hz), 2,59-1,82 (14H, m), 1,73-1,28 (10H, m), 0,95 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 417,30 (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>FNO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 418,25 (M+H)

[Ví dụ 226]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B019)

Hợp chất B019 [9,7 mg, 0,023 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23a [40 mg, 0,080 mmol] và (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,28 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 5,21-5,03 (1H, m), 4,89 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 4,35 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 2,88-2,65 (4H, m), 2,54-2,49 (2H, m), 2,36-1,84 (11H, m), 1,73-1,28 (10H, m), 0,95 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 417,30 (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>FNO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 418,20 (M+H)

[Ví dụ 227]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B095)

Hợp chất B095 [14,5 mg, 0,0323 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23a [40 mg, 0,080 mmol] và (S)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [40 mg, 0,239 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.



Khối lượng chính xác = 449,31 ( $C_{27}H_{41}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 450,25 (M+H)

[Ví dụ 228]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B096)

Hợp chất B096 [12,0 mg, 0,0267 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23a [40 mg, 0,080 mmol] và (R)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [40 mg, 0,239 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

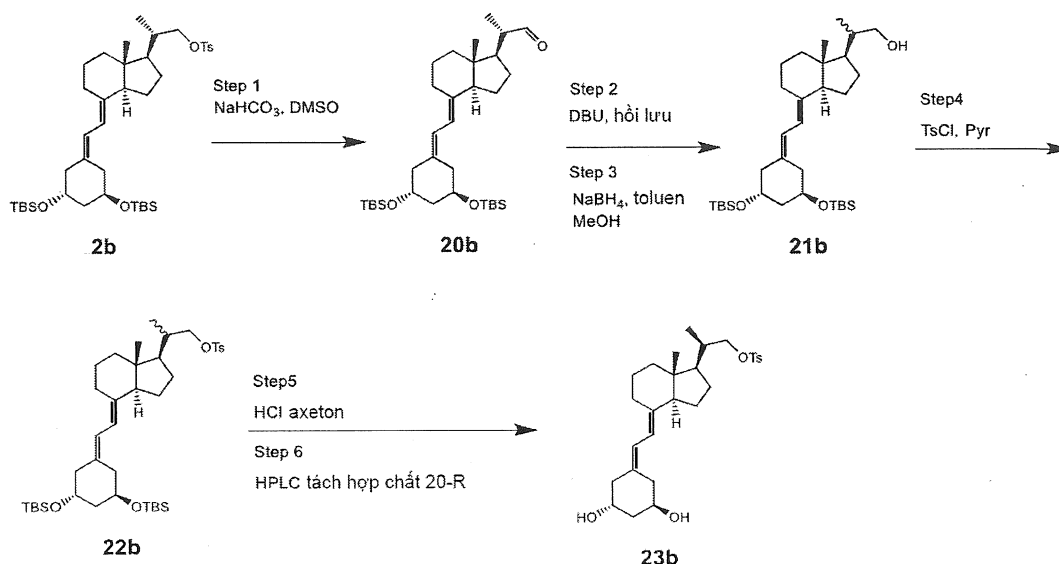
$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,76 (1H, td, J = 57,2, 5,9 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,3, 1,4 Hz), 4,89 (1H, d, J = 1,4 Hz), 4,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,1, 3,4 Hz), 2,71 (1H, t, J = 8,7 Hz), 2,60-2,23 (8H, m), 2,03-1,27 (16H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 449,31 ( $C_{27}H_{41}F_2NO_2$ ) Obs. khối lượng = 450,20 (M+H)

[Ví dụ tham khảo 18]

Tổng hợp (2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3S,5R)-3,5-đihydroxycyclohexyliden)etyliden)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 23b)

[Cộng thức hóa học 52]



### Bước 1

Hợp chất 20b [3,31 g, 5,90 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ tham khảo 17 bằng cách sử dụng hợp chất 2b [4,70 g, 6,55 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

### Bước 2 và bước 3

Hợp chất 21b [3,12 g, 5,54 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và 3 của Ví dụ tham khảo 17 bằng cách sử dụng hợp chất 20b [3,31 g, 5,90 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

### Bước 4

Hợp chất 22b [3,12 g, 5,54 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 4 của Ví dụ tham khảo 17 sử dụng hợp chất 21b [3,12 g, 5,54 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

### Bước 5

Sản phẩm thô được khử silyl thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 5 của Ví dụ tham khảo 17 sử dụng hợp chất 22b [3,12 g, 5,54 mmol] làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC

điều chế và hợp chất có độ phân cực cao được thu hồi để thu được hợp chất 23b [0,66 g].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,77 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,19 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,86 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,09-3,95 (3H, m), 3,83 (1H, dd,  $J = 9,6, 6,9$  Hz), 2,80 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 2,56 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,45 (3H, s), 2,40 (1H, dd,  $J = 14,4, 3,4$  Hz), 2,22-2,12 (2H, m), 1,98 (1H, dd,  $J = 7,0, 12,0$  Hz), 1,88-1,16 (14H, m), 0,90 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,45 (3H, s).

[Ví dụ 229]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-flopyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B097)

Hợp chất B097 [9,0 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23b [40 mg, 0,082 mmol] và (S)-3-flopyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,13 (1H, dt,  $J = 55,8, 5,7$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,94-2,74 (3H, m), 2,61-2,37 (6H, m), 2,32 (1H, t,  $J = 11,0$  Hz), 2,23-1,27 (22H, m), 0,96 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 405,30 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{FNO}_2$ ) Obs. khối lượng = 406,20 (M+H)

[Ví dụ 230]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-flopyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B098)

Hợp chất B098 [14,7 mg, 0,0362 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23b [40 mg, 0,082 mmol] và (R)-3-flopyrrolidin hydroclorua [30 mg, 0,239 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,12 (1H, dt, J = 56,0, 5,4 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,85-2,65 (4H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 11,7, 4,8 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,36-1,28 (20H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 405,30 (C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>FNO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 406,25 (M+H)

[Ví dụ 231]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B099)

Hợp chất B099 [10,0 mg, 0,0229 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 bằng cách sử dụng hợp chất 23b [40 mg, 0,082 mmol] và (S)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,222 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,74 (1H, td, J = 57,5, 5,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 11,7, 4,3 Hz), 2,61-2,44 (6H, m), 2,40 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,30 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,23-2,13 (2H, m), 2,05-1,27 (15H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 437,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 438,20 (M+H)

[Ví dụ 232]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B100)

Hợp chất B100 [10,0 mg, 0,0229 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23b [40 mg, 0,082 mmol] và (R)-3-(điflometyl)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,222 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,76 (1H, td, J = 57,0, 5,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,3, 3,2 Hz), 2,71 (1H, t, J = 8,7 Hz), 2,61-2,37 (7H, m), 2,27 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,18 (2H, ddd, J = 25,6, 12,6, 5,3 Hz), 2,04-1,26 (16H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 437,31 (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 438,25 (M+H)

[Ví dụ 233]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B101)

Hợp chất B101 [8,1 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 sử dụng hợp chất 23b [40 mg, 0,082 mmol] và (S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,204 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 11,4, 3,2 Hz), 2,69-2,36 (7H, m), 2,31 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,23-2,13 (2H, m), 2,04-1,27 (20H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,60

(3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 452,25 (M+H)

[Ví dụ 234]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidien)etylidien)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B102)

Hợp chất B102 [11,3 mg, 0,0250 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 bằng cách sử dụng hợp chất 23b [40 mg, 0,082 mmol] và (R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua [35 mg, 0,204 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,86-2,78 (2H, m), 2,70-2,55 (4H, m), 2,52-2,38 (4H, m), 2,30-2,13 (5H, m), 2,04-1,27 (24H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 452,25 (M+H)

[Ví dụ 235]

Tổng hợp (1R,3S)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidien)etylidien)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B103)

Hợp chất B103 [14,7 mg, 0,0326 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 223 bằng cách sử dụng hợp chất 23b [40 mg, 0,082 mmol] và (S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin hydroclorua [40 mg, 0,233 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,88

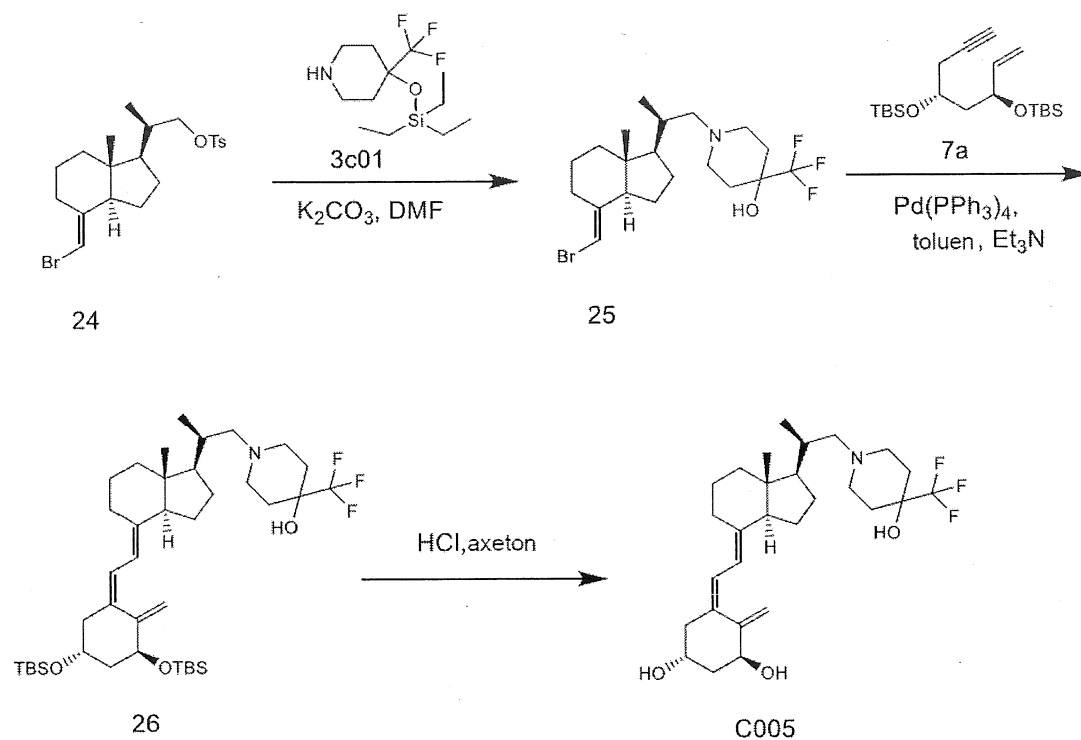
(1H, tt, J = 56,0, 5,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,90 (1H, t, J = 8,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 2,67-1,28 (33H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 451,33 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 452,25 (M+H)

[Ví dụ 236]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-hydroxy-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C005)

[Công thức hóa học 53]



### Bước 1

1-((2R)-2-(((1R,3aS,7aR,E)-4-(Bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl)-4-(triflometyl)piperidin-4-ol (Hợp chất 25) [106,4 mg, 0,2427 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 92 sử dụng (2R)-2-(((1R,3aS,7aR,E)-4-(bromometylen)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl 4-metylbensensulfonat [200,6 mg, 0,4545 mmol] và trietyl-[[4-

(triflometyl)-4-piperidyl]oxy]silan [257,2 mg, 0,9075 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

### Bước 2 và bước 3

Hợp chất C005 [13,6 mg, 0,0273 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 92 sử dụng hợp chất 25 [49 mg, 0,111 mmol] thu được ở bước 1, hợp chất 7a [57,2 mg, 0,155 mmol], và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [23,2 mg, 0,0201 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,29 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,23 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 3,09 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,96-2,83 (3H, m), 2,63 (1H, td,  $J = 12,4, 2,8$  Hz), 2,57-2,47 (2H, m), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,8$  Hz), 2,10-1,97 (5H, m), 1,92-1,29 (17H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,3 (M+H)

[Ví dụ 237]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-hydroxy-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C006)

Hợp chất C006 [15,8 mg, 0,0309 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng hợp chất 25 [49 mg, 0,111 mmol] thu được ở bước 1 của Ví dụ 236 và hợp chất 7b [55 mg, 0,144 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,10 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,22



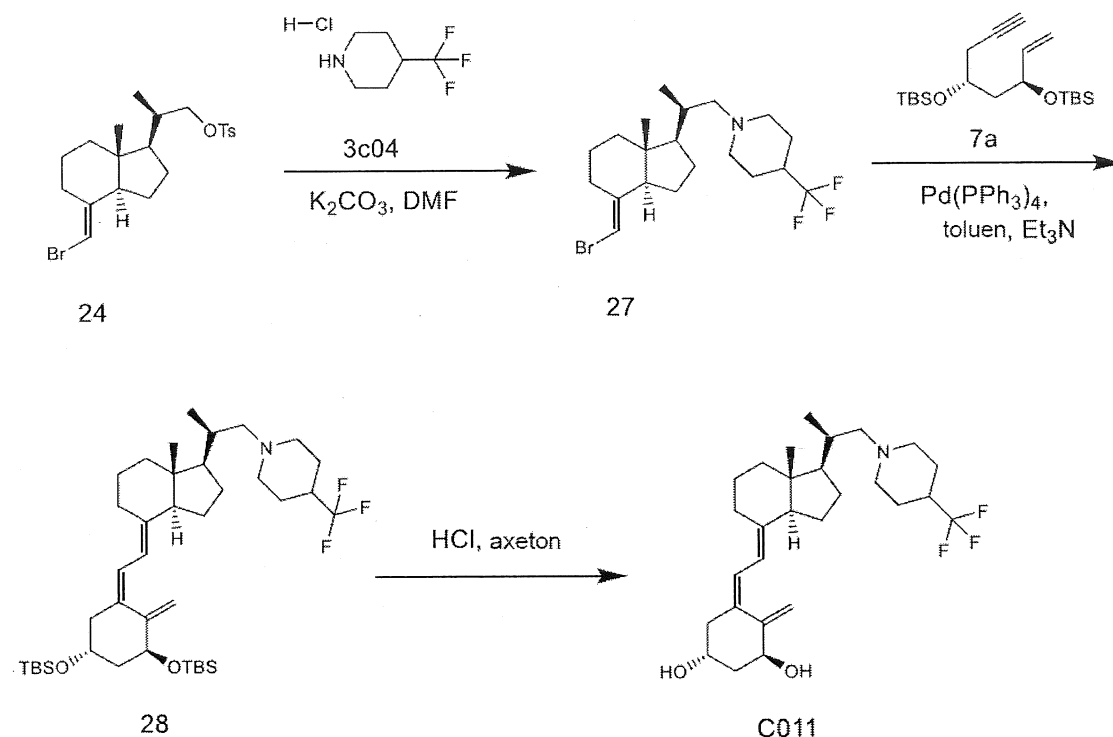
(1H, d, J = 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,1, 4,2 Hz), 3,23 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,95-2,83 (3H, m), 2,68-2,50 (3H, m), 2,17 (1H, dd, J = 13,2, 8,3 Hz), 2,09-1,98 (4H, m), 1,93-1,30 (15H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 511,33 (C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 512,4 (M+H)

[Ví dụ 238]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-1-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etylidien)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C011)

[Công thức hóa học 54]



### Bước 1

Hợp chất 27 [105,7 mg, 0,250 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 236 sử dụng hợp chất 24 [185 mg, 0,419 mmol] và hợp chất 3c04 [215 mg, 1,40 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,65 (1H, t,  $J = 2,0$  Hz), 2,98-2,86 (3H, m), 2,35 (1H, dd,  $J = 12,0, 5,1$  Hz), 2,01-1,60 (15H, m), 1,56-1,21 (7H, m), 0,90 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,57 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 421,16 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BrF}_3\text{N}$ ) Obs. khối lượng = 422,20 (M+H)

### Bước 2 và bước 3

Hợp chất C011 [15,9 mg, 0,033 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 92 sử dụng hợp chất 27 [32 mg, 0,076 mmol] thu được ở bước 1, hợp chất 7a [40,7 mg, 0,110 mmol]], và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [15,0 mg, 0,013 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,07 (1H, m), 3,34 (1H, d,  $J = 10,2$  Hz), 3,19 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,87 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,79 (1H, dd,  $J = 12,4, 4,1$  Hz), 2,53-2,40 (3H, m), 2,35-2,23 (3H, m), 2,06-1,97 (2H, m), 1,93-1,28 (17H, m), 0,97 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 481,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 482,4 (M+H)

[Ví dụ 239]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-2-metyl-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-1-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C012)

Hợp chất C012 [15,8 mg, 0,0319 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 92 bằng cách sử dụng hợp chất 27 [33 mg, 0,078 mmol] thu được ở bước 1 của Ví dụ 238, hợp chất 7b

[42,7 mg, 0,112 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [15,0 mg, 0,013 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

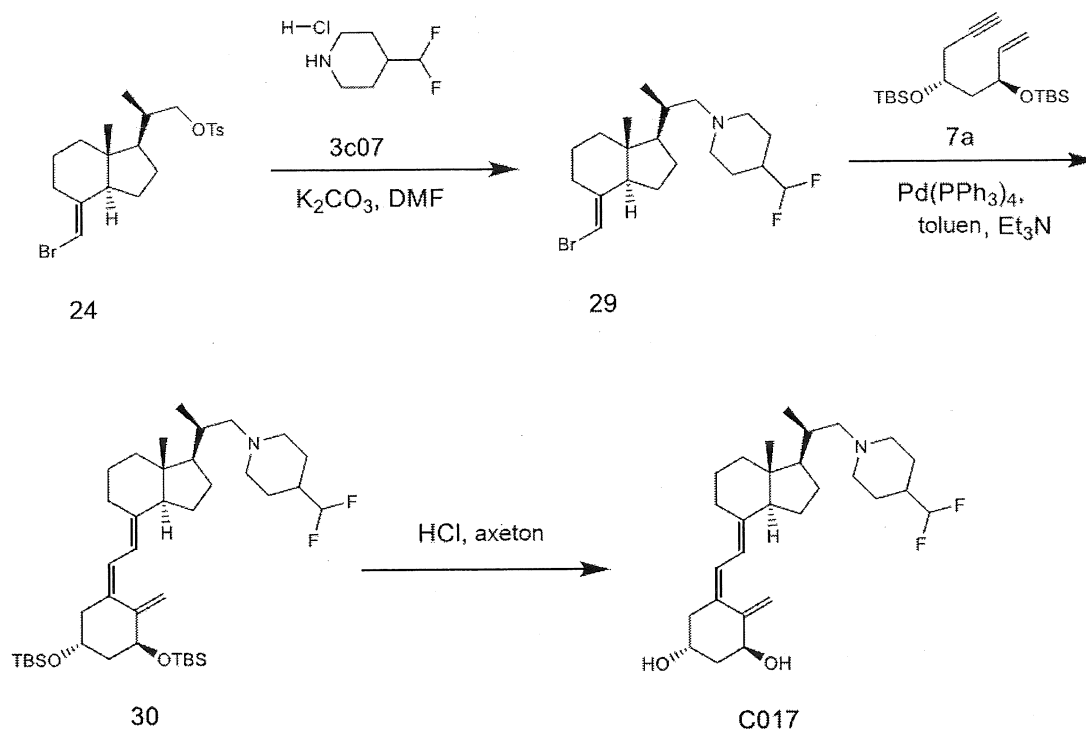
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,11 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,23 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 4,23 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,73 (1H, td,  $J = 8,1, 4,4$  Hz), 3,34 (1H, d,  $J = 10,0$  Hz), 3,19 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,88 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,9$  Hz), 2,80 (1H, dd,  $J = 12,2, 3,9$  Hz), 2,60 (1H, dd,  $J = 13,7, 4,4$  Hz), 2,52-1,99 (8H, m), 1,89-1,29 (17H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,60 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 495,33 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 496,4 (M+H)

[Ví dụ 240]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C017)

[Công thức hóa học 55]



### Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất 24 [200 mg, 0,454 mmol], hợp chất 3c07 [160 mg, 0,932 mmol] và kali cacbonat [250 mg, 1,81 mmol] trong DMF [1 mL] được khuấy ở 80°C trong 2 ngày. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được chuyển sang nước muối bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tính chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 29 [58,6 mg, 0,145 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,65 (1H, t,  $J = 2,0$  Hz), 5,56 (1H, td,  $J = 57,0, 4,0$  Hz), 2,98-2,80 (3H, m), 2,35 (1H, đ,  $J = 12,2, 4,9$  Hz), 2,00-1,61 (12H, m), 1,58-1,21 (9H, m), 0,90 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,51 (3H, s).

