



(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)



1-0048782

C07D 401/12; A61K 31/422; A61K (13) B

31/427; A61K 31/4412; A61K 31/7068;

(51)^{2020.01} C07H 15/26; C07D 407/12; C07D
413/12; C07D 417/12; A61K 31/351;
A61P 35/00

(21) 1-2021-03936

(22) 17/12/2019

(86) PCT/EP2019/085544 17/12/2019

(87) WO2020/127194 25/06/2020

(30) 18382934.0 17/12/2018 EP

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/11/2021 404A

(73) PHARMA MAR, S.A. (ES)

Polígono Industrial La Mina, Avda. de los Reyes, 1, Colmenar Viejo, E-28770
Madrid, Spain

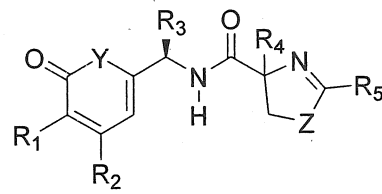
(72) MARTÍN LÓPEZ, María Jesús (ES); RODRÍGUEZ ACEBES, Raquel (ES); CRUZ
LÓPEZ, Patricia Gema (ES); FRANCESCH SOLLOSO, Andrés M. (ES); CUEVAS
MARCHANTE, Maria del Carmen (ES).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT CHỐNG UNG THƯ, DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ, VÀ PHƯƠNG PHÁP
TỔNG HỢP HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-03936

(57)



I

Sáng chế đề cập đến hợp chất chống ung thư có công thức I và dẫn xuất của nó.

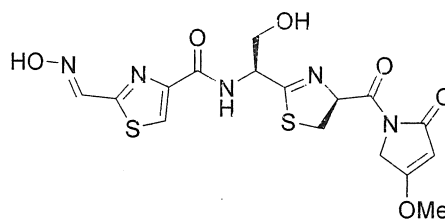
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất chống ung thư mới, dược phẩm chứa nó và phương pháp để tổng hợp các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Năm 1957 Yamaguchi và các đồng tác giả báo cáo việc phân lập althiomyxin từ một *Streptomyces* được chỉ định cho *Streptomyces althiolicus*, n. sp (Yamaguchi, H et al. J. of Antibiotics A, 1957, 10, 195-200). Bài báo này cũng tiết lộ hoạt tính kháng sinh của nó chống lại cả vi khuẩn gram dương và gram âm.

Cấu trúc của nó đã được làm sáng tỏ vào năm 1974 bởi Umezawa và các đồng tác giả (J. of Antibiotics 1974, 27, 897-899).

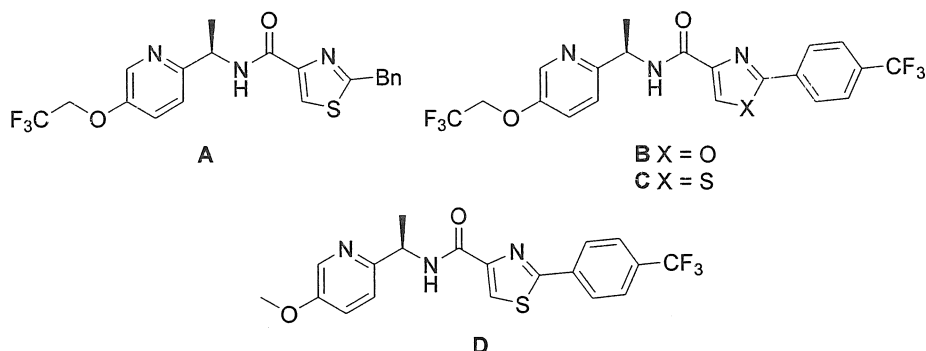


Althiomyxin

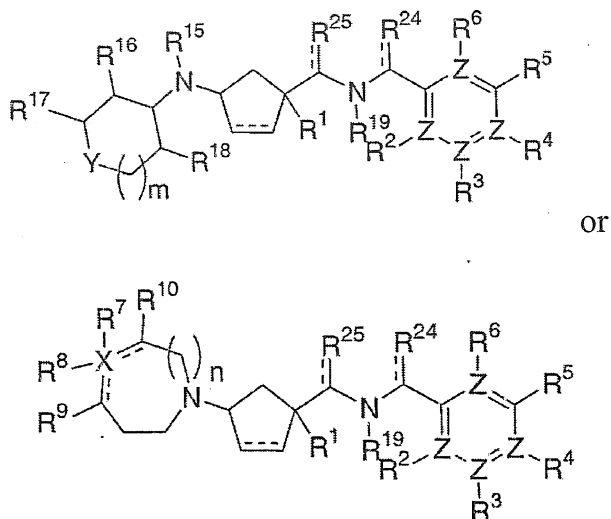
Hoạt tính gây độc tế bào của althiomyxin chống lại một số dòng tế bào ung thư dạ dày và gan đã được mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patnt quốc tế WO2002066046. Đặc biệt, althiomyxin có giá trị IC_{50} trong phạm vi vi mol chống lại các dòng tế bào ung thư dạ dày SNU-638, SNU-216 và AGS (tương ứng là 0,77 μ M, 0,77 μ M và 0,85 μ M) và chống lại các dòng tế bào ung thư gan HepG2, Hep3B và SK-HEP-1 (tương ứng là 1,43 μ M, 0,88 μ M và 0,81 μ M).

Công bố đơn yêu cầu cấp patnt quốc tế WO2010137351 tiết lộ các hợp chất A-D, có hoạt tính phong bế kênh canxi loại T hoặc kênh natri điện áp như là chất phong bế nhạy với tetrodotoxin (TTX-S) như $Na_{V1.3}$ và $Na_{V1.7}$ với giá trị IC_{50} với phạm vi

micro mol. Đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế này cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất này trong việc điều trị một số bệnh, bao gồm cả ung thư.



Công bố đơn yêu cầu cấp patnt quốc tế WO2005014537 bộc lộ các hợp chất có công thức chung:



trong đó R^1 - R^{10} , R^{15} - R^{19} , R^{24} - R^{25} , X, Y, Z, m và n mang nhiều ý nghĩa;

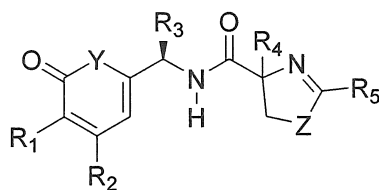
là những chất điều biến hoạt tính thụ thể chemokin và việc sử dụng chúng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn và bệnh do viêm và điều hòa miễn dịch.

Vì ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở động vật và con người, nên những nỗ lực đã và đang tiếp tục được thực hiện để có được các liệu pháp chống ung thư tiếp theo hiệu quả và an toàn để sử dụng cho bệnh nhân bị ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc

muối được dụng hoặc este của nó:



I

trong đó:

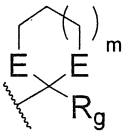
R_1 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_2 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$, và $-NR_cSO_2R_b$, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_3 được chọn từ halogen- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế và C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I;

R_4 được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_5 được chọn từ $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, $-(C=O)NR_cR_d$, -

$(C=CH_2)R_g$, và $-(C=CH_2)OR_a$; hoặc R_5 là nhóm  trong đó m là 0, 1 hoặc 2 và

mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ O và S;

Y và Z là độc lập được chọn từ -O-, -S-, -(NH)-, và -(NProt^{NH})-, trong đó Prot^{NH} là nhóm bảo vệ cho amino;

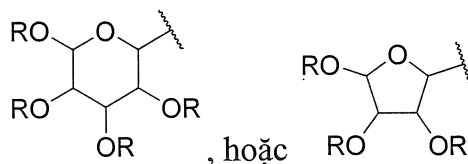
mỗi nhóm R_a là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C₁-C₂₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₆ xycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, và -(CH₂CH₂O)_pCH₃ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

mỗi nhóm R_b là độc lập được chọn từ C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, và C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm R_e là nhóm C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

mỗi nhóm R_f là độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x, và nhóm có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C₁-C₆ alkyl được thế hoặc không được thế, -(C=O)-(C₁-C₆)alkyl được thế hoặc không được thế, và -(C=O)NH(C₁-C₆)alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x; hoặc hai nhóm OR liên kế tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal;

mỗi nhóm R_g là độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế và C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

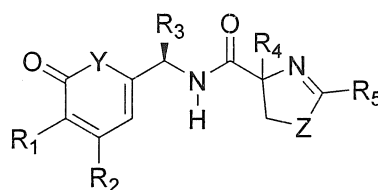
mỗi nhóm R_h là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₆ xycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, dị vòng-C₁-C₁₂alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, -(CH₂CH₂O)_pCH₃ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C₁-C₁₂ alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y, nhóm C₂-C₁₂ alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y, nhóm C₂-C₁₂ alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y, nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, SR_y, S(=O)R_y, SO₂R_y, OSO₂OR_y, SSR_y, P(=O)(R_y)OR_z, OP(=O)(OR_y)₂, NR_yR_z, NR_yC(=O)R_z, NR_yC(=O)OR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z, và NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được

xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm C_1 - C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng, và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng hoặc este của nó:



I

trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

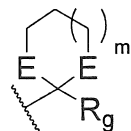
R_2 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$, và $-NR_cSO_2R_b$, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

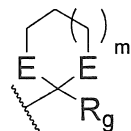
R_3 được chọn từ halogen- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không

được thế và C₃-C₆ xycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I;

R₄ được chọn từ hydro, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế và C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

R₅ được chọn từ -C(OR_e)₂R_g, -C(SR_e)₂R_g, -CH(OR_a)R_g, -CH(O-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_cR_d)R_g, -CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_c-OR_h)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_f)R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=O)OR_a, -(C=O)NR_c-



OR_h, và -(C=O)NR_cR_d; hoặc R₅ là nhóm  trong đó m là 0, 1 hoặc 2 và mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ O và S;

Y và Z là độc lập được chọn từ -O-, -S-, -(NH)-, và -(NProt^{NH})-, trong đó Prot^{NH} là nhóm bảo vệ cho amino;

mỗi nhóm R_a là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C₁-C₂₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₆ xycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, và -(CH₂CH₂O)_pCH₃ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

mỗi nhóm R_b là độc lập được chọn từ C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, và C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng

gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm R_e là nhóm C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_f là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_g là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_h là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2 - C_{12} alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2 - C_{12} alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , COR_y , COOR_y , CONR_yR_z , CONR_yR_z , SR_y , S(=O)R_y , SO_2R_y , SSR_y , $\text{P(=O)(R}_y\text{)OR}_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $\text{NR}_y\text{C(=O)NR}_y\text{R}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=NR}_y\text{)NR}_y\text{R}_z$, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm R_y , OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , NR_yR_z , NR_yCOR_z , và $\text{NR}_y\text{C(=NR}_y\text{)NR}_y\text{R}_z$, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế

bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm C_1 - C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng, và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc este của nó, và chất mang được dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dạng liều chứa được phẩm theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất, được phẩm hoặc dạng liều theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất, được phẩm hoặc dạng liều theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

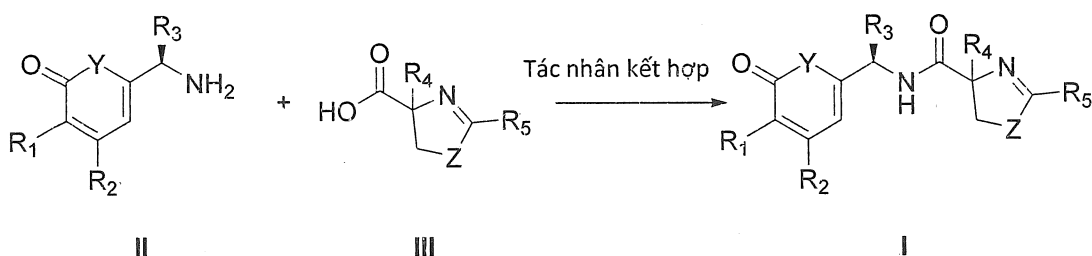
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất, được phẩm hoặc dạng liều theo sáng chế để sản xuất thuốc, tốt hơn là để điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, việc dùng lượng hữu hiệu được phẩm theo sáng chế, hoặc việc dùng lượng hữu hiệu dạng liều theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị, đặc biệt là người.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất bộ kit chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Bộ kit này tốt hơn là để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

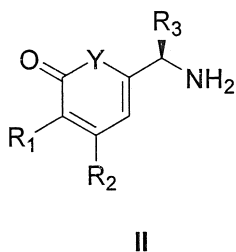
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất a process for obtaining hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng hoặc este của nó, chứa việc kết hợp hợp chất có công thức II with hợp chất có công thức III theo Sơ đồ I:



Sơ đồ I

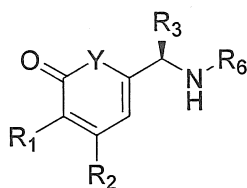
trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y, và Z là như được xác định trong hợp chất có công thức I hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất trung gian có công thức II hoặc muối của nó:



trong đó R_1 , R_2 , R_3 , và Y là như được xác định đối với hợp chất có công thức I, hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần, trong việc sản xuất hợp chất có công thức I như được xác định ở đây hoặc muối dược dụng hoặc este của nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian có công thức IIa:



IIa

trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_2 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$, và $-NR_cSO_2R_b$, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_3 được chọn từ halogen- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, và C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I;

R_6 được chọn từ hydro và nhóm bảo vệ carbamat cho amino;

Y được chọn từ -O-, -S-, -(NH)-, và -(NProt^{NH})-, trong đó Prot^{NH} là nhóm bảo vệ cho amino, với điều kiện là khi R_2 là hydro, thì Y được chọn từ -O- và -S-;

R_a được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, và $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_b là độc lập được chọn từ C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

R_f là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

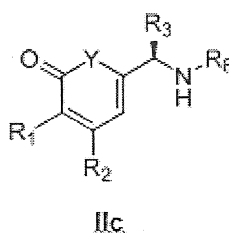
nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2 - C_{12} alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2 - C_{12} alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , COR_y , COOR_y , OCONR_yR_z , CONR_yR_z , SR_y , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_y$, SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $\text{P}(=\text{O})(\text{R}_y)\text{OR}_z$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_y)_2$, NR_yR_z , $\text{NR}_y\text{C}(=\text{O})\text{R}_z$, $\text{NR}_y\text{C}(=\text{O})\text{OR}_z$, $\text{NR}_y\text{C}(=\text{O})\text{NR}_y\text{R}_z$, $\text{NR}_y\text{C}(=\text{NR}_y)\text{NR}_y\text{R}_z$, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm R_y , OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , NR_yR_z , NR_yCOR_z , và $\text{NR}_y\text{C}(=\text{NR}_y)\text{NR}_y\text{R}_z$, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý

R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm C_1 - C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên;

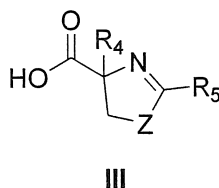
hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất trung gian có công thức IIc hoặc muối của nó:



trong đó R_1 , R_2 , R_3 , và Y là như được xác định đối với hợp chất có công thức I, hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần, và R_6 được chọn từ hydro và nhóm bảo vệ carbamat cho amino, trong việc sản xuất hợp chất có công thức I như được xác định ở đây hoặc muối được dùng hoặc este của nó.

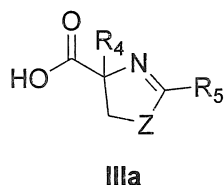
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất trung gian có công thức III hoặc muối của nó:



trong đó R_4 , R_5 , và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức I, hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần, trong việc sản xuất hợp chất có công thức I như được

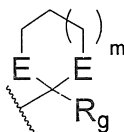
xác định ở đây hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian có công thức IIIa:



trong đó R_4 được chọn từ C_1 - C_{12} alkyl không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl không được thế và C_2 - C_{12} alkynyl không được thế;

R_5 được chọn từ $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, $-(C=O)NR_cR_d$, $-(C=CH_2)R_g$, và -



$(C=CH_2)OR_a$; hoặc R_5 là nhóm trong đó m là 0, 1, hoặc 2 và mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ O và S;

Z được chọn từ $-O-$, $-S-$, $-(NH)-$, và $-(NProt^{NH})-$, trong đó $Prot^{NH}$ là nhóm bảo vệ cho amino;

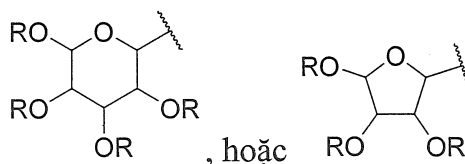
mỗi nhóm R_a là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, và $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng

gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm R_e là nhóm C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_f là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ được thế hoặc không được thế, và $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etylen-, benzylen-, và *p*-metoxybenzylen- axetal;

mỗi nhóm R_g là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_h là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, dị vòng- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$, trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2-C_{12} alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2-C_{12} alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, $OP(=O)(OR_y)_2$, NR_yR_z , $NR_yC(=O)R_z$, $NR_yC(=O)OR_z$, $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , và $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm C_1-C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên; hoặc

muối của nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc phân lập hợp chất 1 từ miếng bọt biển chứa bộ Lithistida, họ Theonellidae, chi Discodermia (du Bocage 1869), và tạo thành dẫn xuất từ hợp chất đã được tách này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất 1 đã được tinh chế.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất 1 đã được tách ra.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất 1 có độ tinh khiết là trên khoảng 80%, trên khoảng 90%, trên khoảng 95%, trên khoảng 98%, trên khoảng 99%, trên khoảng 99,5% hoặc trên khoảng 99,9%.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất 1 ở dạng vô định hình.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất 1 ở dạng tinh thể.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất 1 ở dạng tinh thể. Theo phương án khác nữa, chế phẩm này có thể chứa hợp chất 1 với ít nhất 30% dạng tinh thể, với ít nhất 50% dạng tinh thể, với ít nhất 75% dạng tinh thể, với ít nhất 90% dạng tinh thể, với ít nhất 95% dạng tinh thể, với ít nhất 99% dạng tinh thể, hoặc khoảng 100% dạng tinh thể.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất muối hoặc este được dụng của hợp chất 1.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dạng solvat của hợp chất 1, ví dụ hydrat.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định của hợp chất 1.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn (bao gồm viên nén, viên tròn, viên nang, hoặc viên cốt) hoặc chế phẩm dạng lỏng (bao gồm dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương) của hợp chất 1 hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng, khu trú hoặc ngoài đường tiêu hóa chứa hợp chất 1 hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án sau đây sẽ áp dụng cho toàn bộ sáng chế.

Trong hợp chất được xác định bằng công thức Markush trong bản mô tả này, các nhóm có thể được chọn theo hướng dẫn sau đây:

Các nhóm alkyl có thể là mạch nhánh hoặc không có mạch nhánh, và tốt hơn là có từ 1 đến khoảng 24 nguyên tử cacbon. Nhóm được ưu tiên hơn về alkyl là có từ 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Nhóm được ưu tiên hơn về alkyl là các nhóm alkyl có từ 1 đến khoảng 8 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là các nhóm alkyl có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl, *sec*-butyl và isobutyl là các nhóm alkyl được đặc biệt ưu tiên trong các hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ alkyl, trừ khi có quy định khác, dùng để chỉ cả hai nhóm vòng và nhóm không vòng, mặc dù các nhóm vòng này sẽ chứa ít nhất 3 thành phần trong vòng cacbon.

Các nhóm xycloalkylalkyl là các nhóm alkyl không vòng được thế bằng nhóm xycloalkyl. Nhóm được ưu tiên hơn về nhóm xycloalkylalkyl có nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng và nhóm alkyl có từ 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Nhóm được ưu tiên hơn về các nhóm xycloalkylalkyl có từ 3 đến khoảng 4 nguyên tử cacbon trong vòng và nhóm alkyl có từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Xyclopropylmetyl là nhóm xycloalkyl được ưu tiên đặc biệt trong hợp chất theo sáng chế.

Các nhóm alkenyl và alkynyl được ưu tiên trong hợp chất theo sáng chế có thể phân nhánh hoặc không phân nhánh, có một hoặc nhiều liên kết chưa bão hòa và có từ 2 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Nhóm được ưu tiên hơn về các nhóm alkenyl và alkynyl có từ 2 đến khoảng 8 nguyên tử cacbon hoặc từ 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Thậm chí được ưu tiên hơn nữa là các nhóm alkenyl và alkynyl có 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Các thuật ngữ alkenyl và alkynyl như được sử dụng ở đây là để chỉ cả hai nhóm vòng và không vòng, mặc dù các nhóm vòng sẽ chứa ít nhất 3 thành phần trong vòng cacbon.

Các nhóm aryl thích hợp trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm có các hợp chất một và nhiều nhân, bao gồm các hợp chất nhiều nhân mà có các nhóm aryl riêng biệt và/hoặc ngưng tụ. Các nhóm aryl thông thường chứa từ 1 đến 3 vòng tách biệt

và/hoặc vòng ngưng tụ và có từ 6 đến khoảng 18 nguyên tử cacbon ở vòng. Tốt hơn nếu các nhóm aryl chứa từ 6 đến khoảng 14 nguyên tử cacbon ở vòng. Các nhóm aryl được ưu tiên đặc biệt bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế, naphthyl được thế hoặc không được thế, biphenyl được thế hoặc không được thế, phenantryl được thế hoặc không được thế và antryl được thế hoặc không được thế. Nhóm aryl được ưu tiên nhất là phenyl được thế hoặc không được thế.

Các nhóm dị vòng thích hợp có thể là bão hòa hoặc chưa bão hòa và bao gồm các nhóm dị thơm và dị vòng béo, nhóm sau có thể chưa bão hòa một phần, cả hai nhóm dị vòng thơm và dị vòng béo chứa từ 1 đến 3 vòng tách biệt và/hoặc vòng ngưng tụ và từ 5 đến khoảng 18 nguyên tử trong vòng. Tốt hơn nếu các nhóm dị vòng thơm và dị vòng béo chứa từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn nữa nếu chứa 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong vòng. Các nhóm dị vòng thơm thích hợp trong các hợp chất theo sáng chế chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại chọn từ các nguyên tử N, O hoặc S và bao gồm, ví dụ, coumarinyl bao gồm 8-coumarinyl, quinolyl bao gồm 8-quinolyl, isoquinolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, imidazolyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, indoliziny, phtalazinyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, pyridazinyl, triazinyl, cinnolinyl, benzimidazolyl, benzofuranlyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl và furopyridyl. Các nhóm dị vòng béo thích hợp trong các hợp chất theo sáng chế chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại chọn từ nguyên tử N, O hoặc S và bao gồm, ví dụ, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranlyl, dihydrofuranlyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranlyl, piperidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, piperazinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranlyl, 4H-pyranlyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranlyl, dihydrothienyl, dihydrofuranlyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptyl, 3H-indolyl, và quinolizinyl.

Nhóm dị vòng là các nhóm alkyl không vòng được thế bằng nhóm dị vòng.

Nhóm được ưu tiên hơn về nhóm dị vòng có nhóm dị vòng có từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử trong vòng và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S, và nhóm alkyl có từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Nhóm được ưu tiên hơn về các nhóm xycloalkylalkyl có nhóm dị vòng có từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O và N và nhóm alkyl có từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Thậm chí được ưu tiên hơn nữa là morpholino- C_3-C_5 alkyl được thế hoặc không được thế và piperazinyl- C_3-C_5 alkyl được thế hoặc không được thế. $[4\lambda^2\text{-morpholin}]-(CH_2)_4\text{-}$ và $[1\text{-metyl-}4\lambda^2\text{-piperazin}]-(CH_2)_3$ là nhóm dị vòng được ưu tiên nhất trong hợp chất của sáng chế.

Các monosaccarit thích hợp bao gồm aldoza, saccarit mang nhóm chức aldehyt ở vị trí cuối và đặc biệt hơn là aldohexoza, saccarit có 6 nguyên tử cacbon, hoặc aldopentoza, saccarit có 5 nguyên tử cacbon, tốt hơn là aldohexoza. Do đó, nó sẽ cụ thể là aloza, altroza, glucoza, mannoza, guloza, idoza, galactoza, taloza, riboza, arabinoza, xyloza hoặc lyxoza, ở dạng D hoặc L. Tốt hơn là monosaccarit sẽ ở dạng đóng vòng, cụ thể là ở dạng pyranoza, vòng có 6 thành phần, hoặc ở dạng furanoza, vòng có 5 thành phần. Trong những trường hợp này, nhóm chức aldehyt do saccarit sinh ra ở dạng hemiaxetal, còn được gọi là nhóm chức giả-aldehyt. Đặc biệt được ưu tiên là dạng piranoza.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “gốc monosaccarit” có nghĩa là, phần monosaccarit, như được xác định ở trên, được kết nối với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon 1 của nó sau phản ứng ngưng tụ giữa aldehyt, hoặc giả-aldehyt, nhóm chức của monosaccarit và nhóm chức hydroxy (OH).

Các nhóm hoặc nhóm thế halogen thích hợp trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm F, Cl, Br và I. Flo là nhóm halogen được ưu tiên nhất trong hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ nhóm được thế halogen dùng để chỉ nhóm được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen ở một hoặc nhiều vị trí thích hợp, trong đó nguyên tử halogen ở mỗi nhóm được thế bằng halogen có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “muối được dụng” và “este” dùng để chỉ bất kỳ muối được dụng hoặc este bất kỳ mà khi cấp cho bệnh nhân có khả năng (trực tiếp hoặc gián tiếp) tạo ra hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Tuy nhiên, cũng cần hiểu rằng các muối không phải là được dụng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế vì các muối này có thể là hữu ích để bào chế các muối được dụng. Việc điều chế muối có thể được tiến hành theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chẳng hạn, có thể tổng hợp muối được dụng của các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này từ hợp chất gốc, có chứa nhóm kiềm hoặc axit, theo các phương pháp hoá học thông thường. Thông thường, ví dụ là điều chế các muối như vậy bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với một lượng theo hệ số tỷ lệ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ hoặc trong hỗn hợp của cả hai chất này. Thông thường, các môi trường không phải là nước như ete, etyl axetat, etanol, 2-propanol hoặc axetonitril là được ưu tiên. Ví dụ về các muối cộng axit bao gồm các muối cộng axit vô cơ chẳng hạn như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulfat, nitrat, phosphat, và các muối cộng axit hữu cơ chẳng hạn như axetat, trifloaxetat, maleat, fumarat, xitrat, oxalat, succinat, tartrat, malat, mandelat, metansulfonat và *p*-toluensulfonat. Ví dụ về các muối cộng kim loại kiềm bao gồm các muối vô cơ chẳng hạn như các muối natri, kali, canxi và amoni, và các muối kim loại kiềm hữu cơ chẳng hạn như etylendiamin, etanolamin, N,N-dialkylentanolamin, trietanolamin và các muối axit amin bazơ.

Hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng vô định hình hoặc ở dạng tinh thể hoặc là ở dạng hợp chất tự do hoặc ở dạng solvat (ví dụ dạng hydrat) và dự định rằng tất cả các dạng này đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các phương pháp solvat hoá thường là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hiện tượng đồng phân lập thể về cacbon bất đối xứng với hóa học lập thể không xác định là có thể có, vì vậy trong các trường hợp như vậy cacbon bất đối xứng có thể có cấu hình (*R*) hoặc (*S*). Tất cả các chất đồng phân không đối quang được tạo ra bởi cấu hình xác định của cacbon bất đối xứng kết hợp với cacbon bất đối xứng khác có mặt trong phân tử, và hỗn hợp của chúng, được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế. Hiện tượng đồng phân lập thể về liên kết đôi (hiện tượng đồng phân hình học)

cũng có thể có, vì vậy trong một số trường hợp phân tử có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân (*E*) hoặc chất đồng phân (*Z*). Nếu phân tử chứa một vài liên kết đôi, mỗi liên kết đôi này sẽ có chính chất đồng phân lập thể của nó, có thể là giống hoặc khác với chất đồng phân lập thể của các liên kết đôi khác của phân tử. Hơn nữa, hợp chất được đề cập ở đây có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân atropin. Các chất đồng phân lập thể đơn bao gồm chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học và chất đồng phân atropin của hợp chất được đề cập ở đây, và hỗn hợp của chúng đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất được đề cập ở đây có thể tồn tại ở dạng được đánh dấu đồng vị. Tất cả các muối được dụng, các este và các dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất được đề cập ở đây, và hỗn hợp của chúng, được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Dạng được bảo vệ của hợp chất được bộc lộ ở đây được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế. Nhóm bảo vệ thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem xét chung về các nhóm bảo vệ trong hóa học hữu cơ được tạo ra bởi Wuts, P.G.M. và Greene T.W. trong tài liệu *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed. Wiley-Interscience, và Kocienski P.J. trong tài liệu *Protecting Groups*, 3rd Ed. Georg Thieme Verlag. Các tài liệu tham khảo này cung cấp các phần mô tả về nhóm bảo vệ cho nhóm OH, amino và SH. Toàn bộ nội dung của các tài liệu được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Trong phạm vi của sáng chế, nhóm bảo vệ OH được xác định là gốc được liên kết *O* thu được từ sự bảo vệ OH nhờ sự tạo thành nhóm OH được bảo vệ thích hợp. Ví dụ về nhóm OH được bảo vệ như vậy bao gồm các ete, silyl ete, este, sulfonat, sulfenat và sulfinat, cacbonat, và carbamat. Trong trường hợp của các ete nhóm bảo vệ cho OH có thể được chọn từ metyl, metoxymetyl, methylthiometyl, (phenyldimethylsilyl)metoxymetyl, benzyloxymetyl, *p*-metoxybenzyloxymetyl, [(3,4-dimethoxybenzyl)oxy]metyl, *p*-nitrobenzyloxymetyl, *o*-nitrobenzyloxymetyl, [(*R*)-1-(2-nitrophenyl)etoxy]metyl, (4-methoxy-phenoxy)metyl, guaiacolmetyl, [(*p*-phenylphenyl)oxy]metyl, *t*-butoxy-metyl, 4-pentenylloxymetyl, siloxymetyl, 2-metoxymetyl, 2-cyanoetoxymetyl, bis(2-methoxy)metyl,