### Bước 2 và bước 3

Hợp chất C017 [13,5 mg, 0,029 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 92 sử dụng hợp chất 29 [53 mg, 0,131 mmol] thu được ở bước 1 và (5R,7S)-2, 2,3,3,9,9,10,10-octametyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-7-vinyl-4,8-đioxa-3,9đisilaundecan (Hợp chất 3c04) [65 mg, 0,176 mmol], và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [23,0 mg, 0,020 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

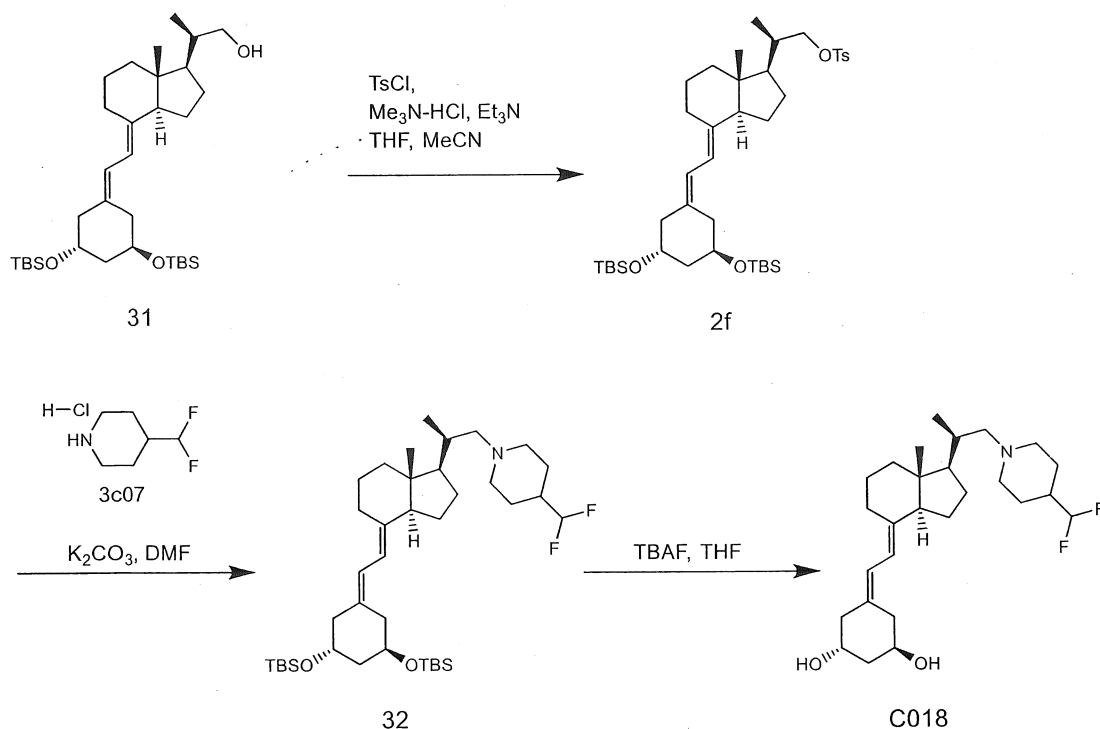
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 5,76 (1H, td,  $J = 56,5, 4,1$  Hz), 5,29 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14-4,08 (1H, m), 3,47 (1H, d,  $J = 12,2$  Hz), 3,00 (1H, dd,  $J = 12,4, 4,1$  Hz), 2,87 (1H, dd,  $J = 12,3, 3,5$  Hz), 2,75 (1H, td,  $J = 12,3, 2,8$  Hz), 2,64 (1H, t,  $J = 11,7$  Hz), 2,53 (2H, dd,  $J = 13,4, 11,0$  Hz), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,8$  Hz), 2,10-1,98 (3H, m), 1,91-1,31 (18H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,3 (M+H)

[Ví dụ 241]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C018)

[Công thức hóa học 56]



### Bước 1

TsCl [40,7 mg, 0,213 mmol] được thêm vào dung dịch hỗn hợp chứa (2R)-2-((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-((3R,5R)-3,5-bis((t-butyl)dimethylsilyl)oxy)xyclohexyliden)etyliden)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propan-1-ol (Hợp chất 31, Số đăng ký CAS 161970-22-5) [80,2 mg, 0,142 mmol], trimetylamin hydroclorua [16,7 mg, 0,175 mmol] và trietylamin [0,08 mL, 0,57 mmol] trong THF [1 mL]/axetonitril [1 mL] ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được đập tắt bằng metanol [0,2 mL] và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng [1 mm, heptan/EtOAc = 9/1] để thu được hợp chất 2f [90,2 mg, 0,126 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,14 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,79 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 4,15-4,02 (4H, m), 3,82 (1H, dd,  $J = 9,3, 6,8$  Hz), 2,85-2,75 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,36 (2H, dd,  $J = 13,4, 5,1$  Hz), 2,25 (1H, dd,  $J = 13,7, 2,9$  Hz), 2,09 (1H, dd,  $J = 13,2, 7,8$  Hz), 1,95 (1H, t,  $J = 9,3$  Hz), 1,88-1,71 (3H, m), 1,68-1,57 (4H, m), 1,55-1,18 (7H, m), 0,90 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,87 (9H, s), 0,85 (9H, s), 0,45 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,04 (6H, s).

### Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất 2f [40 mg, 0,056 mol] thu được ở bước 1, 4-diflometylpiperidin hydroclorua [3c09, 28,7 mg, 0,167 mmol] và kali cacbonat [38,5 mg, 0,279 mmol] trong DMF [1 mL] được khuấy ở  $60^\circ\text{C}$  qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đập tắt bằng nước muối bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế một phần bằng sắc ký lớp mỏng [1 mm, heptan/EtOAc = 9/1] để thu được hợp chất 32 [18,4 mg, 0,027 mmol].

Khối lượng chính xác = 679,50 ( $\text{C}_{39}\text{H}_{71}\text{F}_2\text{NO}_2\text{Si}_2$ ) Obs. khối lượng = 680,6 (M+H)

### Bước 3

TBAF [1 M trong THF, 0,5 mL, 0,5 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 32 [18,4 mg, 0,027 mmol] thu được ở bước 2 trong THF [1 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở  $50^\circ\text{C}$  qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đập tắt bằng dung

dịch natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất C018 [6,3 mg, 0,014 mmol].

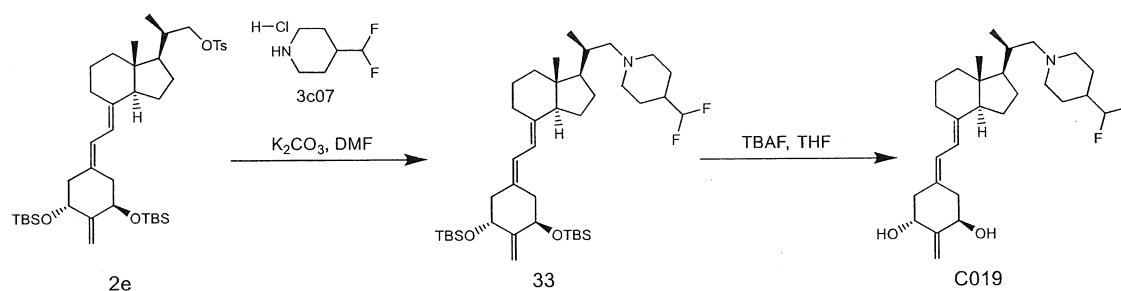
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,75 (1H, td,  $J = 56,5, 4,0$  Hz), 4,05-3,96 (2H, m), 3,41 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 3,26 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,93 (1H, dd,  $J = 12,4, 4,1$  Hz), 2,85-1,97 (11H, m), 1,92-1,30 (16H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,62 (3H, d,  $J = 4,4$  Hz).

Khối lượng chính xác = 451,33 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 452,40 (M+H)

[Ví dụ 242]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C019)

[Công thức hóa học 57]



### Bước 1

Dung dịch chứa (2R)-2-(((1R,3aS,7aR,E)-4-(2-(((3R,5R)-3,5-bis((t-butylđimetylsilyl)oxy)-4-metylenxyclohexyliđen)etyliđen)-7a-metyloctahydro-1H-inden-1-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất 2e, Số Đăng ký CAS 1251827-23-2) [40 mg, 54,9 mmol], 4-điflometylpiperidin (Hợp chất 3c07) [30,2 mg, 0,176 mmol] và kali cacbonat [40 mg, 0,289 mmol] trong DMF [1 mL] được

khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước muối bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế một phần bằng sắc ký lớp mỏng chuẩn bị [1 mm, heptan/EtOAc = 9/1] để thu được hợp chất 33 [19,0 mg, 0,0274 mmol].

Khối lượng chính xác = 691,50 (C<sub>40</sub>H<sub>71</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 692,6 (M+H)

### Bước 2

TBAF [1 M trong THF, 0,2 mL, 0,2 mmol] được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 33 [19,0 mg, 0,0274 mmol] thu được ở bước 1 trong THF [1 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất C019 [6,0 mg, 0,013 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (2H, d, J = 11,2 Hz), 5,75 (2H, td, J = 55,0, 4,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,43 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 12,7, 3,9 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,4, 4,1 Hz), 2,69-2,24 (7H, m), 2,09-1,98 (3H, m), 1,89-1,28 (15H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 463,33 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 464,50 (M+H)

[Ví dụ 243]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-



metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C020)

Hợp chất C020 [15,1 mg, 0,0316 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 240 bằng cách sử dụng hợp chất 29 [34,7 mg, 0,086 mmol] thu được ở bước 1 của Ví dụ 240, hợp chất 7b [44,5 mg, 0,116 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [17,0 mg, 0,015 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

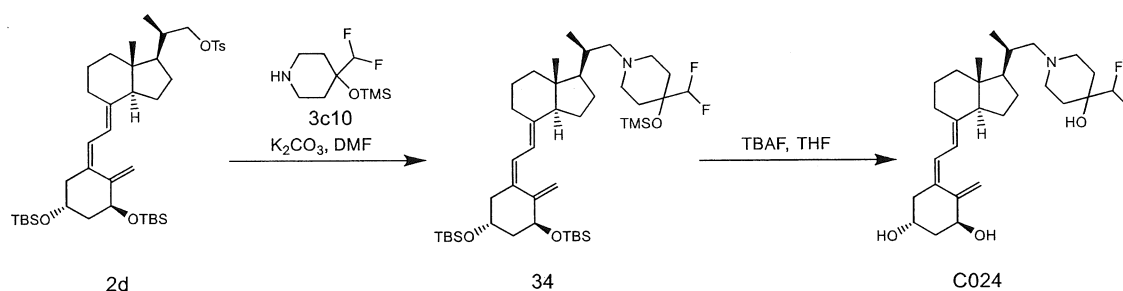
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,10 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,76 (1H, td,  $J = 56,4, 4,1$  Hz), 5,22 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 4,88 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,22 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 3,72 (1H, td,  $J = 8,1, 4,2$  Hz), 3,47 (1H, d,  $J = 12,2$  Hz), 3,33 (1H, s), 2,99 (1H, dd,  $J = 12,4, 4,1$  Hz), 2,87 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,78-2,71 (1H, m), 2,67-2,49 (3H, m), 2,20-1,97 (4H, m), 1,91-1,31 (17H, m), 1,04 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 0,99 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 478,40 (M+H)

[Ví dụ 244]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C024)

[Công thức hóa học 58]



Hợp chất C024 [17,9 mg, 0,0373 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 1 và bước 2 của Ví dụ 242 sử dụng

hợp chất (2d) [80,0 mg, 0,110 mmol] và 4-(điflometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)piperidin [76,7 mg, 0,343 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,61 (1H, t,  $J = 56,1$  Hz), 5,28 (1H, đ,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,24 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 3,09 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,99-2,85 (3H, m), 2,74-2,65 (1H, m), 2,59-2,49 (2H, m), 2,28-1,95 (5H, m), 1,91-1,28 (18H, m), 0,99 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 480,30 (M+H)

[Ví dụ 245]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C025)

Hợp chất C025 [6,5 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 242 sử dụng hợp chất 2f [40 mg, 0,056 mmol] được mô tả trong bước 1 của Ví dụ 241 và 4-(điflometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)piperidin [37 mg, 0,166 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,61 (1H, t,  $J = 56,1$  Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,29-3,24 (1H, m), 3,11 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 3,00-2,56 (7H, m), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,4$  Hz), 2,23-1,95 (7H, m), 1,88-1,28 (16H, m), 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,62 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 467,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 468,30 (M+H)

[Ví dụ 246]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)-4-

hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C026)

Hợp chất C026 [6,2 mg, 0,013 mmol] thu đợc bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 242 bằng cách sử dụng hợp chất 2e [40 mg, 0,055 mmol] và 4-(điflometyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)piperidin [40 mg, 0,171 mmol].

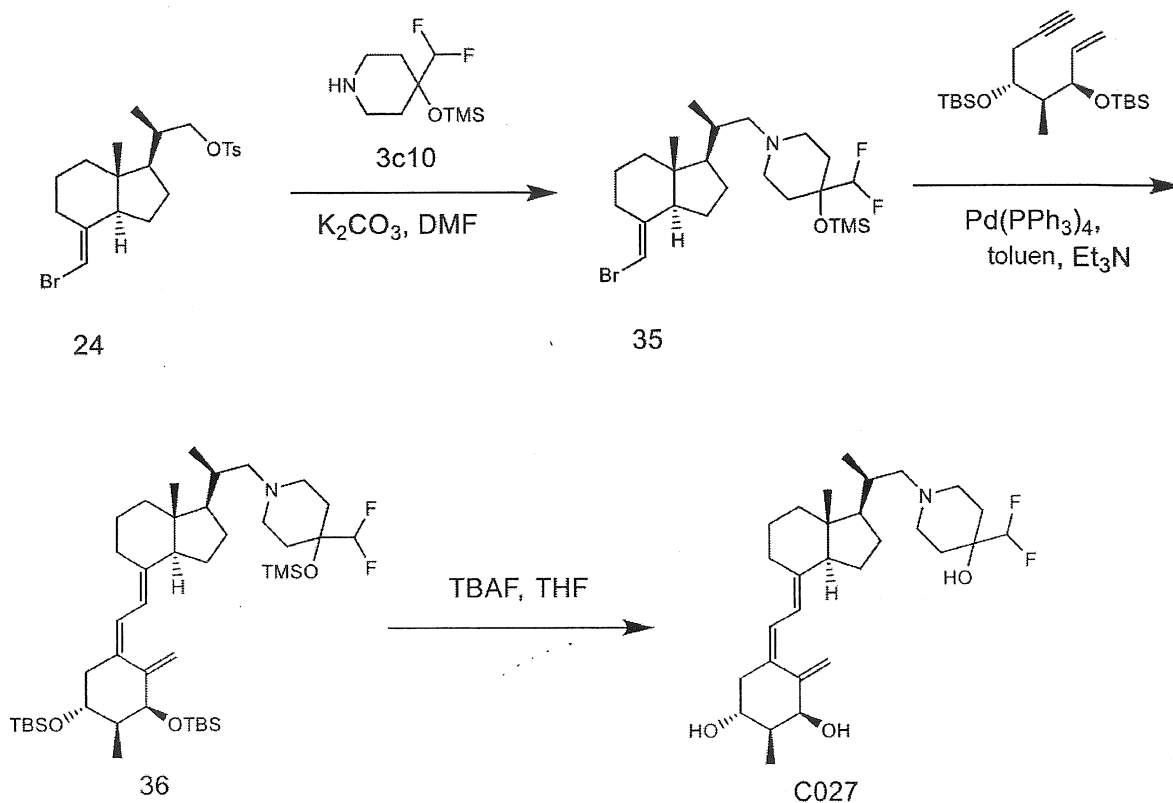
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,92 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,62 (1H, t, J = 55,9 Hz), 5,05 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,16 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,02 (2H, td, J = 12,3, 2,6 Hz), 2,88-2,61 (4H, m), 2,48 (1H, dd, J = 13,4, 4,1 Hz), 2,32-1,97 (6H, m), 1,90-1,31 (13H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 479,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 480,40 (M+H)

[Ví dụ 247]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflometyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C027)

[Công thức hóa học 59]



### Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất 24 [120 mg, 0,272 mmol], hợp chất 3c10 [189 mg, 0,848 mmol] và kali cacbonat [183 mg, 1,32 mmol] trong DMF [1 mL] được khuấy ở  $60^\circ C$  qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước muối bão hòa và chiết bằng ethyl axetat. Lỏng hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 35 [76,9 mg, 0,156 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5,65 (1H, s), 5,46 (1H, t,  $J = 56,1$  Hz), 2,93-2,85 (1H, m), 2,63 (2H, đ,  $J = 35,4, 11,0$  Hz), 2,45-2,22 (2H, m), 2,09-1,22 (25H, m), 0,90 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,58 (3H, s), 0,15 (9H, s).

### Bước 2 và bước 3

Dung dịch hỗn hợp gồm hợp chất 35 [70,5 mg, 0,143 mmol] thu được ở bước 1, hợp chất 7b [65,3 mg, 0,171 mmol] và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [25,0 mg, 0,022 mmol] trong toluen [1

mL]/triethylamin [1 mL] được khuấy ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế một phần bằng sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được 94,5 mg sản phẩm thô chứa hợp chất 36. TBAF [1 M trong THF, 1 mL, 1 mmol] được thêm vào dung dịch chứa sản phẩm thô trong THF [1 mL], và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất C027 [24,1 mg, 0,0488 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,51 (1H, t, J = 56,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,72 (1H, td, J = 8,2, 4,2 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 3,2 Hz), 2,78 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,65-2,57 (2H, m), 2,47 (1H, dd, J = 12,2, 4,4 Hz), 2,36 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,19-1,28 (27H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 493,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 494,40 (M+H)

[Ví dụ 248]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất C029)

Hợp chất C029 [17,4 mg, 0,039 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 242 sử dụng hợp chất 2d [80 mg, 0,110 mmol] và 4-hydroxy-4-methylpiperidin [45 mg, 0,391 mmol] làm nguyên liệu ban đầu

Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,40 (M+H)

[Ví dụ 249]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2R)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C033a, Hợp chất C033b)

Hợp chất C033a [10 mg, 0,020 mmol] và hợp chất C033b [9,0 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 108 sử dụng hợp chất 2d [105,4 mg, 0,145 mmol] làm nguyên liệu ban đầu thay vì hợp chất 2a trong Ví dụ 108.