2,2,2-tricloetoxymetyl, 2-(trimetyl-silyl)etoxymetyl, menthoxymetyl,
O-bis(2-axetoxyetoxy)metyl, tetrahydropyranyl, flo tetrahydropyranyl,
 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-metoxycyclohexyl,
 4-metoxytetrahydropyranyl, 4-metoxytetrahydrothiopyranyl,
 4-metoxy-tetrahydrothiopyranyl *S,S*-dioxit, 1-[(2-clo-4-metyl)-phenyl]-4-
 metoxypiperidin-4-yl, 1-(2-flophenyl)-4-meto-xypiperidin-4-yl, 1-(4-clophenyl)-4-
 metoxypiperidin-4-yl, 1,4-dioxan-2-yl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothiofuranlyl,
 2,3,3*a*,4,5,6,7,7*a*-octahydro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl, 1-etoxyetyl,
 1-(2-cloetoxy)etyl, 2-hydroxyetyl, 2-bromoetyl, 1-[2-(trimetyl-silyl)etoxi]etyl,
 1-metyl-1-metoxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxy-2-floetyl,
 1-metyl-1-phenoxyetyl, 2,2,2-tricloetyl, 1,1-dianisyl-2,2,2-tricloetyl,
 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-phenylisopropyl, 1-(2-xyanoetoxi)etyl, 2-trimetylsilyletyl,
 2-(benzylthio)etyl, 2-phenylselenyl)etyl, *t*-butyl, xyclohexyl,
 1-metyl-1'-xyclopropylmetyl, alyl, prenyl, xinnamyl, 2-phenalyl, propargyl,
p-clophenyl, *p*-metoxyphenyl, *p*-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl,
 2,3,5,6-tetraflo-4-(triflometyl)phenyl, benzyl, *p*-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxybenzyl,
 2,6-dimetoxybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, pentadienylnitrobenzyl,
 pentadienyl-nitropiperonyl, halobenzyl, 2,6-diclobenzyl, 2,4-diclobenzyl,
 2,6-diflobenzyl, *p*-xyanobenzyl, flo benzyl, 4-floalkoxybenzyl, trimetylsilylxylyl,
p-phenylbenzyl, 2-phenyl-2-propyl, *p*-acylaminobenzyl, *p*-azidobenzyl,
 4-azido-3-clobenzyl, 2-triflometylbenzyl, 4-triflometylbenzyl, *p*-(metylsulfinyl)benzyl,
p-siletanylbenzyl, 4-axetoxiybenzyl, 4-(2-trimetylsilyl)etoxymetoxiybenzyl,
 2-naphtylmetyl, 2-picolyl, 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl *N*-oxit, 2-quinolinylmetyl,
 6-metoxi-2-(4-metylphenyl-4-quinolinmetyl, 1-pyrenylmetyl, diphenylmetyl,
 4-metoxydiphenylmetyl, 4-phenyldiphenylmetyl, *p,p'*-dinitrobenzhydyl,
 5-dibenzosuberyl, triphenylmetyl, tris(4-*t*-butylphenyl)metyl, α -naphtyldiphenylmetyl,
p-metoxyphenyldiphenylmetyl, di(*p*-metoxyphenyl)phenylmetyl,
 tri(*p*-metoxyphenyl)metyl, 4-(4'-bromophenaxyloxy)phenyldiphenylmetyl,
 4,4',4''-tris(4,5-diclophthalimidophenyl)metyl,
 4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl)metyl, 4,4',4''-tris(benzoyl-oxyphenyl)metyl,
 4,4'-dimetoxi-3''-[*N*-(imidazolylmetyl)]trityl, 4,4'-dimetoxi-3''-[*N*-(imidazol-

yletyl)carbamoyl]trityl, bis(4-metoxyphe-nyl)-1'-pyrenylmetyl,
 4-(17-tetrabenzo[*a,c,g,i*]fluoren-ylmetyl)-4,4''-dimetoxytrityl, 9-anthryl,
 9-(9-phenyl)xanthenyl, 9-phenylthioxanthyl, 9-(9-phenyl-10-oxo)anthryl, 1,3-
 benzodithiolan-2-yl, và 4,5-bis(etoxy-carbo-nyl)-[1,3]-dioxolan-2-yl, benzisothiazolyl
S,S-dioxit. Trong trường hợp của silyl ete, nhóm bảo vệ đối với OH có thể được chọn
 từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetylisopropylsilyl,
 dietylisopropylsilyl, dimetyltexylsilyl, 2-norbornyldimetylsilyl, *t*-butyldimetylsilyl,
t-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmetylsilyl,
 di-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl,
 (2-hydroxystyryl)dimetylsilyl, (2-hydroxystyryl)diisopropylsilyl,
t-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxydiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-
 (triphenylmetoxy)etoxy]disiloxan-1-yl, và flo silyl. Trong trường hợp của este, nhóm
 bảo vệ cho OH cùng với nguyên tử oxy của OH không được bảo vệ mà nó được gắn
 vào tạo ra este có thể được chọn từ format, benzoylformat, axetat, cloaxetat,
 dicloaxetat, tricloaxetat, tricloaxetamidat, trifloaxetat, metoxyaxetat,
 triphenylmetoxyaxetat, phenoxyaxetat, *p*-clophenoxyaxetat, phenylaxetat,
 diphenylaxetat, 3-phenylpropionat, propanoyl loại chuỗi bisflo, 4-pentenoat,
 4-oxopentanoat, 4,4-(etylendithio)pentanoat, 5-
 [3-bis(4-metoxyphe-nyl)hydroxymetylphenoxy]levulinat, pivaloat, 1-adamantoat,
 crotonat, 4-metoxycrotonat, benzoat, *p*-phenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat,
 4-bromobenzoat, 2,5-diflobenzoat, *p*-nitrobenzoat, picolinat, nicotinat,
 2-(azidometyl)benzoat, 4-azidobutytrat, (2-azidometyl)phenylaxetat,
 2-[[tritylthio]oxy]metyl} benzoat, 2-[[4-metoxytritylthio]oxy]metyl} benzoat,
 2-[[metyl(trityl-thio)amino]metyl} benzoat,
 2-[[[(4-metoxytrityl)thio]metyl-amino}-metyl} benzoat, 2-(alyl-oxy)phenylaxetat,
 2-(prenyloxymetyl)benzoat, 6-(levulinyloxymetyl)-3-metox-2-nitroben-zoat,
 6-(levulinyloxymetyl)-3-metox-4-nitrobenzoat, 4-benzyloxybutytrat, 4-trialkylsi-
 lyloxybutytrat, 4-axetox-2,2-dimetylbutytrat, 2,2-dimetyl-4-pentenoat, 2-iodobenzoat,
 4-nitro-4-metyl-pentanoat, *o*-(dibromometyl)benzoat, 2-formylbenzensulfonat,
 4-(metylthiometox)butytrat, 2-(metylthiometoxymetyl)benzoat, 2-(cloaxetox-
 metyl)benzoat, 2-[(2-cloaxetox)etyl]benzoat, 2-[2-(benzyloxy)etyl]benzoat,

2-[2-(4-metoxymethoxy)ethyl]benzoat, 2,6-dichloro-4-methylphenoxyacetat, 2,6-dichloro-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxyacetat, 2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxyacetat, clodiphenylacetat, isobutyrat, monosuccinat, (*E*)-2-methyl-2-butenolat, *o*-(methoxycarbonyl)benzoat, α -naphtholat, nitrat, alkyl *N,N,N',N'*-tetramethyl-phosphorodiamidat, và 2-clobenzoat. Trong trường hợp của sulfonat, sulfenat và sulfinat, nhóm bảo vệ cho OH cùng với nguyên tử oxy của OH không được bảo vệ mà nó được gắn vào tạo ra nhóm mà có thể được chọn từ sulfat, alylsulfonat, metansulfonat, benzylsulfonat, tosylat, 2-[(4-nitrophenyl)ethyl]sulfonat, 2-trifluoromethylbenzenesulfonat, 4-monometoxytritylsulfenat, alkyl 2,4-dinitrophenylsulfenat, và 2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-3-on-1-sulfinat. Trong trường hợp của cacbonat nhóm bảo vệ cho OH cùng với nguyên tử oxy của OH không được bảo vệ mà nó được gắn vào tạo ra cacbonat có thể được chọn từ methyl cacbonat, metoxymethyl cacbonat, 9-fluorenylmethyl cacbonat, ethyl cacbonat, bromoethyl cacbonat, 2-(methylthiomethoxy)ethyl cacbonat, 2,2,2-tricloethyl cacbonat, 1,1-dimethyl-2,2,2-tricloethyl cacbonat, 2-(trimethylsilyl)ethyl cacbonat, 2-[dimethyl(2-naphthylmethyl)silyl]ethyl cacbonat, 2-(phenylsulfonyl) ethyl cacbonat, 2-(triphenylphosphonio)ethyl cacbonat, *cis*-[4-[[[(methoxytrityl)sulfonyl]oxy]-tetrahydrofuran-3-yl]oxy] cacbonat, isobutyl cacbonat, *t*-butyl cacbonat, vinyl cacbonat, allyl cacbonat, cinnamyl cacbonat, propargyl cacbonat, *p*-clophenyl cacbonat, *p*-nitrophenyl cacbonat, 4-ethoxy-1-naphthyl cacbonat, 6-bromo-7-hydroxycoumarin-4-ylmethyl cacbonat, benzyl cacbonat, *o*-nitrobenzyl cacbonat, *p*-nitrobenzyl cacbonat, *p*-methoxybenzyl cacbonat, 3,4-dimethoxybenzyl cacbonat, anthraquinon-2-ylmethyl cacbonat, 2-dansylethyl cacbonat, 2-(4-nitrophenyl)ethyl cacbonat, 2-(2,4-dinitrophenyl)ethyl cacbonat, 2-(2-nitrophenyl)propyl cacbonat, alkyl 2-(3,4-methylenedioxy-6-nitrophenyl)propyl cacbonat, 2-cyano-1-phenylethyl cacbonat, 2-(2-pyridyl)amino-1-phenylethyl cacbonat, 2-[*N*-methyl-*N*-(2-pyridyl)]amino-1-phenylethyl cacbonat, phenaxyl cacbonat, 3',5'-dimethoxybenzoin cacbonat, methyl dithiocacbonat, và *S*-benzyl thiocacbonat. Và trong trường hợp của carbamat, nhóm bảo vệ cho OH cùng với nguyên tử oxy của OH không được bảo vệ mà nó được gắn vào tạo ra carbamat có thể được chọn từ dimethylthiocarbamat, *N*-phenylcarbammat, *N*-methyl-*N*-(*o*-nitrophenyl)carbammat.

Trong phạm vi của sáng chế nhóm bảo vệ amino được xác định là gốc được liên kếtN thu được từ sự bảo vệ nhóm amino nhờ sự tạo thành nhóm amino được bảo vệ thích hợp. Ví dụ về nhóm amino được bảo vệ bao gồm carbamat, ure, amit, hệ dị vòng, *N*-alkyl amin, *N*-alkenyl amin, *N*-alkynyl amin, *N*-aryl amin, imin, enamin, dẫn xuất N-kim loại, dẫn xuất N-N, dẫn xuất N-P, dẫn xuất N-Si, và dẫn xuất N-S. Trong trường hợp của carbamat, nhóm bảo vệ cho nhóm amino cùng với nhóm amino mà nó được gắn vào tạo ra carbamat có thể được chọn từ metylcarbamate, etylcarbamate, 9-florenylmethylcarbamate, 2,6-di-*t*-butyl-9-florenylmethylcarbamate, 2,7-bis(trimethylsilyl)florenylmethylcarbamate, 9-(2-sulfo)florenylmethylcarbamate, 9-(2,7-dibromo)florenylmethylcarbamate, 17-tetrabenz[*a,c,g,i*]florenylmethylcarbamate, 2-clo-3-indenylmethylcarbamate, benz[*f*]inden-3-ylmethylcarbamate, 1,1-dioxobenzo[*b*]-thiophene-2-ylmethylcarbamate, 2-methylsulfonyl-3-phenyl-1-prop-2-enylcarbamate, 2,7-di-*t*-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]methylcarbamate, 2,2,2-tricloethylcarbamate, 2-trimethylsilyl-ethylcarbamate, (2-phenyl-2-trimethylsilyl)ethylcarbamate, 2-phenylethylcarbamate, 2-cloethylcarbamate, 1,1-dimethyl-2-haloethylcarbamate, 1,1-dimethyl-2,2-dibromoethylcarbamate, 1,1-dimethyl-2,2,2-tricloethylcarbamate, 2-(2'-pyridyl)ethylcarbamate, 2-(4'-pyridyl)ethylcarbamate, 2,2-bis(4'-nitrophenyl)ethylcarbamate, 2-[(2-nitrophenyl)dithio]-1-phenylethylcarbamate, 2-(*N,N*-dicyclohexylcarboxamido)ethylcarbamate, *t*-butylcarbamate, C₈F₁₉CH₂CH₂C(CH₃)₂-carbamate, 1-adamantylcarbamate, 2-adamantylcarbamate, 1-(1-adamantyl)-1-methylethylcarbamate, 1-methyl-1-(4-biphenyl)ethylcarbamate, 1-(3,5-di-*t*-butylphenyl)-1-methylethylcarbamate, triisopropyl-silylcarbamate, vinylcarbamate, allylcarbamate, prenylcarbamate, 1-isopropylallylcarbamate, xinnamylcarbamate, 4-nitroxinnamylcarbamate, 3-(3'-pyridyl)prop-2-enylcarbamate, hexadienylcarbamate, propargylcarbamate, but-2-ynylbiscarbamate, 8-quinolylcarbamate, *N*-hydroxypiperidinylcarbamate, alkylthiocarbamate, benzylcarbamate, 3,5-di-*t*-butylbenzylcarbamate, *p*-methoxybenzylcarbamate, *p*-nitrobenzylcarbamate, *p*-bromobenzylcarbamate, *p*-clobenzylcarbamate, 2,4-diclobenzylcarbamate, 4-methylsulfinylbenzylcarbamate, 4-trifluoromethylbenzylcarbamate, C₈F₁₇CH₂CH₂-C₆H₄-CH₂-carbamate, (C₈F₁₇CH₂CH₂)₃Si-C₆H₄-CH₂-carbamate, 2-naphthylmethylcarbamate, 9-anthrylmethylcarbamate, diphenylmethylcarbamate, 4-phenylacetoxymethylcarbamate, 4-

azidobenzylcarbamate, 4-azido-methoxybenzylcarbamate, *m*-clo-*p*-acyloxybenzylcarbamate, *p*-(dihydroxyboryl)benzylcarbamate, 5-benzisoxazolylmethylcarbamate, 2-(trifluoromethyl)-6-chromonylmethylcarbamate, 2-methylthioethylcarbamate, 2-methylsulfonyl-ethylcarbamate, 2-(*p*-toluenesulfonyl)-ethylcarbamate, 2-(4-nitrophenylsulfonyl)-ethylcarbamate, 2-(2,4-dinitrophenylsulfonyl)-ethylcarbamate, 2-(4-trifluoromethylphenylsulfonyl)-ethylcarbamate, [2-(1,3-dithianyl)]methylcarbamate, 2-phosphonioethylcarbamate, 2-[phenyl(methyl)sulfonio]ethylcarbamate, 1-methyl-2-(triphenylphosphonio)ethylcarbamate, 1,1-dimethyl-2-cyanoethylcarbamate, 2-dansylethylcarbamate, 2-(4-nitrophenyl)-ethylcarbamate, 4-methylthiophenylcarbamate, 2,4-dimethylthiophenylcarbamate, *m*-nitrophenylcarbamate, 3,5-dimethoxybenzylcarbamate, 1-methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethylcarbamate, α -methylnitropiperonylcarbamate, *o*-nitrobenzylcarbamate, 3,4-dimethoxy-6-nitrobenzylcarbamate, phenyl(*o*-nitrophenyl)methylcarbamate, 2-nitrophenylethylcarbamate, 6-nitroveratrylcarbamate, 4-methoxyphenacylcarbamate, 3',5'-dimethoxybenzoincarbamate, 9-xanthenylmethylcarbamate, *t*-amylcarbamate, 1-methylcyclobutylcarbamate, 1-methylcyclohexylcarbamate, 1-methyl-1-cyclopropylmethylcarbamate, cyclobutylcarbamate, cyclopentylcarbamate, cyclohexylcarbamate, isobutylcarbamate, isobornylcarbamate, cyclopropylmethylcarbamate, *p*-decyloxybenzylcarbamate, diisopropylmethylcarbamate, 2,2-dimethoxycarbonylvinylcarbamate, *o*-(*N,N*-dimethylcarboxamido)benzylcarbamate, 1,1-dimethyl-3-(*N,N*-dimethylcarboxamido)propylcarbamate, butynylcarbamate, 1,1-dimethylpropynylcarbamate, 2-iodoethylcarbamate, 1-methyl-1-(4'-pyridyl)-ethylcarbamate, 1-methyl-1-(*p*-phenylazophenyl)-ethylcarbamate, *p*-(*p*'-methoxyphenylazo)benzylcarbamate, *p*-(phenylazo)benzylcarbamate, 2,4,6-trimethylbenzylcarbamate, isonicotinylcarbamate, 4-(trimethylammonium)benzylcarbamate, *p*-cyanobenzylcarbamate, di(2-pyridyl)methylcarbamate, 2-furanylmethylcarbamate, phenylcarbamate, 2,4,6-tri-*t*-butylphenylcarbamate, 1-methyl-1-phenylethylcarbamate, và *S*-benzyl thiocarbamate. Trong trường hợp của ure, nhóm bảo vệ cho nhóm amino có thể được chọn từ phenothiazinyl-(10)-carbonyl, *N'*-*p*-toluenesulfonylaminocarbonyl, *N'*-phenylaminothiocarbonyl, 4-hydroxyphenylaminocarbonyl, 3-hydroxytryptaminocarbonyl, và *N'*-phenyl-aminothiocarbonyl. Trong trường hợp của

amit, nhóm bảo vệ amino cùng với nhóm amino mà nó được gắn vào tạo ra amit có thể được chọn từ formamit, axetamit, cloaxetamit, tricloaxetamit, trifloaxetamit, phenylaxetamit, 3-phenylpropanamit, pent-4-enamit, picolinamit, 3-pyridylcarboxamit, *N*-benzoylphenylalanyl, benzamit, *p*-phenylbenzamit, *o*-nitrophenylaxetamit, 2,2-dimetyl-2-(*o*-nitrophenyl)axetamit, *o*-nitrophenoxyaxetamit, 3-(*o*-nitrophenyl)propanamit, 2-metyl-2-(*o*-nitrophenoxy)-propanamit, 3-metyl-3-nitrobutanamit, *o*-nitroxinnamit, *o*-nitrobenzamit, 3-(4-*t*-butyl-2,6-dinitrophenyl)-2,2-dimetylpropanamit, *o*-benzoyloxymetyl)benzamit, 2-(axetoxymetyl)benzamit, 2-[(*t*-butyldiphenylsiloxy)metyl]benzamit, 3-(3',6'-dioxo-2',4',5'-trimetylxyclohexa-1',4'-diene)-3,3-dimetylpropionamit, *o*-hydroxy-*trans*-xinnamit, 2-metyl-2-(*o*-phenylazophenoxy)propanamit, 4-clobutanamit, axetoaxetamit, 3-(*p*-hydroxyphenyl)propanamit, (*N'*-dithiobenzyloxycarbonylamino)axetamit, và *N*-axetylmethionin amit. Trong trường hợp của hệ dị vòng, nhóm bảo vệ cho nhóm amino cùng với nhóm amino mà nó được gắn vào tạo ra hệ dị vòng có thể được chọn từ 4,5-diphenyl-3-oxazolin-2-on, *N*-phthalimit, *N*-diclophthalimit, *N*-tetraclophthalimit, *N*-4-nitrophthalimit, *N*-thiodiglycoloyl, *N*-dithiasucxinimit, *N*-2,3-diphenylmaleimit, *N*-2,3-dimetylmaleimit, *N*-2,5-dimetylpyrol, *N*-2,5-bis(triisopropylsiloxy)pyrol, sản phẩm cộng *N*-1,1,4,4-tetrametyl-disilylazacyclopentan, *N*-1,1,3,3-tetrametyl-1,3-disilaisoindolin, *N*-diphenylsilyldietylen, *N*-5-được thế-1,3-dimetyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on, *N*-5-được thế-1,3-benzyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on, 1-được thế 3,5-dinitro-4-pyridon, và 1,3,5-dioxazin. Trong trường hợp của *N*-alkyl, *N*-alkenyl, *N*-alkynyl hoặc *N*-aryl amin, nhóm bảo vệ cho nhóm amino có thể được chọn từ *N*-metyl, *N*-*t*-butyl, *N*-alyl, *N*-prenyl, *N*-xinnamyl, *N*-phenylalyl, *N*-propargyl, *N*-metoxymetyl, *N*-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl, *N*-3-axetoxypropyl, *N*-xyanometyl, *N*-2-azanorbornenes, *N*-2,4-dinitrophenyl, *o*-metoxyphenyl, *p*-metoxyphenyl, *N*-benzyl, *N*-4-metoxybenzyl, *N*-2,4-dimetoxibenzy, *N*-2-hydroxybenzyl, *N*-9-phenylflorengyl, *N*-florengyl, *N*-feroxenylmetyl, *N*-2-picolylamin *N'*-Oxit, *N*-7-metoxycoumar-4-ylmetyl, *N*-diphenylmetyl, *N*-bis(4-metoxyphenyl)metyl, *N*-5-dibenzosubery, *N*-triphenylmetyl, *N*-(4-metylphenyl)diphenylmetyl, và *N*-(4-metoxyphenyl)diphenylmetyl. Trong trường hợp của imin, nhóm bảo vệ cho nhóm amino có thể được chọn từ *N*-1,1-

dimethylthiometylen, *N*-benzyliden, *N-p*-metoxybenzyliden, *N*-diphenylmetylen, *N*-[2-pyridyl)mesityl]metylen, *N*-(*N'*,*N'*-dimethylaminometylen), *N*-(*N'*,*N'*-dibenzylaminometylen), *N*-(*N'*-*t*-butylaminometylen), *N,N'*-isopropyliden, *N-p*-nitrobenzyliden, *N*-salicyliden, *N*-5-closalicyliden, *N*-(5-clo-2-hydroxyphenyl)phenylmetylen, *N*-xyclohexyliden, và *N-t*-butyliden. Trong trường hợp của enamin, nhóm bảo vệ cho nhóm amino có thể được chọn từ *N*-(5,5-dimetyl-3-oxo-1-xyclohexenyl), *N*-2,7-diclo-9-florenylmetylen, *N*-1-(4,4-dimetyl-2,6-dioxoxyclohexyliden)etyl, *N*-(1,3-dimetyl-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trioxopyrimidin-5-yliden)metyl, *N*-4,4,4-triflo-3-oxo-1-butenyl, và *N*-(1-isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrolin-3-yl). Trong trường hợp của dẫn xuất N-kim loại, nhóm bảo vệ cho nhóm amino cùng với nguyên tử nito của nhóm amino không được bảo vệ tạo thành dẫn xuất mà có thể được chọn từ dẫn xuất *N*-boran, dẫn xuất axit *N*-diphenylborinic, dẫn xuất axit *N*-diethylborinic, dẫn xuất *N*-9-borabixyclononan, dẫn xuất axit *N*-difloborinic, và dẫn xuất axit 3,5-bis(triflometyl)phenylboronic; và còn bao gồm *N*-[phenyl(pentacarbonylchromium)]carbenyl, *N*-[phenyl(pentacarbonyltungsten)]carbenyl, *N*-[metyl(pentacarbonylchromium)]carbenyl, *N*-[metyl(pentacarbonyltungsten)]carbenyl, *N*-đồng chelat, *N*-kẽm chelat, và dẫn xuất 18-crown-6. Trong trường hợp của dẫn xuất N-N, nhóm bảo vệ cho nhóm amino cùng với nguyên tử nito của nhóm amino không được bảo vệ mà nó được gắn vào tạo ra dẫn xuất có thể được chọn từ dẫn xuất *N*-nitro, dẫn xuất *N*-nitroso, dẫn xuất *N*-oxit, dẫn xuất azit, dẫn xuất triazen, và dẫn xuất *N*-trimetylsilylmetyl-*N*-benzylhydrazin. Trong trường hợp của dẫn xuất N-Polypeptit, nhóm được bảo vệ cho nhóm amino cùng với nhóm nito của nhóm amino không được bảo vệ mà nó được gắn vào tạo ra dẫn xuất N-P có thể được chọn từ *N*-diphenylphosphinamit, dimethylthiophosphinamit, diphenylthiophosphinamit, dialkyl phosphoramidat, dibenzyl phosphoramidat, diphenyl phosphoramidat, và iminotriphenylphosphoran. Trong trường hợp của dẫn xuất N-Si, nhóm bảo vệ cho nhóm amino có thể được chọn từ *t*-butyldiphenylsilyl và triphenylsilyl. Trong trường hợp của dẫn xuất N-S, nhóm được bảo vệ cho nhóm amino cùng với nguyên tử nito của nhóm amino không được bảo vệ mà nó được gắn vào tạo ra dẫn xuất N-S có thể được chọn từ các dẫn xuất *N*-sulfenyl hoặc *N*-sulfonyl. Các dẫn xuất *N*-sulfenyl có thể

được chọn từ benzensulfenamid, 2-nitrobenzensulfenamid, 2,4-dinitrobenzensulfenamid, pentaclobenzensulfenamid, 2-nitro-4-metoxibenzen-sulfenamid, triphenylmetylsulfenamid, 1-(2,2,2)-triflo-1,1-diphenyl)etylsulfenamid, và *N*-3-nitro-2-pyridinsulfenamid. Dẫn xuất *N*-sulfonyl có thể được chọn từ metansulfonamid, triflometansulfonamid, *t*-butylsulfonamid, benzylsulfonamid, 2-(trimetylsilyl)etansulfonamid, *p*-toluensulfonamid, benzensulfonamid, *o*-anisylsulfonamid, 2-nitrobenzensulfonamid, 4-nitrobenzensulfonamid, 2,4-dinitrobenzensulfonamid, 2-naphtalensulfonamid, 4-(4',8'-dimetoxynaphtylmetyl)benzenesulfonamid, 2-(4-metylphenyl)-6-metox-4-metylsulfonamid, 9-anthracenesulfonamid, pyridin-2-sulfonamid, benzothiazol-2-sulfonamid, phenaxylsulfonamid, 2,3,6-trimetyl-4-metoxibenzenesulfonamid, 2,4,6-trimetoxibenzenesulfonamid, 2,6-dimetyl-4-metoxibenzenesulfonamid, pentametylbenzenesulfonamid, 2,3,5,6-tetrametyl-4-metoxibenzenesulfonamid, 4-metoxibenzenesulfonamid, 2,4,6-trimetylbenzenesulfonamid, 2,6-dimetox-4-metylbenzenesulfonamid, 3-metox-4-*t*-butylbenzenesulfonamide, và 2,2,5,7,8-pentametylchroman-6-sulfonamid.

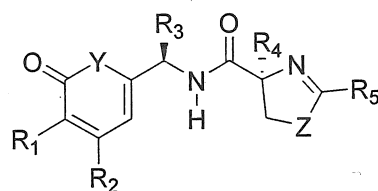
Việc đề cập đến các nhóm này không nên hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế, vì việc đề cập này chỉ nhằm minh họa nhóm bảo vệ cho nhóm OH, amino và SH, nhưng các nhóm này có chức năng có thể đã biết bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và cần hiểu rằng chúng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế

Tác nhân kết hợp thích hợp là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ về tác nhân kết hợp là *N,N'*-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit (EDC) và muối của nó, 1-[3-(dimetyl-amino)propyl]-3-etylcarbodiimit methiodua (EDC methiodit), *N,N'*-diisopropylcarbodiimit, 1-*t*-butyl-3-etyl carbodiimit, *N*-xyclohexyl-*N'*-(2-morpholinoetyl)carbodiimit meto-*p*-toluensulfonat (CMC), *N,N'*-di-*t*-butylcarbodiimit, 1,3-Di-*p*-tolylcarbodiimit, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazol) (CDT), axit oxalic diimidazolit, 2-clo-1,3-dimetylimidazolidini clorua (DMC), 2-clo-1,3-dimetylimidazolidini tetrafloroborat (CIB), 2-clo-1,3-dimetylimidazolidini hexaflophosphat (CIP), 2-flo-1,3-dimetylimidazolidini hexaflophosphat (DFIH), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetyl-amino)phosphoni hexaflophosphat (BOP),

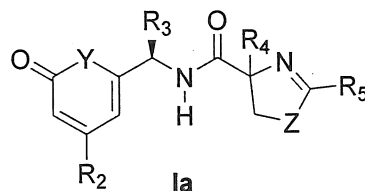
(benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat, 7-azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyAOP), bromotris(dimetyl-amino)-phosphoni hexaflophosphat (BRoP), clotripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyClOP), bromotripyrolidinophosphoni hexaflophosphat, 3-(dietoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on (DEPBT), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-bis(tetrametylen)uroni hexaflophosphat (HBPYU), *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-bis(pentametylen)uroni hexaflophosphat (HBPipU), (benzotriazol-1-yloxy)dipiperidinocarbenium tetrafloroborat (TBPipU), *O*-(6-clobenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HCTU), *O*-(6-clo-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni (TCTU), *O*-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat (TDBTU), *O*-(2-oxo-1(2H)pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat (TPTU), *O*-[(etoxycarbonyl)xyanometylenamino]-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HOTU), *O*-[(etoxycarbonyl)xyanometylenamino]-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat (TOTU), *N,N,N',N'*-tetrametyl-*O*-(*N*-succinimidyl)uroni hexaflophosphat (HSTU), *N,N,N',N'*-tetrametyl-*O*-(*N*-succinimidyl)uroni tetrafloroborat (TSTU), dipyrolidino(*N*-succinimidyl)oxy)carbenium (HSPyU), và *S*-(1-oxido-2-pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetrametylthiouroni tetrafloroborat (TOTT).

Để cung cấp sự mô tả ngắn gọn hơn, một số sự biểu đạt định lượng được đưa ra ở đây không đủ điều kiện với thuật ngữ “khoảng”. Điều này được hiểu rằng, cho dù thuật ngữ “khoảng” được sử dụng rõ ràng hay không, mọi đại lượng được đưa ra ở đây đều có nghĩa là để chỉ giá trị thực tế và cũng có nghĩa là để chỉ gần đúng với giá trị đã cho đó sẽ được suy ra một cách hợp lý dựa trên hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các giá trị tương đương và xấp xỉ do các điều kiện thử nghiệm và/hoặc đo lường đối với giá trị đã cho.

Hóa học lập thể được đặc biệt ưu tiên của hợp chất có công thức I này là hợp chất sau:

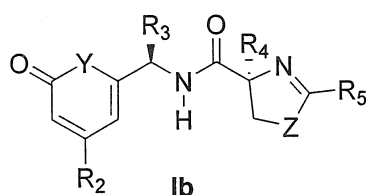


Theo phương án khác, hợp chất có công thức I được ưu tiên đặc biệt là các hợp chất có công thức Ia hoặc muối được dụng hoặc este của nó

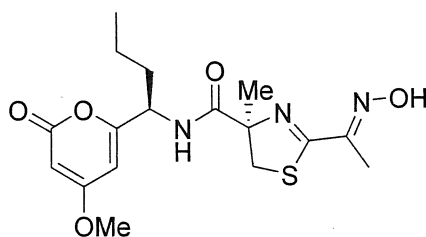


trong đó R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y, và Z có nghĩa giống như được nêu trên.

Hóa học lập thể được đặc biệt ưu tiên của hợp chất có công thức I này là hợp chất sau:



Theo phương án khác, hợp chất có công thức I, Ia, hoặc Ib không phải là sản phẩm tự nhiên, hợp chất có công thức I, Ia, hoặc Ib được ưu tiên hơn nữa không phải là hợp chất 1 có công thức:



Trong hợp chất có công thức I, R_1 được đặc biệt ưu tiên được chọn từ hydro, halogen và nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, R_1 được ưu tiên hơn là hydro và nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro.