#### Hợp chất C033a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, dd,  $J = 2,4, 1,5$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14-4,09 (1H, m), 2,95-2,80 (3H, m), 2,63 (1H, dd,  $J = 12,2, 4,4$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,2$  Hz), 2,28-2,19 (5H, m), 2,04-1,96 (3H, m), 1,90-1,28 (19H, m), 0,95 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,59 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

#### Hợp chất C033b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 10,7$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14-4,09 (1H, m), 2,87 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,71 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 2,56-2,48 (2H, m), 2,34 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,25 (1H, dd,  $J = 13,2, 6,8$  Hz), 2,05-1,97 (4H, m), 1,90-1,25 (21H, m), 0,94 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 497,31 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 498,40 (M+H)

[Ví dụ 250]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(2,2-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C056)

Hợp chất C056 [8,2 mg, 0,017 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 242 sử dụng hợp chất 2e [40 mg, 0,055 mmol] và 4-(2,2-đifloetyl)piperidin hydroclorua [35 mg, 0,189 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,99 (2H, tt,  $J = 56,0, 4,0$  Hz), 5,92 (2H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,49 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 3,35-3,30 (1H, m), 3,11 (1H, dd,  $J = 12,4, 4,1$  Hz), 2,92-2,63 (5H, m), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,2, 3,9$  Hz), 2,32-1,94 (7H, m), 1,91-1,32 (14H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 478,40 (M+H)

[Ví dụ 251]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C057)

Hợp chất C057 [6,7 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 242 bằng cách sử dụng hợp chất 2e [40 mg, 0,055 mmol] và 4-(1,1-đifloetyl)piperidin hydroclorua [37 mg, 0,200 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05

(2H, t, J = 3,4 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,48 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,35-3,33 (1H, m), 2,99 (1H, dd, J = 12,7, 3,9 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 3,5 Hz), 2,79-1,94 (14H, m), 1,92-1,32 (17H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,63 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 477,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 478,40 (M+H)

[Ví dụ 252]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(1-(4-flopiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C058)

Hợp chất C058 [5,5 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong Ví dụ 242 sử dụng hợp chất 2d [40 mg, 0,055 mmol] và 4-flopiperidin hydroclorua [23 mg, 0,165 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,4, 1,5 Hz), 4,89 (1H, s), 4,61 (1H, dt, J = 49,3, 3,4 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,09 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,64 (1H, s), 2,53-2,19 (7H, m), 2,07-1,96 (5H, m), 1,90-1,26 (17H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 431,32 (C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>FNO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 432,30 (M+H)

[Ví dụ 253]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-1-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C060)

Hợp chất C060 [6,8 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách xử lý theo cách tương tự như trong Ví dụ 242 sử dụng hợp chất 2e [40 mg, 0,055 mmol] và 4-



(triflometyl)piperidin [30 mg, 0,196 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

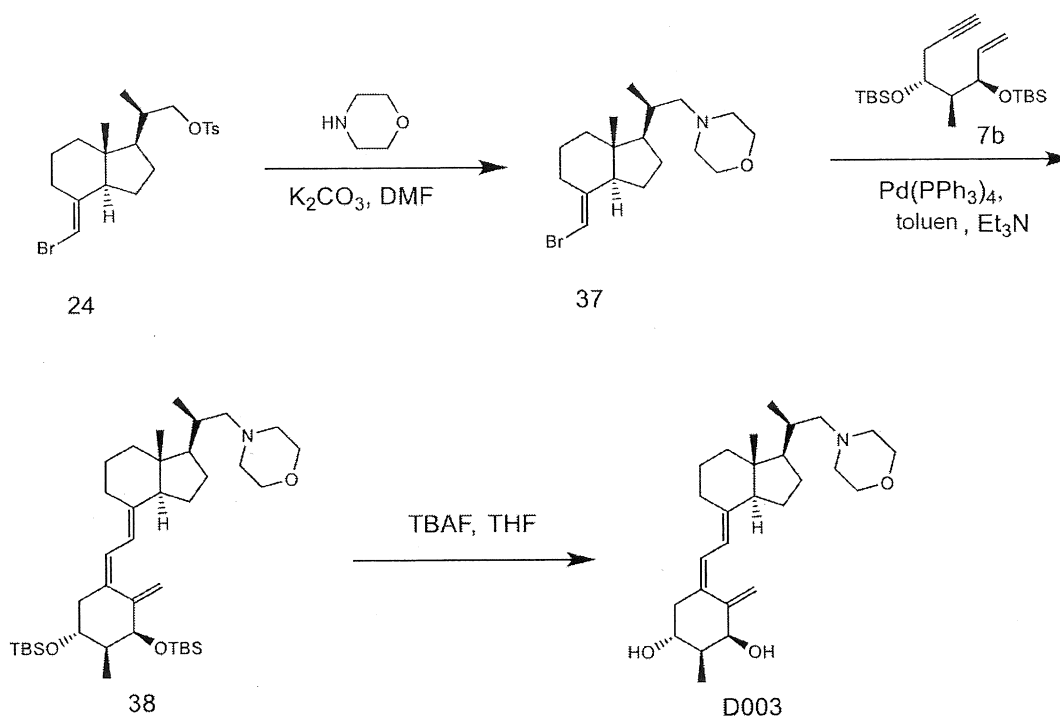
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,16 (1H, d,  $J = 11,7$  Hz), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,0, 3,7$  Hz), 2,76 (1H, dd,  $J = 12,2, 4,4$  Hz), 2,66 (1H, dd,  $J = 13,4, 4,1$  Hz), 2,51-2,02 (8H, m), 1,93-1,28 (14H, m), 0,97 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,61 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 481,32 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 482,40 (M+H)

[Ví dụ 254]

Tổng hợp (1R,2S,3S,Z)-2-metyl-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-1-morpholinopropan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D003)

[Công thức hóa học 60]



### Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất 24 [89,2 mg, 0,202 mmol], morpholin [0,1 mL, 1,16 mmol] và kali cacbonat [156 mg, 1,13 mmol] trong DMF [1 mL] được khuấy

ở 60°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đập tắt bằng nước muối và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất 37 [61,4 mg, 0,172 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 3,75-3,64 (4H, m), 2,91-2,83 (1H, m), 2,47-2,41 (2H, m), 2,38 (1H, dd, J = 11,7, 4,9 Hz), 2,33-2,24 (2H, m), 2,01-1,19 (12H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,57 (3H, s).

Bước 2 và bước 3

Hợp chất D003 [14,1 mg, 0,033 mmol] thu được bằng cách tiến hành theo cách tương tự như trong bước 2 và bước 3 của Ví dụ 236 bằng cách sử dụng hợp chất 37 [29,9 mg, 0,084 mmol], hợp chất 7b [38,5 mg, 0,101 mmol] và tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0) [11,0 mg, 0,009 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,10 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,78-3,68 (5H, m), 2,88 (1H, dd, J = 12,0, 3,7 Hz), 2,73-2,46 (7H, m), 2,27-2,10 (3H, m), 2,06-2,03 (1H, m), 2,01-1,97 (2H, m), 1,96-1,28 (14H, m), 1,04 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,60 (3H, s).

[Ví dụ 255]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((2R)-1-(3-(triflometyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất E008a, Hợp chất E008b)

Hợp chất E008a [3,3 mg, 0,007 mmol] và hợp chất (E008b) [7,0 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví

dụ 108 sử dụng hợp chất 24 [260 mg, 0,589 mmol] và 2-(triflometyl)piperazin [190 mg, 1,23 mmol] làm nguyên liệu ban đầu.

Hợp chất E008a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz), 5,28 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,08 (1H, m), 2,99-2,76 (7H, m), 2,53-1,21 (33H, m), 0,92 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,58 (3H, s).

Khối lượng chính xác = 482,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 483,4 (M+H)

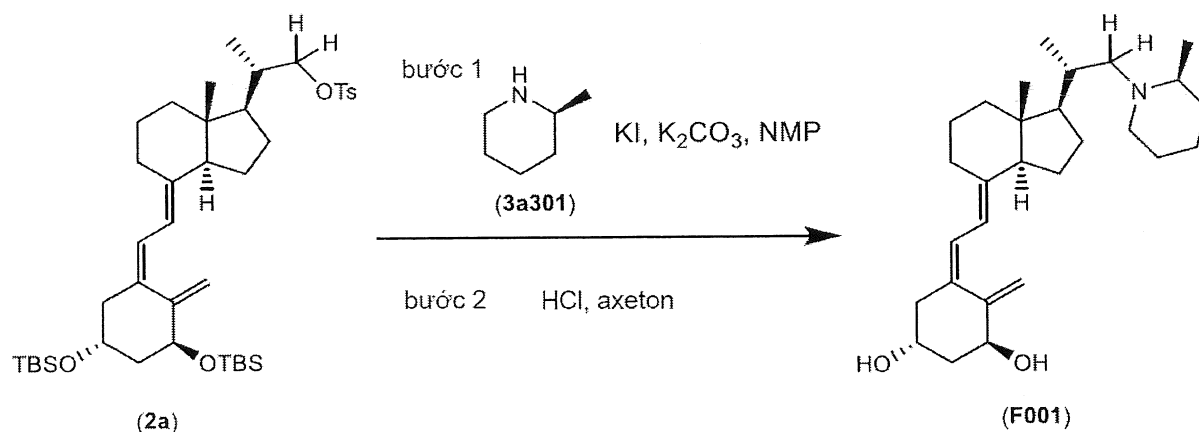
Hợp chất E008b

Khối lượng chính xác = 482,31 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 483,4 (M+H)

[Ví dụ 301]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất F001)

[Công thức hóa học 61]



### Bước 1

Dung dịch chứa Hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] được mô tả trong Ví dụ tham khảo 1, (S)-2-metylpiperidin (3a301) [24,8  $\mu\text{L}$ , 0,206 mmol], kali iodua [22,8 mg, 0,137 mmol] và kali cacbonat [28,4 mg, 0,206 mmol] trong NMP [1

mL] được đun nóng và khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, nước muối bão hòa được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô ghép đôi.

## Bước 2

Axit clohydric 2 M [0,2 mL, 0,4 mmol] được thêm vào dung dịch chứa sản phẩm ghép đôi thu được ở bước 1 trong axeton [0,6 mL] và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất F001 [5,4 mg, 0,013 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,10 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,30-5,27 (1H, m), 4,35 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,56-3,52 (1H, m), 3,27-3,25 (1H, m), 3,08-3,03 (1H, m), 2,92-2,87 (3H, m), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,5, 6,6$  Hz), 2,07-2,04 (2H, m), 1,90-1,86 (4H, m), 1,83-1,51 (11H, m), 1,43-1,28 (4H, m), 1,37 (3H, d,  $J = 9,0$  Hz), 1,12 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,65 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 427,35 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 428,25 (M+H)

Trong các ví dụ sau đây, mỗi hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong phương pháp tổng hợp cho hợp chất được mô tả trong Ví dụ 301. Trong mỗi ví dụ, chỉ có nguyên liệu thô và hợp chất amin được sử dụng được mô tả. Kali iodua và kali cacbonat được sử dụng như trong Ví dụ 301 và lượng tương đương

của chúng được thay đổi một cách thích hợp tùy thuộc vào nguyên liệu thô được sử dụng theo các điều kiện của Ví dụ 301.

[Ví dụ 302]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F002)

Hợp chất F002 [19,2 mg, 0,0449 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-2-metylpiperidin [24,8  $\mu$ L, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6,32 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,10 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,29-5,28 (1H, m), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,42-3,39 (2H, m), 3,25-3,23 (1H, m), 3,12-3,09 (1H, m), 2,88 (1H, dd,  $J = 11,9, 3,7$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,3, 10,5$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,5, 6,7$  Hz), 2,09-1,96 (4H, m), 1,91-1,51 (15H, m), 1,42-1,38 (3H, m), 1,36 (4H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,15 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,65 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 427,35 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 428,20 (M+H)

[Ví dụ 303]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-dimetylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F003)

Hợp chất F003 [8,2 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069

mmol] và 2,2-dimethylpiperidin hydrochlorua [30,79 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,10 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,29-5,28 (1H, m), 4,35 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14-4,10 (1H, m), 3,46-3,44 (1H, m), 3,14-3,11 (1H, m), 2,88 (1H, dd,  $J = 11,9, 4,1$  Hz), 2,51 (1H, dd,  $J = 14,2, 4,6$  Hz), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,3, 6,9$  Hz), 2,08-1,96 (4H, m), 1,91-1,70 (12H, m), 1,62-1,51 (3H, m), 1,45-1,36 (10H, m), 1,17 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,65 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 441,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 442,25 (M+H)

[Ví dụ 304]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất F004)

Hợp chất F004 [6,2 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-metylmorpholin [20,8 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,08 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,28 (1H, s), 4,89 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,77 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 3,67-3,56 (2H, m), 3,26-3,20 (1H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,41 (1H, t,  $J = 11,7$  Hz), 2,37-2,31 (1H, m), 2,25 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,9$  Hz), 2,15-1,87 (8H, m), 1,73-1,21 (9H, m), 1,02 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,95 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 429,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 430,25 (M+H)

[Ví dụ 305]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F005)

Hợp chất F005 [9,6 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-3-metylmorpholin [20,8 mg, 0,206 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,29-5,28 (1H, m), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,13-4,10 (1H, m), 3,77-3,69 (3H, m), 3,39 (1H, dd, J = 11,7, 7,5 Hz), 2,94-2,76 (4H, m), 2,71-2,65 (1H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 13,5, 6,6 Hz), 2,12-1,99 (12H, m), 1,88 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,73-1,26 (10H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,25 (M+H)

[Ví dụ 306]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F006)

Hợp chất F006 [4,7 mg, 0,011 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và 3,3-đimetylmorpholin [15,8 mg, 0,137 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,29-

5,27 (1H, m), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 3,84-3,80 (1H, m), 3,69-3,62 (1H, m), 3,45-3,34 (2H, m), 2,89-2,80 (2H, m), 2,74-2,67 (1H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,39-2,35 (2H, m), 2,26 (1H, dd, J = 13,3, 6,9 Hz), 2,07-1,99 (3H, m), 1,90-1,87 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,58-1,45 (4H, m), 1,38-1,25 (3H, m), 1,11 (3H, s), 1,07-1,03 (6H, m), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 443,34 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 444,20 (M+H)

[Ví dụ 307]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(7-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-4-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F007)

Hợp chất F007 [6,1 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và 7-oxa-4-azaspiro[2,5]octan hydroclorua [20 mg, 0,134 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 6,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 2,0, 1,1 Hz), 4,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,15-4,11 (1H, m), 3,83-3,77 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,55 (1H, dt, J = 11,0, 4,0 Hz), 3,17 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,98 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 12,0, 4,0 Hz), 2,75 (1H, ddd, J = 13,5, 4,6, 3,0 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 13,3, 6,9 Hz), 2,18-1,26 (22H, m), 1,21-0,90 (3H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,74-0,69 (1H, m), 0,60-0,41 (2H, m), 0,57 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 441,32 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 442,20 (M+H)



[Ví dụ 308]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-xyclopropylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F008)

Hợp chất F008 [2,5 mg, 0,0055 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-xyclopropylmorpholin [26,2 mg, 0,206 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,09 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,28 (1H, s), 4,35 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,13-4,11 (1H, m), 3,77 (2H, dd, J = 11,0, 3,2 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 11,4, 9,1 Hz), 3,41-3,35 (1H, m), 3,02-2,82 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,27-2,24 (1H, m), 2,10-2,02 (5H, m), 1,89-1,86 (3H, m), 1,73-1,25 (11H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,70-0,66 (1H, m), 0,60 (3H, s), 0,51-0,44 (2H, m), 0,29-0,24 (1H, m), 0,11-0,07 (1H, m).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 455,34 (C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 456,20 (M+H)

[Ví dụ 309]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-isopropylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F009)

Hợp chất F009 [8,9 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-3-isopropylmorpholin [27,0 mg, 0,210 mmol].

LC-MS: Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,25

(M+H)

[Ví dụ 310]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-isopropylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F010)

Hợp chất F010 [8,2 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-3-isopropylmorpholin [26,6 mg, 0,206 mmol].

LC-MS: Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,25

(M+H)

[Ví dụ 311]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R, 3aS, 7aR, E)-1-((S)-1-((S)-2,4-đimethylpiperazin-1-y)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F011)

Hợp chất F011 [15,2 mg, 0,0343 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2A) [50 mg, 0,069 mmol] và (s) 0,206 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,30-5,27 (1H, m), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,13-4,11 (1H, m), 3,15-3,02 (3H, m), 2,87 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,66 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,56 (4H, s), 2,51 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2,42 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,30-2,16 (3H, m), 2,08-1,99 (3H, m), 1,90-1,86 (2H, m), 1,73-1,26 (9H, m), 1,11 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,61 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 442,36 ( $C_{28}H_{46}N_2O_2$ ) Obs. khối lượng = 443,20  
(M+H)

[Ví dụ 312]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F012)

Hợp chất F012 [18,7 mg, 0,0422 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2a) [50 mg, 0,069 mmol] và (R) 0,206 mmol] và (R)-2,4-dimethylpiperazin dihydroclorua [38.5 mg, 0.206 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,28 (1H, s), 4,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,13-4,11 (1H, m), 2,97-2,62 (8H, m), 2,55 (3H, s), 2,53-2,46 (2H, m), 2,26 (1H, dd, J = 13,5, 6,6 Hz), 2,06-1,98 (4H, m), 1,89-1,87 (2H, m), 1,71-1,66 (2H, m), 1,57-1,21 (7H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,59 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 442,36 ( $C_{28}H_{46}N_2O_2$ ) Obs. khối lượng = 443,20  
(M+H)

[Ví dụ 313]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F013)

Hợp chất F013 [2.0 mg, 0,0044 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2A) [50 mg, 0,069

mmol] và (R)-2-(pyrrolidin-2-y -2-ol hydrochlorua [34,1 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,29-5,27 (1H, m), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14-4,11 (1H, m), 3,41 (1H, s), 3,20 (1H, s), 2,99-2,86 (4H, m), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,26 (1H, dd,  $J = 13,3, 6,4$  Hz), 2,06-1,94 (6H, m), 1,88-1,85 (3H, m), 1,74-1,68 (3H, m), 1,59-1,51 (3H, m), 1,40-1,31 (3H, m), 1,27 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,18 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,63 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,20 (M+H)

[Ví dụ 314]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (hợp chất F014)

Hợp chất F014 [20,5 mg, 0,0448 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2A) [50 mg, 0,069 mmol] và (s)-2-(pyrrolidin-2-y -2-ol hydrochlorua [34,1 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,32 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 6,09 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,30-5,28 (1H, m), 4,34 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,15-4,10 (1H, m), 3,59-3,54 (1H, m), 3,49-3,39 (2H, m), 3,25-3,19 (1H, m), 2,89-2,79 (2H, m), 2,51 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,2$  Hz), 2,29-1,95 (9H, m), 1,90-1,87 (3H, m), 1,73-1,68 (2H, m), 1,60-1,50 (3H, m), 1,41-1,35 (3H, m), 1,29 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,19 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,64 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,20

(M+H)

[Ví dụ 315]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((s)-1-((r)-2-(2-metoxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F015)

Hợp chất F015 [18,4 mg, 0,039 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2A) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-2-(1-metoxy-1-etyl)pyrrolidin [30 mg, 0,209 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 6,23 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,02 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,26 (1H, s), 4,79 (1H, s), 4,25-4,20 (1H, m), 4,01 (1H, s), 3,12 (3H, s), 3,01-2,81 (2H, m), 2,54-2,49 (32H, m), 2,37 (2H, dd, J = 21,3, 11,2 Hz), 2,20 (1H, dd, J = 13,5, 5,7 Hz), 2,13-1,14 (20H, m), 1,10 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,56 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 471,37 (C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 472,20

(M+H)

[Ví dụ 316]

Tổng hợp (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-metoxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F016)

Hợp chất F016 [25 mg, 0,053 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2A) [50 mg, 0,069 mmol] và (s)-2-(1-metoxy-1-metyl-etyl)pyrrolidin hydroclorua [37,0 mg, 0,209 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,10 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,30-

5,27 (1H, m), 4,89-4,88 (1H, m), 4,35 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,14-4,11 (1H, m), 3,60-3,52 (2H, m), 3,35 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,27-3,21 (1H, m), 2,90-2,78 (2H, m), 2,51 (1H, dd, J = 13,7, 3,7 Hz), 2,29-2,18 (2H, m), 2,10-1,97 (7H, m), 1,90-1,87 (2H, m), 1,73-1,68 (2H, m), 1,63-1,50 (3H, m), 1,42-1,35 (3H, m), 1,26 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,64 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 471,37 (C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 472,20 (M+H)

[Ví dụ 317]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R, 3S,7AR,E)-7A-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất G001)

Hợp chất G001 [5,7 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và (s)-2-metylpiperidin [13,8 mg, 0,139 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,90 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,94 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,27 (1H, s), 3,08-3,03 (1H, m), 2,93-2,83 (3H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,23-2,14 (2H, m), 2,10-2,03 (2H, m), 2,01-1,96 (1H, m), 1,89-1,88 (1H, m), 1,84-1,52 (11H, m), 1,43-1,32 (6H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,65 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 415,35 (C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 416,20 (M+H)

[Ví dụ 318]

Tổng hợp (1R, 3R)-5-(2-((1R, 3As, 7AR, E)-7A-metyl-1-((s)-1-((r)-2-

metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G002)

Hợp chất G002 [3,4 mg, 0,0082 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và (R)-2-metylpiperidin [13,8 mg, 0,139 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,91 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,05-3,94 (2H, m), 3,45-3,41 (2H, m), 3,25 (1H, s), 3,13-3,09 (1H, m), 2,87-2,83 (1H, m), 2,68 (1H, dd, J = 13,3, 10,5 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,23-2,15 (2H, m), 2,09-2,02 (3H, m), 1,86-1,51 (14H, m), 1,43-1,39 (3H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,65 (3H, s).

[Ví dụ 319]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3As,7AR,E)-1-((S)-1-(2,2-đimetylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G003)

Hợp chất G003 [3,5 mg, 0,0081 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và 2,2-đimetylpiperidin hydroclorua [20,9 mg, 0,139 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,90 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,45 (1H, s), 3,12 (1H, s), 2,87-2,83 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,22-2,15 (2H, m), 2,10-2,01 (3H, m), 1,83-1,52 (14H, m), 1,44-1,35 (9H, m), 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,66 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 429,36 (C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 430,20 (M+H)

[Ví dụ 320]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3S,7R,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất G004)

Hợp chất G004 [4,3 mg, 0,010 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và (s)-3-metylmorpholin [21,2 mg, 0,209 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,77 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,67-3,56 (2H, m), 3,26-3,20 (1H, m), 2,88-2,81 (2H, m), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,44-2,32 (3H, m), 2,23-1,51 (16H, m), 1,38-1,22 (3H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 417,32 (C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 418,25 (M+H)

[Ví dụ 321]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3As,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất G005)

Hợp chất G005 [6,3 mg, 0,015 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và (R)-3-metylmorpholin [21,2 mg, 0,209 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 3,71-3,63 (3H, m), 3,33-3,28 (1H, m), 2,85-2,72 (3H, m), 2,61-2,46



(3H, m), 2,40 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,23-2,13 (2H, m), 2,06-1,22 (16H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,59 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 417,32 (C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 418,20 (M+H)

[Ví dụ 322]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G006)

Hợp chất G006 [4,9 mg, 0,011 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và 3,3-đimetylmorpholin [16,1 mg, 0,139 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,06-3,94 (2H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 3,65-3,59 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,32 (1H, s), 2,85-2,81 (1H, m), 2,73-2,69 (1H, m), 2,62-2,56 (2H, m), 2,40 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 2,33-2,13 (4H, m), 2,07-1,97 (3H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,67-1,50 (6H, m), 1,37-1,25 (3H, m), 1,06-1,04 (6H, m), 1,01 (3H, s), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 431,34 (C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 432,20 (M+H)

[Ví dụ 323]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(7-oxa-4-azaspro[2.5]octan-4-yl) propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G007)

Hợp chất G007 [2,2 mg, 0,0051 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và 7-oxa-4-azaspiro[2.5]octan hydroclorua [20.9.9 Mg, 0,139 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,05-3,96 (2H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 3,66 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 3,58-3,54 (1H, m), 3,18 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 3,03-2,97 (2H, m), 2,85-2,75 (2H, m), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,22-2,13 (2H, m), 2,05-1,98 (4H, m), 1,86-1,74 (2H, m), 1,69-1,50 (5H, m), 1,40-1,21 (4H, m), 0,93 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,73-0,70 (1H, m), 0,58 (3H, s), 0,55-0,49 (2H, m), 0,46-0,42 (1H, m).

LC-MS: Khối lượng chính các = 429,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 430,15 (M+H)

[Ví dụ 324]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-xyclopropylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G008)

Hợp chất G008 [13,7 mg, 0,0309 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2B) [50 mg, 0,070 mmol] và (s)-3-xyclopropylmorpholin [26,6 mg, 0,209 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,05-3,96 (2H, m), 3,84-3,79 (2H, m), 3,61 (1H, td,  $J = 11,4, 2,3$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 11,9, 10,1$  Hz), 3,10-2,99 (2H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 11,9, 3,7$  Hz), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,1$  Hz), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,25-2,15 (4H, m), 2,08-2,00 (2H, m), 1,94-1,92 (1H, m), 1,86-1,51 (9H, m), 1,39-1,29 (3H, m), 1,08 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,76-0,69 (1H, m), 0,61 (3H, s), 0,58-0,46 (2H, m), 0,35-0,29 (1H, m),

0,15-0,11 (1H, m).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 443,34 ( $C_{28}H_{45}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 444,20 (M+H)

[Ví dụ 325]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-isopropylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G009)

Hợp chất G009 [6,1 mg, 0,014 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (s)-3-isopropylmorpholin [27,0 mg, 0,209 mmol].

LC-MS: Khối lượng = 445,36 ( $C_{28}H_{47}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 446,20 (M+H)

[Ví dụ 326]

Tổng hợp (1R, R)-5-(2-(((1R,3as,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-isopropylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G010)

Hợp chất G010 [10,6 mg, 0,0238 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (R)-3-isopropylmorpholin [27,0 mg, 0,209 mmol].

LC-MS: Khối lượng chính xác = 445,36 ( $C_{28}H_{47}NO_3$ ) Obs. khối lượng = 446,20 (M+H)

[Ví dụ 327]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7qR,E)-1-((S)-1-((S)-2,4-đimethylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)cyclohexan-1,3-

điol (Hợp chất G011)

Hợp chất G011 [7,9 mg, 0,018 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (S)-1,3-đimethylpiperazin dihydroclorua [26.1 mg, 0,139 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,14-2,99 (3H, m), 2,84 (1H, dd,  $J = 12,6, 3,0$  Hz), 2,65-2,50 (7H, m), 2,42-2,38 (2H, m), 2,28-2,15 (4H, m), 2,06-2,02 (2H, m), 1,85-1,82 (1H, m), 1,78-1,52 (6H, m), 1,38-1,26 (3H, m), 1,11 (3H, d,  $J = 5,9$  Hz), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,61 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 430,36 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 431,20 (M+H)

[Ví dụ 328]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2,4-đimethylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)cyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G012)

Hợp chất G012 [10,3 mg, 0,0239 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (R)-1,3-đimethylpiperazin dihydroclorua [26.1 mg, 0,139 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 2,95 (3H, d,  $J = 11,0$  Hz), 2,84 (2H, d,  $J = 11,4$  Hz), 2,74-2,57 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2,40 (2H, dd,  $J = 13,5, 3,9$  Hz), 2,20-2,14 (2H, m), 2,05-2,00 (3H, m), 1,86-1,82 (1H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,66-1,52 (6H, m), 1,43-1,25 (3H, m), 1,14 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,05 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,59 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 430,36 (C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 431,20  
(M+H)

[Ví dụ 329]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3As,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G013)

Hợp chất G013 [5,8 mg, 0,013 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 2-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]-2-ol hydroclorua [34,7 mg, 0,209 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,01 (1H, s), 2,89-2,82 (3H, m), 2,73 (1H, s), 2,59 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 2,18 (2H, td, J = 14,1, 6,9 Hz), 2,06-1,48 (17H, m), 1,39-1,27 (3H, m), 1,22 (6H, d, J = 10,1 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,62 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 445,36 (C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 446,30  
(M+H)

[Ví dụ 330]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G014)

Hợp chất G014 [14,2 mg, 0,0319 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và 2-[(2S)pyrrolidin-2-yl]propan-2-ol [27,0 mg, 0,209 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,61-3,55 (1H, m), 3,51-3,40 (2H, m), 3,26-3,20 (1H, m), 2,85-2,79 (2H, m), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,40 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,0$  Hz), 2,22-1,34 (25H, m), 1,28 (6H, d,  $J = 16,9$  Hz), 1,19 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,64 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 445,36 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 446,30 (M+H)

[Ví dụ 331]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7R,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)cyclohexan-1,3-diol (Hợp chất G015)

Hợp chất G015 [15,6 mg, 0,0339 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (R)-2-(1-metoxi-1-metyl-etyl)-pyrrolidin [20,0 mg, 0,139 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,90 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,05-4,02 (1H, M), 3,99-3,95 (1H, M), 3,49-3,45 (2H, M), 3,10-3,04 (3H, M), 2,85 (1H, DD,  $J = 11,2, 3,4$  Hz), 2,60 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,9$  Hz), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,2$  Hz), 2,21-2,12 (3H, m), 2,11-1,97 (6H, m), 1,89-1,52 (8H, m), 1,41-1,33 (3H, m), 1,28 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,18 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,64 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 459,37 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 460,25 (M+H)

[Ví dụ 332]

Tổng hợp (1R,3R) -5- (2-((1R,3As,7AR,E)-1-((s)-1-((s)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-

yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (hợp chất G016)

Hợp chất G016 [5,6 mg, 0,012 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2b) [50 mg, 0,070 mmol] và (r) -2- (1-metoxyl-1-metyl-etyl)-pyrrolidin hydroclorua [25,1 mg, 0,139 mmol].

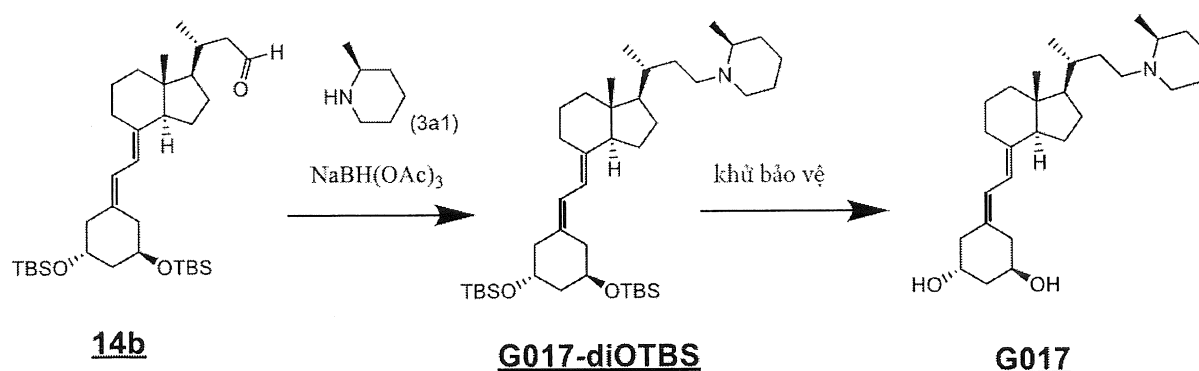
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,22 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,06-4,03 (1H, m), 4,00-3,96 (1H, m), 3,60-3,52 (2H, m), 3,37 (1H, d,  $J = 11,9$  Hz), 3,28-3,22 (1H, m), 2,87-2,79 (2H, m), 2,60 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,7$  Hz), 2,41 (1H, dd,  $J = 13,3, 3,2$  Hz), 2,26-1,96 (11H, m), 1,88-1,83 (1H, m), 1,79-1,53 (6H, m), 1,42-1,35 (3H, m), 1,27 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,19 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,65 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 459,37 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 460,25 (M+H)

[Ví dụ 333]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-2-metylpiperidin-1-yl)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G017)

[Công thức hóa học 62]



Bước 1

Dung dịch của hợp chất (14b) được mô tả trong Ví dụ tham khảo 14 [50 mg, 0,087 mmol], (S)-2-methylpiperidin [43,2 mg, 0,435 mmol] và natri triaxetoxymethylborohydrua [55,3 mg, 0,261 mmol] trong THF [1 mL] đã được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng để dập tắt, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được khô khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô có chứa hợp chất (G017-diOTBS)

### Bước 2

TBAF [1 M trong THF, 0,2 mL, 0,2 mmol] đã được thêm vào dung dịch chứa sản phẩm thô thu được ở bước 3 trong THF [1 ml], và hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng để dập tắt, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất (G017) [9,8 mg, 23 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,88 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,95 (2H, m), 2,89-2,81 (2H, m), 2,67-2,56 (2H, m), 2,50-2,38 (2H, m), 2,31 (1H, s), 2,24-2,13 (3H, m), 2,06-1,94 (3H, m), 1,87-1,18 (20H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 429,36 (C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 430,30 (M+H)

[Ví dụ 334]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7A-methyl-1-((R)-4-((R)-2-methylpiperidin-1-yl)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-diol (Hợp chất G018)



Hợp chất G018 [8,3 mg, 0,019 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong các bước 1 và 2 của ví dụ 333 sử dụng hợp chất (14b) [50 mg, 0,087 mmol] được mô tả trong Ví dụ tham khảo 14, (R)-2-methylpiperidin [43,2 mg, 0,435 mmol] và natri triaxetoxyborohyđrua [55,3 mg, 0,261 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,88 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 2,86-2,73 (3H, m), 2,59 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,4$  Hz), 2,42-2,34 (3H, m), 2,28-2,13 (3H, m), 2,06-1,95 (3H, m), 1,86-1,54 (12H, m), 1,39-1,29 (6H, m), 1,25-1,19 (1H, m), 1,09 (3H, d,  $J = 5,9$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J = 5,5$  Hz), 0,57 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 429,36 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_2$ ) Obs. khối lượng = 430,30 (M+H)

[Ví dụ 335]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2,4-đimethylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G019)

Hợp chất G019 [3,7 mg, 0,0083 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong các bước 1 và 2 của ví dụ 333 sử dụng hợp chất (14b) [50 mg, 0,087 mmol] được mô tả trong Ví dụ tham khảo 14, (S)-1,3-đimethylpiperazin đihydroclorua [81,4 mg, 0,435 mmol] và natri triaxetoxyborohyđrua [55,3 mg, 0,261 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,89 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,06-3,94 (2H, m), 3,20-3,16 (1H, m), 2,99-2,82 (5H, m), 2,66-2,50 (4H, m), 2,43-2,39 (4H, m), 2,26-2,13 (3H, m), 2,07-2,00 (3H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,78-1,72 (1H, m), 1,67-1,52 (7H, m), 1,40-1,34 (4H, m), 1,20 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,99 (3H, d,  $J$

= 6,4 Hz), 0,59 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 444,37 (C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 445,20 (M+H)

[Ví dụ 336]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2,4-đimethylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G020)

Hợp chất G020 [4,3 mg, 0,0097 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong bước 1 và 2 của Ví dụ 333 bằng cách sử dụng hợp chất (14b) [50 mg, 0,087 mmol] được mô tả trong Ví dụ tham chiếu 14, (R)-1,3-đimethylpiperazin dihydroclorua [81,4 mg, 0,435 mmol] và natri triaxetoxylborohyđrua [55,3 mg, 0,261 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,21 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,05-3,95 (2H, m), 3,16-3,13 (1H, m), 3,05 (1H, td, J = 12,6, 4,4 Hz), 2,91-2,82 (4H, m), 2,74 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,60-2,50 (3H, m), 2,42-2,39 (4H, m), 2,27-2,13 (3H, m), 2,08-1,98 (3H, m), 1,86-1,82 (1H, m), 1,78-1,27 (12H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,58 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 444,37 (C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 445,20 (M+H)

[Ví dụ 337]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-methylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etylidên)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H001)

Hợp chất H001 [19,9 mg, 0,0465 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-2-metylpiperidin [20,4 mg, 0,206 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,93 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,55-3,52 (1H, m), 3,27-3,25 (1H, m), 3,08-3,05 (1H, m), 2,93-2,85 (3H, m), 2,66 (1H, dd, J = 13,3, 4,1 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,5, 3,9 Hz), 2,32-2,25 (2H, m), 2,11-1,89 (6H, m), 1,83-1,50 (9H, m), 1,44-1,34 (3H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,66 (3H, s).  
LC-MS: Khối lượng chính xác = 427,35 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 428,20 (M+H)

[Ví dụ 338]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất H002)

Hợp chất H002 [26,4 mg, 0,0617 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-2-metylpiperidin [20,4 mg, 0,206 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,27 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,93 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,05 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,45-3,41 (2H, m), 3,25 (1H, s), 3,12-3,08 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J = 12,3, 3,7 Hz), 2,71-2,65 (2H, m), 2,48 (1H, dd, J = 13,3, 4,1 Hz), 2,31-2,25 (2H, m), 2,11-2,00 (3H, m), 1,89-1,76 (5H, m), 1,72-1,53 (7H, m), 1,44-1,39 (3H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,66 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 427,35 ( $C_{28}H_{45}NO_2$ ) Obs. khối lượng = 428,20  
(M+H)

[Ví dụ 339]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-đimethylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H003)

Hợp chất H003 [8,8 mg, 0,020 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và 2,2-đimethylpiperidin hydroclorua [30,8 mg, 0,206 mmol].

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,93 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,05 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,44 (1H, s), 3,12 (1H, s), 2,87 (1H, dd, J = 12,1, 3,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,3, 4,1 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,3, 4,1 Hz), 2,31-2,25 (2H, m), 2,12-2,03 (3H, m), 1,81-1,53 (11H, m), 1,45-1,36 (8H, m), 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,66 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 441,36 ( $C_{29}H_{47}NO_2$ ) Obs. khối lượng = 442,20  
(M+H)

[Ví dụ 340]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2,4-đimethylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H011)

Hợp chất H011 [14,9 mg, 0,0337 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-1,3-đimethylpiperazin đihydroclorua [38,5 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,16-3,02 (3H, m), 2,86 (1H, dd,  $J = 11,7, 3,9$  Hz), 2,67 (2H, dd,  $J = 13,3, 5,0$  Hz), 2,56 (4H, s), 2,54-2,40 (3H, m), 2,31-2,17 (4H, m), 2,10-1,98 (3H, m), 1,68-1,52 (6H, m), 1,40-1,25 (3H, m), 1,12 (3H, d,  $J = 5,9$  Hz), 1,03 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,62 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 442,36 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 443,20 (M+H)

[Ví dụ 341]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H012)

Hợp chất H012 [14,3 mg, 0,0323 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-1,3-dimethylpiperazin đihydroclorua [38,5 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,26 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,91 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 4,42-4,35 (2H, m), 2,93-2,82 (5H, m), 2,69-2,62 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,46 (1H, d,  $J = 3,7$  Hz), 2,31-2,25 (2H, m), 2,05-1,98 (3H, m), 1,68-1,52 (6H, m), 1,40-1,25 (3H, m), 1,13 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,05 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,60 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 442,36 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$ ) Obs. khối lượng = 443,20 (M+H)

[Ví dụ 342]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-hydroxypropan-2-

yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H013)

Hợp chất H013 [12,0 mg, 0,0260 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-2-(pyrrolidin-2-yl)propan-2-ol hydroclorua [34,1 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,05 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,51-3,46 (1H, m), 3,33 (1H, s), 3,10-3,02 (3H, m), 2,86 (1H, dd,  $J = 12,1, 3,9$  Hz), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,1$  Hz), 2,48 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,9$  Hz), 2,31-2,25 (2H, m), 2,16-1,97 (6H, m), 1,90-1,80 (2H, m), 1,69-1,53 (5H, m), 1,41-1,34 (3H, m), 1,30 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,20 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,65 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 457,36 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 458,20 (M+H)

[Ví dụ 343]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H014)

Hợp chất H014 [14,0 mg, 0,0306 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)propan-2-ol hydroclorua [34,1 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,92 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,05

(2H, d, J = 5,9 Hz), 4,42-4,36 (2H, m), 3,60-3,54 (1H, m), 3,49 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,42 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,26-3,20 (1H, m), 2,88-2,80 (2H, m), 2,67 (1H, dd, J = 13,3, 4,6 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 13,5, 3,9 Hz), 2,31-1,95 (10H, m), 1,92-1,88 (1H, m), 1,69-1,35 (8H, m), 1,30 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,65 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 457,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 458,20 (M+H)

[Ví dụ 344]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-metoxypentan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H015)

Hợp chất H015 [15,2 mg, 0,0322 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (R)-2-(1-metoxy-1-metyl-etyl)-pyrrolidin [30,0 mg, 0,209 mmol].

LC-MS: Khối lượng chính xác = 471,37 (C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 472,20 (M+H)

[Ví dụ 345]

Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-metoxypentan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H016)

Hợp chất H016 [25,2 mg, 0,0534 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong Ví dụ 301 bằng cách sử dụng hợp chất (2c) [50 mg, 0,069 mmol] và (S)-2-(1-metoxy-1-metyl-etyl)-pyrrolidin

hydrochlorua [37,0 mg, 0,206 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,27 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,93 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,06 (2H, d,  $J = 5,5$  Hz), 4,43-4,36 (2H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 3,38 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 3,28-3,22 (1H, m), 2,89-2,80 (2H, m), 2,67 (1H, dd,  $J = 13,3, 4,6$  Hz), 2,49 (1H, dd,  $J = 13,5, 3,9$  Hz), 2,31-2,21 (3H, m), 2,13-1,95 (7H, m), 1,72-1,54 (5H, m), 1,42-1,36 (3H, m), 1,27 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,19 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,66 (3H, s).

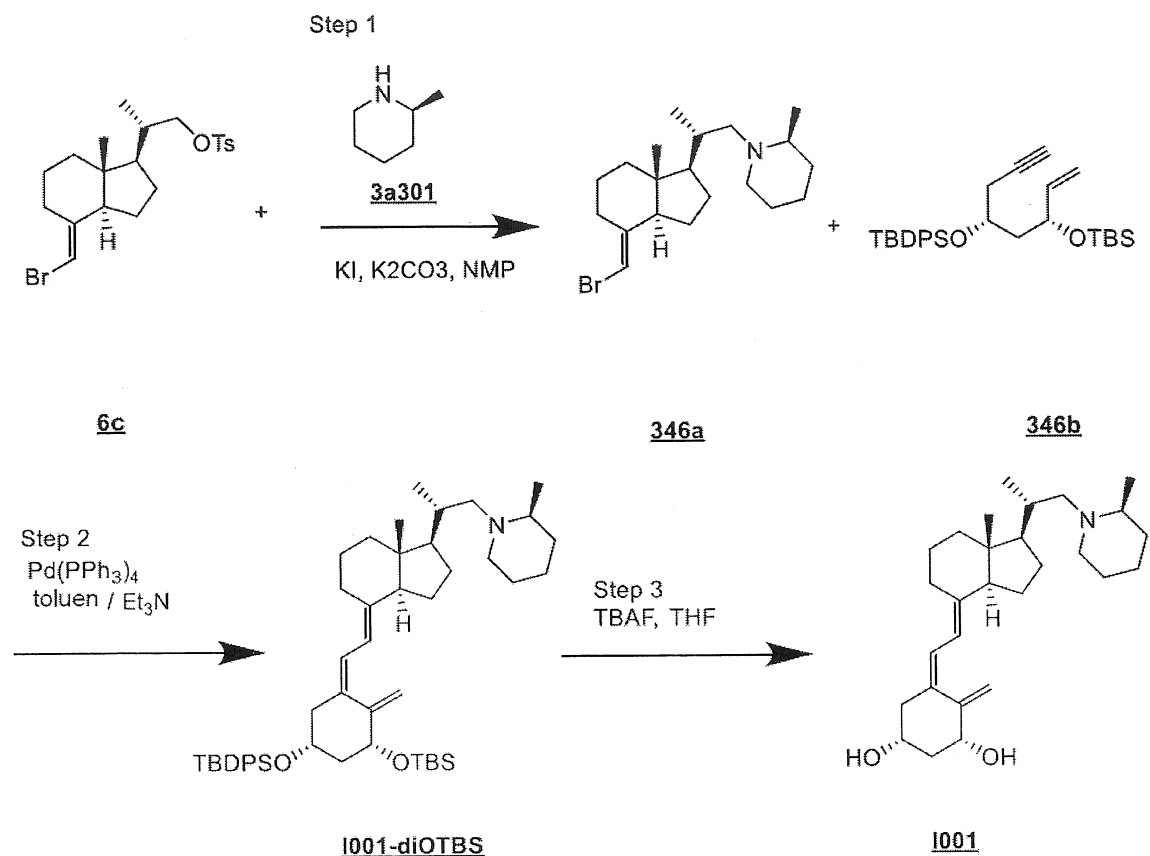
LC-MS: Khối lượng chính xác = 471,37 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 472,20 (M+H)

[Ví dụ 346]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-ylidene)etylidene)-4-metylenxyclohexan-1,3-diol (Hợp chất I001)

[Công thức hóa học 63]





### Bước 1

Huyền phù [1 mL] của hợp chất (6c) [70 mg, 0,159 mmol], (S)-2-methylpiperidin [47,2 mg, 0,476 mmol], kali iodua [52,7 mg, 0,317 mmol] và kali cacbonat [65,8 mg, 0,476 mmol] trong NMP được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chuyển sang nước muối bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô chứa hợp chất (346a).