Trong hợp chất có công thức I, Ia và Ib, R_2 được đặc biệt ưu tiên là hydro, C_1 -

C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, $-OR_a$, và $-NR_cR_d$, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; trong đó R_a , R_c và R_d là được xác định trong bản mô tả này. R_2 được đặc biệt ưu tiên hơn là hydro, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; $-OR_a$, và $-NR_cR_d$; trong đó R_a được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ silylete cho OH, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 15, và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và R_c và R_d là độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_a được đặc biệt ưu tiên là hydro, C_1 - C_8 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_8 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_8 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 10 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm bảo vệ silylete cho OH được chọn từ trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, 2-norbornyldimethylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl (TBS), *t*-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, di-*t*-butylmethylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimethylsilyl)silyl, (2-hydroxystyryl)dimethylsilyl, (2-hydroxystyryl)diisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxydiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]disiloxan-1-yl, và flo silyl. R_c và R_d được đặc biệt ưu tiên là độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_2 được ưu tiên hơn là hydro, methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, vinyl được thế hoặc không được thế, allyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , $-OR_a$, và $-NR_cR_d$ trong đó R_a được chọn từ hydro, methyl được thế hoặc không

được thế, etyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, n-heptyl được thế hoặc không được thế, alyl được thế hoặc không được thế, 1-metyl-2-propenyl được thế hoặc không được thế, 2-metyl-2-propenyl được thế hoặc không được thế, 2-butenyl được thế hoặc không được thế, 3-butenyl được thế hoặc không được thế, propargyl được thế hoặc không được thế, 1-metyl-2-propynyl được thế hoặc không được thế, 2-butylnyl được thế hoặc không được thế, 3-butylnyl được thế hoặc không được thế, xyclopropylmetyl được thế hoặc không được thế, 2-xyclopropyletyl được thế hoặc không được thế, và - $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 5 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và R_c và R_d are được chọn từ metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_2 được ưu tiên nhất là hydro, metyl, vinyl, alyl, NEt_2 , và OR_a trong đó R_a được chọn từ hydro, metyl, etyl, n-butyl, n-heptyl, alyl, propargyl, xyclopropylmetyl, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, và $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức I, Ia và Ib, R_2 được đặc biệt ưu tiên là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ alkyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $-\text{OR}_a$, và $-\text{NR}_c\text{R}_d$, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; trong đó R_a , R_c và R_d là được xác định trong bản mô tả này, hoặc khi R_2 là $-\text{OR}_a$, R_a không phải là metyl không được thế. R_2 được đặc biệt ưu tiên hơn là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , $-\text{OR}_a$, và $-\text{NR}_c\text{R}_d$; trong đó R_a được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ silylete cho OH, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkyl không được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế hoặc không được thế, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 15 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và R_c và R_d là độc lập

được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_a được đặc biệt ưu tiên là hydro, C_2 - C_8 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_8 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_8 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 10 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm bảo vệ silylete cho OH được chọn từ trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, 2-norbornyldimethylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl (TBS), *t*-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, di-*t*-butylmethylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimethylsilyl)silyl, (2-hydroxystyryl)dimethylsilyl, (2-hydroxystyryl)diisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxydiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]disiloxan-1-yl, và flo silyl. R_c và R_d được đặc biệt ưu tiên là độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_2 được ưu tiên hơn là hydro, methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, vinyl được thế hoặc không được thế, allyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , $-OR_a$, và $-NR_cR_d$ trong đó R_a được chọn từ hydro, được thế methyl, ethyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, *n*-heptyl được thế hoặc không được thế, allyl được thế hoặc không được thế, 1-methyl-2-propenyl được thế hoặc không được thế, 2-methyl-2-propenyl được thế hoặc không được thế, 2-butenyl được thế hoặc không được thế, 3-butenyl được thế hoặc không được thế, propargyl được thế hoặc không được thế, 1-methyl-2-propynyl được thế hoặc không được thế, 2-butylnyl được thế hoặc không được thế, 3-butylnyl được thế hoặc không được thế, xyclopropylmethyl được thế hoặc không được thế, 2-xyclopropyletyl được thế hoặc không được thế, và -

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 5 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và R_c và R_d là được chọn từ methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_2 được ưu tiên nhất là hydro, methyl, vinyl, allyl, NEt_2 , và OR_a trong đó R_a được chọn từ hydro, ethyl, *n*-butyl, *n*-heptyl, allyl, propargyl, cyclopropylmethyl, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, và $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$.

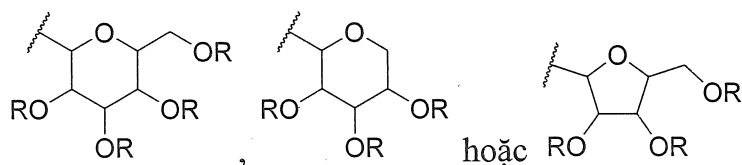
Trong hợp chất có công thức I, Ia và Ib, R_3 được đặc biệt ưu tiên được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và $\text{C}_3\text{-C}_4$ cycloalkyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I. R_3 được ưu tiên hơn là methyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, ethyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, *n*-propyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, isopropyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, *n*-butyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, *t*-butyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, isobutyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và secbutyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I. R_3 được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl.

Trong hợp chất có công thức I, Ia và Ib, R_4 được đặc biệt ưu tiên là hydro và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_4 được ưu tiên hơn là hydro, methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_4 được ưu tiên nhất là hydro và methyl.

Trong hợp chất có công thức I, Ia và Ib, R_5 được đặc biệt ưu tiên được chọn từ - $C(OR_e)_2R_g$, - $CH(NR_cR_d)R_g$, - $(C=O)R_g$, - $(C=NR_c)R_g$, - $(C=N-OR_h)R_g$, - $(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, - $(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, - $(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, - $(C=N-NR_cR_d)R_g$, - $(C=CH_2)R_g$, và - $(C=CH_2)OR_a$; hoặc R_5 được chọn từ - $CH(OR_a)R_g$, - $CH(NR_cR_d)R_g$, - $(C=NR_c)R_g$, - $(C=N-OR_h)R_g$, - $(C=N-NR_cR_d)R_g$; hoặc R_5 được chọn từ - $CH(OR_a)R_g$, - $(C=NR_c)R_g$, - $(C=N-OR_h)R_g$;

trong đó:

R_h được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclo- C_1C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 15 và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liên kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etylden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal;

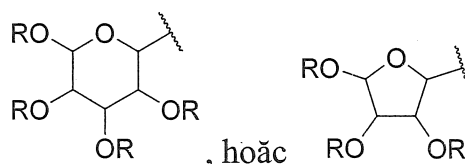
R_g là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_a là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

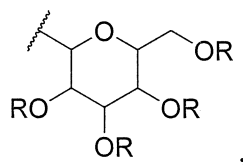
R_e là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và

R_f được chọn từ C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 15 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal.

R_h được ưu tiên hơn là hydro, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, dị vòng- C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 10, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế có công thức



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro và $-(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế; trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal;

R_g được ưu tiên hơn là methyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế

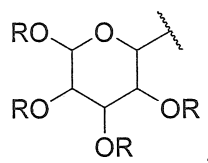
hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x .

R_a được ưu tiên hơn được chọn từ metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x .

R_c và R_d được ưu tiên hơn là độc lập được chọn từ hydro và metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x .

R_e được ưu tiên hơn là metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, được thế hoặc n-propyl, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x .

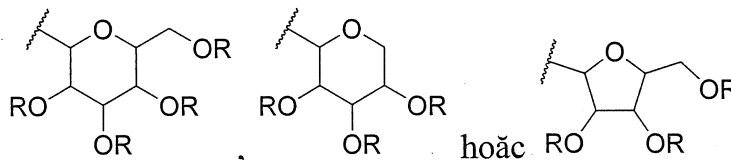
R_f được ưu tiên hơn là metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 10 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, và nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden-axetal.

R_5 được ưu tiên hơn được chọn từ $-\text{CH}(\text{NR}_c\text{R}_d)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NR}_c\text{R}_d)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{R}_g$, và $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$ trong đó:

R_h được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, dị vòng- C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 15, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(\text{C}=\text{O})-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ được thế hoặc không được thế, và $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(C_1-C_6)\text{alkyl}$ được thế hoặc không được thế; trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden-axetal;

R_g là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_a là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy

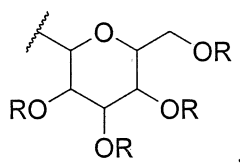
ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và

R_f được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế và $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 15 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x .

R_5 thậm chí được ưu tiên hơn là $-\text{CH}(\text{NR}_c\text{R}_d)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NR}_c\text{R}_d)\text{R}_g$, $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{R}_g$, và $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$ trong đó:

R_h được chọn từ hydro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, n -propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n -butyl được thế hoặc không được thế, t -butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec -butyl được thế hoặc không được thế, allyl được thế hoặc không được thế, propargyl được thế hoặc không được thế, được thế hoặc không được thế morpholino- n -butyl, được thế hoặc không được thế piperazinyl- n -propyl, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 5, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro và $-(\text{C}=\text{O})-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ được thế hoặc không được thế; trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc 2 nhóm OR liền kề có thể tạo thành isopropyliden ketal;

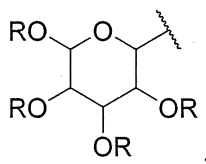
mỗi nhóm R_g là độc lập được chọn từ metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, n -propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n -butyl được thế hoặc không được thế, t -butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế,

thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_a được chọn từ methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và

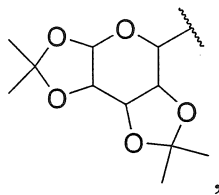
R_f là methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 5 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm có công thức:



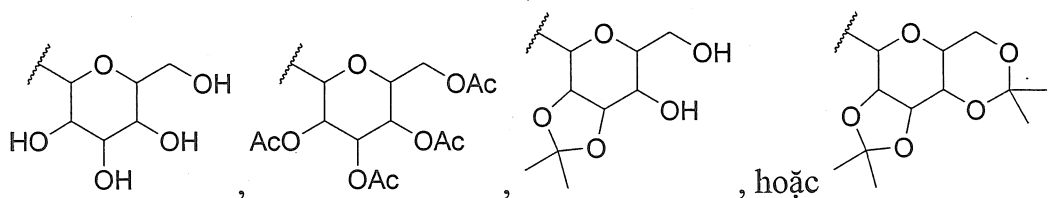
trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, hydro hoặc hai nhóm OR liên kề tạo thành isopropyliden ketal.

R_5 được ưu tiên nhất là $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}[(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2])\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{Me}$, hoặc $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$ trong đó R_a là ethyl hoặc benzyl,

R_c là $-(CH_2)_3NHBoc$, R_f là $-(CH_2)_5-NHBoc$, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_2Me$ hoặc nhóm có công thức:



và R_h được chọn từ hydro, metyl, alyl, propargyl, $-(CH_2)_3NHBoc$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3SH$, $-(CH_2)_4OH$, $-(CH_2)_4OP(=O)(OH)_2$, $-(CH_2)_4OP(=O)(O^tBu)_2$, $-(CH_2)_4-[4\lambda^2-morpholin]$, $-(CH_2)_3--[1-metyl-4\lambda^2-piperazin]$, $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$, và gốc monosaccarit có công thức:

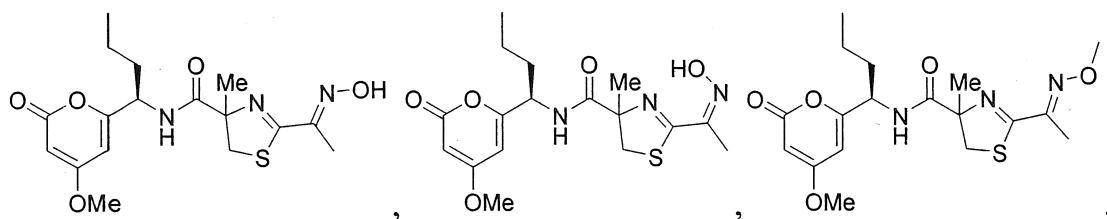


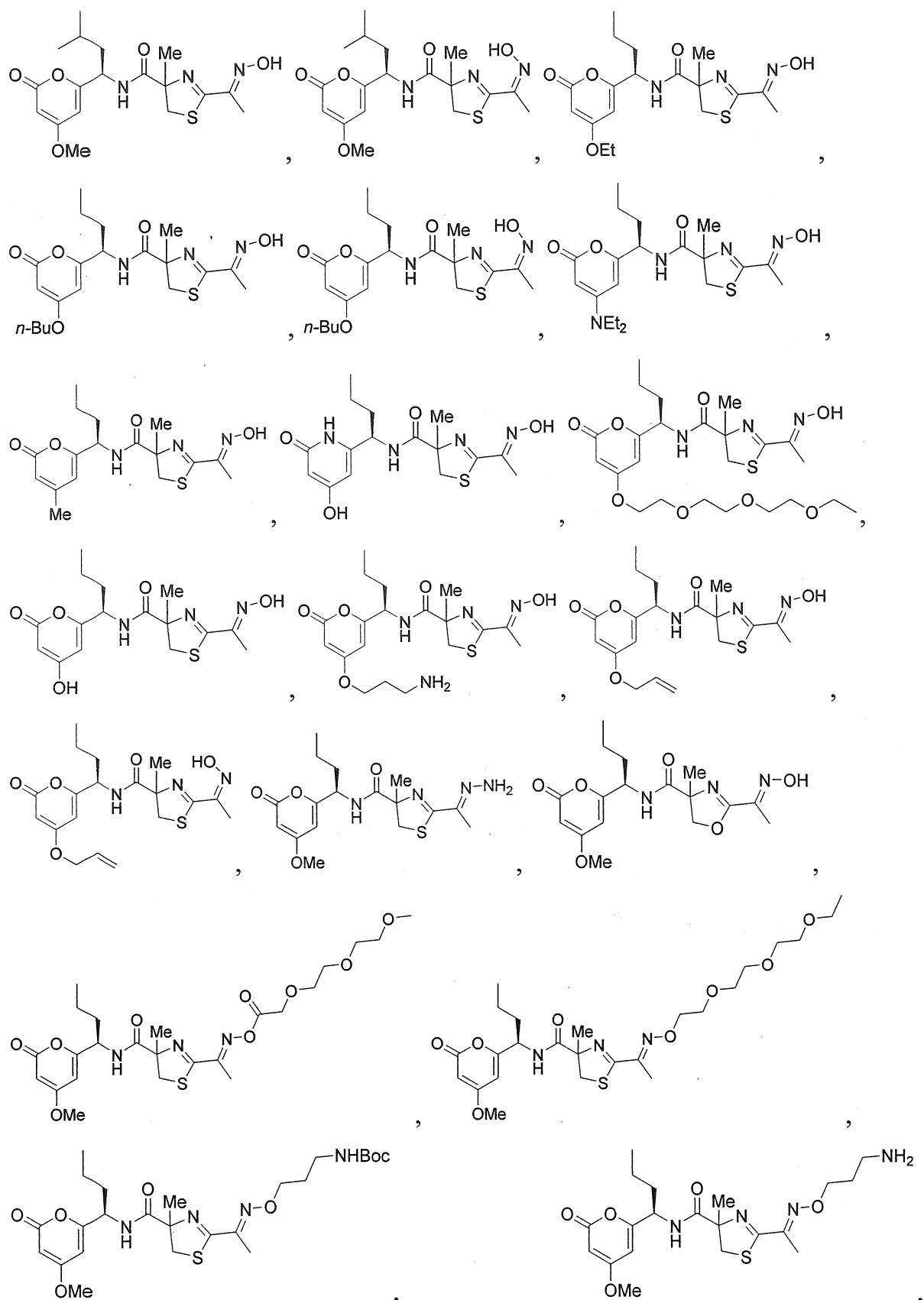
Trong hợp chất có công thức I, Ia, và Ib được đặc biệt ưu tiên Y là $-O-$ hoặc $-NH-$. Y được ưu tiên nhất là $-O-$.

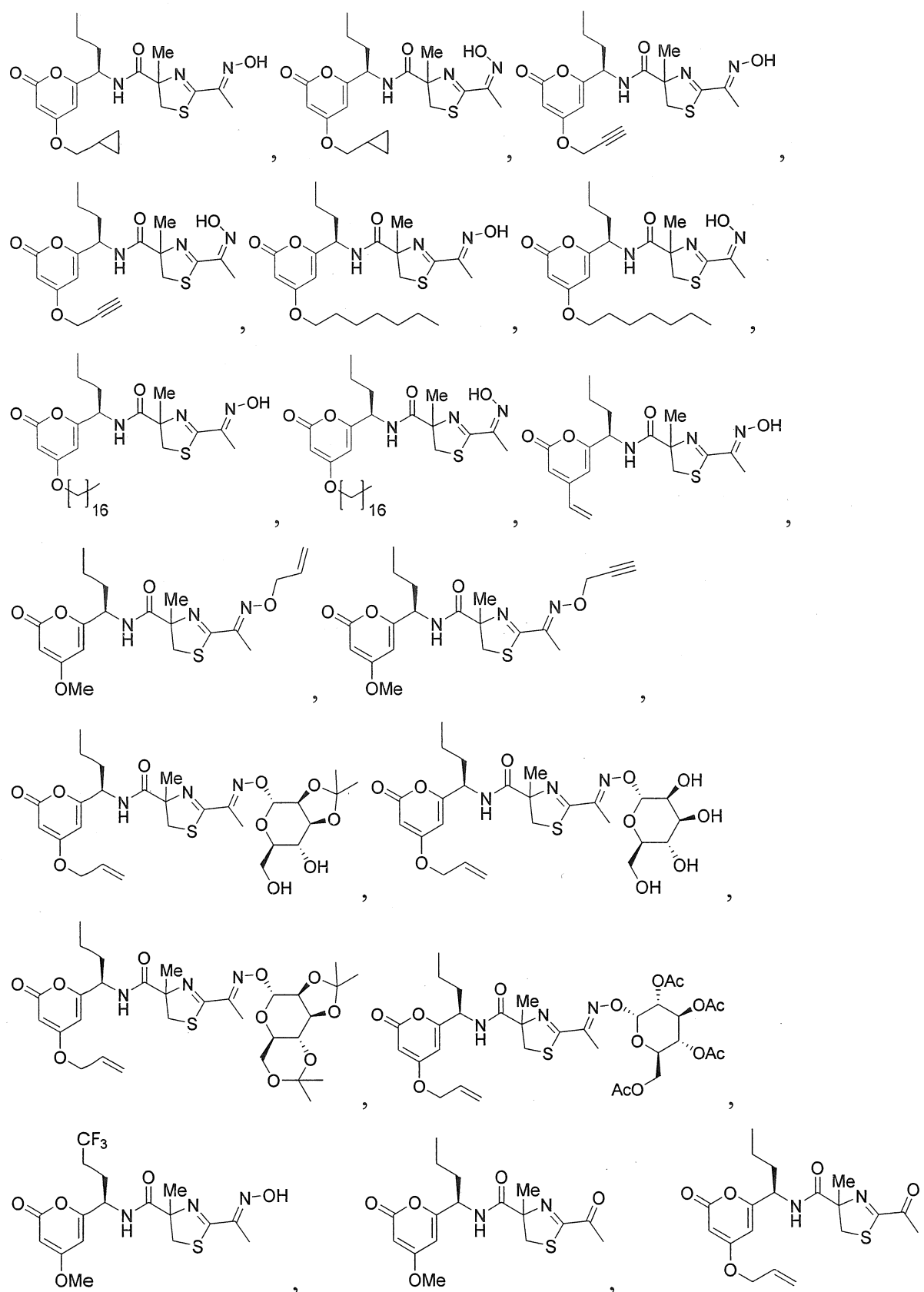
Trong hợp chất có công thức I, Ia, và Ib được đặc biệt ưu tiên Z là $-S-$ hoặc $-O-$. Most preferred Z là $-S-$.

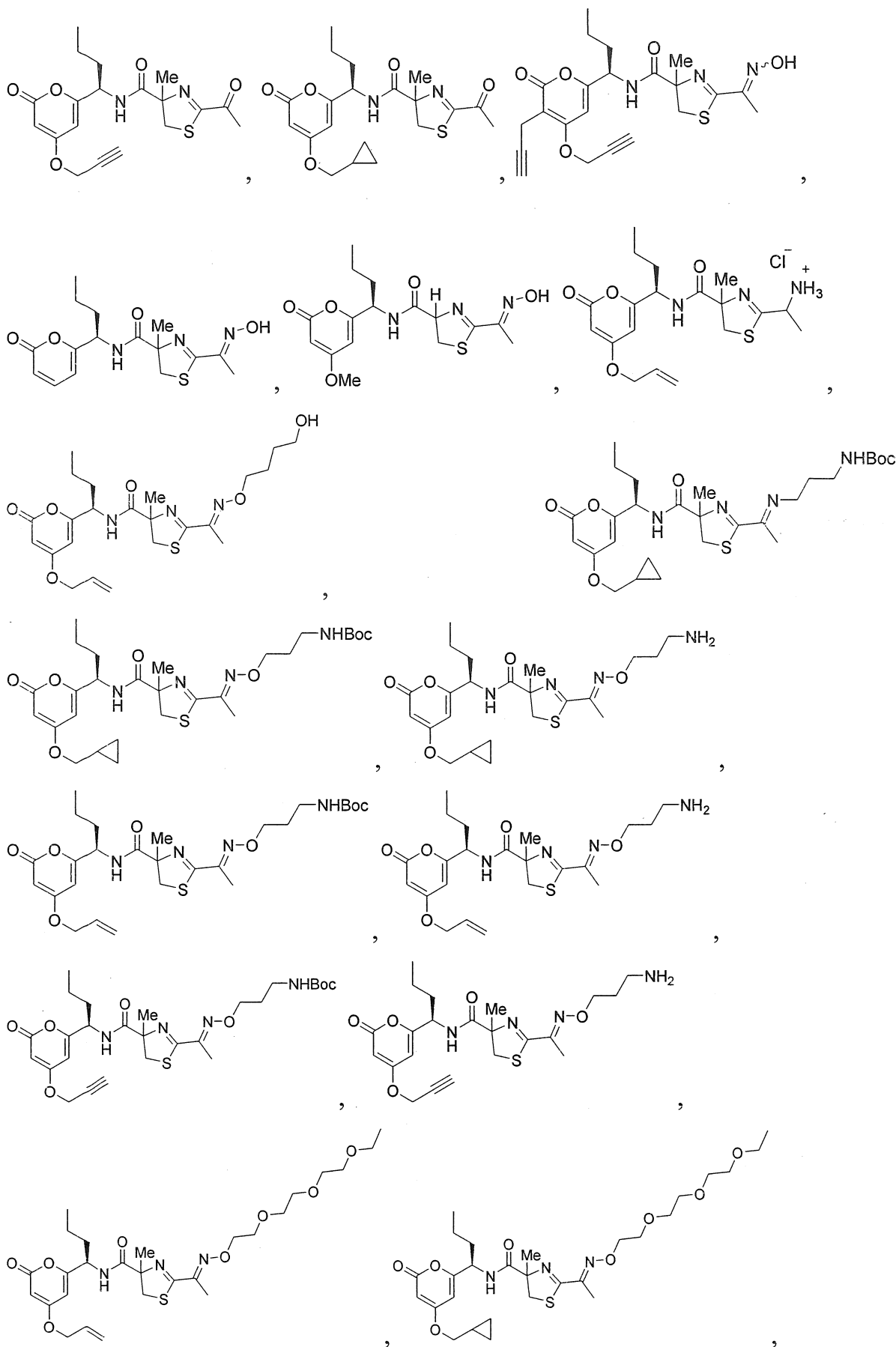
Theo các phương án được ưu tiên hơn nữa, những phần được ưu tiên được mô tả trên đây đối với các nhóm thế khác nhau được kết hợp lại. Sáng chế cũng đề cập đến những phần kết hợp của những bước thế ưu tiên này trong hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib trên đây.

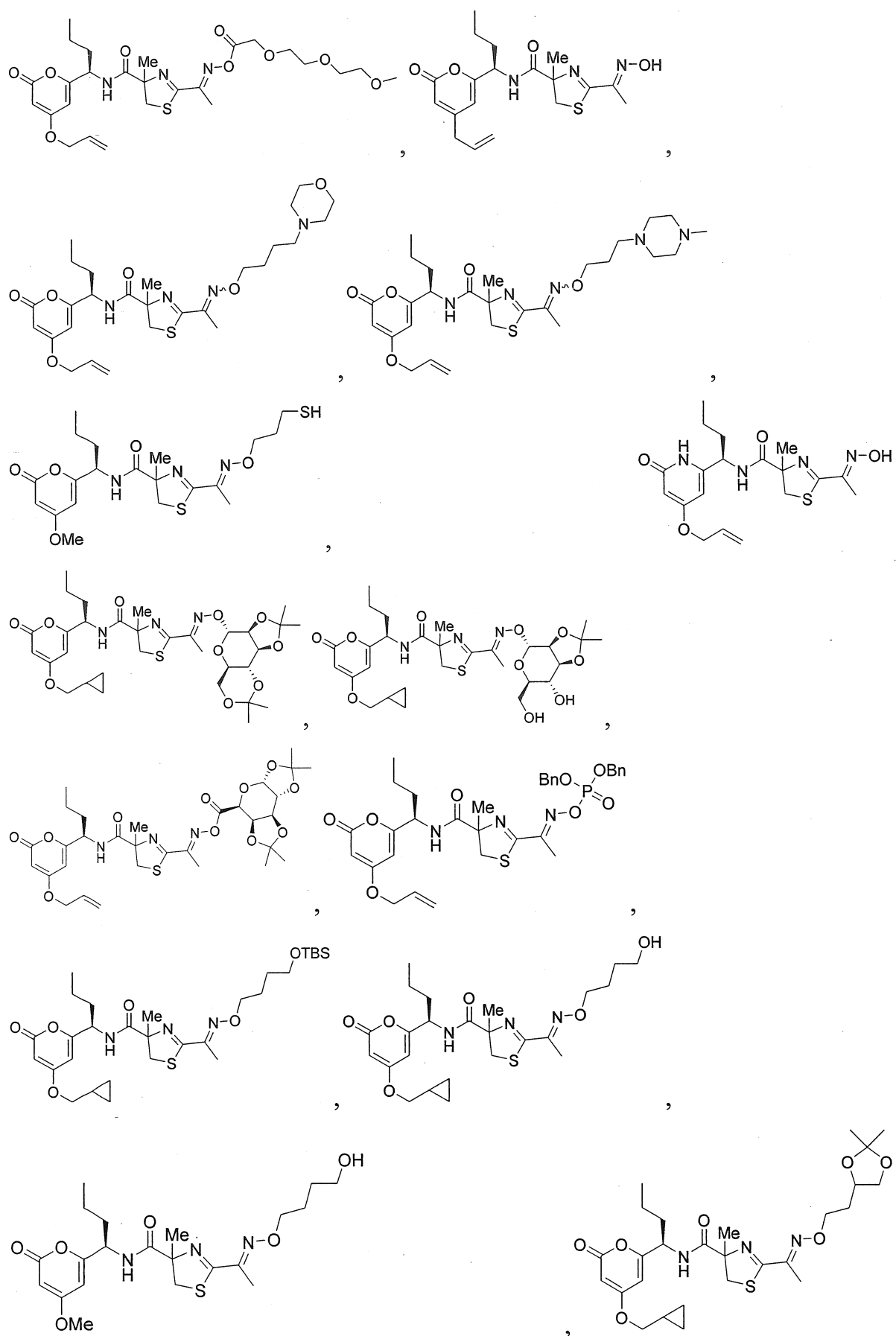
Hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib được ưu tiên đặc biệt là hợp chất:

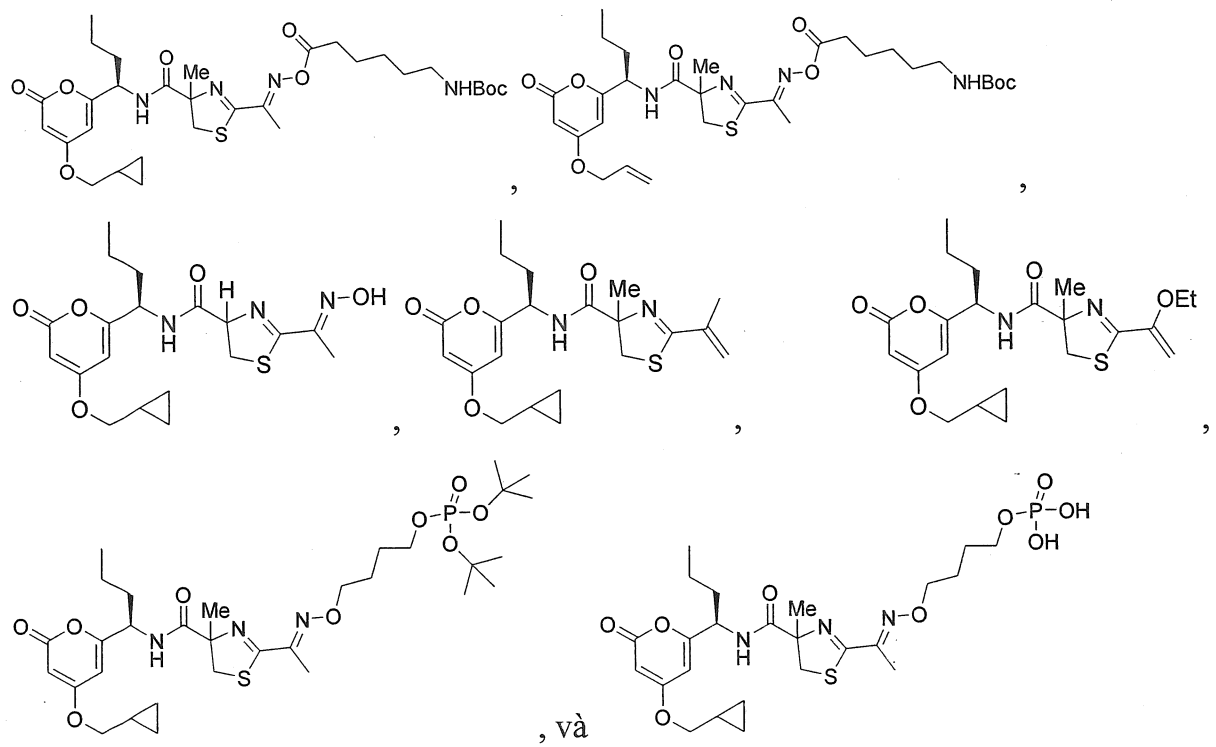






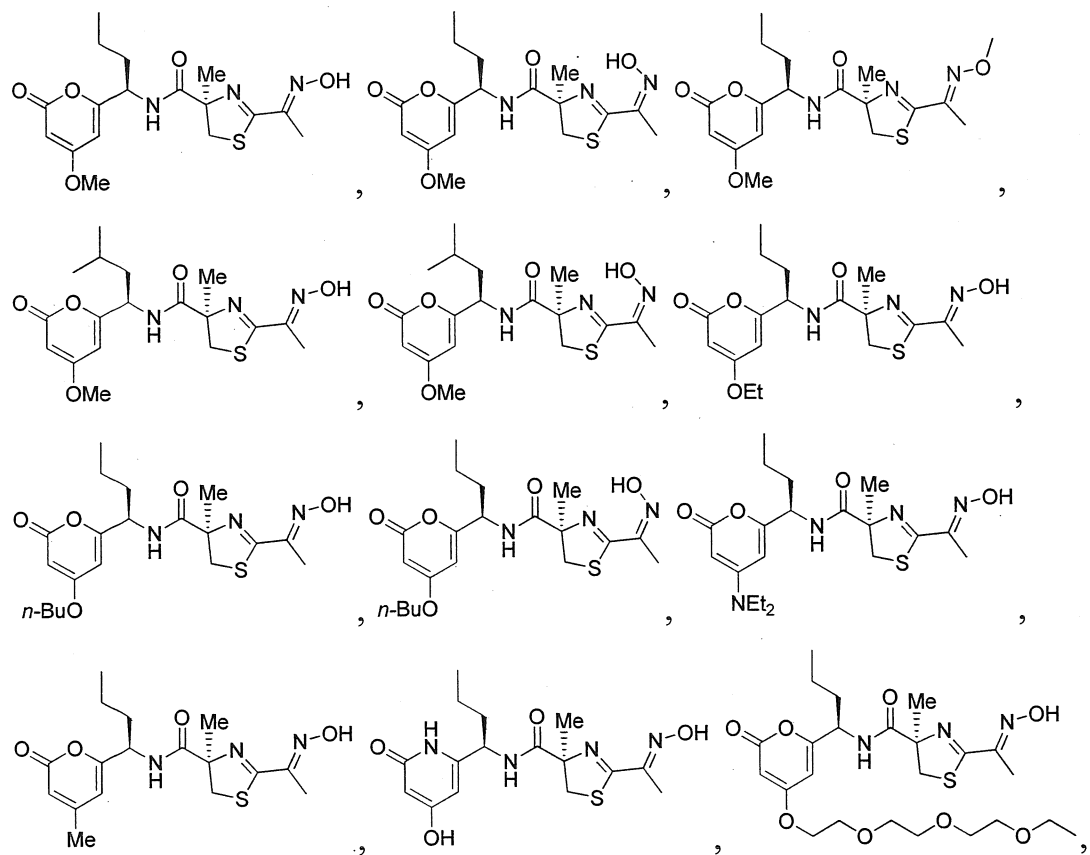


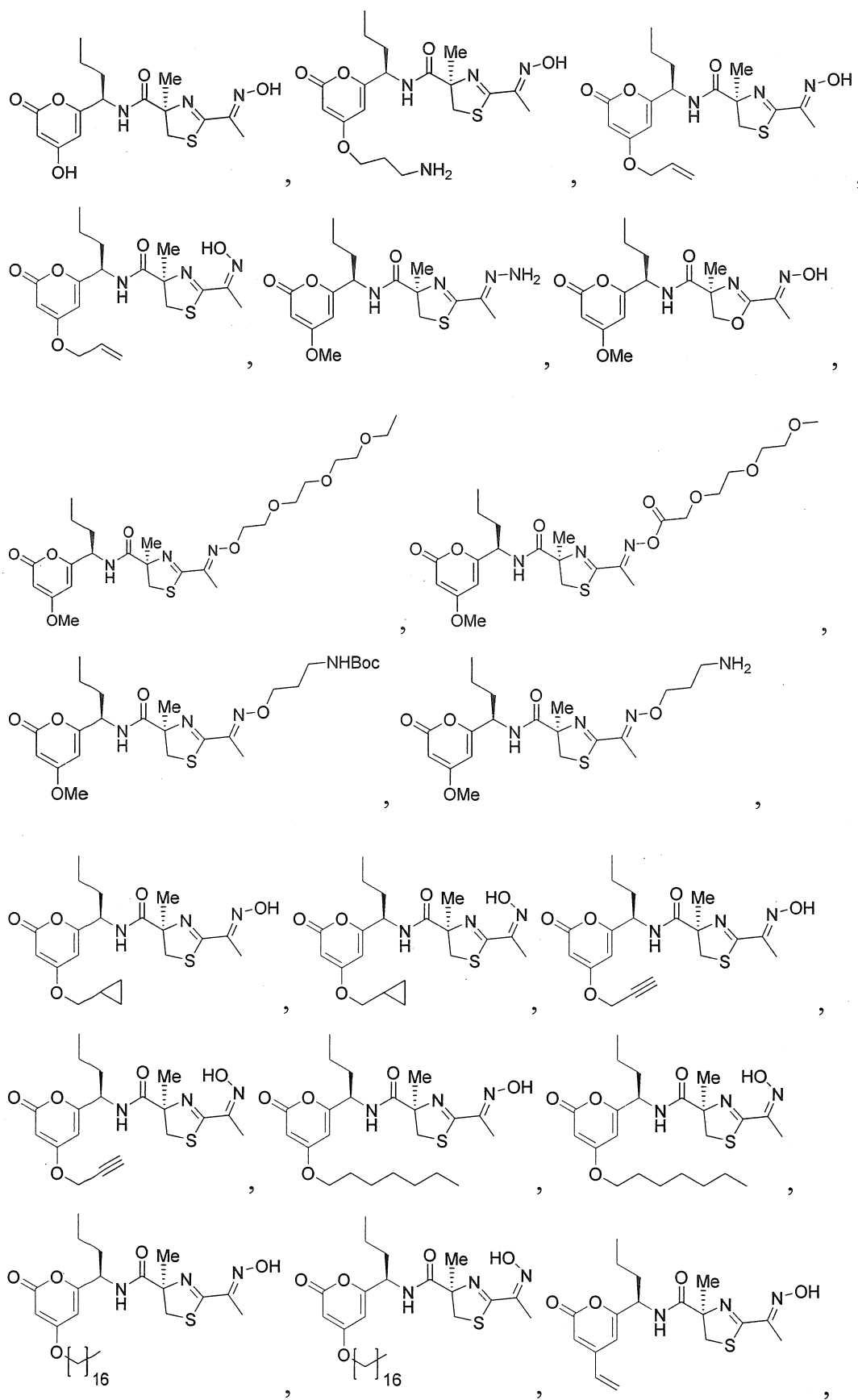


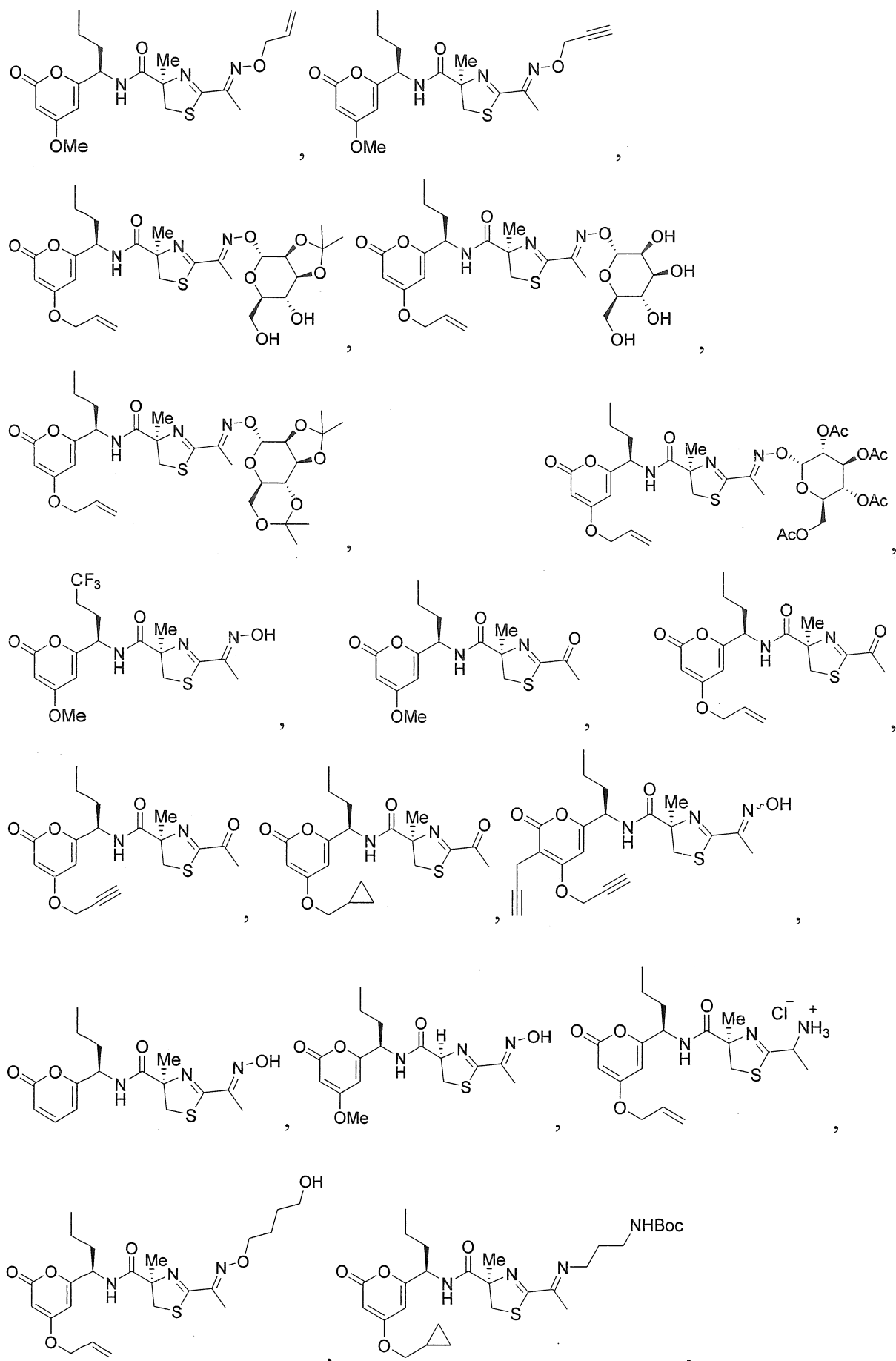


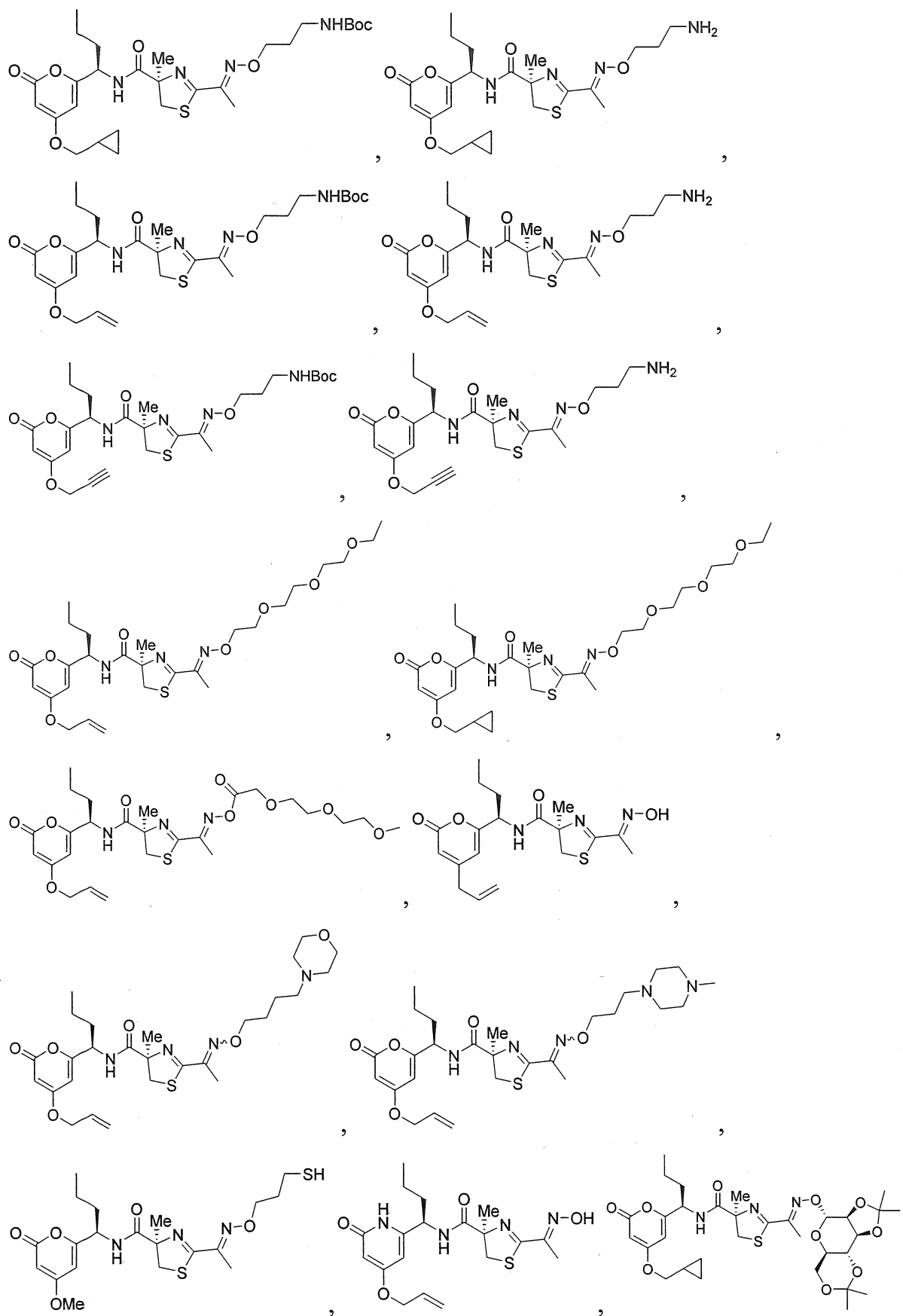
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

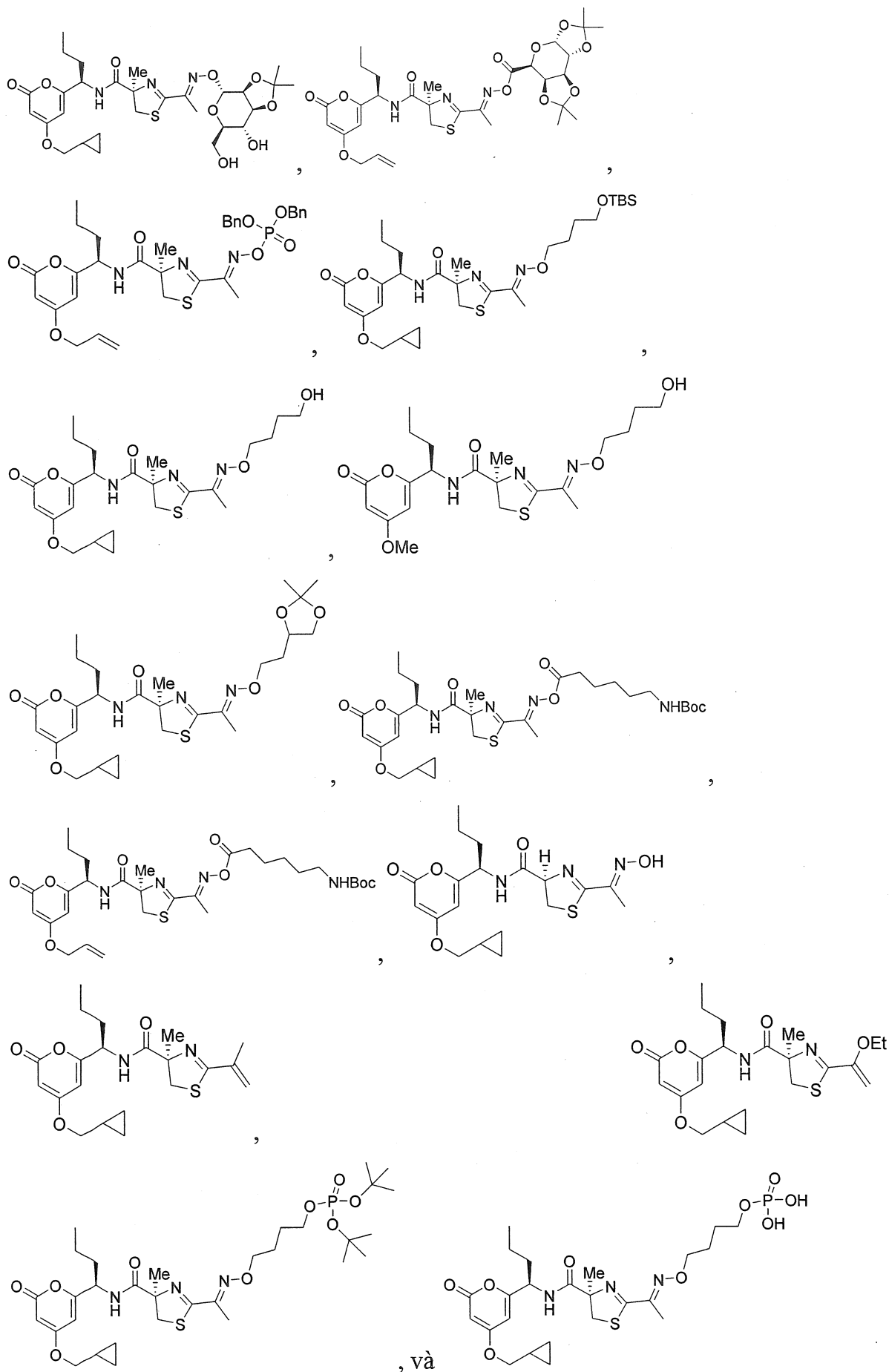
Hợp chất được ưu tiên hơn theo sáng chế là hợp chất



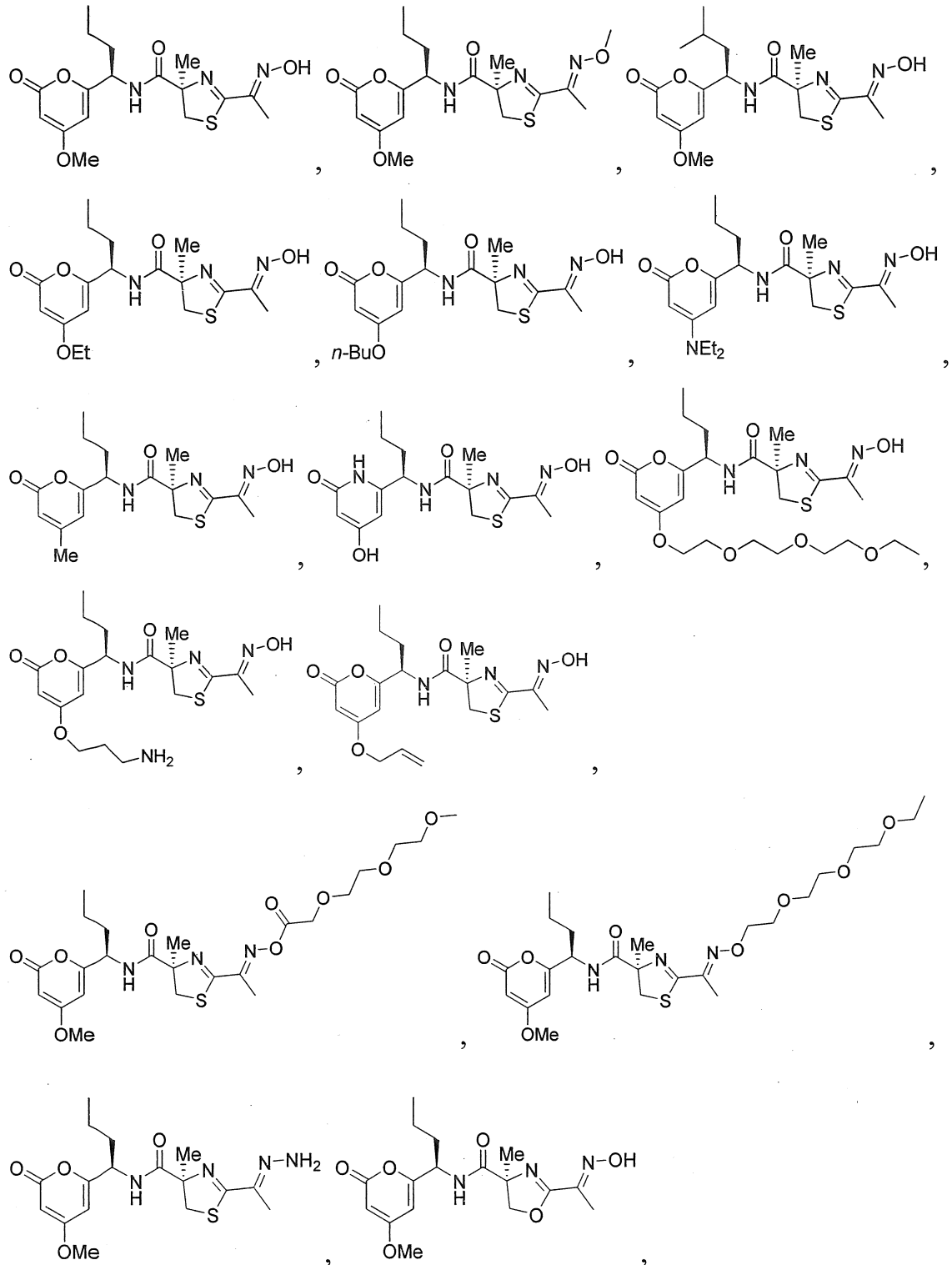


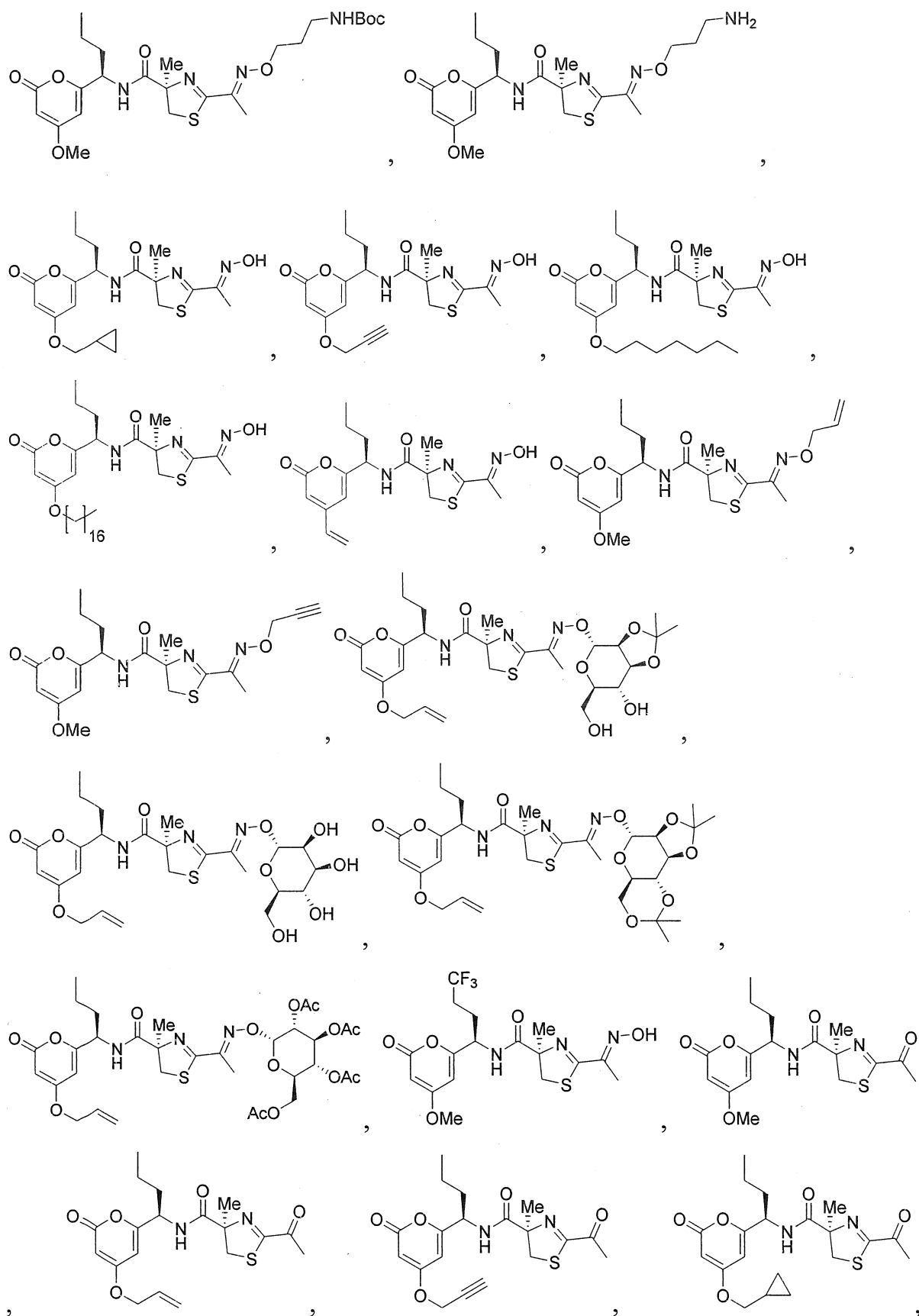


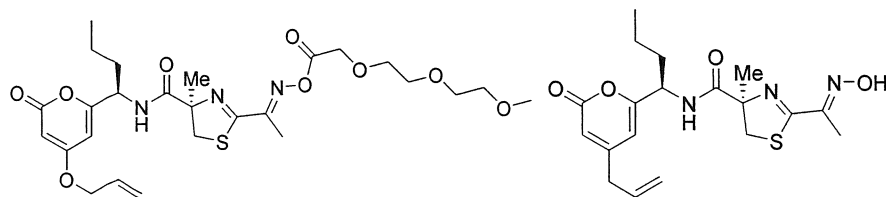
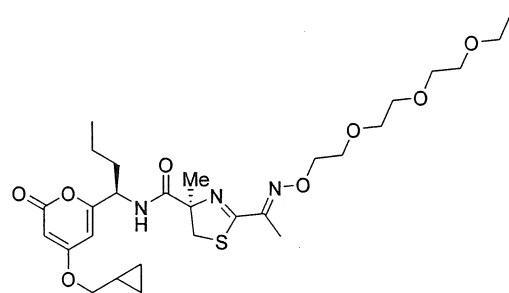
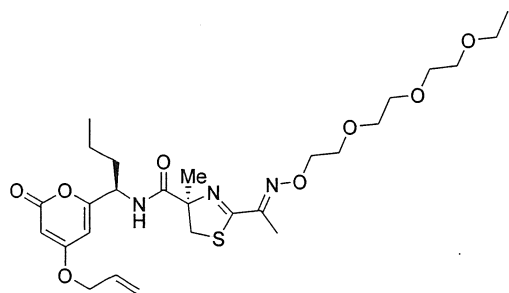
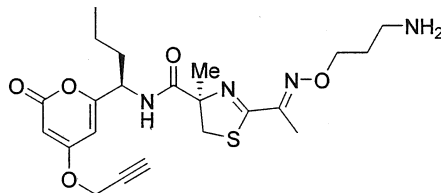
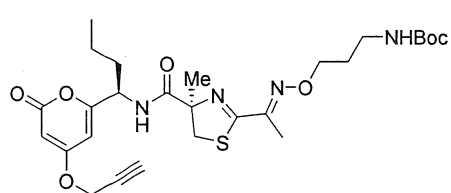
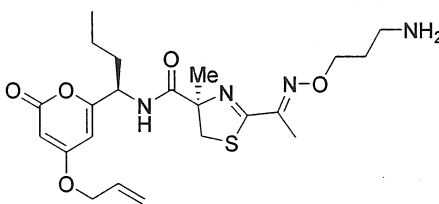
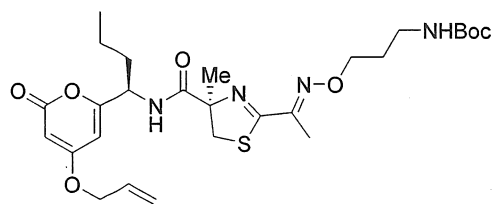
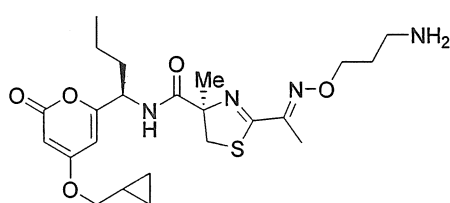
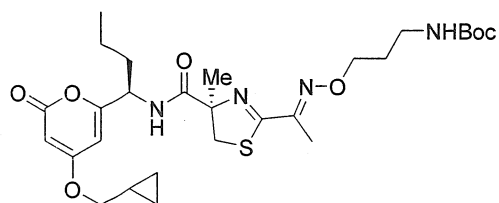
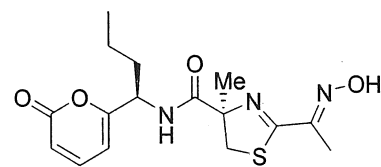
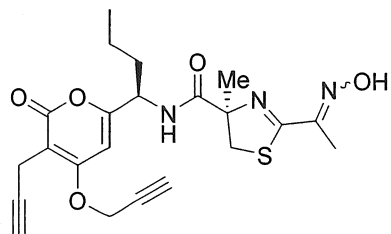
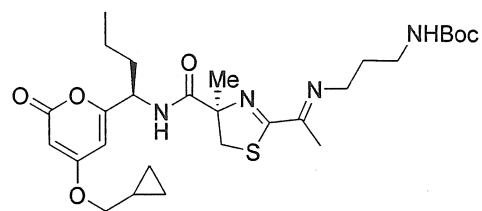
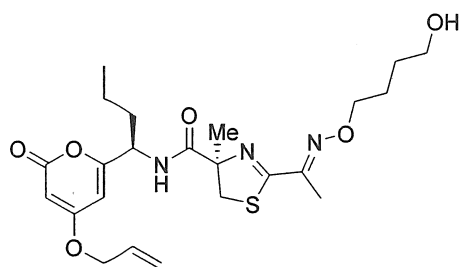


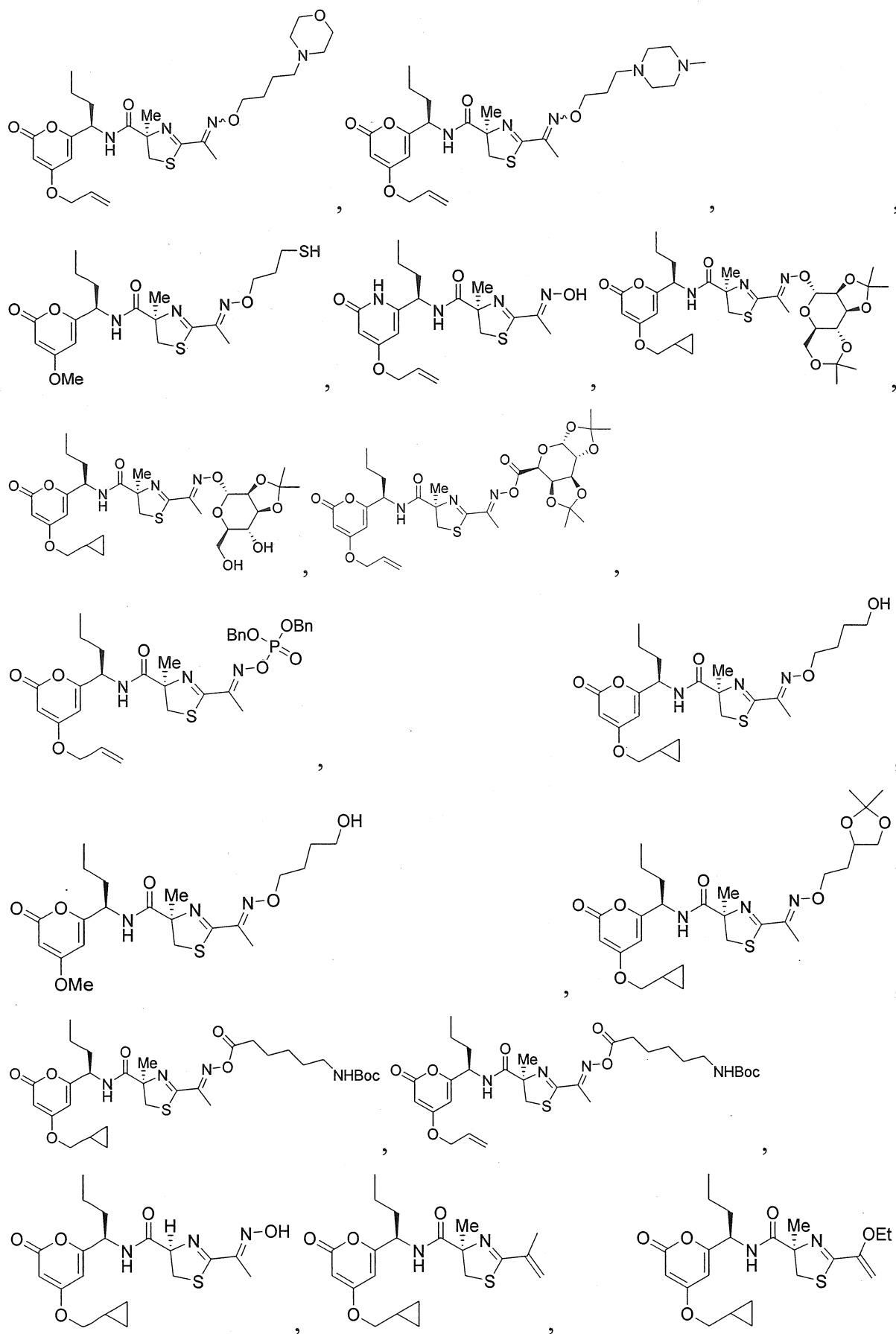


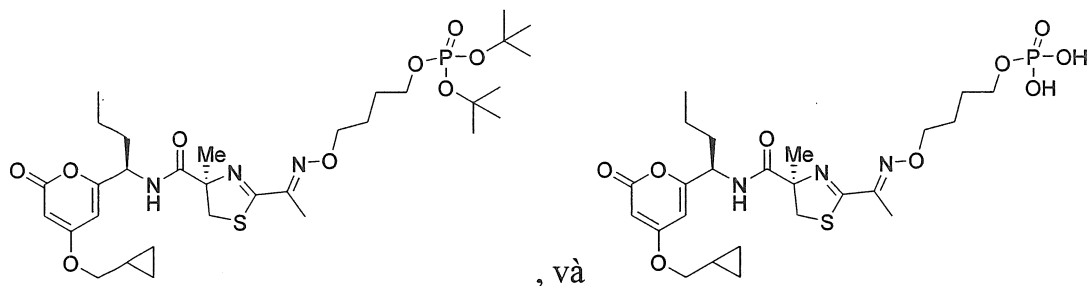
Hợp chất thậm chí được ưu tiên hơn theo sáng chế là được chọn từ:











hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Hợp chất được đặc biệt ưu tiên bao gồm hợp chất 1, 2, 64, 70, 71, 71a, 72, 72a, 73a, 74, 74a, 75, 75a, 76, 76a, 78, 93, 94, 95, 98, 107, 110, 111, 113, 115, 116, 128, 136, 137, 141, 144, 145, 147, 148, 149, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 163, 164, 165, 166, 170, 172, 175, 178, 179, 182, 183, 185, 191, và 192 hoặc muối được dụng hoặc este của nó. Hợp chất được ưu tiên nữa bao gồm hợp chất 71, 74, 74a, 75, 75a, 76, 76a, 113, 115, 149, 153, 154, 156, 158, 161, 163, 170, 179 và 192, hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên nữa bao gồm hợp chất trong đó:

R_1 được chọn từ hydro và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro;

R_3 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I; được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl;

và R_2 , R_4 , R_5 , Y và Z là được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất được ưu tiên nữa có công thức I bao gồm hợp chất trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro;

R_3 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I; được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl;

R_4 được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; được ưu tiên nhất là hydro và methyl.

và R_2 , R_5 , Y và Z là được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất được ưu tiên nữa có công thức I bao gồm hợp chất trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro;

R_3 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I; được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl;

R_4 được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; được ưu tiên nhất là hydro và methyl;

Y là O;

và R_2 , R_5 , và Z là được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất được ưu tiên nữa có công thức I bao gồm hợp chất trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro;

R_3 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế

tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I; được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl;

R_4 được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; được ưu tiên nhất là hydro và metyl;

Y là O;

Z là S;

và R_2 và R_5 là được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất được ưu tiên nữa có công thức I bao gồm hợp chất trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro;

R_3 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I; được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl;

R_4 được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; được ưu tiên nhất là hydro và metyl;

Y là O;

Z là S;

R_2 được chọn từ hydro, metyl, vinyl, alyl, NEt_2 , và OR_a trong đó R_a được chọn từ hydro, metyl, etyl, *n*-butyl, *n*-heptyl, alyl, propargyl, xyclopropylmetyl, - $(CH_2)_3NHBoc$, $-(CH_2)_3NH_2$, và $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$;

và R_5 là được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất được ưu tiên nữa có công thức I bao gồm hợp chất trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro;

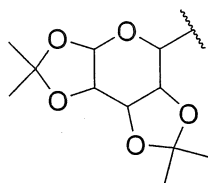
R_3 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I; được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl;

R_4 được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; được ưu tiên nhất là hydro và metyl;

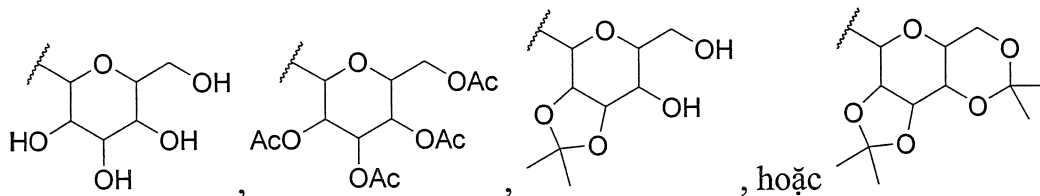
Y là O;

Z là S;

R_5 được chọn từ $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}[(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2])\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{Me}$, hoặc $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$ trong đó R_a là etyl hoặc benzyl, R_c là $-(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$, R_f là $-(\text{CH}_2)_5\text{NHBoc}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}$ hoặc nhóm có công thức:

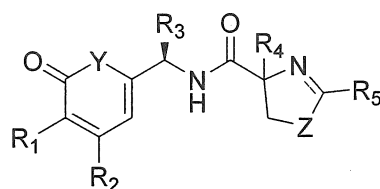


và R_h được chọn từ hydro, metyl, alyl, propargyl, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OP}(\text{=O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OP}(\text{=O})(\text{O}^t\text{Bu})_2$, $-(\text{CH}_2)_4$ -[4 λ^2 -morpholin], $-(\text{CH}_2)_3$ -[1-metyl-4 λ^2 -piperazin], $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$, và gốc monosaccarit có công thức:



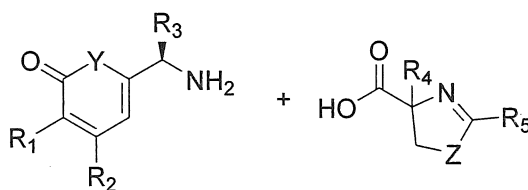
và R_2 là được xác định trong bản mô tả này.

Hợp chất có công thức I:



I

trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y , và Z là như được xác định ở trên, có thể thu được nhờ tổng hợp bằng cách kết hợp amin có công thức II với axit carboxylic có công thức III

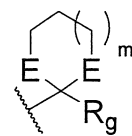


II

III

trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y , và Z trong hợp chất có công thức II và III là như được xác định ở trên trong hợp chất có công thức I hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần.

Trong quy trình sản xuất hợp chất có công thức I, R_1 , R_2 , R_3 , và Y được đặc biệt ưu tiên trong chất trung gian có công thức II và R_4 , R_5 , và Z được đặc biệt ưu tiên trong chất trung gian có công thức III là như được xác định ở trên trong các phương án được ưu tiên về hợp chất có công thức I hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần; và



R_5 được đặc biệt ưu tiên được chọn từ $-C(OR_e)_2R_g$ và nhóm $\begin{matrix} E & E \\ & R_g \end{matrix}$ trong đó m là 0, 1 hoặc 2 và mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ O và S, R_e là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và R_g được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_5 được ưu tiên hơn là nhóm $-C(OR_e)_2R_g$ trong đó R_g và R_e là C_1 - C_6 alkyl độc lập được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_g và R_e được ưu tiên hơn là methyl độc lập được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được

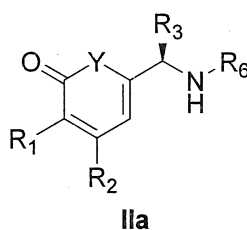
thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_5 được ưu tiên nhất là $-C(OEt)_2Me$.

Hơn nữa, khi hợp chất có công thức I có nhóm R_5 có công thức $-C(OR_e)_2R_g$ quy trình này có thể bao gồm thêm một bước khử bảo vệ để thu được hợp chất có công thức I trong đó R_5 là $-(C=O)R_g$.

Hơn nữa, khi hợp chất có công thức I có nhóm R_5 có công thức $-(C=O)R_g$, quy trình này còn có thể bao gồm phản ứng với hydroxylamin, với hydrazin, với amin bậc nhất, với chất phản ứng metyl hóa hoặc với orthoeste để lần lượt thu được hợp chất có công thức $-(C=N-OH)R_g$ hoặc $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=CH_2)Me$, hoặc $-(C=CH_2)OR_a$.

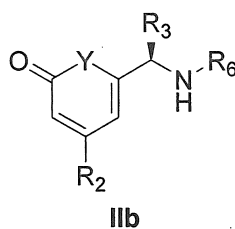
Hơn nữa, khi hợp chất có công thức I có nhóm R_5 có công thức $-(C=N-OH)R_g$, quy trình này còn có thể bao gồm bước alkyl hóa, axyl hóa, hoặc phosphoryl hóa nhóm OH của oxim để thu được các hợp chất ete, este hoặc phosphat tương ứng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất trung gian mới có công thức IIa:



trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_6 và Y là như được xác định ở trên trong phần mô tả trên đây về chất trung gian có công thức IIa.

Theo phương án khác, chất trung gian có công thức IIa được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức IIb hoặc muối của nó:



Trong chất trung gian có công thức IIa, R_1 được đặc biệt ưu tiên được chọn từ hydro, halogen và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; nhóm R_1 được ưu tiên nhất là hydro.

Trong chất trung gian có công thức IIa, IIb hoặc IIc, R_2 được đặc biệt ưu tiên được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, và $-NR_cR_d$; trong đó R_a được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ silylete cho OH, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 15 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; R_b được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế và aryl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và R_c và R_d là độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_a được đặc biệt ưu tiên được chọn từ hydro, C_1 - C_8 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_8 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_8 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 10 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm bảo vệ silyl ete cho OH được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetylisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, 2-norbornyldimetylsilyl, *t*-butyldimetylsilyl (TBS), *t*-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmetylsilyl, di-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hydroxystyryl)dimetylsilyl, (2-hydroxystyryl)diisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxydiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]disiloxan-1-yl, và flo silyl. R_b

được đặc biệt ưu tiên được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế và phenyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_c và R_d được đặc biệt ưu tiên là độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_2 được ưu tiên hơn được chọn từ hydro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, vinyl được thế hoặc không được thế, alyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , -OR_a, -OSO₂R_b, và -NR_cR_d; trong đó R_a được chọn từ hydro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, sec-butyl được thế hoặc không được thế, *n*-heptyl được thế hoặc không được thế, alyl được thế hoặc không được thế, 1-metyl-2-propenyl được thế hoặc không được thế, 2-metyl-2-propenyl được thế hoặc không được thế, 2-butenyl được thế hoặc không được thế, 3-butenyl được thế hoặc không được thế, propargyl được thế hoặc không được thế, 1-metyl-2-propynyl được thế hoặc không được thế, 2-butylnyl được thế hoặc không được thế, 3-butylnyl được thế hoặc không được thế, xyclopropylmetyl được thế hoặc không được thế, 2-xyclopropyletyl được thế hoặc không được thế, và -
 $(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 5 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; R_b được chọn từ metyl được thế hoặc không được thế và phenyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và R_c và R_d là độc lập được chọn từ metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_2 được ưu tiên nhất được chọn từ hydro, metyl, vinyl, alyl, OTosyl, ONs, OTf, NEt₂, và OR_a trong đó R_a là hydro, metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-heptyl,

allyl, propargyl, xyclopropylmetyl, $-(CH_2)_3NHBoc$, $-(CH_2)_3NH_2$,
và $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$.

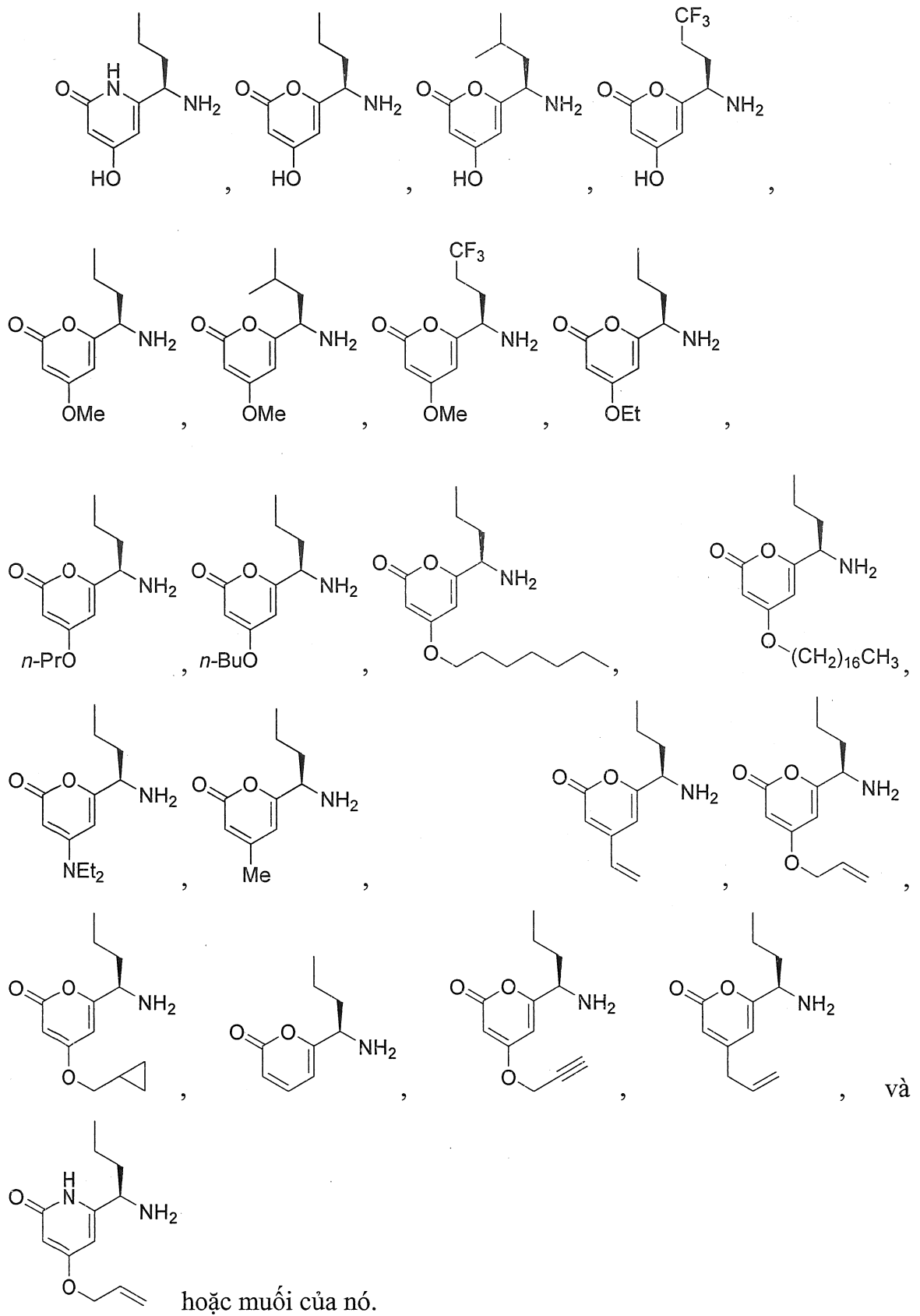
Trong chất trung gian có công thức IIa, IIb hoặc IIc, R_3 được đặc biệt ưu tiên được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I. R_3 được đặc biệt ưu tiên là C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, trong đó nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I. R_3 được ưu tiên hơn được chọn từ metyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, etyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, *n*-propyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, isopropyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, *n*-butyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, *t*-butyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, isobutyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và secbutyl được thế hoặc không được thế bằng halogen, trong đó nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br và I. R_3 được ưu tiên nhất là *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl và isobutyl.

Trong chất trung gian có công thức IIa, IIb hoặc IIc, R_6 được đặc biệt ưu tiên là hydro hoặc *t*-butoxycarbonyl.

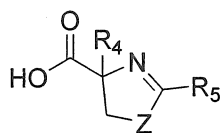
Trong chất trung gian có công thức IIa, IIb hoặc IIc, -Y- được đặc biệt ưu tiên là -O- hoặc -NH- với điều kiện là khi R_2 là hydro thì Y là -O-. Y được ưu tiên nhất là -O-.

Theo các phương án được ưu tiên hơn nữa, những phần được ưu tiên được mô tả trên đây đối với các nhóm thế khác nhau được kết hợp lại. Sáng chế cũng đề cập đến những phần kết hợp của những bước thế ưu tiên này trong các hợp chất có công thức IIa, IIb hoặc IIc trên đây.

Chất trung gian có công thức IIa, IIb hoặc IIc được đặc biệt ưu tiên là được chọn từ:



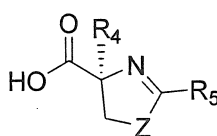
Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất trung gian mới có công thức IIIa:



IIIa

trong đó R_4 , R_5 và Z là như được xác định ở trên trong phần mô tả trên đây về chất trung gian có công thức IIIa.

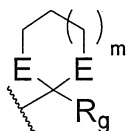
Hóa học lập thể được đặc biệt ưu tiên của chất trung gian có công thức IIIa nói trên là hợp chất sau



IIIb

Trong chất trung gian có công thức IIIa hoặc IIIb, R_4 được đặc biệt ưu tiên là C_1 - C_6 alkyl không được thế. R_4 được ưu tiên hơn được chọn từ methyl không được thế, ethyl không được thế, *n*-propyl không được thế, isopropyl không được thế, *n*-butyl không được thế, *t*-butyl không được thế, isobutyl không được thế, và *sec*-butyl không được thế. R_4 được ưu tiên nhất là methyl.

Trong chất trung gian có công thức IIIa hoặc IIIb, R_5 được đặc biệt ưu tiên được



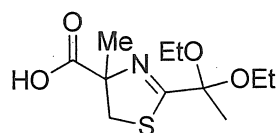
chọn từ $-C(OR_e)_2R_g$ và nhóm E trong đó m là 0, 1 hoặc 2, và mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ $-O-$ và $-S-$; trong đó mỗi nhóm R_g và R_e độc lập là, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_g và R_e được đặc biệt ưu tiên là methyl được thế hoặc không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, *n*-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, *n*-butyl được thế hoặc không được thế, *t*-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và *sec*-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . m được đặc biệt ưu tiên là 0 hoặc 1 và được đặc biệt ưu tiên E là $-O-$. R_5 được ưu tiên hơn là $-C(OR_e)_2R_g$, trong đó R_e và R_g là độc lập được chọn từ methyl được thế hoặc

không được thế, ethyl được thế hoặc không được thế, n-propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, n-butyl được thế hoặc không được thế, t-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x . R_5 được ưu tiên nhất là $-C(OEt)_2Me$.

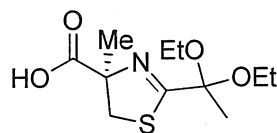
Trong chất trung gian có công thức IIIa hoặc IIIb, nhóm Z được đặc biệt ưu tiên là $-O-$ hoặc $-S-$. Nhóm Z được ưu tiên nhất là $-S-$.

Theo các phương án được ưu tiên hơn nữa, những phần được ưu tiên được mô tả trên đây đối với các nhóm thế khác nhau được kết hợp lại. Sáng chế cũng đề cập đến những sự kết hợp này hoặc những sự kết hợp ưu tiên trong công thức IIIa và IIIb trên đây.

Chất trung gian có công thức IIIa được đặc biệt ưu tiên là:



Chất trung gian có công thức IIIb thậm chí được ưu tiên hơn nữa là



Trong mô tả và định nghĩa của sáng chế này, khi có nhiều nhóm R , R_a , R_c , R_d , R_e , R_f , R , R_x , R_y hoặc R_z có mặt trong các hợp chất theo sáng chế, và trừ khi nó được nêu rõ ràng như vậy, thì phải được hiểu rằng chúng có thể khác nhau một cách độc lập trong định nghĩa đã cho, tức là R_a không nhất thiết phải đại diện cho cùng một nhóm đồng thời trong một hợp chất nhất định theo sáng chế.

Hợp chất 1 được phân lập nguyên gốc từ miếng bọt biển chứa bộ Lithistida, họ Theonellidae, chi Discodermia (du Bocage 1869). Miếng bọt biển này được thu thập bằng tay bằng hệ thống lặn Rebreather ở Halmahera, Indonesia ($2^{\circ} 16.307'N/127^{\circ} 44.466' E$) ở độ sâu từ 6 đến 73m. Một mẫu của mẫu vật đã được gửi tại Trung tâm Nghiên cứu Cao cấp của Blanes ở Girona, Tây Ban Nha, với mã tham chiếu HALM-706.

Mô tả: bọt biển lớn không đều, có nhiều sinh vật bám bản, màu đỏ, dày trung bình khoảng 5cm, đường kính 12 x 6cm. Oscula phân bố rộng rãi và phân bố không đều, có hình bầu dục và có chiều ngang 0,5-0,8mm. Với các lỗ tròn nhỏ hơn, đường kính 0,20-0,25mm, phân bố rộng rãi và không đều trên toàn bộ bề mặt.

Megasclere:

- Discotriaen có đường kính 250-350 μ m với rhabd hình nón ngắn dài 87-108 μ m.
- Desmas tetraclon có kích thước khoảng 300-450 μ m và dày 100-110 μ m.

Microsclere:

- Acanthorhabd những con nhỏ hơn có dạng fusiform, không lồ, dài 15-22 μ m và dày 2-4,5 μ m.

Sắp xếp bộ xương:

Bề mặt là nhẵn và được bao phủ bởi một lớp vỏ dày đặc của các discotriaene hình tròn đến hình bầu dục của thể thường nhiễm sắc.

Desmas tạo thành một khung xương tương đối dày đặc với các mắt lưới rộng khoảng 500-600 μ m.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể thu được bằng cách tổng hợp toàn bộ, hoặc bằng cách sửa đổi hợp chất 1 đã thu được từ nguồn tự nhiên hoặc bằng cách sửa đổi thêm những hợp chất đã được biến đổi bằng cách sử dụng nhiều phản ứng hóa học. Do đó, các nhóm hydroxyl có thể được axyl hóa bằng các quy trình kết hợp hoặc axyl hóa tiêu chuẩn, ví dụ bằng cách sử dụng axit axetic, axetyl clorua hoặc anhydrit axetic trong pyridin hoặc các chất tương tự khác. Nhóm format có thể thu được bằng cách đun nóng tiền chất hydroxyl với isoxyanat. Các nhóm hydroxyl có thể được chuyển hóa thành các nhóm halogen thông qua các sulfonat trung gian đối với iodua, bromua hoặc clorua, hoặc sử dụng trực tiếp lưu huỳnh triflorua đối với florua; hoặc chúng có thể được khử thành hydro bằng cách khử các sulfonat trung gian. Nhóm hydroxyl cũng có thể được chuyển hóa thành nhóm alkoxy bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng alkyl bromua, iodua hoặc sulfonat, hoặc thành các nhóm alkoxy amin thấp hơn bằng cách sử dụng, ví dụ, 2-bromoethylamin được bảo vệ. Các nhóm amido có thể được

alkyl hóa hoặc axyl hóa bằng quy trình alkyl hóa hoặc axyl hóa tiêu chuẩn, ví dụ bằng cách sử dụng KH và metyl iodua hoặc axetyl clorua trong pyridin hoặc các chất tương tự khác. Nhóm este có thể được thủy phân thành axit carboxylic hoặc được khử thành andehyt hoặc rượu. Axit carboxylic có thể được kết hợp với amin để tạo ra amit bằng các quy trình kết hợp hoặc axyl hóa tiêu chuẩn. Khi cần thiết, các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được sử dụng trên các nhóm thế để đảm bảo rằng các nhóm phản ứng không bị ảnh hưởng. Quy trình và chất phản ứng cần thiết để điều chế các dẫn xuất này là đã biết với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được tìm thấy trong các sách giáo khoa phổ thông như March's Advanced Organic Chemistry 6th Edition 2007, Wiley Interscience.

Một đặc điểm quan trọng của các hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib được mô tả ở trên là hoạt tính sinh học và đặc biệt là hoạt tính gây độc tế bào của chúng đối với các tế bào khối u. Do đó, với sáng chế này, Tác giả sáng chế đề xuất được phẩm gồm các hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, hoặc muối được dụng hoặc este của chúng có các hoạt tính gây độc tế bào và việc sử dụng chúng làm chất chống ung thư. Sáng chế còn đề xuất các được phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ib, hoặc muối được dụng hoặc este của nó, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Ví dụ về được phẩm bao gồm chế phẩm dạng rắn bất kỳ (viên nén, viên tròn, viên nang, viên cốt, etc.) hoặc dạng lỏng bất kỳ (dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương) để dùng qua đường miệng, khu trú hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Việc dùng hợp chất có công thức I, Ia, hoặc Ib hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể là bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, như truyền trong tĩnh mạch, chế phẩm dùng qua đường miệng và dùng trong màng bụng và trong tĩnh mạch.

Liều lượng chính xác của hợp chất sẽ thay đổi theo chế phẩm cụ thể, kiểu dùng và vị trí cụ thể của nó, vật chủ và khối u đang được điều trị. Các yếu tố khác như độ tuổi, thể trọng, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, tình trạng của vật chủ, sự phối hợp thuốc, độ nhạy cảm phản ứng và mức độ nghiêm trọng của bệnh cần được tính đến. Việc dùng có thể được thực hiện liên tục hoặc định kỳ trong liều dung nạp tối đa.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống ung thư kháng lại nhiều loại bệnh ung thư, các bệnh này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, khối u rắn, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư vú và bệnh ung thư tuyến tụy.

Do đó, theo phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và bộ kit như được xác định ở trên là để điều trị khối u rắn, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư vú và bệnh ung thư tuyến tụy.

Theo đơn sáng chế, “ung thư” nghĩa là bao gồm khối u, khối u tân sản và các bệnh ác tính khác bất kỳ gây ra mô hoặc tế bào ác tính.

Thuật ngữ “điều trị”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, có nghĩa là làm đảo ngược, giảm nhẹ, thuyên giảm hoặc ức chế tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà thuật ngữ đó áp dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý đó. Thuật ngữ “điều trị”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, để chỉ tác động điều trị như “điều trị” được định nghĩa ngay trên đây

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng cho động vật đã trải qua phẫu thuật để điều trị ung thư. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp điều trị bổ sung là xạ trị.

Trong một phương án cụ thể theo sáng chế, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế được sử dụng đồng thời với xạ trị. Trong một phương án cụ thể khác, xạ trị được dùng trước hoặc sau khi sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế, tốt nhất là ít nhất một giờ, ba giờ, năm giờ, 12 giờ, một ngày, một tuần, một tháng, tốt hơn là vài tháng (ví dụ, đến ba tháng) trước hoặc sau khi sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Phác đồ xạ trị bất kỳ cũng có thể được sử dụng tùy thuộc vào loại ung thư cần điều trị. Ví dụ, nhưng không giới hạn phạm vi của sáng chế, có thể dùng bức xạ tia X; đặc biệt, megavon năng lượng cao (bức xạ có năng lượng lớn hơn 1 MeV) có thể được sử dụng cho các khối u sâu, và tia điện tử và bức xạ tia X chính hình có thể được sử

dụng cho ung thư da. Các đồng vị phóng xạ tia gamma, như đồng vị phóng xạ của radium, coban và các nguyên tố khác, cũng có thể được dùng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Mô tả về tổ chức hàng hải và vị trí thu gom

Miếng bọt biển chứa chi Discodermia du Bocage 1869 được thu thập bằng cách sử dụng hệ thống lặn Rebreather ở Halmahera, Indonesia (2° 16.307'N/127° 44.466' E) ở độ sâu từ 6 đến 73m. Vật liệu động vật được xác định bởi Tiến sĩ María Jesús Uriz (Centre for Advanced Studies of Blanes). Một mẫu của mẫu vật đã được gửi tại Trung tâm Nghiên cứu Cao cấp của Blanes ở Girona, Tây Ban Nha, với mã tham chiếu HALM-706.

Mô tả: bọt biển lớn không đều, có nhiều sinh vật bám bản, màu đỏ, dày trung bình khoảng 5cm, đường kính 12 x 6cm. Oscula được phân bố rộng rãi và không đều, có hình bầu dục và có chiều ngang 0,5-0,8mm. Với các lỗ tròn nhỏ hơn, đường kính 0,20-0,25mm, phân bố rộng rãi và không đều trên toàn bộ bề mặt.

Megasclere:

- Discotriaen có đường kính 250-350µm với rhabd hình nón ngắn dài 87-108µm.
- Desmas tetraclon có kích thước khoảng 300-450µm và dày 100-110µm.

Microsclere:

- Acanthorhabd những con nhỏ hơn có dạng fusiform, không lỗ, dài 15-22µm và dày 2-4,5µm.

Sắp xếp bộ xương:

Bề mặt là nhẵn và được bao phủ bởi một lớp vỏ dày đặc của các discotriaene hình tròn đến hình bầu dục của thể thường nhiễm sắc.

Desmas tạo thành một khung xương tương đối dày đặc với các mắt lưới rộng khoảng 500-600µm.

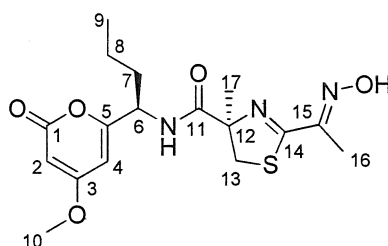
Ví dụ 2: Tách hợp chất 1

Mẫu đã được làm lạnh của Hợp chất theo Ví dụ 1 được cất hạt lựu và chiết ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy từ, trước tiên bằng hỗn hợp 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (3 x 500ml) và sau đó bằng H_2O (1 x 300ml). Dịch chiết hữu cơ và dịch chiết trong nước được làm bay hơi để tạo ra cặn khô tương ứng là 5,3g và 213mg.

Dịch chiết hữu cơ được cho theo bậc thang VLC trên Lichroprep RP-18 từ H_2O đến CH_3OH và sau đó từ CH_3OH đến CH_2Cl_2 . Phân đoạn được rửa giải bằng $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:3 (80,4mg) được đưa vào HPLC pha đảo ngược bán điều chế (XBridge C18, 5 μm , 10 x 150mm, isocratic H_2O + 0,04% TFA/ CH_3CN + 0,04% TFA (65:35) trong 3 phút, gradien từ 35 đến 60% CH_3CN + 0,04% TFA trong 19 phút và từ 65 đến 100% CH_3CN + 0,04% TFA trong 3 phút, phát hiện tia cực tím, lưu lượng 3ml/phút).

Phần H5, với thời gian lưu giữ là 14,2 phút, sau đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo ngược bán điều chế (SymmetryPrep C18, 7 μm , 7,8 x 150mm, isocratic H_2O + 0,04% TFA/ CH_3CN + 0,04% TFA (75:25) trong 3 phút, gradien từ 25 đến 80% CH_3CN + 0,04% TFA trong 18 phút, phát hiện tia cực tím, lưu lượng 2,8ml/phút) để thu được hợp chất 1 (14,1mg, thời gian lưu giữ 11,3 phút).

Hợp chất 1: Bột màu trắng. (+)ESIMS m/z 382,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 404,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 785,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 157,2 $[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}]^+$, 181,2 $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$; (+)HRESIMS m/z 382,1430 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (theo tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 382,1431, $\Delta = 0,36\text{ppm}$); ^1H (500MHz) và ^{13}C NMR (125MHz) xem Bảng 1.