### Bước 2

Hỗn hợp sản phẩm thô chứa hợp chất (346a) thu được ở bước 1, hợp chất (346b) [Số Đăng ký CAS 143681-90-7, 93,8 mg, 0,190 mmol], tetrakis(triphenylphosphin) palladi(0) [36,7 mg, 0,0318 mmol], và chất lỏng hỗn hợp toluen-trietylamin [1/1, 1 mL] được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, sau đó pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước muối

bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô chứa hợp chất (I001-diOTBS).

### Bước 3

Hợp chất (I001-diOTBS) thu được ở Bước 2 được hòa tan trong THF [1 mL], sau đó thêm vào dung dịch TBAF [1 M trong THF, 0,5 mL, 0,5 mmol] và khuấy hỗn hợp này ở 50°C 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất I001 [5,6 mg, 0,013 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,34 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,03 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,36 (1H, t, J = 2,3 Hz), 3,98-3,95 (1H, m), 3,74-3,69 (1H, m), 3,56-3,52 (1H, m), 3,26 (1H, s), 3,08-3,02 (1H, m), 2,91-2,82 (4H, m), 2,57-2,54 (1H, m), 2,31-2,27 (1H, m), 2,16-2,04 (4H, m), 1,89-1,36 (24H, m), 1,15-1,10 (4H, m), 0,61 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 427,35 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 428,20 (M+H)

[Ví dụ 347]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I002)

Hợp chất I002 [7,0 mg, 0,016 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong các bước từ 1 đến 3 của Ví dụ 346 bằng cách sử dụng hợp chất (6c) [70 mg, 0,159 mmol] và (R)-2-metylpiperidin [47.2 mg,

0,476 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,34 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,03 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,36 (1H, t, J = 2,3 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 11,2, 4,8 Hz), 3,74-3,68 (1H, m), 3,43-3,38 (3H, m), 3,25 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,12-3,07 (1H, m), 2,90-2,85 (1H, m), 2,67 (1H, t, J = 11,9 Hz), 2,57-2,54 (1H, m), 2,31-2,29 (1H, m), 2,15-2,00 (5H, m), 1,88-1,34 (26H, m), 1,17-1,13 (4H, m), 0,61 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 427,35 (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 428,20 (M+H)

[Ví dụ 348]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-đimethylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I003)

Hợp chất I003 [2,6 mg, 0,0059 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong các bước từ 1 đến 3 của Ví dụ 346 bằng cách sử dụng hợp chất (6c) [70 mg, 0,159 mmol] và 2,2-đimethylpiperidin hydroclorua [47,2 mg, 0,476 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,34 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,03 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,36 (1H, t, J = 2,1 Hz), 3,98-3,93 (1H, m), 3,73-3,68 (1H, m), 3,46-3,42 (2H, m), 3,12 (1H, s), 2,90-2,86 (1H, m), 2,57-2,54 (1H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 2,16-2,03 (5H, m), 1,82-1,67 (14H, m), 1,56-1,35 (18H, m), 1,19-1,15 (4H, m), 0,62 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 441,36 (C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub>) Obs. khối lượng = 442,25 (M+H)

[Ví dụ 349]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I004)

Hợp chất I004 [10,5 mg, 0,024 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong các bước từ 1 đến 3 của Ví dụ 346 bằng cách sử dụng hợp chất (6c) [70 mg, 0,159 mmol] và (S)-3-metylmorpholin [32.1 mg, 0,317 mmol].

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,34 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,01 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,37-5,35 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 11,0, 4,6 Hz), 3,83-3,80 (1H, m), 3,74-3,60 (3H, m), 3,00 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,87 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,58-2,53 (3H, m), 2,32-2,25 (3H, m), 2,13-2,01 (4H, m), 1,94-1,90 (1H, m), 1,73-1,66 (4H, m), 1,55-1,30 (7H, m), 1,08-1,01 (7H, m), 0,58 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 429,32 (C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>) Obs. khối lượng = 430,25 (M+H)

[Ví dụ 350]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I005)

Hợp chất I005 [9,3 mg, 0,022 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong các bước từ 1 đến 3 của Ví dụ 346 bằng cách sử dụng hợp chất (6c) [70 mg, 0,159 mmol] và (R)-3-metylmorpholin [32.1 mg, 0,317 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 6,01 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz), 5,37-5,35 (1H, m), 3,97 (1H, dd,  $J = 11,0, 4,6$  Hz), 3,72-3,68 (5H, m), 2,88-2,80 (3H, m), 2,65-2,53 (3H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 2,16-1,99 (5H, m), 1,94-1,93 (1H, m), 1,73-1,25 (12H, m), 1,05 (7H, dd,  $J = 6,4, 2,3$  Hz), 0,56 (3H, s).

LC-MS: Khối lượng chính xác = 429,32 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 430,25 (M+H)

[Ví dụ 351]

Tổng hợp (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-dimethylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I006)

Hợp chất I006 [2,2 mg, 0,005 mmol] thu được bằng cách thực hiện phản ứng theo cách tương tự như trong các bước từ 1 đến 3 của Ví dụ 346 bằng cách sử dụng hợp chất (6c) [70 mg, 0,159 mmol] và 3,3-dimethylmorpholin [36,5 mg, 0,317 mmol].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,33 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 6,01 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,35 (1H, t,  $J = 2,1$  Hz), 3,97 (1H, dd,  $J = 11,0, 4,6$  Hz), 3,82-3,79 (1H, m), 3,74-3,60 (3H, m), 3,43-3,38 (1H, m), 3,34 (1H, s), 2,88-2,74 (3H, m), 2,65-2,61 (1H, m), 2,54 (1H, dd,  $J = 12,6, 2,5$  Hz), 2,35-2,28 (4H, m), 2,16-1,99 (5H, m), 1,70-1,67 (3H, m), 1,55-1,45 (6H, m), 1,39-1,24 (4H, m), 1,07-1,02 (11H, m), 0,56 (3H, s). WW

LC-MS: Khối lượng chính xác = 443,34 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ ) Obs. khối lượng = 444,20 (M+H)

[Ví dụ 352]

(1) Vector chỉ thị được tạo ra bằng cách sử dụng vector pGL4.26 (Promega Corporation) và kết hợp trình tự phần khởi động gen DR3 ( $\times 4$ ) ngược dòng của gen luxiferase. Vector biểu hiện đã được tạo bằng cách chèn trình tự ADN mã hóa VDR của và RXR $\alpha$  của con người vào vector pcDNA3 (Thermo Fisher Scientific, Inc.). Vector RenillaLuc-CMV của con người (Promega Corporation) đã được sử dụng để khắc phục hiệu suất chuyển gen. Các tế bào HOS (ATCC) được nuôi cấy trong môi trường DMEM chứa 10% FBS trong điều kiện 37°C và 5% CO<sub>2</sub>, và được cấy truyền 2 hoặc 3 ngày một lần.

(2) Các tế bào đã được cấy truyền được thu thập bằng cách ly tâm và phân tán trong môi trường DMEM không có phenol đỏ chứa huyết thanh bào thai bò (CSS) đã khử hoạt tính và 5% than hoạt tính với mật độ  $4 \times 10^5$  tế bào/mL, sau đó là các vector khác nhau được mô tả trong (1) được đưa vào bằng cách sử dụng thuốc thử Lipofectamine LTX (Thermo Fisher Scientific, Inc.) với tỷ lệ 0,25 mL trên 1 mL dung dịch tế bào. Các tế bào HOS mà gen VDR được đưa vào được cấy vào đĩa 384 giếng màu trắng (Aurora Inc.) với nồng độ 0,01 mL/giếng. Sau khi ủ trong 3 giờ ở điều kiện 37°C và 5% CO<sub>2</sub>, dung dịch (nồng độ cuối cùng: 200 nM) của 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong DMSO và dung dịch (các nồng độ khác nhau) của hợp chất thử nghiệm trong DMSO được thêm vào để có nồng độ cuối cùng của DMSO ở mức 0,1%. Đĩa giếng chứa riêng DMSO được chuẩn bị ở dạng mẫu trống và đĩa giếng chứa dung dịch (nồng độ cuối cùng: 200 nM) của 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong DMSO được chuẩn bị ở dạng đối chứng.

(3) Sau khi ủ trong 21 giờ ở điều kiện 37°C và 5% CO<sub>2</sub>, hoạt tính luxiferase được đo bằng máy đếm đa nhãn EnVision (PerkinElmer, Inc.) sử dụng bộ xét nghiệm

Dual-Glo Luciferase (Promega Corporation). Đồng thời, hoạt tính của enzym Renilla luxiferase được đo và sử dụng để khắc phục hiệu suất chuyển gen. Hoạt tính luxiferase của đom đóm đã được khắc phục bằng cách sử dụng hoạt tính của enzyme Renilla luxiferase, tỷ lệ hoạt tính phiên mã (trống: 0%, đối chứng: 100%) của hợp chất thử nghiệm đã được tính, sau đó các giá trị  $EC_{50}$  được tính từ Công thức fit208 của XLfit (IDBS).

#### (4) Kết quả

Hoạt tính của các hợp chất của sáng chế bằng sử dụng cách đánh giá nói trên được thể hiện trong bảng sau. Hoạt tính được thể hiện bằng các ký hiệu sau.

\*  $100 \text{ nM} < EC_{50} \leq 1000 \text{ nM}$

\*\*  $10 \text{ nM} < EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$

\*\*\*  $1 \text{ nM} < EC_{50} \leq 10 \text{ nM}$

\*\*\*\*  $EC_{50} \leq 1 \text{ nM}$

Khi hoạt tính của  $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$  được đánh giá nhiều lần bằng cách sử dụng hệ thống đánh giá này, các giá trị hoạt tính được hiển thị là từ 2,93 nM đến 11,30 nM trong  $EC_{50}$ .

[Bảng 4-1]

[Bảng 4-2]

[Bảng 4-3]

Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính
A001	*	A002	**	A006	**
A007	**	A008	**	A009	***
A010	***	A011	****	A012	**
A013	*	A016	**	A018	***

Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính
A019	**	A021	*	A023	****
A025	*	A027	***	A028	*
A030	**	B002	**	B003	***
B004	***	B005	***	B008	**
B009	*	B010	**	B011	**
B012	*	B013	*	B014	**
B015	**	B016	**	B017	**
B018	**	B020	**	B021	**
B022	**	B023	***	B025	**
B026	**	B027	***	B028	*****
B029	***	B030	**	B031	***
B032	***	B033	***	B035	***
B036	**	B037	**	B038	**
B039	***	B040	***	B041	***
B042	**	B043	*	B044a	*****
B044b	*****	B045a	*****	B045b	*****
B046a	*****	B046b	*****	B047	**
B048	**	B049	***	B050	***
B051	**	B052	**	B053	**
B054	**	B055	***	B056	**
B057	*	B059	*	B060	**
B061	***	B062	**	B063	**
B064	*	B065	**	B066	**
B067	***	B068	***	B069	**
B070	**	B071	**	B072	**
B073	***	B074	*	B075	*
B076	**	B077	**	B080	**
B081	**	B082	**	B083	**
B084	**	B085	**	B087	*
B088	***	B090	***	B091	***



Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính
B092	**	B093	***	B094	**
B095	*	B096	***	B098	**
B099	**	B100	***	B101	**
B102	***	B103	**	C001	***
C002	**	C003	**	C004	**
C006	****	C009	**	C010	**
C011	***	C012	***	C015	**
C016	*	C017	**	C018	**
C019	***	C020	***	C021	*
C022	**	C023	***	C024	***
C025	**	C026	***	C029	*
C030b	***	C031a	****	C031b	***
C033a	****	C033b	***	C034a	****
C034b	**	C035a	****	C035b	**
C036a	****	C036b	**	C037a	****
C037b	**	C039	***	C040	**
C041	****	C042a	****	C043a	***
C043b	*	C044a	**	C044b	*
C045a	**	C046a	****	C046b	***
C047a	***	C047b	**	C048	**
C049	***	C050	***	C051	*
C052	**	C053	***	C054	**
C055	**	C056	**	C057	***
C058	**	C059	**	C060	***
D003	**	D005	**	D006	**
D007	***	D008	***	D009a	***
D009b	**	D010	***	D011	***
D012	***	D014	***	D015	**
D017	**	D019	**	D022	**
D023	**	D025	**	D026	***

Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính	Số hợp chất	Hoạt tính
D028	***	D029	***	D030	***
D031	***	D032	**	D033	***
D034	**	D035	**	D036	***
D039	***	D040	***	D041	*
D042	**	D044	***	D045	**
D046	**	D049	*		

Từ kết quả thử nghiệm, các hợp chất vitamin D theo sáng chế được trình bày trong Bảng trên đã được xác nhận là có tác dụng lên thụ thể vitamin D (VDR).

Mặt khác, hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế (hợp chất F001 đến I006) bởi hệ thống đánh giá này cho thấy giá trị  $EC_{50}$  là 100 nM trở lên trong tất cả các hợp chất ngoại trừ hợp chất G013. Khi hoạt tính của  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$  được đánh giá nhiều lần bằng hệ thống đánh giá này, các giá trị hoạt tính cho thấy  $EC_{50} = 2,93$  nM đến 11,30 nM. Từ các kết quả trên, người ta khẳng định rằng hợp chất vitamin D theo sáng chế (hợp chất F001 đến I006, ngoại trừ hợp chất G013) có hoạt tính yếu (hoạt tính tác động qua gen) trên thụ thể vitamin D.

[Ví dụ 353]

Đánh giá hoạt tính thúc đẩy của quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai của chuột-1

Đối với các hợp chất vitamin D, được xác nhận là có tác dụng trên thụ thể vitamin D (VDR) trong Ví dụ 352, hoạt tính thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (OPC) được đánh giá bằng sự biểu hiện gen MBP (mRNA).

(1) Tổng hợp các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai của chuột

Não trước lấy từ chuột SD (Charles River Nhật Bản, 1 ngày tuổi) được nghiền nát bằng Bộ lọc tế bào 70  $\mu\text{m}$  (Falcon #352350) và huyền phù tế bào được chuẩn bị bằng cách thu thập các tế bào trong môi trường phân tách tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (20% FBS/2 mM Glutamax (Gibco #35050-061)/1 mM natri pyruvate (Gibco #11360-070)/1% penixillin-streptomycin (Invitrogen #15140-122)/DMEM (Gibco #11960-044)). Huyền phù tế bào được gieo vào bình T75 phủ poly-D-lysine (Thermo Fisher Khoa học #132704) và nuôi cấy trong khoảng 2 tuần. Sau khi nuôi cấy, bình được lắc bằng máy lắc quay (WAKENYAKU #WB-101SRC) trong khoảng 1 giờ ( $37^{\circ}\text{C}$ , 100 vòng/phút) và phần nổi phía trên được loại bỏ để loại bỏ microglia. Sau đó, môi trường phân tách tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai được thêm vào bình, và hỗn hợp này cũng được lắc tương tự trong khoảng 22 giờ ( $37^{\circ}\text{C}$ , 200 vòng/phút), và phần nổi phía trên được thu thập để chuẩn bị các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai.

(2) Đánh giá sự biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai

Các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai được chuẩn bị được làm cho lơ lửng trong môi trường biệt hóa (2% B27 (Thermo Fisher Scientific, Inc. #17504-044)/1% penixillin-streptomycin (Invitrogen Corporation #15140-122)/10 ng/mL CNTF (PeproTech Inc. #AF-450-13)/DMEM (Gibco #11960-044)), và cấy vào đĩa 96 giếng được phủ poly-L-ornitin (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation #163-27421) trong điều kiện  $0,65 \times 10^4$  tế bào/giếng, và trên đĩa 384 giếng với điều kiện  $2 \times 10^3$  tế bào/giếng sử dụng hệ thống phân phối tự động (LABCYTE #Echo555). Sau khi cấy tế bào, hợp chất thử nghiệm

(triiodotyronin (T3) = 30 nM, hợp chất vitamin D theo sáng chế và GSK239512 = 1  $\mu$ M) được điều chế trong môi trường biệt hóa được bổ sung ở trên và các tế bào được nuôi cấy trong 4 ngày. Sau khi nuôi cấy, các tế bào được gieo trên đĩa 96 giếng được nhuộm hóa mô miễn dịch chống lại MBP bằng các phương pháp sau: cố định (dung dịch paraformandehit 4%, 30 phút, nhiệt độ phòng), rửa PBS, xử lý thẩm thấu màng (0,1% Trion X-100 (0,1%). SIGMA #X100-100ML)/PBS, 3 phút, nhiệt độ phòng), ngăn chặn (3% BSA (SIGMA #A9647-10G)/PBS, 1 giờ, nhiệt độ phòng), phản ứng kháng thể sơ cấp (kháng thể MBP (abcam plc #ab40390) , 2,5  $\mu$ g/mL, 4°C, 24 giờ), rửa PBS, phản ứng kháng thể thứ cấp (IgG kháng thể Alexa488 (Thermo Fisher Khoa học, Inc. #A-11034), 5 $\mu$ g/mL, nhiệt độ phòng, 1 giờ), Rửa PBS và nhuộm hạt nhân (Hoechst33342 (DOJINDO #NU043), 10  $\mu$ g/mL, nhiệt độ phòng, 5 phút). Sau đó, hình ảnh của từng giếng được thu thập bằng kính hiển vi huỳnh quang (KEYENCE CORPORATION #BZ-X800), số lượng tế bào dương tính với MBP và tế bào dương tính với Hoechst 33342 được đo bằng ứng dụng phân tích hình ảnh (KEYENCE CORPORATION #BZ-X800 Analyzer), sau đó tỷ lệ (số lượng tế bào dương tính với MBP/số lượng tế bào dương tính với Hoechst33342) đã được tính. Các tế bào được gieo trên đĩa 384 giếng đã được xét nghiệm chẩn đoán PCR bằng cách sử dụng Bộ công cụ TaqMan 1 bước Cells-to-CT (Thermo Fisher Scientific, Inc. #A25602) và Hệ thống xét nghiệm chẩn đoán PCR QuantStudio 12K Flex (Thermo Fisher Scientific, Inc. #4472380). Thí nghiệm được thực hiện theo giao thức kèm theo bộ. MBP (Thermo Fisher Scientific, Inc. #Assay ID Rn00690616\_m1) và  $\beta$  actin (Thermo Fisher Scientific, Inc. #Assay ID Rn00667869\_m1) đã được sử dụng làm đoạn môi và các mức độ biểu hiện của từng loại được đo và tỷ lệ (MBP/ $\beta$  actin) đã được tính.

Phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng XLfit5 (IDBS) và các giá trị tương đối của giá trị trung bình của các giếng được thêm vào với mỗi hợp chất được tính bằng cách trừ đi giá trị trung bình của các giếng được thêm DMSO làm nền và giả định giá trị trung bình của các giếng được thêm triiodotyronin (T<sub>3</sub>), hormon tuyến giáp, là 100%.