Hợp chất 1

Bảng 1. Dữ liệu ^1H và ^{13}C NMR của Hợp chất 1 trong CD_3OD và CD_3CN

Số	CD_3OD		CD_3CN	
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$, m, J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$, m, J (Hz)
1	166,7	–	164,5	–
2	88,9	5,54, d (2,2)	88,7	5,41, d (2,3)
3	173,4	–	172,1	–
4	100,8	6,04, d (2,1)	99,7	5,89, dd (2,3, 0,5)
5	165,2	–	165,1	–
6	52,2	4,75, m	51,6	4,66, m
7	35,3	1,85, m	35,0	1,78, m
8	20,2	1,47, m	19,8	1,42, m
		1,39, m		1,34, m
9	13,8	0,99, t (7,4)	13,8	0,94, t (7,4)
10	57,0	3,84, s	57,1	3,78, s
11	176,6	–	174,8	–
12	85,6	–	85,3	–
13	40,6	3,54, d (11,5)	40,7	3,54, d (11,6)
		3,18, d (11,5)		3,17, d (11,6)
14	170,3	–	168,6	–
15	152,8	–	153,7	–
16	11,0	2,18, s	11,3	2,17, s
17	25,0	1,53, s	25,1	1,48, s
NH	–	7,84, d (8,7)	–	7,07, d (85)
OH	–	11,82, s*	–	9,73, s
* Được chỉ định từ phổ có được trong CD_3OH .				

Cấu hình tuyệt đối của các gốc aminoaxit trong hợp chất 1 được xác định bằng phân tích của Marfey (Marfey, P. Carlsberg Res. Commun. 1984, 49, 591-596).

0,3mg hợp chất 1 được hòa tan trong 0,5ml dung dịch HCl 6N trong một lọ đậy kín và được đun nóng ở 110°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong dòng

N₂, phần cặn được hòa tan trong 50µl nước, và 0,7mg flodinitrophenyl-5-L-alaninamit (L-FDAA, chất phản ứng Marfey) trong 100µl axeton và 40µl dung dịch NaHCO₃ 1N trong nước được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 40°C trong 1 giờ và, sau khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng 100µl dung dịch HCl 2N. Cuối cùng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 700µl nước và được lọc (bộ lọc 45µm filter) trước khi đưa vào phân tích HPLC-MS.

Tiêu chuẩn của tất cả các đồng phân lập thể của gốc aminoaxit có trong hợp chất 1 được tạo dẫn xuất theo cách tương tự như hợp chất được thủy phân. Raxemic methyl 4-methyl-2-(pyridin-3-yl)-4,5-dihydrothiazol-4-carboxylat được điều chế theo quy trình được mô tả bởi Singh *et al.* in J. Org. Chem. 2004, 69, 4551-4554.

Thời gian lưu giữ tương đối đối với L-FDAA chưa phản ứng của cả hai, dẫn xuất thủy phân và các chuẩn aminoaxit dẫn xuất, được xác định bằng HPLC-MS pha nghịch đảo: Symmetry C18, 5µm, 4,6×150mm, gradien H₂O + 0,04% TFA/CH₃CN + 0,04% TFA từ 20% đến 50% CH₃CN + 0,04% TFA trong 30 phút, phát hiện UV (215 và 350nm) và (+) ESIMS, lưu lượng 0,8ml/phút.

So sánh các thời gian lưu giữ này đã xác nhận rõ ràng sự có mặt trong hợp chất 1 của 2-methyl-L-xystein.

Không thể thu được dư lượng Norvalin bằng cách thủy phân đơn giản hợp chất 1, và do đó, hợp chất này đầu tiên phải được đưa vào một quy trình phân chia ozo hóa bằng oxy hóa. Để làm được điều đó, một luồng ozon trong O₂ được sục qua dung dịch chứa hợp chất 1 (0,3mg) trong CH₂Cl₂ (3ml) trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới dòng N₂ và phần cặn được hòa tan trong 2ml hydro peroxit (35%):axit formic (1:9) ở 0°C và giữ trong 2 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới dòng N₂; phần cặn tạo thành được thủy phân trong điều kiện axit và ngay lập tức được tạo dẫn xuất Marfey như đã mô tả ở trên. Cuối cùng, nó được phân tích bằng HPLC-MS trong các điều kiện tương tự như mô tả trước đó cho mẫu không bị oxy hóa.

So sánh thời gian lưu giữ tương đối của các chất chuẩn xác thực của L- và D-norvalin được tạo ra theo cùng một quy trình với dư lượng aminoaxit của mẫu tự nhiên đã xác nhận sự có mặt của D-norvalin trong hợp chất 1.

Những kết quả này đã được xác nhận bởi sự tổng hợp toàn phần của hợp chất 1 được mô tả trong Ví dụ 7.

Ví dụ 3: Quy mô phân tách hợp chất 1

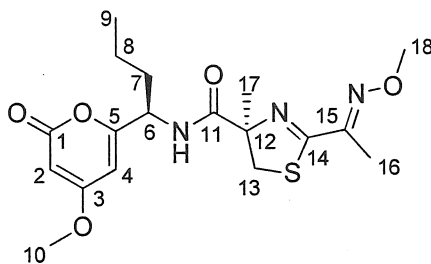
Nhóm mẫu thứ hai của mẫu vật của Ví dụ 1 (926g) được cắt hạt lựu và chiết ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy từ, trước tiên với hỗn hợp 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (6 x 500ml) và sau đó với H_2O (2 x 300ml). Dịch chiết hữu cơ được làm bay hơi để tạo ra ba phần cạn khô A (19,5g), B (16,8g) và C (10,7g), trong khi dịch chiết trong nước tạo ra phần cạn là 2,4g.

Phần cạn A, B và C được đưa vào VLC theo bước gradien trên Lichroprep RP-18 từ H_2O đến CH_3OH và tiếp theo là từ CH_3OH đến CH_2Cl_2 . Đối với phần cạn A, fractions eluted with $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:3 (172,0mg), CH_3OH (800,0mg) và $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 (619,8mg) chứa hợp chất 1. Đối với phần cạn B và C, các phân đoạn được rửa giải bằng $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (445,6mg B, 225,1mg C), $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 (286,3mg B, 149,5mg C), CH_3OH (2,1 g B, 962,5mg C) và $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 (3, 26 g B, 618,8mg C) là phân đoạn chứa hợp chất 1. Tất cả các phân đoạn này được đưa vào sắc ký nhanh pha bình thường (cột 12g Silica, isocratic *n*-Hex/EtOAc 70:30 trong 8-9 phút, từ 30 đến 70% EtOAc trong 27-29 phút, isocratic 70% EtOAc trong 6-8 phút và từ 70 đến 100% EtOAc trong 4-7 phút, chiều dài bước sóng 254 và 280nm, tốc độ chảy 30ml/phút) để thu được Hợp chất 1 (196mg, thời gian lưu giữ 8-13 phút).

Ví dụ 4: Metyl hóa hợp chất 1

Cs_2CO_3 (5mg) và metyl iodua (40 μl) được thêm vào dung dịch chứa Hợp chất 1 (1,4mg) trong DMF khan (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, dung dịch phản ứng được đưa vào phép HPLC phân tích (Symmetry C18, 5 μm , 4,6 x 150mm, isocratic H_2O + 0,04% TFA/ CH_3CN + 0,04% TFA (75:25) trong 3 phút, gradien từ 25 đến 80% CH_3CN + 0,04% TFA trong 18 phút, phát hiện UV, dòng chảy 1ml/phút) để thu được Hợp chất 2 (0,5mg).

Hợp chất 2: Bột màu trắng. (+)ESIMS m/z 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 418,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; (+)HRESIMS m/z 396,1582 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (theo tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 396,1588, $\Delta = 1,5\text{ppm}$); ^1H (500MHz) xem Bảng 2.



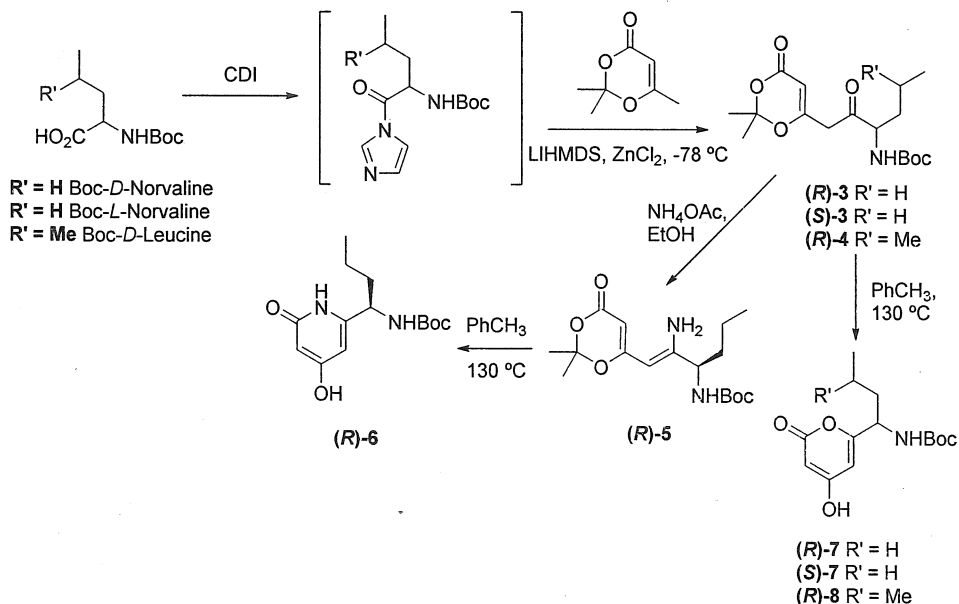
Hợp chất 2

Bảng 2. dữ liệu ^1H NMR của hợp chất 2 trong CD_3OH và CDCl_3

N ^o	CD_3OH δ ^1H , m, J (Hz)	CDCl_3 δ ^1H , m, J (Hz)
1	-	-
2	5,54, d (2,2)	5,43, d (2,2)
3	-	-
4	6,03, dd (2,2, 0,7)	5,89, d (2,2)
5	-	-
6	*	4,73, q (7,94)
7	1,84, m	1,88, m
8	1,47, m 1,38 m	1,37, m
9	0,98, t (7,4)	0,96, t (7,3)
10	3,84, s	3,79, s
11	-	-
12	-	-
13	3,56, d (11,7) 3,19, d (11,7)	3,53, d (11,6) 3,21, d (11,6)
14	-	-
15	-	-
16	2,18, s	2,18, s
17	1,52, s	1,52, s
18	3,99, s	4,03, s
NH	7,84, d (8,8)	7,11, d (8,8)
* Bị chồng lên với tín hiệu H_2O trong CH_3OH		

Ví dụ 5: TỔNG HỢP HỢP CHẤT CHẤT TRUNG GIAN CÓ CÔNG THỨC II

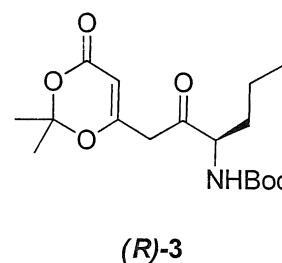
Sơ đồ 2 đề xuất một số ví dụ về việc tổng hợp chất trung gian có công thức II và một số chất tương tự (S) được sử dụng để khẳng định hóa học lập thể của hợp chất 1.



Sơ đồ 2

Tổng hợp chất trung gian (R)-3

1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (15,7g, 96,6mmol, 1,05 đương lượng) được thêm vào dung dịch chứa Boc-*D*-norvalin (20g, 92,0mmol, hóa chất thương mại của Công ty Chem-impex) trong 2-Me-THF (368ml, 4ml/mmol) trong môi trường nitơ ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được để trong 2 giờ ở 23°C. Dung dịch chứa 2,2,6-trimetyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (30,55ml, 230mmol, 2,5 đương lượng) trong 2-Me-THF (368ml, 4ml/mmol) được thêm từ từ vào dịch pha loãng đã được làm lạnh sơ bộ ở -78°C của LiHMDS (368ml, 1,0M trong THF, 368mmol, 4,0 đương lượng) trong 2-Me-THF (368ml, 4ml/mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. ZnCl₂ (31,3g, 230mmol, 2,5 đương lượng) được thêm vào làm một lần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Cuối cùng, dung dịch chứa chất trung gian được điều chế trước đó được thêm vào, bằng canun, ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 4 giờ. Dung dịch bão hòa trong nước của NH₄Cl được thêm vào và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ



thu gom được được làm khô trên NaSO_4 khan, lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$, 9:1) để thu được hợp chất (R)-3 tinh khiết (12,9g, hiệu suất 41%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 5,35 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,27 (td, $J = 7,9$, 4,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,58-1,28 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

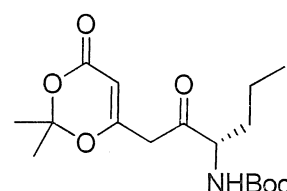
^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 203,2, 164,5, 160,8, 155,7, 107,4, 97,1, 80,4, 59,8, 43,9, 33,0, 28,5, 25,2, 18,8, 13,9,

MS (ES): m/z 364,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,13 (Hex:EtOAc 4:1).

Tổng hợp chất tương tự (S)-3

Trong bình thứ nhất, CDI (3,9g, 24,15mmol) được thêm vào làm nhiều lần đến dung dịch chứa Boc-L-norvalin (5,0g, 23mmol, hóa chất thương mại của Công ty Chemimpex) trong 2-Me-THF (92ml), kèm theo sự thoát khí.



(S)-3

Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Trong một bình

khác, ở -78°C , 2,2,6-trimetyl-4H-1,3-dioxin-4-on (7,6ml, 57mmol) trong 2-Me-THF (92ml) được thêm từ từ vào dung dịch chứa LiHMDS (57,5ml, 1,0M trong THF, 57,5mmol) trong 2-Me-THF (92ml).

Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ đó trong 1 giờ, hỗn hợp đầu tiên được thêm vào qua canun. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 4 giờ và tiếp đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa. Chiết bằng EtOAc, và làm khô các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc 9/1 đến 7/3) để thu được hợp chất (S)-3 (2,0g, hiệu suất 64%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 5,35 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,27 (td, $J = 7,9$, 4,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,58-1,28 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

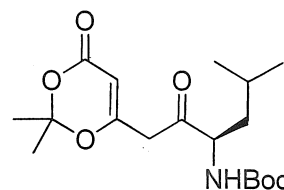
^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 203,2, 164,5, 160,8, 155,7, 107,4, 97,1, 80,4, 59,8, 43,9, 33,0, 28,5, 25,2, 18,8, 13,9,

MS (ES): m/z 364,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 705,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,5 (Hex:EtOAc 6:4).

Tổng hợp chất trung gian (R)-4

Trong bình thứ nhất, CDI (1,66g, 10,29mmol) được thêm vào làm nhiều lần đến dung dịch chứa Boc-D-leucin (2,27g, 9,8mmol) trong Et₂O (40ml), kèm theo sự thoát khí. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Trong một bình khác, ở -78°C, dung dịch chứa 2,2,6-trimetyl-4H-1,3-



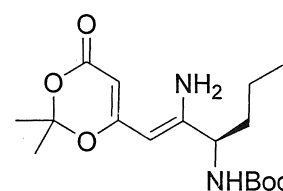
(R)-4

dioxin-4-on (4,2ml, 29,4mmol) trong Et₂O (30ml) được thêm từ từ vào dung dịch chứa LiHMDS (29,4ml, 1,0M trong THF, 29,4mmol) trong Et₂O (29,4ml). Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ đó trong 1 giờ, ZnCl₂ (2,67g, 29,4mmol) được thêm vào làm một lần. Sau 30 phút, hỗn hợp đầu tiên được thêm vào qua canun. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 4 giờ và tiếp đó được tôi bằng dung dịch trong nước bão hòa NH₄Cl. Chiết bằng EtOAc, và làm khô các lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (CH₂Cl₂/EtOAc 9/1) để thu được hợp chất tinh khiết (R)-4 (0,42g, hiệu suất 12%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 5,35 (s, 1H), 4,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38-4,21 (m, 1H), 3,44 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-5

Dung dịch chứa hợp chất (R)-3 (330mg, 0,97mmol), NH₄OAc (373mg, 4,85mmol) trong ethanol (4ml) được khuấy ở 23°C trong 24 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, sản phẩm thô được nghiền với EtOAc để loại bỏ chất rắn bằng cách lọc.



(R)-5

Dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất (R)-5 (329mg, hiệu suất 100%).

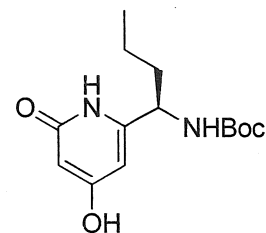
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5,53 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 1,74 (s, 6H), 1,73-1,53 (m, 1H), 1,44 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,49-1,31 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 168,0, 162,9, 157,5, 155,9, 105,7, 86,6, 28,4, 25,7, 25,5, 19,5, 13,8,

MS (ES): m/z 341,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp chất trung gian (R)-6

Dung dịch chứa hợp chất (R)-5 (329mg, 0,96mmol) trong toluen (100ml) được khuấy trong một thùng ở 130°C trong 2 giờ. Việc



(R)-6

làm bay hơi dung môi trong chân không sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) để thu được hợp chất (R)-6 (93mg, hiệu suất 34%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 5,95 (d, $J = 2,21$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,71-1,55 (m, 4H), 1,43 (s, 12H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

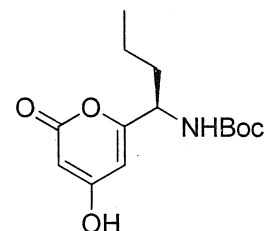
^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD): δ 171,1, 168,0, 157,8, 153,4, 99,2, 80,7, 53,5, 37,7, 32,8, 28,7, 23,7, 20,5, 14,4, 13,9.

MS (ES): m/z 283,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f : 0,26 (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

Tổng hợp chất trung gian (R)-7

(R)-3 (10,74g, 31,5mmol) được hòa tan trong toluen (315ml, 10ml/mmol) và được đun nóng trong một thùng ở 130°C trong 30 phút. Việc làm bay hơi dung môi trong chân không sẽ thu được hợp chất (R)-7 thô (8,91g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



(R)-7

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10,50 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 171,6, 166,9, 165,2, 155,8, 129,2, 128,4, 125,5, 100,9, 90,9, 80,9, 53,0, 35,3, 28,5, 19,3, 13,8.

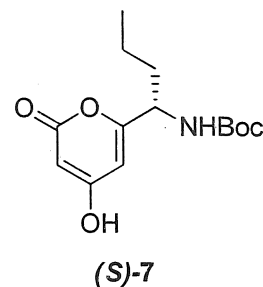
MS (ES): m/z 306,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,35 (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

Quay quang: $[\alpha_D] +101,6$ (c 0,018, MeOH).

Tổng hợp chất tương tự (S)-7

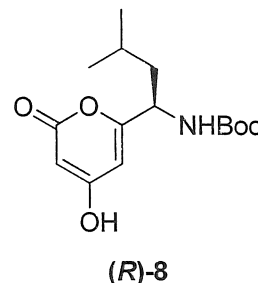
Dung dịch chứa hợp chất (S)-3 (700mg, 2,05mmol) trong toluen (12ml) được khuấy trong một thùng ở 130°C trong 30 phút. Việc làm bay hơi dung môi trong chân không sẽ thu được sản phẩm thô của (S)-7, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,50-4,27 (m, 1H), 1,90-1,57 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 10H), 1,00-0,81 (m, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-8

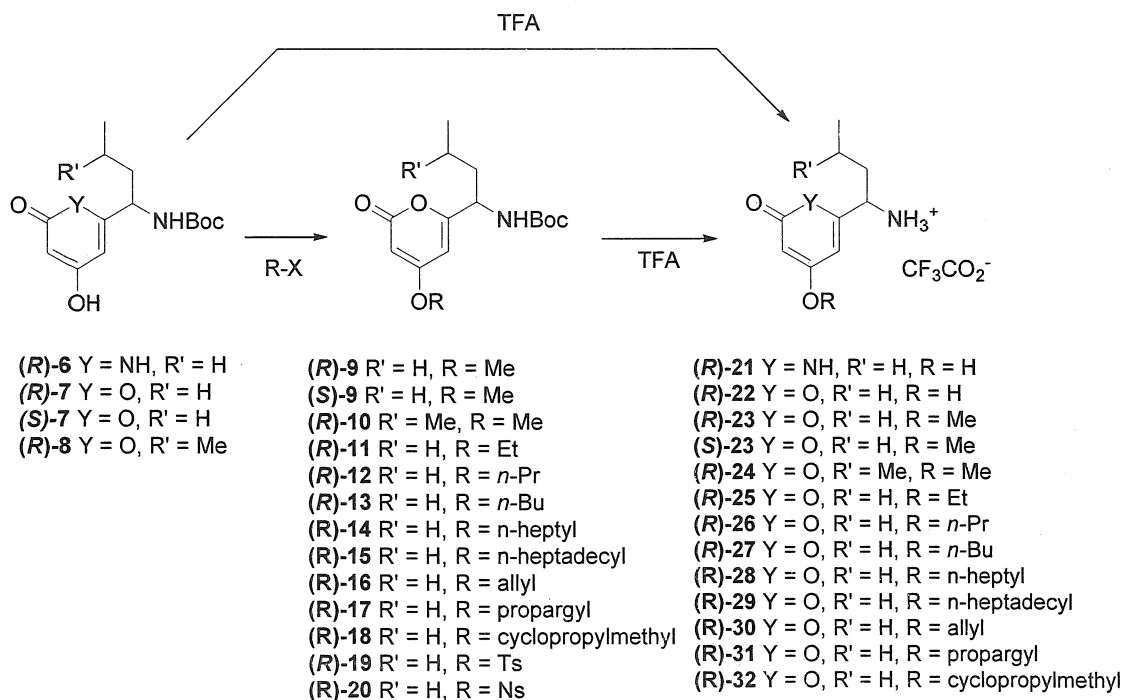
Dung dịch chứa hợp chất (R)-4 (400mg, 1,12mmol) trong toluen (120ml) được khuấy trong một thùng ở 130°C trong 30 phút. Việc làm bay hơi dung môi trong chân không sẽ thu được of (R)-8 thô, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,09 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 4,41 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (m, 6H).

MS (ES): m/z 320,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

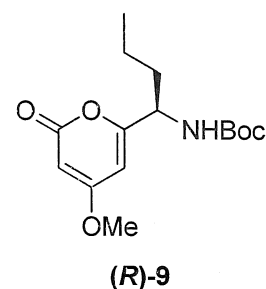
Sơ đồ 3 đề xuất thêm ví dụ về việc tổng hợp chất trung gian có công thức II và một số chất tương tự (S) được sử dụng để khẳng định hóa học lập thể của hợp chất 1.



Sơ đồ 3

Tổng hợp chất trung gian (*R*)-9

K₂CO₃ (21,74g, 157,3mmol, 5,0 đương lượng) và dimethyl sulfat (14,9ml, 157,3mmol, 5,0 đương lượng) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (*R*)-7 (8,92g, 31,46mmol) trong axeton (314,6ml, 10ml/mmol) trong môi trường nitơ ở 23°C.



Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 23°C, lọc qua Celite[®], được rửa bằng CH₂Cl₂, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (Hexan:EtOAc, từ 9:1 đến 7:3) để thu được hợp chất (*R*)-9 tinh khiết (5,39g, hiệu suất 60% trong cả hai bước).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,79 (ddt, *J* = 13,3, 9,3, 6,5 Hz, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,42-1,21 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

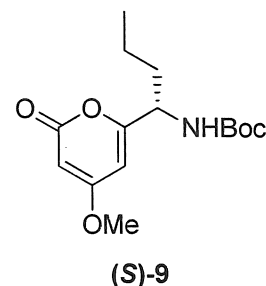
^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 171,3, 164,6, 163,7, 155,1, 103,3, 100,0, 88,5, 56,2, 53,6, 52,7, 35,4, 29,9, 28,5, 19,3, 13,8.

MS (ES): m/z 320,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,3 (Hex:EtOAc 6:4).

Tổng hợp chất tương tự (S)-9

Hỗn hợp của hợp chất (S)-7 (560mg, 1,98mmol), axeton (20ml), K_2CO_3 (1,37g, 9,88mmol) và dimetyl sulfat (0,94ml, 9,88mmol) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Sau khi lọc qua

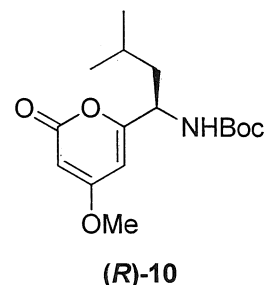


Celite[®] và rửa bằng CH_2Cl_2 sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc 8/2 đến 6/4) để thu được hợp chất (S)-9 (268mg, hiệu suất 48% trong cả hai bước).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 5,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,43-4,24 (m, 1H), 3,77 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 1,75 (ddd, $J = 13,4, 9,4, 6,8$ Hz, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 0,6$ Hz, 10H), 1,31 (ddd, $J = 8,7, 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 0,89 (dd, $J = 7,7, 7,0$ Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-10

Hỗn hợp của hợp chất (R)-8 (79mg, 0,26mmol), axeton (2,6ml), K_2CO_3 (183g, 1,33mmol) và dimetyl sulfat (0,13ml, 1,33mmol) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Sau khi lọc qua Celite[®] và rửa bằng CH_2Cl_2 sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel

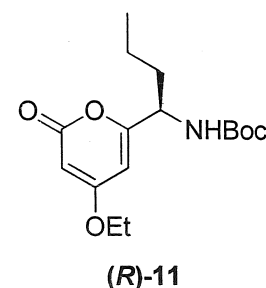


(hexan/EtOAc 8/2 đến 6/4) để thu được hợp chất (R)-10 (74mg, hiệu suất 89% trong cả hai bước).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 5,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,61 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,97-0,85 (m, 6H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-11

Hỗn hợp của hợp chất (R)-7 (80mg, 0,28mmol), CH_2Cl_2 (5,6ml), Ag_2O (130mg, 0,56mmol) và iodoetan (0,67ml,

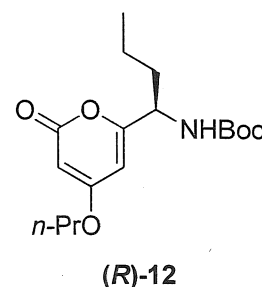


8,4mmol) được khuấy ở 23°C trong 24 giờ. Sau khi lọc qua Celite® và rửa bằng CH₂Cl₂ sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc 8/2 đến 6/4) để thu được hợp chất (R)-11 (37mg, hiệu suất 42% trong cả hai bước).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 5,91 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,99 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,76 (dq, *J* = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 1,62 (td, *J* = 8,3, 7,4, 3,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,45-1,17 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-12

Hỗn hợp của hợp chất (R)-7 (50mg, 0,176mmol), axeton (1,8ml), K₂CO₃ (121mg, 0,88mmol) và iodopropan (0,2ml, 1,76mmol) được khuấy ở 23°C trong 5 giờ. Sau khi lọc qua Celite® và rửa bằng CH₂Cl₂ sẽ thu được sản phẩm thô, chất

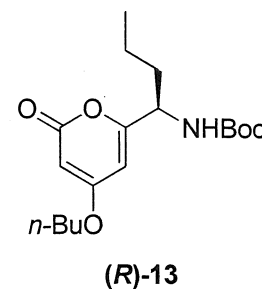


này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc 8/2 đến 6/4) để thu được hợp chất (R)-12 (35mg, hiệu suất 100% trong cả hai bước).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 5,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 4,98-4,81 (m, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,19 (m, 2H), 1,01 (td, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 3H), 0,92 (td, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-13

Hỗn hợp của hợp chất (R)-7 (50mg, 0,176mmol), axeton (1,8ml), K₂CO₃ (121mg, 0,88mmol) và iodobutan (0,16ml, 1,76mmol) được khuấy ở 23°C trong 5 giờ. Sau khi lọc qua Celite® và rửa bằng CH₂Cl₂ sẽ thu được sản phẩm thô, chất



này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc 8/2 đến 6/4) để thu được hợp chất (R)-13 (34mg, hiệu suất 100% trong cả hai bước).

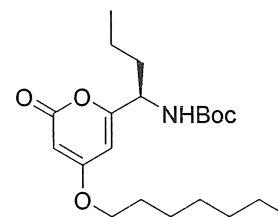
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,86-1,66 (m, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,54-1,27 (m, 11H), 0,94 (dt, *J* = 13,8, 7,4 Hz, 6H).

MS (ES): m/z 362,3 $[M+Na]^+$, 701,5 $[2M+Na]^+$.

R_f : 0,37 (Hex:EtOAc 7:3).

Tổng hợp chất trung gian (R)-14

(R)-7 (69mg) được hòa tan trong axeton (2,4ml) và tiếp theo CS_2CO_3 (119mg) và 1-bromoheptan (57 μ L) được thêm vào. Hỗn dịch này được hồi lưu trong 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến 23°C, được lọc



(R)-14

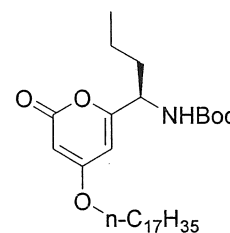
qua nút Celite® và được rửa bằng EtOAc (3 x 10ml) và được làm bay hơi đến khô. Tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (CH_2Cl_2 /EtOAc 100:0 đến 95:5) sẽ thu được hợp chất (R)-14 (78mg, hiệu suất 84% trong cả hai bước).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,85-1,68 (m, 3H), 1,71-1,55 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,21 (m, 10H), 0,98-0,83 (m, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 170,4, 164,6, 163,3, 154,9, 100,0, 88,6, 80,0, 69,0, 52,5, 35,2, 31,6, 28,8, 28,4, 28,3, 25,7, 22,5, 19,0, 14,0, 13,5.

Tổng hợp chất trung gian (R)-15

CS_2CO_3 (109mg, 0,334mmol) và 1-bromoheptadecan (106mg, 0,334mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp



(R)-15

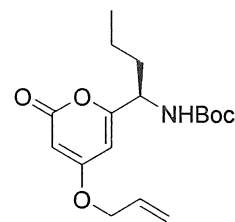
chất (R)-7 (63mg, 0,222mmol) trong axeton (2,2ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 23°C, được lọc qua Celite® và được rửa bằng EtOAc. Chất thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (CH_2Cl_2 :EtOAc từ 100:0 đến 95:5) để thu được hợp chất (R)-15 (93mg, hiệu suất 80%).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,76-1,55 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,47-1,22 (m, 30H), 0,96-0,80 (m, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 170,4, 164,5, 163,3, 154,9, 100,0, 88,6, 80,0, 69,1, 52,5, 35,2, 31,9, 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x2), 29,3, 29,2 (x2), 28,4, 28,3, 25,8, 22,7, 19,0, 14,1, 13,6.

Tổng hợp chất trung gian (R)-16

Cs₂CO₃ (12,16g, 37,32mmol) và allyl bromua (3,23ml, 37,32mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-7 (7,05g, 24,88mmol) trong axeton (250ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi lọc qua



(R)-16

Celite® và rửa bằng EtOAc sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế trong hệ tự động để sắc ký nhanh trên (SiO₂, Hex:EtOAc 70:30) để thu được hợp chất (R)-16 (5,0g, 62% hiệu suất).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,03-5,91 (m, 2H), 5,46-5,27 (m, 3H), 4,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,37 (m, 1H), 1,79 (ddt, *J* = 13,4, 9,5, 6,6 Hz, 2H), 1,43 (d, *J* = 0,5 Hz, 9H), 1,33 (td, *J* = 15,1, 7,4 Hz, 2H), 1,00-0,81 (m, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 169,8, 164,3, 163,7, 154,9, 130,6, 119,4, 99,8, 89,1, 80,0, 69,5, 52,5, 35,1, 28,3, 19,0, 13,5.