### (3) Kết quả

Trong ấn phẩm WO2013/107336, GSK239512 được báo cáo là thúc đẩy sự biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (OPC). 1  $\mu$ M GSK239512 cho thấy sự tăng cường cao hơn 1,8 lần trong biểu hiện gen MBP so với các giếng được bổ sung DMSO trong đánh giá của sáng chế. Cường độ hoạt tính này được thể hiện theo tỷ lệ phần trăm (sau đây gọi là cơ sở T<sub>3</sub>) với giả định giá trị trung bình của nhóm DMSO là 0% và giá trị trung bình của nhóm triiodotyronin (T<sub>3</sub>) là 100%, dẫn đến hoạt tính thúc đẩy là 18%. 1 $\alpha$ ,25-đihydroxyvitamin D<sub>3</sub> không có hoạt tính thúc đẩy trong đánh giá này (hoạt tính thúc đẩy là 0% ở gốc T<sub>3</sub>). Mặt khác, hợp chất của sáng chế với lượng 1  $\mu$ M cho thấy hoạt tính thúc đẩy từ 20% trở lên ở gốc T<sub>3</sub> trong các hợp chất sau: A019, B002, B004, B005, B006, B007, B008, B020, B021, B022, B023, B024, B026, B027, B028, B029, B030, B031, B032, B034, B035, B036, B037, B040, B041, B042, B043, B047, B048, B049, B051, B053, B054, B055, B056, B057, B058, B059, B061, B062, B063, B064, B067, B070, B073 B080, B081, B082, B086, B087, C001, C019, C022, C035a, C035b, C036a, C037aba, C043a, C045b, C049, C051, C052, C053, C054, C055, C056, C057, D003, D004, D007, D008, D010, D012, D015, D017, D019, D023, D024, D025, D029, D030, D0231, D03, D037, D038, D041, D043, D044, D047, D048. Hơn nữa, hoạt tính thúc đẩy từ 50% trở lên ở gốc T<sub>3</sub> được thể hiện trong

các hợp chất sau: B005, B006, B007, B008, B020, B022, B023, B028, B029, B030, B031, B032, B034, B035, B036, B037, B041, B042, B043, B049, B053, B054, B056, B057, B058, B063, B064, B080, B081, B086, B087, C001, C019, C022, C036a, C037a, C049, C051, C053, C055, C056, C057, D019, D004, D010, D015.

Từ các kết quả trên, đã làm rõ được rằng hợp chất vitamin D theo sáng chế có hoạt tính thúc đẩy bằng hoặc cao hơn hoạt tính của hợp chất GSK239512 phổ biến.

[Ví dụ 354]

Đánh giá hoạt tính thúc đẩy của quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai của chuột-2

Hoạt tính thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (OPC) của các hợp chất vitamin D được đánh giá bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch MBP.

(1) Tổng hợp các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai của chuột

Não trước lấy từ chuột SD (Charles River Japan, 1 ngày tuổi) đã được nghiền nát bằng bộ lọc tế bào 70  $\mu\text{m}$  (Falcon #352350) và huyền phù tế bào được chuẩn bị bằng cách thu thập các tế bào trong môi trường phân tách tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (20% FBS/2 mM Glutamax (Gibco #35050-061)/1 mM natri pyruvate (Gibco #11360-070)/1% penicillin-streptomycin (Invitrogen #15140-122)/DMEM (Gibco #11960-044)). Huyền phù tế bào được gieo vào bình T75 phủ poly-D-lyxine (Thermo Fisher Scientific #132704) và nuôi cấy trong 10 ngày. Sau khi nuôi cấy, bình được lắc bằng máy lắc quay (WAKENYAKU #WB-101SRC) trong khoảng 1 giờ (37°C, 100 vòng/phút) và phần nổi phía trên được

loại bỏ để loại bỏ microglia. Sau đó, môi trường phân tách tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai được thêm vào bình, và hỗn hợp này cũng được lắc tương tự trong khoảng 22 giờ (37°C, 200 vòng/phút), và phần nổi phía trên được thu thập để chuẩn bị các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai.

(2) Đánh giá sự biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai

Các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai được chuẩn bị được làm cho lơ lửng trong môi trường biệt hóa (2% B27 (Thermo Fisher Scientific, Inc. #17504-044)/1% penixillin-streptomycin (Invitrogen Corporation #15140-122)/1% natri pyruvate (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation #191-03061)/10 ng/mL CNTF (PeproTech Inc. #AF-450-13)/DMEM (Gibco #11960-044)), và cấy vào đĩa 96 giếng được phủ poly-L-ornitin (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation #163-27421) trong điều kiện  $0,65 \times 10^4$  tế bào/giếng. Sau khi cấy tế bào, hợp chất thử nghiệm (triiodothyronine (T3) = 30 nM, dẫn xuất vitamin D theo sáng chế = 2  $\mu$ M) được điều chế trong môi trường biệt hóa được thêm vào từ trên và tế bào được nuôi cấy trong 4 ngày. Sau khi nuôi cấy, các tế bào được nhuộm hóa miễn dịch chống lại MBP bằng các phương pháp sau: cố định (dung dịch paraformandehit 4%, 30 phút, nhiệt độ phòng), rửa PBS, xử lý thấm thấu màng (0,1% Trion X-100 (SIGMA #X100-100ML)/ PBS, 3 phút, nhiệt độ phòng), ngăn chặn (3% BSA (SIGMA #A9647-10G)/PBS, 1 giờ, nhiệt độ phòng), phản ứng kháng thể sơ cấp (kháng thể MBP (abcam plc #ab40390), 2,5  $\mu$ g/mL, 4°C, 24 giờ), rửa PBS, phản ứng kháng thể thứ cấp (IgG kháng thể Alexa488 (Thermo Fisher Khoa học, Inc. #A-11034), 5  $\mu$ g/mL, nhiệt độ phòng, 1 giờ), rửa PBS và nhuộm nhân (Hoechst33342 (DOJINDO #NU043), 10  $\mu$ g/mL, nhiệt độ phòng, 5 phút). Sau đó, hình ảnh của từng giếng được thu thập bằng kính

hiển vi huỳnh quang (KEYENCE CORPORATION #BZ-X800), số lượng tế bào dương tính với MBP và tế bào dương tính với Hoechst 33342 được đo bằng ứng dụng phân tích hình ảnh (KEYENCE CORPORATION #BZ-X800 Analyzer), sau đó tỷ lệ (số lượng tế bào dương tính với MBP/số lượng tế bào dương tính với Hoechst33342) đã được tính.

### (3) Kết quả

Kết quả được trình bày bằng các ký hiệu sau trong bảng dưới đây. Lưu ý rằng sự khác biệt đáng kể trong bảng bên dưới thu được từ thử nghiệm t được thực hiện trong nhóm DMSO.

\* <0,05

\*\* <0,01

\*\*\* <0,001

\*\*\*\* <0,0001

ns Không có sự khác biệt đáng kể

[Bảng 5-1]

#### Thử nghiệm 1

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,09	0,02	
T3	0,49	0,03	****
Hợp chất B020	0,38	0,02	****
Hợp chất B022	0,47	0,05	****



Hợp chất B023	0,50	0,04	****
Hợp chất B024	0,28	0,01	****
Hợp chất B026	0,38	0,03	****
Hợp chất B027	0,29	0,03	****
Hợp chất B029	0,31	0,05	****
Hợp chất B034	0,57	0,03	****
Hợp chất B036	0,59	0,05	****
Hợp chất B037	0,49	0,07	****
Hợp chất B040	0,59	0,03	****
Hợp chất B041	0,56	0,05	****
Hợp chất B042	0,62	0,02	****

[Bảng 5-2]

## Thử nghiệm 2

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,07	0,03	
T3	0,46	0,09	****
Hợp chất B042	0,53	0,03	****
Hợp chất B051	0,45	0,03	****
Hợp chất B055	0,56	0,02	****

Hợp chất B057	0,57	0,06	****
Hợp chất B058	0,49	0,03	****
Hợp chất B064	0,61	0,03	****
Hợp chất C036a	0,53	0,07	****
Hợp chất C036b	0,22	0,03	***
Hợp chất C055	0,48	0,03	****
Hợp chất D019	0,57	0,04	****
Hợp chất D023	0,36	0,07	****
Hợp chất D024	0,39	0,06	****

[Bảng 5-3]

## Thử nghiệm 3

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,11	0,02	
T3	0,40	0,04	****
Hợp chất G001	0,34	0,03	****
Hợp chất G002	0,33	0,06	****
Hợp chất G003	0,47	0,03	****
Hợp chất G004	0,27	0,05	****
Hợp chất G005	0,34	0,05	****
Hợp chất F004	0,37	0,04	****
Hợp chất F005	0,40	0,04	****

[Bảng 5-4]

## Thử nghiệm 4

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,16	0,02	
T3	0,44	0,03	****
Hợp chất F006	0,44	0,10	****
Hợp chất G006	0,50	0,04	****
Hợp chất G007	0,34	0,05	****
Hợp chất I004	0,44	0,04	****
Hợp chất I005	0,43	0,04	****
Hợp chất I006	0,51	0,05	****

[Bảng 5-5]

## Thử nghiệm 5

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,17	0,03	
T3	0,45	0,05	****
Hợp chất F008	0,45	0,04	****
Hợp chất F011	0,26	0,04	***
Hợp chất G008	0,36	0,06	****
Hợp chất G011	0,22	0,02	**
Hợp chất G012	0,22	0,04	*
Hợp chất H011	0,30	0,05	***

[Bảng 5-6]

## Thử nghiệm 6

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Sự khác biệt
--------------	------------	---------------	--------------

		(S.D.)	đáng kể
DMSO	0,16	0,05	
T3	0,56	0,09	****
Hợp chất G013	0,55	0,08	****
Hợp chất G014	0,44	0,05	****
Hợp chất G015	0,52	0,06	****
Hợp chất G017	0,52	0,05	****
Hợp chất G018	0,48	0,04	****

[Bảng 5-7]

Thử nghiệm 7

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,18	0,06	
T3	0,41	0,03	****
Hợp chất F001	0,29	0,06	**
Hợp chất F002	0,31	0,06	**
Hợp chất F003	0,32	0,08	**
Hợp chất F012	0,23	0,05	ns
Hợp chất G016	0,37	0,07	***
Hợp chất H001	0,48	0,05	****
Hợp chất H012	0,28	0,04	**

[Bảng 5-8]

Thử nghiệm 8

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,20	0,03	

T3	0,41	0,05	****
Hợp chất F014	0,29	0,06	***
Hợp chất F015	0,35	0,07	***
Hợp chất F016	0,32	0,08	***
Hợp chất H013	0,35	0,04	****
Hợp chất H014	0,37	0,04	****
Hợp chất H015	0,34	0,04	****
Hợp chất H016	0,30	0,06	**

[Bảng 5-9]

## Thử nghiệm 9

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	0,19	0,02	
T3	0,43	0,05	****
Hợp chất F013	0,31	0,04	****
Hợp chất H002	0,39	0,08	****
Hợp chất H003	0,30	0,04	***
Hợp chất I001	0,30	0,05	***
Hợp chất I002	0,31	0,04	****
Hợp chất I003	0,33	0,06	****

Như được trình bày trong bảng 5-1 và 5-2, các hợp chất vitamin D, được xác nhận là tác động lên thụ thể vitamin D (VDR) trong Ví dụ 352, đã thúc đẩy quá trình biệt hóa của OPC trong đánh giá bằng cách nhuộm hóa mô miễn dịch MBP. Ngoài ra, như thể hiện trong Bảng 5-3 đến Bảng 5-9, các hợp chất vitamin D, được xác nhận là có hoạt tính yếu trên thụ thể vitamin D (VDR) trong Ví dụ 352, cũng thúc đẩy quá trình biệt hóa OPC. Theo kết quả của nghiên cứu này, đã làm rõ được rằng các hợp chất vitamin D trong sáng chế thúc đẩy quá trình biệt hóa OPC độc lập với hoạt động trên thụ thể vitamin D (VDR).

[Ví dụ 355]

Hoạt tính thúc đẩy của các hợp chất trong quá trình biệt hóa tế bào thần kinh đệm ít gai của tế bào gốc thần kinh ở chuột (mNSC)

Việc đánh giá được thực hiện như sau theo phương pháp được báo cáo trong NPL 2 (H. A. Shirazi et al., *Experiment and Molecular Pathology*, 2015, 98 (2), 240-245).

(1) Nuôi cấy sơ cấp tế bào

Tế bào gốc thần kinh ở chuột (NSC) OriCell Strain C57BL/6 (Cyagen Biosciences Inc., Cat. No. MUBNF-01001) được sử dụng làm tế bào gốc thần kinh ở chuột. Môi trường tăng trưởng OriCell NSC (Cyagen Bioscience Inc., Cat. No. GUXNX-90011) được sử dụng làm môi trường tăng trưởng. Đối với môi trường nền NSC (100 mL) có trong sản phẩm này, B27 (1 mL), Penixillin-Streptomycin (1 mL), Glutamin (1 mL), bFGF (20  $\mu$ L), EGF (10  $\mu$ L) và Heparin (100  $\mu$ L) đã được thêm vào để chuẩn bị môi trường tăng trưởng. Các tế bào gốc thần kinh của chuột đã được hoàn nguyên trong bình T-25 bằng cách sử dụng môi trường tăng trưởng và tăng sinh thành tế bào thần kinh bằng cách nuôi cấy huyền

phù. Các tế bào được nhân rộng bằng cách truyền theo tỷ lệ phân chia = 1:2 trong tủ ấm CO<sub>2</sub> (5% CO<sub>2</sub>, 37°C, ẩm) để thu được số lượng tế bào cần thiết. ACCUTASE (Innovative Cell Technologies, Cat. No. AT104) đã được sử dụng làm thuốc thử chuyển hóa.

## (2) Chuẩn bị mẫu

Môi trường tăng trưởng OriCell NSC (Cyagen, Cat. No. GUXNX-90011) được sử dụng làm môi trường biệt hóa. Với môi trường cơ bản NSC (100 mL) có trong sản phẩm, B27 (1 mL), Penixillin-Streptomycin (1 mL), Glutamin (1 mL), và sau đó là FBS (2 mL) (Cell Culture Bioscience, Cat. No. 171012) được thêm vào để chuẩn bị môi trường biệt hóa. Môi trường biệt hóa chứa chất thử nghiệm đã được chuẩn bị để đạt được nồng độ mục tiêu cuối cùng bằng cách pha loãng dung dịch chứa hợp chất 20 mM trong DMSO thành 10 lần với DMSO và sau đó thành  $2 \times 10^5$  lần với môi trường biệt hóa. Môi trường biệt hóa không có chất phụ gia để đối chứng đã được điều chế bằng cách pha loãng DMSO thành  $2 \times 10^5$  lần với môi trường biệt hóa để có nồng độ cuối cùng là  $5 \times 10^{-5}\%$ .

## (3) Cảm ứng biệt hóa và xử lý mẫu

Các tế bào gốc thần kinh của chuột được cấy vào đĩa 96 giếng được phủ poly-L-Lyxin/Laminin ở mật độ tế bào là  $2.0 \times 10^4$  tế bào/100  $\mu$ L/giếng bằng cách sử dụng môi trường biệt hóa và quá trình nuôi cấy được bắt đầu trong tủ ấm CO<sub>2</sub> (5% CO<sub>2</sub>, 37°C, ẩm). Ngày hôm sau, môi trường được thế bằng môi trường biệt hóa có chứa chất thử nghiệm hoặc môi trường biệt hóa không chứa chất phụ gia để đối chứng và việc đánh giá chất thử nghiệm (N = 5) được bắt đầu (ngày 0). Môi trường được thế mỗi ngày bằng 60% môi trường trong giếng. Vào ngày thứ 10, các tế bào đã được cố định và được nhuộm hóa mô miễn dịch.

#### (4) Nhuộm hóa mô miễn dịch

Sau khi loại bỏ môi trường, các tế bào được cố định bằng cách thêm 100  $\mu\text{L}$  4% paraformandehit-PBS và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiếp theo, các tế bào được rửa 3 lần bằng PBS, 100  $\mu\text{L}$  của 5% Huyết thanh dê/PBS được thêm vào đó và hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút để thực hiện xử lý ngăn chặn và thẩm thấu màng. Tiếp theo, dung dịch này được thể bằng 100  $\mu\text{L}$  dung dịch kháng thể sơ cấp (dung dịch 3% BSA/PBS được bổ sung với 1/200 lần lượng kháng thể kháng GalC (chuột IgG3, Millipore, Cat. No. MAB342)) và ủ ở 4°C qua đêm. Sau khi các tế bào được rửa 3 lần bằng dung dịch 3% BSA/PBS, dung dịch này được thể bằng 100  $\mu\text{L}$  dung dịch kháng thể thứ cấp (dung dịch 3% BSA/PBS được bổ sung bằng 1/500 lần lượng kháng thể thứ cấp Alexa Fluor 488 IgG Kháng chuột (H+L) từ Dê (Thermo Fisher Scientific, Inc., Cat. No. A-11001) và với 1/1000 lần lượng Hoechst 33342 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Cat. No. H3570)) và ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi các tế bào được rửa 3 lần bằng PBS, 100  $\mu\text{L}$  PBS đã được thêm vào các giếng và các giếng được chụp ảnh bằng kính hiển vi huỳnh quang. Hình ảnh được chụp trong cùng điều kiện trong tất cả các giếng và huỳnh quang xanh lam và huỳnh quang xanh lục được chụp đồng thời.

#### (5) Định lượng tỷ lệ biệt hóa tế bào

Bằng cách sử dụng phần mềm đếm tế bào lai được cung cấp trong kính hiển vi huỳnh quang (Keyence, BZ-X700), các điểm huỳnh quang màu xanh lục và huỳnh quang xanh lam cùng định vị đã được trích xuất và số lượng các điểm này được xác định là tổng số tế bào dương tính với GalC, và tỷ lệ biệt hóa tế bào thần kinh đệm ít gai được tính bằng phép tính sau: tổng số tế bào dương tính với



GalC/số lượng hạt nhân (số điểm huỳnh quang màu xanh lam). Thử nghiệm khác biệt đáng kể được thực hiện bằng thử nghiệm t giữa nhóm không có chất phụ gia và nhóm có thêm mẫu.

### (6) Kết quả

Kết quả được trình bày trong bảng sau. Trong thí nghiệm này, việc xử lý tế bào gốc thần kinh (NSC) với 1000 nM  $1\alpha,25$ -đihydroxyvitamin  $D_3$  ( $1\alpha,25(OH)_2D_3$ ) cho thấy hoạt tính thúc đẩy gấp 1,5 lần trong quá trình biệt hóa tế bào thần kinh đệm ít gai dương tính với Gal/C. Đây là kết quả gần như tương tự như trong NPL 2. Mặt khác, hợp chất của sáng chế cũng thể hiện hoạt tính thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào thần kinh đệm ít gai bằng hoặc cao hơn hoạt tính của  $1\alpha,25(OH)_2D_3$ .

[Bảng 6]

#### Thử nghiệm 1

Tên hợp chất	Nồng độ (nM)	Tỷ lệ dương tính với Gal/C Giá trị trung bình (sai số chuẩn)	Giá trị P	Sự khác biệt đáng kể
Chất mang	-	8,38 (0,50)		
$1\alpha,25(OH)_2D_3$	10	12,10 (0,80)	0,00439	**
	100	12,36 (0,80)	0,00295	**
	1000	13,17 (0,49)	0,00013	***
D004	10	12,61 (0,44)	0,00022	***
	100	15,55 (0,39)	0,000003	***
	1000	16,76 (0,76)	0,000015	***
D023	10	8,63 (0,47)	0,71990	
	100	11,51 (1,38)	0,66065	
	1000	12,19 (0,67)	0,00192	**
D042	10	12,25 (0,62)	0,00127	**

	100	14,27 (1.76)	0,01249	*
	1000	15,80 (0.44)	0,000003	***
D043	10	12,81 (0.68)	0,00079	***
	100	12,27 (0.91)	0,00567	**
	1000	16,09 (1.88)	0,00415	**
D044	10	9,10 (0.85)	0,48634	
	100	8,22 (0.47)	0,81953	
	1000	12,37 (0.99)	0,00717	**
D045	10	11,46 (0.72)	0,00820	**
	100	12,01 (0.69)	0,00288	**
	1000	14,93 (1.29)	0,00149	**

(\*: <0.05, \*\*: <0.01, \*\*\*: <0.005)

[Ví dụ 356]

Đánh giá hoạt tính thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai bằng cách sử dụng chuột loại bỏ thụ thể Vitamin D (VDR)

Hoạt tính thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (OPC) của các hợp chất vitamin D được đánh giá bằng cách sử dụng các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai có nguồn gốc từ chuột bị loại bỏ VDR.