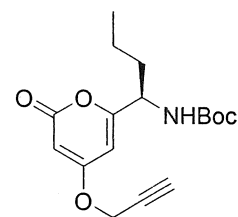
MS (ES⁺): *m/z* 346,3 [M+Na]⁺.

Quay quang: [α_D] +82,1 (c 0,045, MeOH).

R_f: 0,31 (Hex:EtOAc 7:3).

Tổng hợp chất trung gian (R)-17

Cs₂CO₃ (4,97g, 15,25mmol) và propargyl bromua (1,7ml, 15,25mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-7 (2,88g, 10,16mmol) trong axeton (102ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản



(R)-17

ứng được làm nguội đến 23°C, lọc qua Celite® và được rửa bằng EtOAc. Chất thô thu được được tinh chế trong hệ tự động để sắc ký nhanh trên (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc từ 99:1 đến 95:5) để thu được hợp chất (R)-17 (2,31g, hiệu suất 71%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,62 (td, *J* = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 1,87-1,71 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,21 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

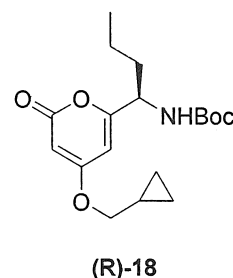
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 168,9, 164,0, 154,9, 99,5, 89,8, 80,1, 77,6, 75,7, 56,4, 52,5, 35,1, 28,3, 19,0, 13,5,

MS (ES⁺): m/z 344,2 [M+Na]⁺.

R_f: 0,37 (Hex:EtOAc 7:3).

Tổng hợp chất trung gian (R)-18

K₂CO₃ (9,66g, 69,89mmol) được thêm vào vào dung dịch chứa hợp chất (R)-7 (9,9g, 34,94mmol) trong DMF (800ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 23°C và



xyclopropylmethyl bromua (3,7ml, 38,44mmol) được thêm vào ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, pha loãng bằng EtOAc, được lọc qua Celite® và được rửa bằng EtOAc. Chất thô thu được được tinh chế trong hệ tự động để sắc ký nhanh (SiO₂, Hex:EtOAc 70:30) để thu được hợp chất (R)-18 (10,13g, hiệu suất 86%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 1,77 (ddt, J = 13,3, 9,5, 6,5 Hz, 1H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,46-1,13 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,72-0,59 (m, 2H), 0,39-0,26 (m, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 170,2, 164,5, 163,5, 154,9, 99,9, 88,5, 80,0, 73,7, 52,5, 35,1, 28,3, 19,0, 13,5, 9,4, 3,3 (x2).

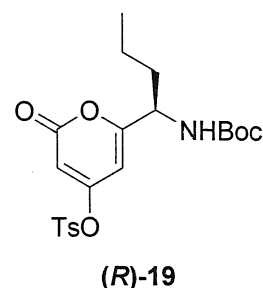
MS (ES⁺): m/z 360,2 [M+Na]⁺.

Quay quang: [α_D] +82,1 (c 0,046, MeOH).

R_f: 0,32 (Hex:EtOAc 7:3).

Tổng hợp chất trung gian (R)-19

Dung dịch chứa hợp chất (R)-7 (37mg, 0,124mmol), *p*-toluensulfonyl clorua (24mg, 0,124mmol) và triethylamin (0,017ml, 0,124mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và được chiết bằng CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được lọc hết để thu được hợp chất (R)-19 (54mg, hiệu suất 100%).



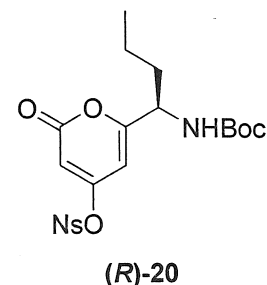
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,85- 7,77 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,8 Hz, 1H),

2,46 (s, 3H), 1,75 (ddt, $J = 13,7, 9,6, 6,3$ Hz, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,36-1,18 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 166,0, 162,3, 161,7, 154,8, 146,7, 131,5, 130,3, 128,4, 101,3, 99,5, 80,3, 52,6, 35,0, 28,2, 21,8, 18,9, 13,5.

Tổng hợp chất trung gian (R)-20

N,N-diisopropyletylamin (0,44ml, 2,54mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-7 (600mg, 2,12mmol) trong CH_2Cl_2 (6ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 23°C và 4-nitrobenzensulfonyl clorua (469mg, 2,12mmol) được thêm vào ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 23°C và pha loãng bằng HCl 1N. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế trong hệ tự động để sắc ký nhanh (SiO_2) để thu được hợp chất (R)-20 (791mg, hiệu suất 80%).



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,60-8,38 (m, 2H), 8,31-8,06 (m, 2H), 6,10 (dd, $J = 2,0, 1,3$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,47-1,38 (m, 9H), 1,25 (s, 2H), 0,98-0,89 (m, 3H).

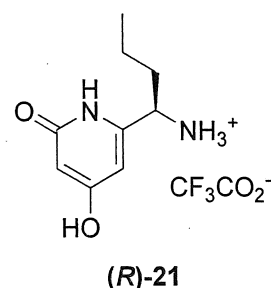
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 161,3, 151,7, 140,3, 130,0, 125,0, 102,0, 99,3, 80,7, 77,4, 52,9, 35,0, 29,9, 28,4, 19,2, 13,7, 1,2.

MS (ES⁺): m/z 491,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,55 (Hex:EtOAc 7:3).

Tổng hợp chất trung gian (R)-21

Dung dịch chứa hợp chất (R)-6 (31mg, 0,11mmol), CH_2Cl_2 (1,2ml) và axit trifloaxetic (0,34ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô. Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (R)-21 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



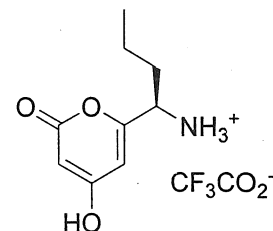
^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 6,38 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 4,21 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 2,06-1,80 (m, 2H), 1,49-1,24 (m, 3H), 0,98 (td, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 387,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp chất trung gian (R)-22

Dung dịch chứa hợp chất (R)-7 (19mg, 0,067mmol), CH_2Cl_2 (0,7ml) và axit trifloaxetic (0,2ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô.

Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit



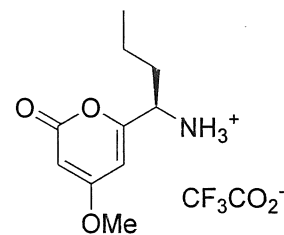
(R)-22

trifloaxetic để thu được hợp chất (R)-22 thô (13mg, hiệu suất 100%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 6,33 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,36-3,98 (m, 1H), 2,02-1,74 (m, 2H), 1,54-1,18 (m, 2H), 0,99 (td, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-23

Axit trifloaxetic (59,3ml, 11ml/g) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-9 (5,39g, 18,1mmol) trong CH_2Cl_2 (202ml, 37,5ml/g) ở 23°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở 23°C . Việc làm bay hơi dung môi trong chân không sẽ thu được hợp chất (R)-23 thô, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



(R)-23

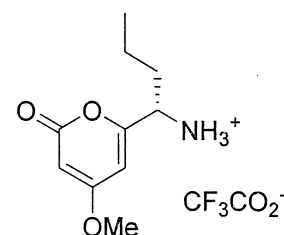
^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,16 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,92 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,87 (m, 2H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 171,5, 165,4, 157,5, 141,6, 117,7, 104,0, 103,3, 89,8, 56,7, 53,1, 33,2, 29,9, 18,8, 13,3.

Tổng hợp chất tương tự (S)-23

Dung dịch chứa hợp chất (S)-9 (253mg, 0,85mmol), CH_2Cl_2 (9,5ml) và axit trifloaxetic (2,8ml) được khuấy ở 23°C trong 1 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô.

Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit



(S)-23

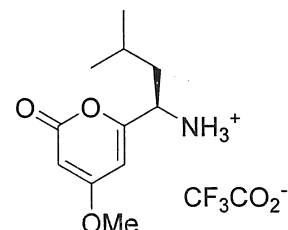
trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (*S*)-23 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 6,35 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 3,89 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,04-1,76 (m, 2H), 1,47-1,23 (m, 2H), 1,03-0,89 (m, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (*R*)-24

Dung dịch chứa hợp chất (*R*)-10 (74mg, 0,24mmol), CH_2Cl_2 (9ml) và axit trifloaxetic (2,6ml) được khuấy ở 23°C trong 1 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô.

Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (*R*)-24 (hiệu suất



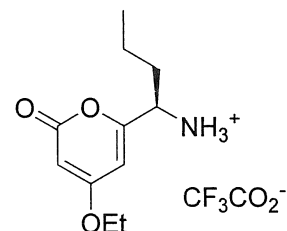
(*R*)-24

100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 9,7, 5,8$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,82 (dd, $J = 9,3, 5,2$ Hz, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Tổng hợp chất trung gian (*R*)-25

Dung dịch chứa hợp chất (*R*)-11 (37mg, 0,112mmol), CH_2Cl_2 (4ml) và axit trifloaxetic (1,23ml) được khuấy ở 23°C trong 1h và tiếp theo được làm bay hơi đến khô. Chất



(*R*)-25

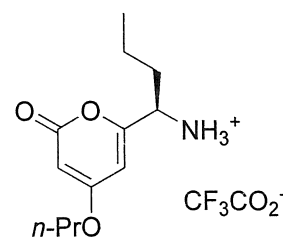
thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit

trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (*R*)-25 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6,33 (dd, $J = 2,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 3H), 2,04-1,76 (m, 2H), 1,46-1,24 (m, 4H), 0,98 (td, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (*R*)-26

Dung dịch chứa hợp chất (*R*)-12 (35g, 0,1mmol), CH_2Cl_2 (1,3ml) và axit trifloaxetic (0,37ml) được khuấy ở 23°C trong 1 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô. Chất thô



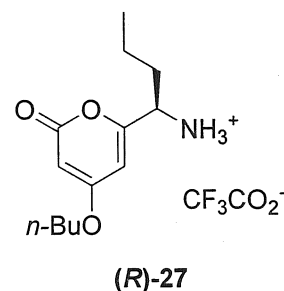
(*R*)-26

được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (R)-26 (100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6,06 (dd, $J = 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,90-1,55 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-27

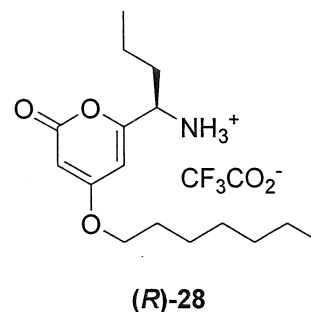
Dung dịch chứa hợp chất (R)-13 (34mg, 0,14mmol), CH_2Cl_2 (1,3ml) và axit trifloaxetic (0,37ml) được khuấy ở 23°C trong 1 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô. Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (R)-27 (100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6,35 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 4,16 (ddd, $J = 9,1, 6,3, 1,0$ Hz, 1H), 4,07 (td, $J = 6,4, 0,9$ Hz, 2H), 2,04-1,67 (m, 4H), 1,59-1,22 (m, 4H), 0,98 (tdd, $J = 7,4, 2,2, 0,8$ Hz, 6H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-28

Axit trifloaxetic (0,84ml) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-14 (76mg) trong CH_2Cl_2 (2,85ml). Sau khi được khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và tiếp theo được làm bay hơi với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic để thu được hợp chất (R)-28

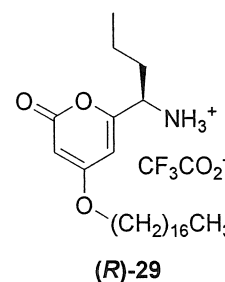


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,91 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,46-1,19 (m, 10H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 170,7, 165,4, 157,2, 104,0, 89,8, 69,9, 52,9, 32,9, 31,6, 28,8, 28,2, 25,6, 22,5, 18,5, 14,0, 13,1.

Tổng hợp chất trung gian (R)-29

Dung dịch chứa hợp chất (R)-15 (91mg, 0,174mmol) trong CH_2Cl_2 (3,5ml) và axit trifloaxetic (1,0ml) được khuấy ở

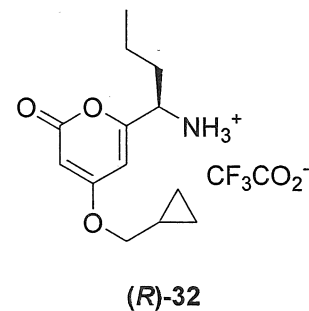


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,48 (br s, 2H), 6,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,92 (q, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 169,0, 164,6, 157,7, 103,6, 91,2, 78,2, 75,1, 57,0, 52,8, 32,9, 18,5, 13,1.

Tổng hợp chất trung gian (*R*)-32

Dung dịch chứa hợp chất (*R*)-18 (8,9g, 26,44mmol) trong CH_2Cl_2 (334ml) và axit trifloaxetic (98ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô. Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để



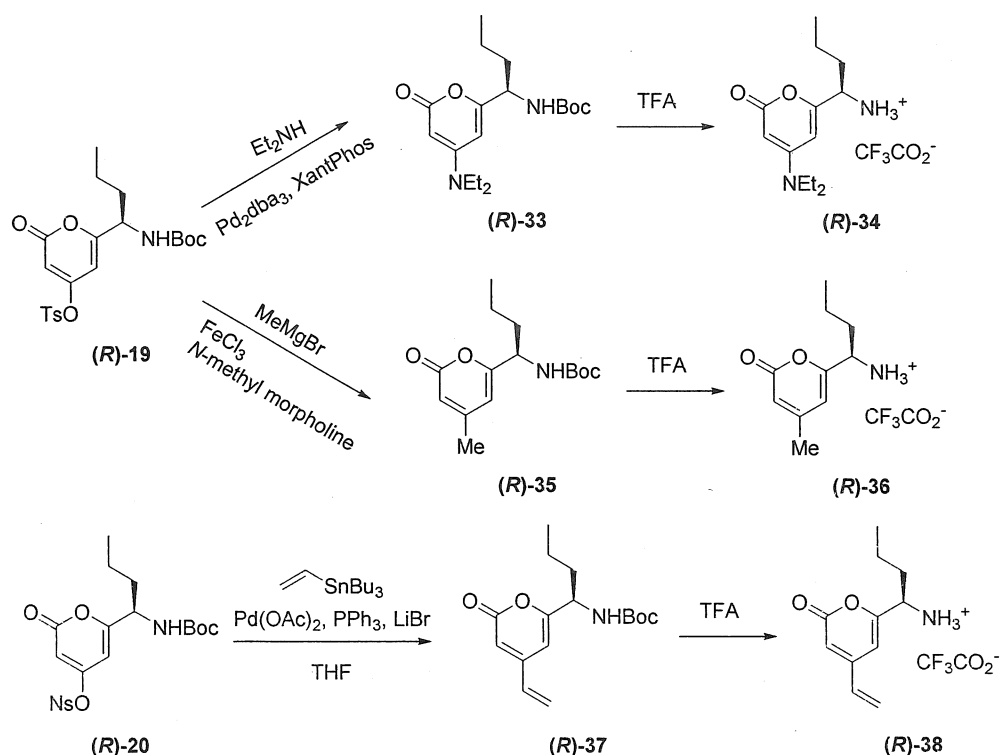
loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (*R*)-32 (13,9g, >100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,51 (s, 2H), 6,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,91 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,72-0,62 (m, 2H), 0,39-0,30 (m, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 170,6, 157,2, 104,2, 89,8, 74,7, 52,9, 32,8, 18,5, 13,1, 9,2, 3,4, 3,3,

Quay quang: $[\alpha_D] -89$ (c 0,037, MeOH).

Sơ đồ 4 đề xuất ví dụ thêm về việc tổng hợp chất trung gian có công thức II.



Sơ đồ 4

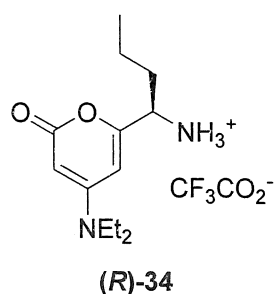
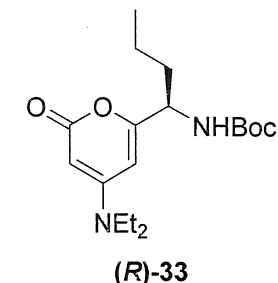
Tổng hợp chất trung gian (R)-33

Hợp chất (R)-19 (100mg, 0,23mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và dietylamin (0,034ml, 0,69mmol) được thêm vào hỗn hợp của $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0,115mmol), XantPhos (13mg, 0,023mmol) và NaOtBu (33mg, 0,34mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 105°C trong 4 giờ và tiếp theo làm nguội đến 23°C và được tôi bằng nước. Chiết bằng CH_2Cl_2 sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) để thu được hợp chất (R)-33 (36mg, hiệu suất 47%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,32 (dt, $J = 12,0, 7,2$ Hz, 4H), 1,89-1,55 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (m, 3H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-34

Dung dịch chứa hợp chất (R)-33 (44mg, 0,13mmol), CH_2Cl_2 (1,65ml) và axit trifloaxetic (0,5ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô.

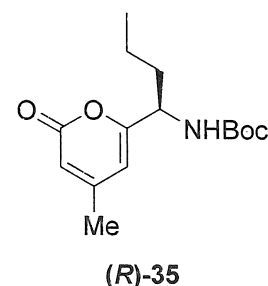


Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (R)-34 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6,55 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,17 (dd, $J = 9,0, 6,1$ Hz, 1H), 3,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,06-1,74 (m, 2H), 1,49-1,25 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-35

N-metyl-morpholin (0,04ml, 0,41mmol), và 1,4M metylmagnesi bromua trong THF/tol được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-19 (20mg, 0,046mmol), THF (0,2ml), và FeCl_3 (0,4mg, 0,0023mmol), ở -15°C . Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 23°C trong 3 giờ và tiếp đó được



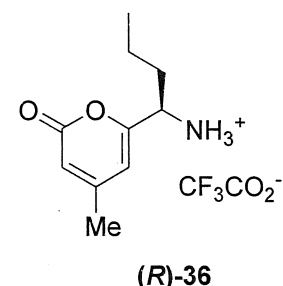
tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Chiết bằng EtOAc sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/EtOAc 8/2) để thu được hợp chất (R)-35 (13mg, hiệu suất 100%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 5,99 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 4,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,37 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,13 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,84-1,54 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,92 (td, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 304,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp chất trung gian (R)-36

Dung dịch chứa hợp chất (R)-35 (15mg, 0,053mmol), CH_2Cl_2 (1,8ml) và axit trifloaxetic (0,36ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô.

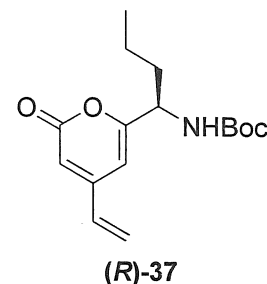


Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (R)-36 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,19-3,99 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 1,89 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,46-1,07 (m, 2H), 1,00-0,74 (m, 3H).

Tổng hợp chất trung gian (R)-37

Paladi (II) axetat (12mg, 0,05mmol), triphenylphosphin (28mg, 0,10mmol) và lithi bromua (273mg, 3,15mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-20 (491mg, 1,05mmol) trong THF (18ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu vàng cam, được khuấy trong 10 phút ở 23°C và tri-*n*-butyl(vinyl)tin (0,52ml, 3,15mmol) được thêm vào ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ và được cô trong chân không. Dung dịch nước của KF 2M được thêm vào chất thô và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 23°C. Sau khi lọc qua Celite® và rửa bằng Et₂O sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế trong hệ tự động để sắc ký nhanh (SiO₂) để thu được hợp chất (R)-37 (158mg, hiệu suất 51%).



¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,53-6,41 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 17,5, 1,5 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,34 (dt, *J* = 15,8, 8,1 Hz, 2H), 0,94 (td, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 3H).

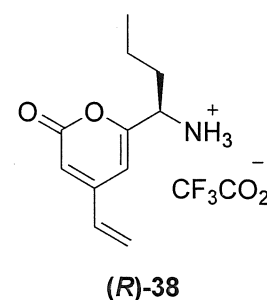
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 163,1, 162,9, 155,1, 151,6, 133,5, 130,5, 128,7, 128,6, 122,9, 111,3, 110,1, 99,9, 80,3, 77,5, 77,4, 77,2, 76,8, 67,6, 52,9, 35,5, 29,8, 29,6, 28,5, 27,0, 24,0, 22,3, 19,3, 13,7, 1,2.

MS (ES⁺): *m/z* 316,3 [M+Na]⁺.

R_f: 0,25 (Hex:EtOAc 4:1).

Tổng hợp chất trung gian (R)-38

Dung dịch chứa hợp chất (R)-37 (1,01g, 3,44mmol) trong CH₂Cl₂ (37ml) và axit trifloaxetic (11ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô. Chất thô được làm bay hơi 3 lần với toluen để loại bỏ axit trifloaxetic. Chất thô chứa hợp chất (R)-38 (1,06g, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



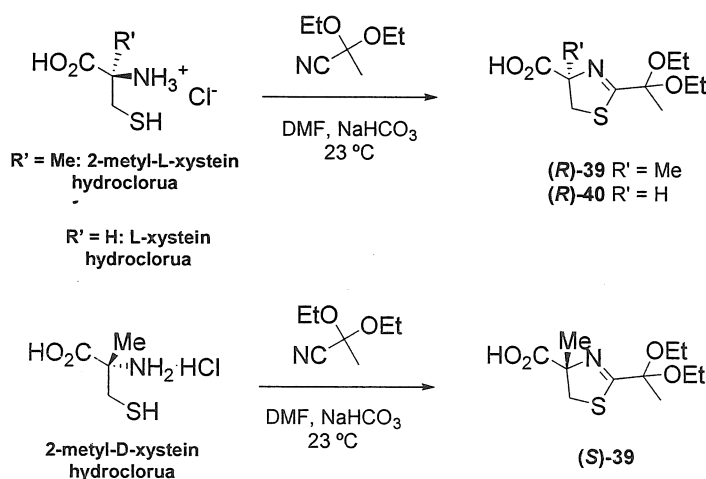
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,79 (s, 3H), 6,62-6,44 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,98 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,46-1,28 (m, 2H), 0,98-0,81 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 163,9, 160,9, 160,5, 160,1, 159,7, 156,4, 152,6, 132,5, 125,0, 116,6, 113,7, 112,3, 104,1, 53,6, 33,2, 29,9, 18,8, 17,7, 13,3.

MS (ES⁺): m/z 194,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 6 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CHẤT TRUNG GIAN CÓ CÔNG THỨC III

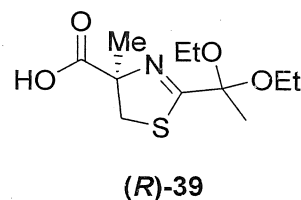
Sơ đồ 5 đề xuất một số ví dụ về việc tổng hợp chất trung gian có công thức III.



Sơ đồ 5

Tổng hợp chất trung gian (R)-39

2-Metyl-L-xystein hydrochlorua (Thu được theo quy trình được mô tả trong tài liệu Recent Res. Devel. Organic Chem. 2004, 8, 323-339) (13g, 75,74mmol) được hòa tan



trong một lượng tối thiểu H_2O , làm nguội ở 0°C và được bazơ hóa bằng dung dịch bão hòa trong nước của NaHCO_3 cho đến khi pH=8. Việc làm bay hơi dung môi trong chân không sẽ thu được muối natri tương ứng, chất này được hòa tan trong dung dịch bão hòa trong nước của NaHCO_3 (151ml, 2ml/mmol). Dung dịch nước được làm lạnh đến 0°C và DMF (151ml, 2ml/mmol) và 2,2-diethoxypropanenitril (20ml, 128mmol, 1,7 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C . Sau khi làm lạnh ở 0°C , HCl 0,5M được thêm vào cho đến khi độ pH=2. Lỏng nước được chiết bằng hỗn hợp 50:50 của Hex:EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và được cô trong chân không để thu được hợp chất (R)-39 thô (11,39g, hiệu suất 57%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

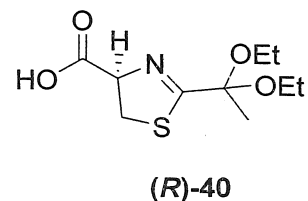
^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3,72 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,60-3,47 (m, 4H), 3,16 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 6H), 1,20 (t, $J = 7,1$, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 175,6, 163,3, 100,5, 84,5, 57,9, 57,9, 40,7, 24,2, 23,9, 15,4,

Quay quang: $[\alpha_D] -4,4$ (c 0,098, MeOH).

Tổng hợp chất trung gian (R)-40

DMF (27ml) và 2,2-dietoxypropionitril (0,42ml, 2,7mmol) được thêm vào dung dịch chứa L-xystein (250mg, 2,06mmol) trong nước (27ml) và NaHCO_3 (2g) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 23°C và sau khi



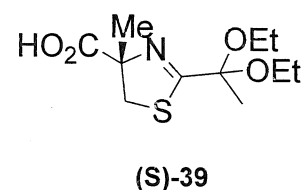
làm lạnh đến 0°C dung dịch HCl 1M được thêm vào đến độ pH=2. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất (R)-40 (191mg, hiệu suất 37%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 5,31 (dd, $J = 10,1, 7,5$ Hz, 1H), 3,74-3,40 (m, 5H), 2,94 (d, $J = 26,1$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,20 (q, $J = 7,0$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 182,2, 175,2, 165,8, 103,0, 80,1, 60,3, 60,0, 39,3, 37,1, 34,2, 26,2, 17,7.

Tổng hợp chất trung gian (S)-39

2-Metyl-D-xystein hydroclorua (3,1g, 17,9mmol) được hòa tan trong một lượng tối thiểu H_2O , làm nguội ở 0°C và



được bazơ hóa bằng dung dịch bão hòa trong nước của NaHCO_3 cho đến khi độ pH=8. Việc làm bay hơi dung môi trong chân không sẽ thu được muối natri tương ứng, chất này được hòa tan trong dung dịch trong nước bão hòa NaHCO_3 (35,8ml, 2ml/mmol). Dung dịch nước được làm lạnh đến 0°C và được thêm vào DMF (35,8ml, 2ml/mmol) và 2,2-dietoxypropionitril (4,7ml, 30,4mmol, 1,7 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C . Sau làm lạnh ở 0°C , HCl 0,5M được thêm vào cho đến khi độ pH=2. Lớp nước được chiết bằng hỗn hợp 50:50 của Hex:EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và được cô trong chân không để thu được hợp chất (S)-39 thô (3,34g, hiệu suất 71%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3,69 (dd, $J = 11,5, 0,7$ Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,12 (dd, $J = 11,6, 0,7$ Hz, 1H), 1,57 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,56 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,19 (tt, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 6H).

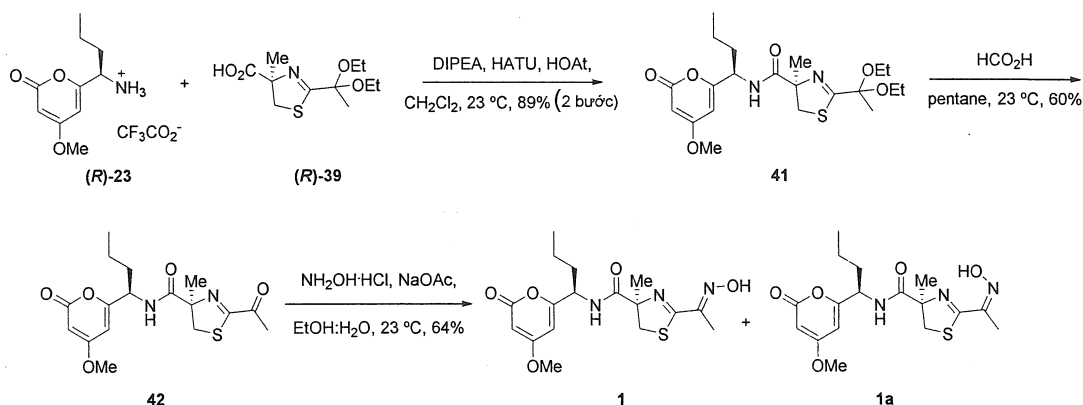
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176,3, 164,0, 101,5, 85,7, 58,9, 58,8, 37,8, 32,7, 24,9, 16,5, 16,4.

MS (ES⁺): m/z 262,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quay quang: $[\alpha_D] +4,6$ (c 0,096, MeOH).

Ví dụ 7. TỔNG HỢP HỢP CHẤT 1 và 1a

Sơ đồ 6 đề xuất ví dụ về việc tổng hợp hợp chất 1 và 1a



Sơ đồ 6

Tổng hợp chất trung gian 41

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-

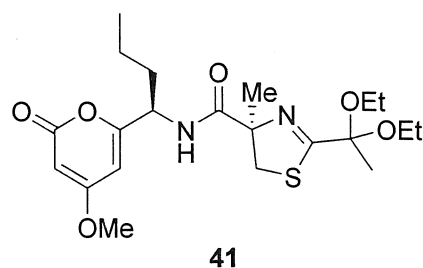
tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU)

(17,02g, 44,7mmol, 2,06 đương lượng), 1-

hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (6,2g,

45,1mmol, 2,08 đương lượng), và *N,N*-

diisopropyletylamin (16,24ml, 93mmol, 4,29 đương lượng) được thêm liên tục vào dung dịch chứa hợp chất (R)-23 (6,76g, 21,7mmol) và (R)-39 (5,68g, 21,7mmol) trong CH_2Cl_2 (152ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở 23°C, pha loãng bằng CH_2Cl_2 và được rửa bằng dung dịch bão hòa trong nước của NaHCO_3 , HCl 0,5M, và dung dịch bão hòa trong nước của NaCl. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được



trình chế bằng cách sắc ký cột (Hex:EtOAc, từ 8:2 đến 6:4) để thu được hợp chất tinh khiết 41 (8,5g, 89% trong cả hai bước).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,96-5,70 (m, 1H), 5,45-5,33 (m, 1H), 4,72 (td, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67-3,43 (m, 5H), 3,15 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,87 (ddt, $J = 13,1, 9,7, 6,4$ Hz, 1H), 1,71 (ddd, $J = 9,6, 8,3, 5,5$ Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,44-1,28 (m, 2H), 1,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 177,1, 174,7, 171,0, 164,1, 163,2, 100,5, 99,8, 88,6, 85,4, 58,0, 56,1, 51,0, 40,6, 34,9, 25,5, 24,0, 19,3, 15,4, 13,8,

MS (ES⁺): m/z 463,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,29 (Hex:EtOAc 1:1).

Tổng hợp chất trung gian 42

Pentan (255ml, 60ml/g) và axit formic (170ml, 40ml/g) được thêm vào hợp chất 41 (4,25g, 9,6mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không.

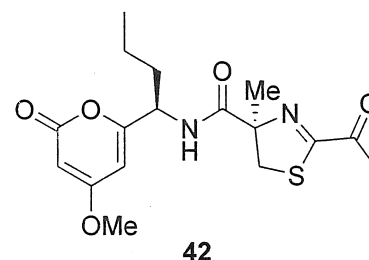
Chất thô thu được được trình chế bằng cách sắc ký cột

(CH_2Cl_2 :EtOAc, từ 9:1 đến 8:2) để thu được tinh khiết 42 (4,25g, hiệu suất 60%).