(1) Tổng hợp tế bào gốc thần kinh từ chuột VDR KO

Nguyên sinh hạch nền thu được từ chuột VDRKO\_Alop\_fs1 (VDR V256fs) (Tokushima University, bào thai 16 ngày tuổi) được nghiền nát bằng bộ lọc tế bào 70  $\mu\text{m}$  (Falcon #352350) và huyền phù tế bào được chuẩn bị bằng cách phục hồi trong môi trường tăng trưởng tế bào gốc thần kinh của chuột (2 mM Glutamax (Gibco #35050-061)/1% B27 (Thermo Fisher Scientific #17504-044)/1% penicillin-streptomycin (Invitrogen #15140-122)/40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  yếu tố tăng

trường nguyên bào sợi cơ bản tái tổ hợp ở người (R&D # 236-EG)/20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Yếu tố tăng trưởng biểu bì tái tổ hợp ở người (R&D #233-FB/CF)/50 IU/mL heparin natri (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation #081-00136)/DMEM/F-12, không glutamine (Gibco #21331-020)). Huyền phù tế bào được gieo vào bình T75 (Thermo Fisher Scientific #132704) và quá trình mở rộng tế bào được thực hiện. Các tế bào thu được từ quá trình nuôi cấy mở rộng được sử dụng làm tế bào gốc thần kinh.

(2) Tổng hợp các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai từ các tế bào gốc thần kinh có nguồn gốc từ chuột VDR KO

Tế bào gốc thần kinh được làm cho lơ lửng trong môi trường biệt hóa tế bào gốc thần kinh (2 mM Glutamax (Gibco #35050-061)/2% B27 (Thermo Fisher Scientific #17504-044)/1% penixillin-streptomycin (Invitrogen #15140-122)/ 1% Huyết thanh bào thai bò (SIGMA-ALDRICH #173012-500ML)/DMEM/F-12, không có glutamin (Gibco #21331-020)) và được gieo cấy trong điều kiện  $1.0 \times 10^7$  tế bào/đĩa trong đĩa 15 cm được phủ bằng poly-D-lyxin (SIGMA-ALDRICH #P7886)/laminin (SIGMA-ALDRICH #L2020). Sau khi gieo cấy, môi trường được thay đổi mỗi lần từ 3 đến 4 ngày, các tế bào được phục hồi sau quá trình nuôi cấy biệt hóa trong 12 ngày và các tế bào dương tính với PDGFR $\alpha$  được phục hồi bằng cách sử dụng bộ MicroBeads CD140a (PDGFR $\alpha$ ), chuột (Miltenyi Biotec #130-101-502) để chuẩn bị các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai của chuột VDR KO.

(3) Đánh giá sự biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai

Các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai có nguồn gốc từ chuột VDR KO được chuẩn bị đã được cho lơ lửng trong môi trường biệt hóa tế bào tiền

thân tế bào thần kinh đệm ít gai (2% B27 (Thermo Fisher Scientific #17504-044)/1% penicillin-streptomycin (Invitrogen #15140-122)/10ng/mL CNTF (PeproTech #AF-450-13)/DMEM/F-12, không chứa glutamin (Gibco #21331-020)) và được gieo cấy trên đĩa 96 giếng được phủ poly-L-ornitin (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation #163 -27421) trong điều kiện  $2.0 \times 10^4$  tế bào/giếng. Sau khi gieo cấy tế bào, hợp chất thử nghiệm (hợp chất vitamin D theo sáng chế = 1000 nM) được điều chế trong môi trường biệt hóa được bổ sung từ trên và tế bào được nuôi cấy trong 4 ngày. Sau khi nuôi cấy, các tế bào được nhuộm hóa mô miễn dịch chống lại MBP bằng các phương pháp sau: cố định (dung dịch paraformandehit 4%, 30 phút, nhiệt độ phòng), rửa PBS, xử lý thẩm thấu màng (0,1% Trion X-100 (SIGMA-ALDRICH #X100- 100ML)/PBS, 3 phút, nhiệt độ phòng), Chặn (5% huyết thanh dê bình thường (Abcam #ab7481)/PBS, 1 giờ, nhiệt độ phòng), phản ứng kháng thể sơ cấp (kháng thể MBP (BIO-RAD #MCA409S), pha loãng 100 lần, 4°C, 24 giờ), rửa PBS, phản ứng kháng thể thứ cấp (IgG kháng chuột Alexa488 (Thermo Fisher Scientific #A-11006), 4 µg/mL, nhiệt độ phòng, 1 giờ), rửa PBS, nhuộm hạt nhân (Hoechst33342 (DOJINDO #NU043), 1 µg/mL, nhiệt độ phòng, 15 phút). Sau đó, hình ảnh của từng giếng được thu thập bằng kính hiển vi huỳnh quang (KEYENCE CORPORATION #BZ-X800), số lượng tế bào dương tính với MBP và tế bào dương tính với Hoechst 33342 (tổng số tế bào) được đo bằng ứng dụng phân tích hình ảnh (KEYENCE CORPORATION #BZ -X800 Analyzer), sau đó tính toán tỷ lệ số lượng tế bào dương tính với MBP/số lượng tế bào dương tính với Hoechst33342 (tổng số tế bào), sau đó tính toán tỷ lệ của các tế bào đó với nhóm DMSO.

## (4) Kết quả

Kết quả được trình bày bằng các ký hiệu sau trong bảng dưới đây. Lưu ý rằng sự khác biệt đáng kể trong bảng bên dưới thu được bằng thử nghiệm t được thực hiện trong nhóm DMSO "\*" với sự khác biệt đáng kể  $<0,05$ .

[Bảng 7]

Tên hợp chất	Trung bình	Độ lệch chuẩn (S.D.)	Sự khác biệt đáng kể
DMSO	100,0	22,2	
Hợp chất G005	215,1	34,9	*

Hợp chất theo sáng chế cũng thúc đẩy các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai thu được từ chuột bị loại bỏ VDR. Từ kết quả của thử nghiệm này, đã làm rõ được rằng VDR không cần thiết cho quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai.

[Ví dụ 357]

Đánh giá hoạt tính tăng trưởng canxi ở chuột bình thường

Hoạt tính tăng canxi của các hợp chất vitamin D theo sáng chế được xác nhận là có hoạt tính yếu (hoạt tính tác động qua gen) trên thụ thể vitamin D (VDR) trong Ví dụ 352 đã được đánh giá.

Sau khi làm cho chuột C57BL/6J (7 tuần tuổi, đực) thích nghi trong 1 tuần, những con chuột này được chia thành các nhóm 5 con chuột dựa trên trọng lượng cơ thể và bắt đầu sử dụng hợp chất hoặc chất mang. Dung dịch sử dụng được dùng là hợp chất (trong etanol) hoặc etanol được pha loãng 100 lần với 0,1% Trion X-100 (SIGMA #X100-100ML)/nước muối và việc sử dụng đường uống lặp lại mỗi

ngày một lần được thực hiện. Sau khi sử dụng trong 2 tuần, trợ tử được thực hiện bằng cách rút sạch máu trong trạng thái gây mê toàn thân. Nồng độ canxi của mẫu huyết thanh thu được được đo bằng máy phân tích tự động (máy phân tích tự động Hitachi 7180).

### Kết quả

Hoạt tính tăng canxi của hợp chất theo sáng chế được trình bày trong bảng dưới đây.

[Bảng 8]

### Thử nghiệm 1

Hợp chất	Liều lượng (µg/kg)	Nồng độ huyết thanh canxi (mg/dL)	Phạm vi dao động của nồng độ canxi (mg/dL)
Chất mang	-	8,9	
1α,25-đihydroxyvitamin D <sub>3</sub>	0.6	10,2	1,3
	2	12,9	4,0
Hợp chất G004	20	8,9	0
	60	8,8	-0,1
	200	9,0	0,1
Hợp chất G005	20	9,1	0,2
	60	9,1	0,2
	200	9,0	0,1
Hợp chất G006	20	8,9	0
	60	8,9	0
	200	8,6	-0,3

Trong thử nghiệm này, sử dụng 1α,25-đihydroxyvitamin D<sub>3</sub> làm tăng nồng độ canxi huyết thanh từ liều thấp 0,6 µg/kg và phạm vi dao động của nồng độ

canxi là 4,0 mg/dL với liều 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , dẫn đến kết quả là tình trạng tăng canxi máu. Mặt khác, hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính yếu (hoạt tính tác động qua gen) đối với thụ thể vitamin D, không làm tăng nồng độ canxi huyết thanh ngay cả ở liều cao gấp 10 lần hoặc hơn liều của  $1\alpha,25\text{-of-đihydroxyvitamin D}_3$  (2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Kết quả này cho thấy rõ ràng rằng hợp chất của sáng chế đã được tách ra với hoạt tính của canxi.

[Ví dụ 358]

#### Đánh giá sự thâm nhập não ở chuột

##### Thử nghiệm 1 [nghiên cứu sử dụng 1 mg/kg]

Hợp chất thử nghiệm (10 mg/mL trong etanol) được pha loãng 100 lần với 0,1% Trion X-100 (SIGMA #X100-100ML)/nước muối để chuẩn bị dung dịch sử dụng. Dung dịch dùng được cho chuột C57BL/6J (8 tuần tuổi, đực,  $n = 3$ ) uống với một liều duy nhất (1 mg/kg). Chuột được an tử ở 6 điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4 và 8 giờ sau khi dùng thuốc, đồng thời tiến hành lấy mẫu huyết tương và não. Sau khi điều chế chất đồng nhất từ não đã thu thập bằng Tissue Lyser II (QIAGEN #85300), axetonitril được thêm vào chất đồng nhất và chất đồng nhất này được ly tâm (12000 vòng/phút, 5 phút) để chiết hợp chất thử nghiệm đã sử dụng có trong não. Tương tự, huyết tương được bổ sung axetonitril và tách ly tâm để chiết hợp chất thử nghiệm đã sử dụng có trong huyết tương. Mỗi mẫu chiết xuất được dùng để đo nồng độ của hợp chất thử nghiệm được sử dụng bằng cách dùng LC/MS/MS (SHIMADZU UFLC/MS/MS (8050)).

Bảng sau đây cho thấy kết quả (trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (S.D.)) của việc đo nồng độ trong máu và nồng độ trong não của từng hợp chất được đánh giá ở giá trị tối đa của nồng độ trong não ( $C_{\text{max}}$  não). Ngoài ra, bảng cũng trình tỷ lệ

nồng độ trong não/nồng độ trong máu thu được bằng cách chia từng nồng độ trong não (giá trị trung bình) cho nồng độ trong máu (giá trị trung bình)).

[Bảng 9-1]

[Bảng 9-1]

Hợp chất	Giá trị tối đa của nồng độ trong não		Tỉ lệ nồng độ trong não/máu
	Nồng độ trong máu (trung bình $\pm$ SD, nM)	Nồng độ trong não (trung bình $\pm$ SD, nM)	
B018	841 $\pm$ 197	533 $\pm$ 197	0,63
B020	676 $\pm$ 175	410 $\pm$ 23	0,61
B021	320 $\pm$ 53	237 $\pm$ 33	0,74
B022	316 $\pm$ 84	529 $\pm$ 53	1,67
B023	248 $\pm$ 28	852 $\pm$ 48	3,44
B024	431 $\pm$ 46	652 $\pm$ 85	1,51
B026	218 $\pm$ 31	384 $\pm$ 40	1,76
B027	126 $\pm$ 14	414 $\pm$ 40	3,29
B029	161 $\pm$ 40	156 $\pm$ 15	0,97
B034	251 $\pm$ 9	562 $\pm$ 50	2,24
B036	61 $\pm$ 11	68 $\pm$ 36	1,12
B037	88 $\pm$ 19	74 $\pm$ 17	0,84
B040	70 $\pm$ 10	153 $\pm$ 35	2,18



Hợp chất	Giá trị tối đa của nồng độ trong não		Tỉ lệ nồng độ trong não/máu
	Nồng độ trong máu (trung bình $\pm$ SD, nM)	Nồng độ trong não (trung bình $\pm$ SD, nM)	
B041	207 $\pm$ 59	317 $\pm$ 19	1,53
B042	79 $\pm$ 7	60 $\pm$ 5	0,75
B043	74 $\pm$ 1	80 $\pm$ 9	1,08
B045a	530 $\pm$ 97	185 $\pm$ 116	0,35
B045b	444 $\pm$ 113	109 $\pm$ 22	0,25
B051	304 $\pm$ 35	644 $\pm$ 92	2,12
B055	309 $\pm$ 17	327 $\pm$ 28	1,06
B057	271 $\pm$ 16	141 $\pm$ 8	0,52
B058	78 $\pm$ 15	67 $\pm$ 9	0,86
B064	72 $\pm$ 11	38 $\pm$ 12	0,53
C002	402 $\pm$ 38	156 $\pm$ 14	0,39
C006	510 $\pm$ 55	239 $\pm$ 23	0,47
C019	335 $\pm$ 85	614 $\pm$ 153	1,83
C036a	849 $\pm$ 40	566 $\pm$ 89	0,67
C036b	853 $\pm$ 89	495 $\pm$ 16	0,58
C039	132 $\pm$ 15	101 $\pm$ 8	0,77
C055	190 $\pm$ 23	338 $\pm$ 36	1,78

Hợp chất	Giá trị tối đa của nồng độ trong não		Tỉ lệ nồng độ trong não/máu
	Nồng độ trong máu (trung bình $\pm$ SD, nM)	Nồng độ trong não (trung bình $\pm$ SD, nM)	
C059	167 $\pm$ 29	241 $\pm$ 21	1,44
D019	280 $\pm$ 53	811 $\pm$ 163	2,89
D023	580 $\pm$ 107	595 $\pm$ 23	1,03
D024	368 $\pm$ 26	726 $\pm$ 88	1,97

Thử nghiệm 2 [nghiên cứu sử dụng 0,2 mg/kg]

Hợp chất thử nghiệm (2 mg/mL trong etanol) được pha loãng 100 lần với 0,1% Trion X-100 (SIGMA #X100-100ML)/nước muối để chuẩn bị dung dịch sử dụng. Dung dịch dùng được cho chuột C57BL/6J (8 tuần tuổi, đực, n = 3) uống với một liều duy nhất (0,2 mg/kg). Chuột được an tử ở 6 điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4 và 8 giờ sau khi dùng thuốc, đồng thời tiến hành lấy mẫu huyết tương và não. Sau khi điều chế chất đồng nhất từ não đã thu thập bằng Tissue Lyser II (QIAGEN #85300), axetonitril được thêm vào chất đồng nhất và chất đồng nhất này được ly tâm (12000 vòng/phút, 5 phút) để chiết hợp chất được sử dụng có trong não. Tương tự, huyết tương được bổ sung axetonitril và tách ly tâm để chiết hợp chất thử nghiệm đã sử dụng có trong huyết tương. Mỗi mẫu chiết xuất được dùng để đo nồng độ của hợp chất thử nghiệm được sử dụng bằng cách dùng LC/MS/MS (SHIMADZU UFLC/MS/MS (8050)).

Bảng sau đây cho thấy kết quả (trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (S.D.) của phép

đo nồng độ trong máu và nồng độ trong não của mỗi dẫn xuất được đánh giá ở giá trị tối đa của nồng độ trong não ( $C_{\max}$  não). Ngoài ra, bảng cho thấy tỷ lệ nồng độ trong não/nồng độ trong máu thu được bằng cách chia từng nồng độ trong não (giá trị trung bình) cho nồng độ trong máu (giá trị trung bình)).

[Bảng 10]

Hợp chất	Giá trị tối đa của nồng độ trong não		Tỷ lệ nồng độ trong não/máu
	Nồng độ trong máu (nM)	Nồng độ trong não (pmol/g)	
G004	72,2±10,4	171,2±37,4	2,35
G005	84,1±9,7	140,8±17,6	1,67
G006	58,9±0,5	137,8±11,5	2,38

Tất cả các hợp chất theo sáng chế cho thấy tỷ lệ nồng độ trong não/nồng độ trong máu là từ 0,25 đến 3,44 ngay cả trong điều kiện dùng qua đường miệng. Theo NPL 5, tỷ lệ nồng độ trong não/nồng độ trong máu của 1 $\alpha$ ,25-đihydroxyvitamin D<sub>3</sub> được báo cáo là 0,007 ± 0,003. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh là đã cải thiện đáng kể khả năng thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương so với 1 $\alpha$ ,25-đihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

[Ví dụ 359]

#### Đánh giá hoạt tính thúc đẩy tái tạo myelin trong mô hình cuprizon của chuột

Chuột C57BL/6J (8 tuần tuổi, giống đực) được cho ăn chế độ ăn có chứa 0,3% cuprizon (bis(xyclohexanon)oxaldihydrazon) (Research Diets, Inc. #D17042709) trong 6 tuần để kích thích quá trình khử myelin. Sau đó, những con chuột này được chia thành các nhóm 8 con dựa trên trọng lượng cơ thể, chế độ ăn được chuyển sang chế độ ăn không có cuprizon (Research Diets, Inc. #D10001)

và bắt đầu sử dụng hợp chất hoặc chất mang. Dung dịch sử dụng là hợp chất (trong etanol) hoặc etanol được pha loãng 100 lần với 0,1% Trion X-100 (SIGMA #X100-100ML)/nước muối và việc sử dụng đường uống lặp lại mỗi ngày một lần được thực hiện. Sau 4 tuần dùng thuốc, những con chuột đã được an tử, tưới máu bằng dung dịch paraformandehit 4%, và sau đó được tiến hành lấy mẫu não. Mẫu não thu được được nhúng vào parafin để chuẩn bị mẫu vật mặt cắt vành tại Bregma +1. Mẫu vật được nhuộm bằng Luxor Fast Blue (LFB) để hình dung vỏ myelin và thu được hình ảnh bằng kính hiển vi huỳnh quang (KEYENCE #BZ-X710). Vùng thể chai và vùng nhuộm dương tính LFB trong thể chai của hình ảnh mẫu bệnh phẩm thu được được đo bằng ứng dụng phân tích hình ảnh (KEYENCE #BZ-H3C/BZ-H3XD) và tỷ lệ (vùng nhuộm dương tính LFB trong thể chai/vùng thể chai) đã được tính. Nhóm nguyên vẹn là nhóm không mang mầm bệnh, nhóm còn nguyên vẹn và nhóm đối chứng được lấy mẫu sau khi cho ăn chế độ ăn có chứa 0,3% cuprizon trong 6 tuần.

### Kết quả

Kết quả được trình bày trong bảng sau. Trong bảng, tỷ lệ vùng nhuộm dương tính LFB trong thể chai/vùng thể chai của nhóm không được điều trị, được chop ăn bằng chế độ ăn không có cuprizon trong 6 tuần, được cho là 100%. Kết quả là, nhóm đối chứng, được cho ăn bằng chế độ ăn có chứa cuprizon trong 6 tuần, đã giảm tỷ lệ này xuống còn 23,6% và được xác nhận là có tiến triển trong quá trình khử myelin. Nhóm trong đó chế độ ăn có chứa cuprizon được cho ăn trong 6 tuần và chuyển sang chế độ ăn không có cuprizon, và chất mang được sử dụng, đã cải thiện tỷ lệ diện tích nhuộm dương tính LFB /diện tích vùng thể chai lên 50,1%. Mặt khác, trong số các nhóm được cho ăn chế độ ăn có chứa cuprizon

trong 6 tuần và chuyển sang chế độ ăn không có cuprizon, các nhóm sử dụng hợp chất B034, B043 và D023 đã cải thiện tỷ lệ diện tích nhuộm dương tính LFB/điện tích của thể chai lên 88,1%, 84,9% và 87,0%, đồng thời thúc đẩy đáng kể quá trình tái tạo khử myelin so với 50,1% ở nhóm mà chất mang được sử dụng. Ngoài ra, GSK239512 được mô tả trong ấn phẩm WO2013/107336 được đánh giá trong thử nghiệm để cho thấy tỷ lệ diện tích nhuộm dương tính LFB /diện tích vùng thể chai là 45,8%, trong đó không có hoạt tính thúc đẩy tái tạo khử myelin nào được thể hiện so với nhóm sử dụng chất mang.

[Bảng 11]

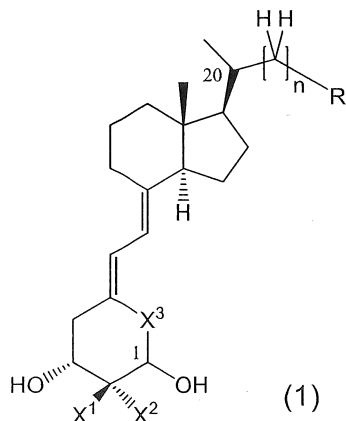
Tên hợp chất	Liều lượng	Tỷ lệ (%): vùng nhuộm dương tính LFB/vùng thể chai	
		mean	S.D.
Chưa được xử lý		100,0	14
Đối chứng		23,6	5
Chất mang		50,1	16
Hợp chất B034	6 µg/kg	88,1	26
Hợp chất B043	2 µg/kg	84,9	18
Hợp chất B023	20 µg/kg	87,0	26
GSK239512	10 mg/kg	45,8	24

Từ các kết quả trên, có thể thấy rằng hợp chất vitamin D theo sáng chế có hoạt tính thúc đẩy tái tổ hợp mạnh hơn so với hợp chất phổ biến (GSK239512) mà được báo cáo là biểu hiện hoạt tính thúc đẩy trong quá trình biệt hóa tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

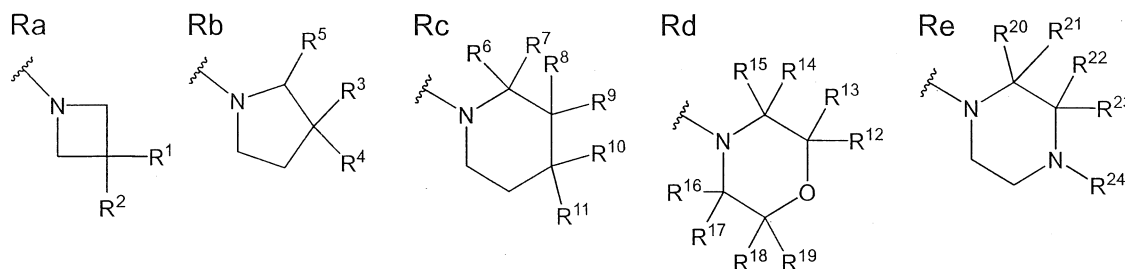
1. Hợp chất vitamin D được biểu thị bằng công thức (1) sau đây hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng

[Công thức hóa học 1]



[Trong công thức, R biểu thị cho bất kỳ cấu trúc nào của Ra, Rb, Rc, Rd hoặc Re trong các công thức sau

[Công thức hóa học 2]



Mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử hydro.

Mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydro, hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen. (Trong đó, khi mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến

C<sub>6</sub> được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử halogen, mỗi R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup> và R<sup>11</sup>, mà thế cùng nguyên tử cacbon với R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, hoặc R<sup>10</sup>, không phải là nhóm hydroxy.)

Mỗi R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, và R<sup>23</sup> độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nhóm xycloalkyl từ C<sub>3</sub> đến C<sub>6</sub>.

Mỗi cặp R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> và R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> và R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> và R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> và R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> và R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> và R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> và R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> và R<sup>21</sup>, và R<sup>22</sup> và R<sup>23</sup> có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

R<sup>5</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thế tùy ý bằng -OR<sup>501</sup> hoặc nhóm alkyl từ C<sub>3</sub> đến C<sub>6</sub> được thế tùy ý bằng -OR<sup>501</sup>, và R<sup>501</sup> biểu thị nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>.

R<sup>24</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub> hoặc nhóm alkylsulfonyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub>.

Hóa học lập thể tại C-2 trong vòng pyrrolidin (Rb) biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Mỗi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub>, hoặc X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metylen, hoặc -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (trong đó m là số nguyên từ 2 đến 5).

X<sup>3</sup> biểu thị cho nhóm CH<sub>2</sub> hoặc nhóm C=CH<sub>2</sub> (trong đó, khi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metylen, thì X<sup>3</sup> không phải là nhóm C=CH<sub>2</sub>).

n biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3.

Hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R)

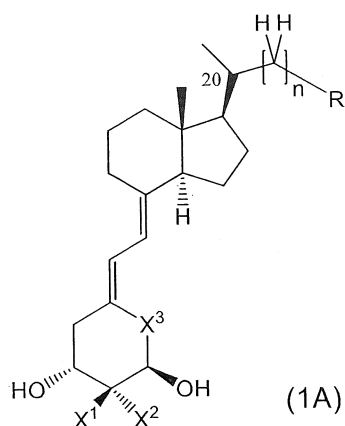
hoặc cấu hình (S)

Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S)].

2. Hợp chất vitamin D theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

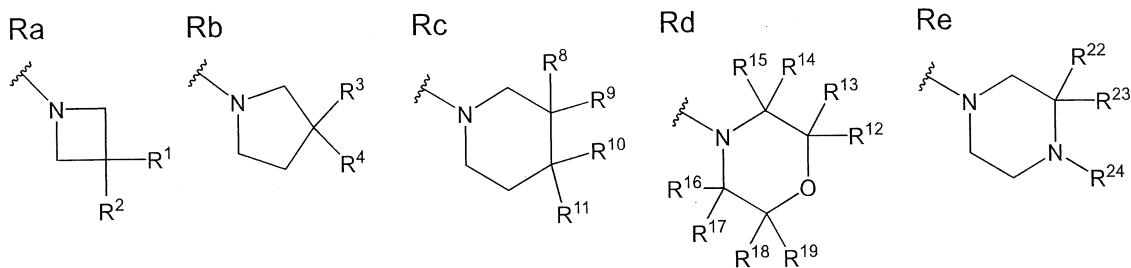
hợp chất vitamin D biểu thị bởi công thức (1) được biểu thị bởi công thức (1A) sau:

[Công thức hóa học 3]



[Trong công thức, R biểu thị cho bất kỳ cấu trúc nào của Ra, Rb, Rc, Rd hoặc Re trong các công thức sau

[Công thức hóa học 4]



Mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nguyên tử



halogen, hoặc nguyên tử hydro

Mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydro, hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen. (Trong đó, khi mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử halogen, mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$ , mà thế cùng nguyên tử cacbon với  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , hoặc  $R^{10}$ , không phải là nhóm hydroxy.)

Mỗi  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{22}$ , và  $R^{23}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$

Mỗi cặp  $R^1$  và  $R^2$ ,  $R^3$  và  $R^4$ ,  $R^8$  và  $R^9$ ,  $R^{10}$  và  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  và  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  và  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  và  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  và  $R^{19}$ , và  $R^{22}$  và  $R^{23}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

$R^{24}$  biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$  hoặc nhóm alkylsulfonyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ .

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ , hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden, hoặc  $-(CH_2)_m-$  (trong đó  $m$  là số nguyên từ 2 đến 5).

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metylden, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $C=CH_2$ )

$n$  biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3

Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

3. Hợp chất vitamin D theo điểm 2 hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó:

trong công thức (1) ở trên

Mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử hydro.

Mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm hydro, hoặc nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo. (Trong đó, khi mỗi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$  và  $R^{10}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkoxy từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, hoặc nguyên tử flo, mỗi  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  và  $R^{11}$ , mà thế cùng nguyên tử cacbon với  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ , hoặc  $R^{10}$ , không phải là nhóm hydroxy.)

Mỗi  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{22}$ , và  $R^{23}$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo hoặc nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ .

Mỗi cặp  $R^1$  và  $R^2$ ,  $R^3$  và  $R^4$ ,  $R^8$  và  $R^9$ ,  $R^{10}$  và  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  và  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  và  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  và  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  và  $R^{19}$ , và  $R^{22}$  và  $R^{23}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh

$R^{24}$  biểu thị cho nguyên tử hydro, nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_3$  hoặc nhóm alkylsulfonyl từ  $C_1$  đến  $C_3$ .

Mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, hoặc  $X^1$  và  $X^2$  cùng tạo thành nhóm metylen

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $\text{CH}_2$  hoặc nhóm  $\text{C}=\text{CH}_2$  (trong đó, khi  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, thì  $X^3$  không phải là nhóm  $\text{C}=\text{CH}_2$ ).

$n$  biểu thị cho số nguyên từ 1 đến 3

Hóa học lập thể của nhóm methyl tại C-20 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S)

4. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R biểu thị cho Ra.

5. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R biểu thị cho Rb.

6. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R biểu thị cho Rc.

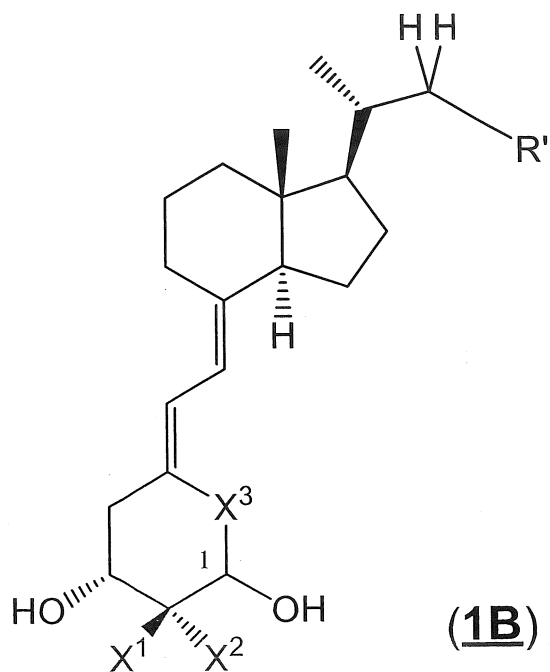
7. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R biểu thị cho Rd.

8. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R biểu thị cho Re.

9. Hợp chất vitamin D theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

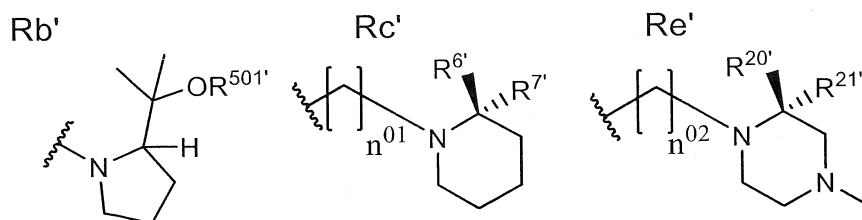
hợp chất vitamin D được biểu thị bằng công thức (1) được biểu thị bằng công thức (1B) sau đây:

[Công thức hóa học 5]



[Trong công thức, R' biểu thị cho bất kỳ cấu trúc nào của Rb', Rc', hoặc Re' trong những công thức sau .

[Công thức hóa học 6]



Mỗi R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>20'</sup>, và R<sup>21'</sup> độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm xycloalkyl từ C<sub>3</sub> đến C<sub>6</sub>, hoặc nguyên tử hydro. (đối với mỗi cặp R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>20'</sup>, và R<sup>21'</sup>, trừ khi tất cả đồng thời là nguyên tử hydro.)

Mỗi cặp R<sup>6'</sup> và R<sup>7'</sup>, và R<sup>20'</sup> và R<sup>21'</sup> có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh

R<sup>501'</sup> biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub>.

Mỗi n<sup>01</sup> và n<sup>02</sup> độc lập biểu thị cho số nguyên 0 hoặc 1

Hóa học lập thể tại C-2 trong vòng pyrrolidin (Rb') biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Mỗi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> độc lập biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl từ C<sub>1</sub> đến C<sub>3</sub>, hoặc X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, hoặc -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (trong đó m là số nguyên từ 2 đến 5)

X<sup>3</sup> biểu thị nhóm CH<sub>2</sub>, hoặc nhóm C=CH<sub>2</sub> (trong đó, khi X<sup>1</sup> và X<sup>2</sup> cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, thì X<sup>3</sup> không phải là nhóm C=CH<sub>2</sub>.)

Hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).]

10. Hợp chất vitamin D theo điểm 9 hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R' biểu thị cho Rb'.

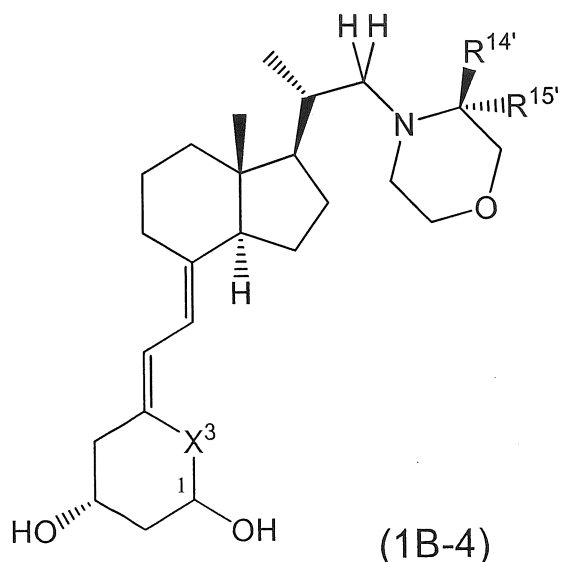
11. Hợp chất vitamin D theo điểm 9 hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R' biểu thị cho Rc'.

12. Hợp chất vitamin D theo điểm 9 hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R' đại diện cho Re'.

13. Hợp chất vitamin D theo điểm 1, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

hợp chất vitamin D được biểu thị bằng công thức (1) được biểu thị bằng công thức (1B-4) sau đây:

[Công thức hóa học 7]



[Trong công thức (1B-4), mỗi  $R^{14'}$  và  $R^{15'}$  độc lập biểu thị cho nhóm alkyl từ  $C_1$  đến  $C_6$  được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử, nhóm xycloalkyl từ  $C_3$  đến  $C_6$ , hoặc nguyên tử hydro (Trừ khi  $R^{14'}$  và  $R^{15'}$  đồng thời là nguyên tử hydro.)

$R^{14'}$  và  $R^{15'}$  có thể được liên kết với nhau để tạo thành cấu trúc vòng có từ 3 đến 5 cạnh.

$X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$  hoặc nhóm  $C=CH_2$

Hóa học lập thể của nhóm hydroxyl tại C-1 biểu thị cho hoặc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S) ].

14. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  $X^1$  biểu thị cho nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl,  $X^2$  biểu thị cho nguyên tử hydro, và  $X^3$  biểu thị cho nhóm  $C=CH_2$ .

15. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  $X^1$  và  $X^2$  biểu thị cho nguyên tử hydro, và  $X^3$  biểu thị cho nhóm  $C=CH_2$ .

16. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  $X^1$  và  $X^2$  biểu thị cho nguyên tử hydro, và  $X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$ .

17. Hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  $X^1$  và  $X^2$  cùng nhau tạo thành nhóm metyliđen, và  $X^3$  biểu thị cho nhóm  $CH_2$ .

18. Hợp chất vitamin D của bất kỳ chất nào sau đây hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng:

(1) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B001)

(2) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B002)

(3) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B003)

(4) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inđen-4-ylidên)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B004)

(5) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-etylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-ylidên)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B005)

(6) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-etylpyrrolidin-1-yl)propan-2-

yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B006)

(7) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-etylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B007)

(8) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-etylpyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B008)

(9) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-((S)-3-flopyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B018)

(10) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B020)

(11) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B021)

(12) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B022)

(13) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B023)



- (14) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B024)
- (15) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B025)
- (16) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B026)
- (17) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B027)
- (18) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B028)
- (19) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B029) )
- (20) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B030)
- (21) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B031)

(22) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B032)

(23) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B033) )

(24) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B034)

(25) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(1,1-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B035)

(26) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B036)

(27) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B037)

(28) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inđen-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B038))

(29) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-

đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B039))

(30) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B040)

(31) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B041)

(32) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B042)

(33) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B043)

(34) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B044)

(35) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B045)

(36) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B046)

- (37) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B047)
- (38) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B048)
- (39) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B049)
- (40) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B050)
- (41) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B051)
- (42) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B052)
- (43) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetoxi)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B053)
- (44) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetoxi)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B054)

(45) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B055)

(46) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-

metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B056)

(47) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B057)

(48) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetoxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B058)

(49) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B059)

(50) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B060)

(51) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B061)

(52) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-

1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B062)

(53) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B063)

(54) Tổng hợp (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(3,3-điflopropyl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B064)

(55) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B080)

(56) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(điflometyl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B081)

(57) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B086)

(58) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-3-(điflometoxy)pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất B087)

(59) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-hydroxy-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C001)

- (60) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-hydroxy-4-(triflormetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C002)
- (61) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-hydroxy-4-(triflormetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C005)
- (62) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-hydroxy-4-(triflormetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C006)
- (63) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(điflormetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C019)
- (64) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(điflormetyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C022)
- (65) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-(điflormetyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C036)
- (66) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((2S)-1-(3-hydroxy-3-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C037)
- (67) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-hydroxy-3-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-

1,3-điol (Hợp chất C039)

(68) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C048)

(69) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C049)

(70) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(điflometyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C050)

(71) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-3-(2,2-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C051)

(72) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C052)

(73) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C053)

(74) (1R,2S,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-3-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metyl-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C054) )

(75) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-



yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C055)

(76) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(2,2-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C056)

(77) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-1-(4-(1,1-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C057)

(78) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-(2,2-đifloetyl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất C059)

(79) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-morpholinopropan-2-yl)-octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D004)

(80) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(điflometyl)morpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D008)

(81) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylmorpholino)propan-2-yl)-octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D010)

(82) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D019)

(83) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-morpholinobutan-2-

yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D022)

(84) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-morpholinobutan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D023)

(85) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-morpholinobutan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D024)

(86) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D025)

(87) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D031)

(88) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D032)

(89) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D033)

(90) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-(điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D034)

(91) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((S)-2-

- (điflometyl)morpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metyloctahydro-1,3-điol (Hợp chất D035)
- (92) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D040)
- (93) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D041)
- (94) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D042)
- (95) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D043)
- (96) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-5-morpholinopentan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)xyclohexan-1,3-điol (hợp chất D044)
- (97) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D045)
- (98) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliden)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D046)
- (99) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((R)-2-

metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D047)

(100) (1R,3R,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((R)-4-((S)-2-metylmorpholino)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D048)

(101) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-(3,3-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất D049)

(201) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylpipeđidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F001)

(202) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-2-metylpipeđidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F002)

(203) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-đimetylpipeđidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F003)

(204) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F004)

(205) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F005)

- (206) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F006)
- (207) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F013)
- (208) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F014)
- (209) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((s)-1-((r)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F015)
- (210) (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất F016)
- (211) (1R,3R)-5-(2-((1R,3As,7AR,E)-7A-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G001)
- (212) (1R,3R)-5-(2-((1R,3As,7AR,E)-7A-metyl-1-((s)-1-((r)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G002)
- (213) (1R,3R)-5-(2-((1R,3As,7AR,E)-1-((S)-1-(2,2-đimetylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-

điol (Hợp chất G003)

(214) (1R,3R)-5-(2-((1R,3S,7R,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G004)

(215) (1R,3R)-5-(2-((1R,3As,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G005)

(216) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G006)

(217) (1R,3R)-5-(2-((1R,3As,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G013)

(218) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G014)

(219) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7R,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (Hợp chất G015)

(220) (1R,3R) -5- (2-((1R,3As,7AR,E)-1-((s)-1-((s)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xyclohexan-1,3-điol (hợp chất G016)

(221) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7A-metyl-1-((R)-4-((R)-2-metylpiperidin-

1-yl)butan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xylohexan-1,3-điol

(Hợp chất G018)

(222) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-4-((R)-2,4-đimetylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)xylohexan-1,3-điol (Hợp chất G020)

(223) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxylohexan-1,3-điol (Hợp chất H001)

(224) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-2-metylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxylohexan-1,3-điol (Hợp chất H002)

(225) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-đimetylpiperidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxylohexan-1,3-điol (Hợp chất H003)

(226) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxylohexan-1,3-điol (Hợp chất H013)

(227) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxylohexan-1,3-điol (Hợp chất H014)

(228) (1R,3R)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((R)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxylohexan-1,3-điol (Hợp chất H015)

(229) (1R,3R)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-((S)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-2-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất H016)

(230) (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-2-metylpipeđin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I001)

(231) (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-2-metylpipeđin-1-yl)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I002)

(232) (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(2,2-đimetylpipeđin-1-yl)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I003)

(233) (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I004)

(234) (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-7a-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylmorpholino)propan-2-yl)octahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I005)

(235) (1R,3R,Z)-5-(2-(((1R,3aS,7aR,E)-1-((S)-1-(3,3-đimetylmorpholino)propan-2-yl)-7a-metyloctahydro-4H-inden-4-yliden)etyliđen)-4-metylenxyclohexan-1,3-điol (Hợp chất I006)

19. Dược phẩm bao gồm hợp chất vitamin D theo điem bất kỳ trong số các điem từ 1 đến 18 hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, và chất mang dược



dụng hoặc bazơ.

20. Chất thúc đẩy sự tái tạo myelin bao gồm hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

21. Chất trị liệu bao gồm hợp chất vitamin D theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính, chất trị liệu cho một hoặc nhiều bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đa xơ cứng, viêm tủy thị thần kinh, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, teo đa hệ thống, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, viêm tủy dị ứng, bệnh tủy do HTLV-1, bệnh não chất trắng liên quan đến HIV, bệnh Krabbe, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Fisher, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mãn tính, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, trầm cảm do phụ thuộc vào thuốc, chứng tự kỷ, bệnh sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, và đột quy do thiếu máu não cục bộ.