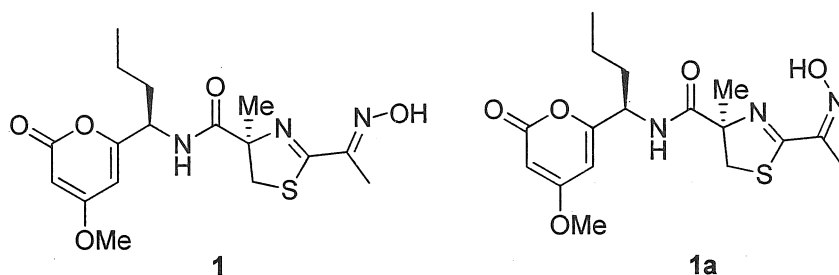
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J = 2,2, 0,4$ Hz, 1H), 5,42 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,74 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,82-3,75 (m, 3H), 3,63 (dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 11,9, 0,9$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,95-1,73 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,46-1,29 (m, 1H), 0,96 (td, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 193,1, 173,2, 170,8, 170,4, 164,0, 162,0, 100,3, 88,6, 86,1, 56,0, 51,1, 40,1, 34,8, 26,3, 24,5, 19,0, 13,5.

MS (ES⁺): m/z 367,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 389,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Tổng hợp hợp chất 1 và 1a



Hydroxylamin hydroclorua (5,96g, 84,7mmol, 7,4 đương lượng) và natri axetat (4,28g, 52,2mmol, 4,5 đương lượng) được thêm vào dung dịch chứa 42 (4,25g, 11,6mmol) trong etanol (127,6ml, 11ml/mmol) và H₂O (127,6ml, 11ml/mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 23°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không, phần cặn thu được được hòa tan trong H₂O và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng phép HPLC bán điều chế (X-Bridge Prep C18, 5 μ m, 19 x 150 mm, isocratic H₂O:CH₃CN (62:38) flow: 15ml/phút, phát hiện UV) để thu được hợp chất 1a (320mg, hiệu suất 7%, thời gian lưu giữ: 6,0 phút) và 1 (2,72g, hiệu suất 64%, thời gian lưu giữ: 9,3 phút). Hợp chất Tổng hợp 1 có đặc tính vật lý, quang phổ (¹H, ¹³C NMR và MS) và sinh học tương đương với các chất được báo cáo trong Ví dụ 2.

Hợp chất 1

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,08 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,4, 5,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (dddd, J = 13,7, 9,6, 6,6, 5,4 Hz, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53-1,32 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 176,5, 173,4, 170,3, 166,7, 165,2, 152,9, 100,8, 88,9, 85,6, 57,0, 52,1, 40,6, 35,2, 25,0, 20,2, 13,8, 11,0,

MS (ES⁺): m/z 382,3 [M+H]⁺, 404,1 [M+Na]⁺.

R_f: 0,36 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 1a

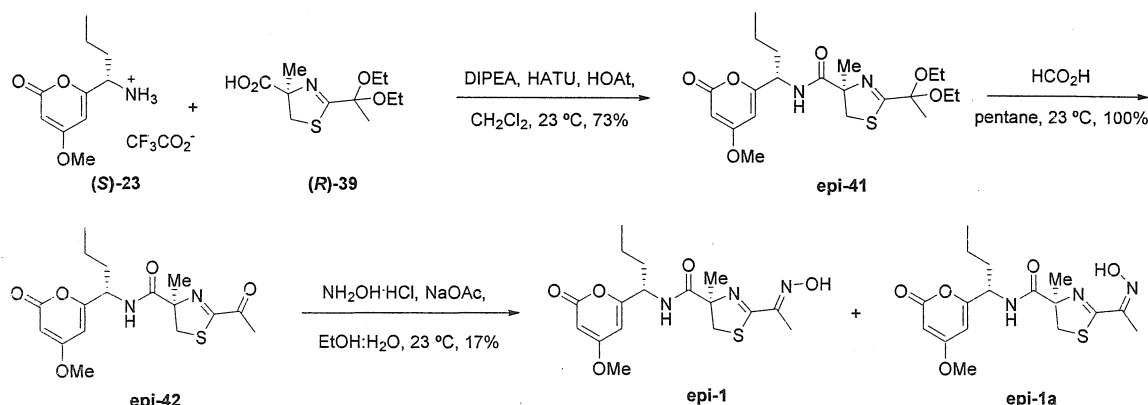
¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,08 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,4, 5,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,22 (d, J =

11,6 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (dddd, $J = 13,7, 9,6, 6,6, 5,4$ Hz, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53-1,32 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 173,5, 171,0, 164,6, 164,5, 162,4, 147,2, 100,1, 88,5, 83,6, 56,0, 51,0, 40,9, 35,0, 24,8, 19,2, 19,0, 13,5.

Ví dụ 8, TỔNG HỢP HỢP CHẤT *epi-1* và *epi-1a*

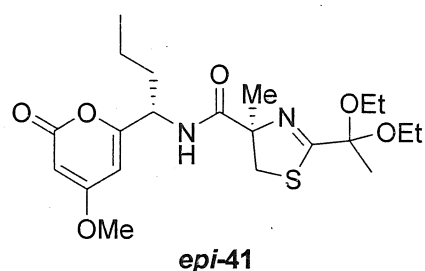
Sơ đồ 7 đề xuất ví dụ so sánh về việc tổng hợp hợp chất *epi-1* và *epi-1a*



Sơ đồ 7

Tổng hợp chất tương tự *epi-41*

HATU (60mg, 0,16mmol), HOAt (22mg, 0,16mmol) và DIPEA (0,057ml, 0,33mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa hợp chất *(S)*-23 (24mg, 0,076mmol) và *(R)*-39 (19mg, 0,076mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy



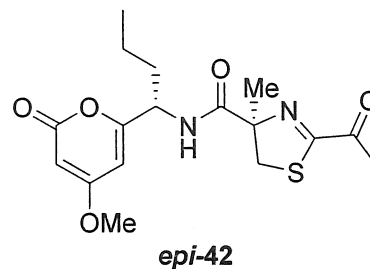
ở 23°C qua đêm. Pha loãng với CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ với 0,5M HCl, với nước muối và tiếp theo được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc làm bay hơi dung môi sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc từ 9/1 đến 7/3) để thu được *epi-41* (33mg, hiệu suất 73%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J = 9,3, 5,5$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,66-3,47 (m, 4H), 3,24 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42-1,26 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD): δ 178,0, 176,6, 173,4, 166,6, 165,3, 111,4, 101,6, 100,8, 88,9, 86,2, 58,8, 58,8, 57,0, 52,3, 41,2, 35,3, 25,1, 24,2, 20,2, 15,5 (x2), 13,8.

Tổng hợp chất tương tự *epi-42*

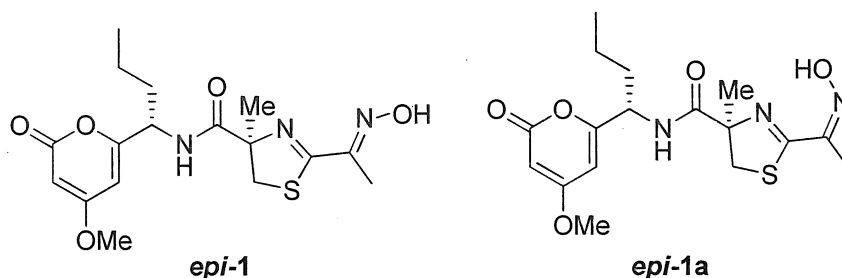
Axit formic (0,4ml) được thêm vào hỗn hợp của *epi-41* (10mg, 0,023mmol) và pentan (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C hoặc 2 giờ và tiếp theo được làm bay hơi đến khô với toluen để loại bỏ hiệu quả axit formic để thu được *epi-42* (100%).



^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,15 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 9,3, 5,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,96-1,67 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47-1,27 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD): δ 194,9, 175,6, 173,5, 171,7, 166,8, 165,3, 100,9, 88,9, 87,4, 57,1, 52,4, 41,3, 35,0, 24,5, 20,3, 20,2, 13,8.

Tổng hợp chất tương tự *epi-1* và *epi-1a*



$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (11mg, 0,16mmol) và NaOAc (8mg, 0,10mmol) được thêm vào dung dịch chứa *epi-44* (8mg, 0,023mmol) trong etanol (0,5ml) và nước (0,5ml). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ etanol được làm bay hơi trong chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên khan Na_2SO_4 , lọc và sau việc làm bay hơi dung môi; chất thô thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC, sử dụng XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ để thu được *epi-1a* (0,6mg) và *epi-1* (1,5mg, hiệu suất 17%).

Chất tương tự *epi-1a*

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,16 (dq, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 4,69 (dd, $J = 9,2, 5,8$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 0,8$ Hz, 3H), 3,57 (dt, $J = 11,5, 0,8$ Hz, 1H), 3,19 (dt, $J = 11,5, 0,8$ Hz, 1H), 2,19 (t, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,93-1,68 (m, 2H), 1,51 (t, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 3H).

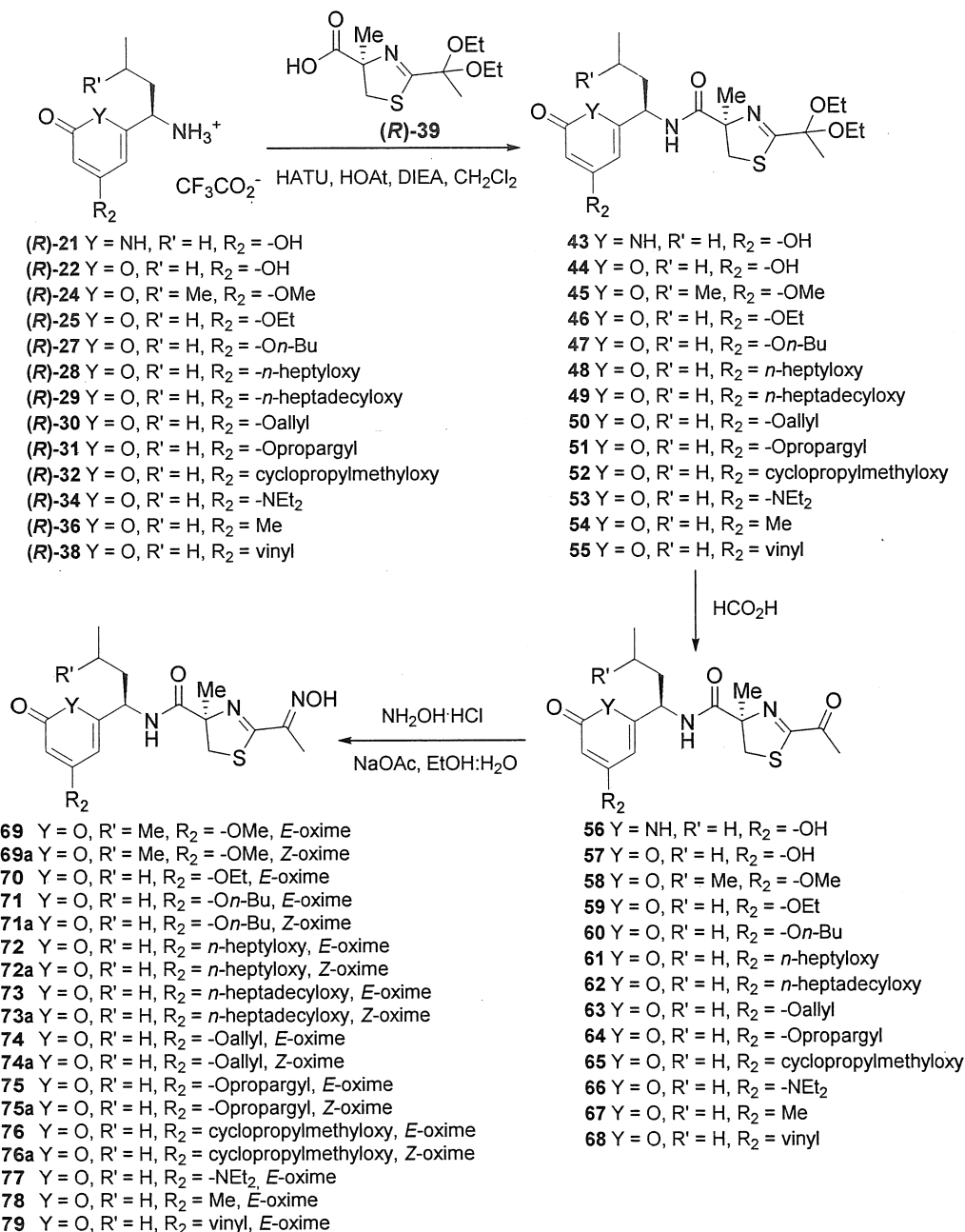
^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD): δ 176,5, 173,4, 170,1, 166,6, 165,2, 152,8, 100,7, 88,7, 85,4, 56,9, 52,2, 40,5, 35,0, 24,8, 20,1, 13,7, 10,8.

Chất tương tự *epi*-1

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,13 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,68 (td, $J = 8,9, 5,6$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,82 (dd, $J = 9,3, 6,0$ Hz, 1H), 1,73 (dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz, 1H), 1,52 (s, 4H), 1,46-1,26 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 9. TỔNG HỢP HỢP CHẤT THÊM HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

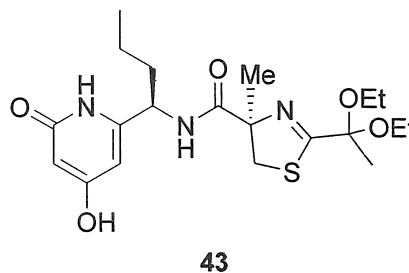
Sơ đồ 8 đề xuất ví dụ khác về việc tổng hợp thêm hợp chất có công thức I.



Sơ đồ 8

Hợp chất 43

HATU (43mg, 0,11mmol), HOAt (16mg, 0,11mmol) và DIPEA (0,082ml, 0,47mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa hợp chất (*R*)-21 (20mg, 0,11mmol) và (*R*)-39 (27mg, 0,11mmol) trong



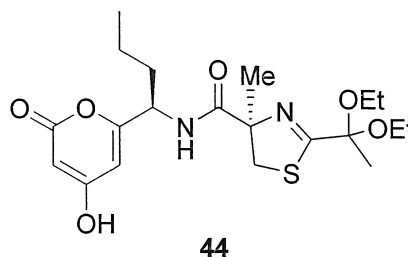
CH_2Cl_2 (1,3ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm. Pha loãng với CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ với 0,5M HCl, với nước muối và tiếp theo được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc làm bay hơi dung môi sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) để thu được 43 (46mg, hiệu suất 100%).

^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 5,90 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,76 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,71-3,45 (m, 5H), 3,26-3,17 (m, 1H), 1,79 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 1,50 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 6H), 1,06-0,89 (m, 3H).

MS (ES): m/z 448,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 851,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 44

HATU (26mg, 0,067mmol), HOAt (10mg, 0,067mmol) và DIPEA (0,05ml, 0,29mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa hợp chất (*R*)-22 (12mg, 0,067mmol) và (*R*)-39 (16mg, 0,067mmol)



trong CH_2Cl_2 (0,8ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm. Pha loãng với CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ với 0,5M HCl, với nước muối và tiếp theo được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc làm bay hơi dung môi sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) để thu được 44 (31mg, hiệu suất 100%).

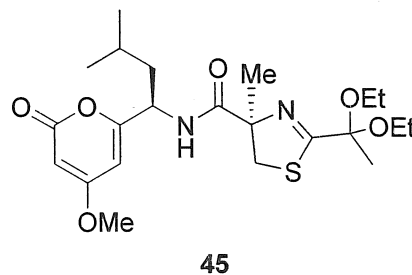
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,04-5,98 (m, 1H), 5,51 (dd, $J = 2,2, 0,5$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 8,5, 6,7$ Hz, 1H), 3,65-3,43 (m, 5H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,80 (dddd, $J = 51,2, 17,5, 9,1, 5,1$ Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,51-1,25 (m, 3H), 1,22 (dtd, $J = 7,8, 7,1, 0,6$ Hz, 4H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 177,6, 175,2, 170,7, 170,6, 165,9, 165,4, 163,3, 100,8, 100,4, 91,0, 85,1, 57,9 (x2), 55,7, 51,4, 43,7, 40,5, 38,8, 34,7, 25,2, 23,9, 19,2, 18,8, 17,4, 15,4, 13,7, 12,7.

MS (ES): m/z 449,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 45

HATU (188mg, 0,49mmol), HOAt (69mg, 0,49mmol) và DIPEA (0,18ml, 1,03mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa hợp chất (R)-39 (63mg, 0,24mmol) và (R)-24 (74mg, 0,24mmol) trong CH_2Cl_2 (2,2ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy

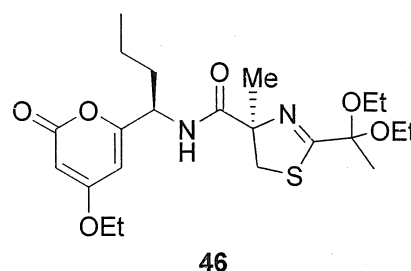


ở 23°C qua đêm. Pha loãng với CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ với 0,5M HCl và nước muối và, cuối cùng, được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc làm bay hơi dung môi sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc 9/1 đến 7/3) để thu được 45 (50mg, hiệu suất 47%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,78 (td, $J = 8,9, 6,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67-3,41 (m, 5H), 3,14 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,29-1,14 (m, 6H), 0,93 (dd, $J = 6,2, 3,5$ Hz, 6H).

Hợp chất 46

HATU (88mg, 0,23mmol), HOAt (32mg, 0,23mmol) và DIPEA (0,083ml, 0,48mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa hợp chất (R)-25 (24mg, 0,112mmol) và (R)-39 (29mg, 0,112mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở



23°C qua đêm. Pha loãng với CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ với 0,5M HCl, với nước muối và tiếp theo được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc làm bay hơi dung môi sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc từ 9/1 đến 7/3) để thu được 46 (38mg, hiệu suất 73%).

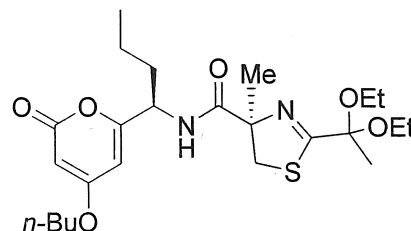
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J = 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 4,70 (td, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,64-3,42

(m, 5H), 3,13 (dd, $J = 11,7, 0,9$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,54-1,48 (m, 3H), 1,37 (td, $J = 7,0, 0,9$ Hz, 3H), 1,24-1,14 (m, 6H), 0,97-0,88 (m, 3H).

MS (ES): m/z 477,2 $[M+Na]^+$.

Hợp chất 47

HATU (39mg, 0,103mmol), HOAt (14mg, 0,104mmol) và DIPEA (0,075ml, 0,43mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa hợp chất (*R*)-27 (24mg, 0,1mmol) và (*R*)-39 (26mg, 0,11mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) và hỗn hợp phản ứng được



47

khuấy ở 23°C qua đêm. Pha loãng với CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ với 0,5M HCl, với nước muối và tiếp theo được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc làm bay hơi dung môi sẽ thu được sản phẩm thô, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 9/1) để thu được 47 (48mg, hiệu suất 100%).

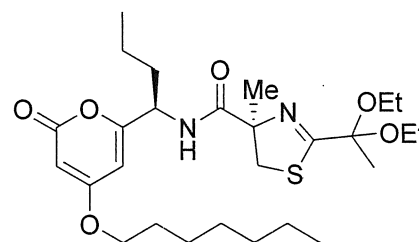
1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,82 (dt, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,72 (td, $J = 8,7, 6,2$ Hz, 1H), 3,90 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,67-3,45 (m, 5H), 3,15 (dd, $J = 11,7, 0,6$ Hz, 1H), 1,97-1,62 (m, 4H), 1,60 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,51-1,30 (m, 4H), 1,26-1,13 (m, 6H), 1,00-0,85 (m, 6H).

MS (ES): m/z 505,3 $[M+Na]^+$.

R_f : 0,62 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 48

Hỗn hợp của hợp chất (*R*)-28 (0,199mmol) và (*R*)-39 (55mg) được cùng làm bay hơi với toluen và tiếp theo HATU (82mg) và HOAt (30mg) được thêm vào. Bình phản ứng được tạo chân không và được nạp đầy N_2 , CH_2Cl_2 (2ml) và DIPEA (156



48

μL) được đưa vào bằng xyranh. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 16 giờ. Tiếp đó, nó được pha loãng bằng CH_2Cl_2 trước khi rửa hai lần với HCl 0,5N và 1 lần với nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được làm bay hơi đến khô. Thô phân cận được tinh chế trên hệ để sắc ký nhanh với cột SiO_2 rửa giải

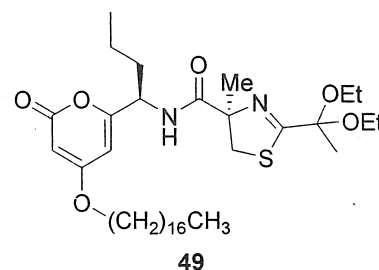
bằng hỗn hợp của hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50 trong 15 phút để thu được 48 (71mg, hiệu suất 68%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H), 3,88 (td, $J = 6,5, 1,1$ Hz, 2H), 3,60 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,60-3,44 (m, 4H), 3,14 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,85 (ddt, $J = 13,6, 9,6, 6,3$ Hz, 1H), 1,78-1,61 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,44-1,24 (m, 10H), 1,24-1,17 (m, 6H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176,7, 174,4, 170,1, 164,0, 162,8, 100,2, 99,8, 88,6, 85,2, 69,0, 57,7, 57,6, 50,7, 40,3, 34,7, 31,6, 28,8, 28,3, 25,7, 25,3, 23,7, 22,5, 19,0, 15,2, 14,0, 13,5.

Hợp chất 49

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (72mg, 0,188mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (26mg, 0,190mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (137 μl , 0,785mmol) được thêm liên tục vào dung



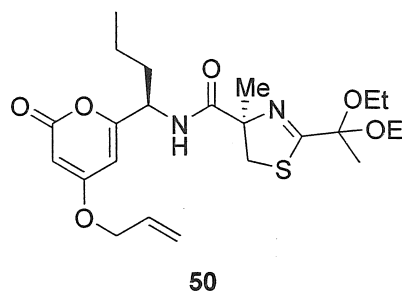
dịch chứa hợp chất (*R*)-29 (93mg, 0,174mmol) và (*R*)-39 (48mg, 0,183mmol) trong CH_2Cl_2 (1,2ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C, pha loãng bằng CH_2Cl_2 và được rửa bằng HCl 0,5 M. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế trong hệ tự động để sắc ký nhanh (SiO_2 , Hex:EtOAc) để thu được 49 (91mg, hiệu suất 78% trong cả hai bước).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,72 (td, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 3,89 (td, $J = 6,6, 1,1$ Hz, 2H), 3,61 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,61-3,45 (m, 4H), 3,15 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,44-1,23 (m, 32H), 1,24-1,18 (m, 6H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176,8, 174,4, 170,1, 164,0, 162,8, 100,2, 99,9, 88,6, 85,2, 69,0, 57,7, 57,6, 50,8, 40,3, 34,7, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5 (x2), 29,3, 29,2, 28,4, 25,8, 25,3, 23,7, 22,7, 19,0, 15,2, 14,1, 13,5.

Hợp chất 50

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU) (5,86g, 15,42mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (2,11g, 15,42mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (10,74ml, 61,66mmol) được



thêm liên tục vào dung dịch chứa hợp chất (*R*)-30 (5,20g, 15,42mmol) và (*R*)-39 (4,03g, 15,42mmol) trong CH₂Cl₂ (110ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C, pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa với HCl 0,5 M. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế by trong hệ tự động để sắc ký nhanh (SiO₂, Hex:EtOAc 50:50) để thu được 50 (6,08g, hiệu suất 85%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,01-5,88 (m, 1H), 5,86 (dd, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 5,46-5,24 (m, 3H), 4,72 (td, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 3,70-3,39 (m, 5H), 3,16 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,25-1,17 (m, 6H), 0,93 (td, *J* = 7,4, 2,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 176,8, 174,5, 169,6, 163,8, 163,1, 130,6, 119,5, 100,2, 99,7, 89,2, 85,2, 69,5, 57,8, 57,7, 50,8, 40,4, 34,7, 25,3, 23,7, 19,0, 15,2, 13,5,

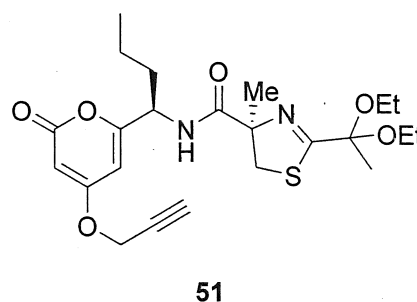
MS (ES⁺): 489,2 [M+Na]⁺.

Quay quang: [α_D] +51,5 (c 0,037, MeOH).

R_f: 0,25 (Hex:EtOAc 7:3).

Hợp chất 51

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU) (2,96g, 7,79mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (1,08g, 7,87mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin



(5,6ml, 32,46mmol) được thêm liên tục vào dung dịch chứa hợp chất (*R*)-31 (2,41g, 7,18mmol) và (*R*)-39 (1,98g, 7,56mmol) trong CH₂Cl₂ (53ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C, pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa với HCl 0,5M. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô

trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế trong hệ tự động để sắc ký nhanh (SiO_2 , Hex:EtOAc từ 10:0 đến 50:50) để thu được 51 (3,37g, hiệu suất 100% trong cả hai bước).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,86 (dd, $J = 2,3, 0,6$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,72 (td, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,60 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,63-3,43 (m, 4H), 3,15 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,86 (ddt, $J = 13,6, 9,6, 6,3$ Hz, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,45-1,28 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 6H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

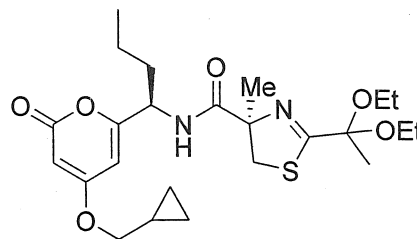
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176,9, 174,5, 168,6, 163,4 (2x), 100,2, 99,3, 89,9, 85,1, 77,7, 75,6, 57,7, 57,6, 56,4, 50,8, 40,3, 34,6, 25,3, 23,7, 19,0, 15,2, 13,5.

MS (ES⁺): 487,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,35 (Hex:EtOAc 50:50).

Hợp chất 52

Dung dịch chứa hợp chất (*R*)-32 (9,28g, 26,41mmol) và (*R*)-39 (6,90g, 26,41mmol) trong CH₂Cl₂ (180ml) được bổ sung lần lượt *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (10,04g, 26,41mmol),



52

1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (3,62g, 26,41mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (18,4ml, 105,66mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C, pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng HCl 0,5 M. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO₂, Hex:EtOAc 50:50) để thu được hợp chất 52 (12,1g, hiệu suất 95%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,03 (d, *J* = 8,9Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 2,2, 0,5Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 2,2Hz, 1H), 4,71 (td, *J* = 8,5, 6,2Hz, 1H), 3,80-3,67 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 11,8Hz, 1H), 3,61-3,42 (m, 4H), 3,14 (d, *J* = 11,7Hz, 1H), 1,86 (ddt, *J* = 13,7, 9,5, 6,3Hz, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,45-1,15 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,1Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,3Hz, 3H), 0,74-0,58 (m, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H).

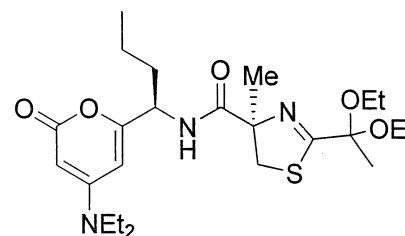
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 176,8, 174,4, 170,0, 163,9, 162,9, 100,2, 99,8, 88,6, 85,2, 73,7, 57,7, 57,6, 50,8, 40,3, 34,7, 25,3, 23,7, 19,0, 15,2, 13,5, 9,4, 3,3 (x2).

MS (ES⁺): 503,3 [M+Na]⁺.

R_f: 0,49 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 53

Huyền phù chứa hợp chất (*R*)-34 (31mg, 0,13mmol) và (*R*)-39 (34mg, 0,13mmol) trong CH₂Cl₂ (1,5ml) được bổ sung HATU (51mg, 0,13mmol), HOAt (19mg, 0,13mmol) và DIPEA (0,1ml, 0,56mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 23°C



53

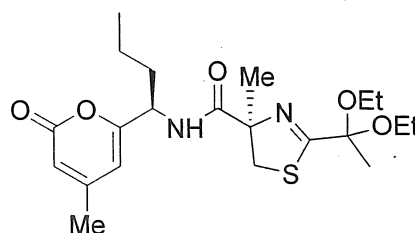
qua đêm. Pha loãng bằng CH₂Cl₂, rửa lớp hữu cơ bằng HCl 0,5M, bằng nước muối và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ khan. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất chất thô

mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) để thu được hợp chất 53 (38mg, hiệu suất 60%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 5,85 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 4,96 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 4,67 (td, $J = 8,4, 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,68-3,42 (m, 5H), 3,29 (qd, $J = 7,3, 3,5\text{Hz}$, 4H), 3,14 (d, $J = 11,7\text{Hz}$, 1H), 1,95-1,64 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (dd, $J = 9,8, 6,8\text{Hz}$, 2H), 1,28-1,08 (m, 12H), 0,93 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Hợp chất 54

Huyền phù chứa hợp chất (*R*)-36 (10mg, 0,053mmol) và (*R*)-39 (14mg, 0,053mmol) trong CH_2Cl_2 (0,4ml) được bổ sung HATU (42mg, 0,10mmol), HOAt (15mg, 0,10mmol) và DIPEA (0,040ml, 0,22mmol) và hỗn hợp được khuấy ở



54

23°C qua đêm. Pha loãng bằng CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ bằng HCl 0,5M, bằng nước muối và sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 6/4) để thu được hợp chất 54 (7mg, hiệu suất 100%).

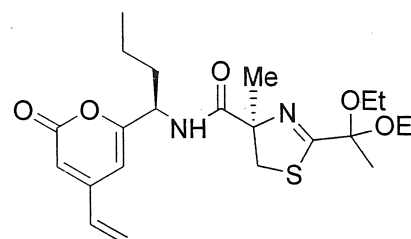
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 5,96 (t, $J = 1,3\text{Hz}$, 1H), 5,93 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 4,72 (td, $J = 8,5, 6,6\text{Hz}$, 1H), 3,75-3,45 (m, 5H), 3,36 (d, $J = 11,8\text{Hz}$, 1H), 2,10 (d, $J = 1,2\text{Hz}$, 3H), 1,89-1,68 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,46-1,27 (m, 8H), 0,93 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

MS (ES): m/z 447,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,33 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 55

Huyền phù chứa hợp chất (*R*)-38 (1,06g, 3,45mmol) và (*R*)-39 (1,1g, 3,45mmol) trong CH_2Cl_2 (24ml) được bổ sung lần lượt *O*-(7-



55

azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU) (1,3g, 3,45mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (473mg, 3,45mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin

(2,4ml, 13,79mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C, lọc qua Celite® và phân lọc được cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế trong hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO₂, Hex:EtOAc) để thu được hợp chất 55 (1,35g, hiệu suất 90%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,45 (dd, *J* = 17,4, 10,8Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 1,5Hz, 1H), 6,04-5,99 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 17,5Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 10,8Hz, 1H), 4,79 (td, *J* = 8,5, 6,3Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 11,8Hz, 1H), 3,64-3,45 (m, 4H), 3,19 (d, *J* = 11,8Hz, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,45-1,29 (m, 2H), 1,23 (td, *J* = 7,1, 2,6Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,4Hz, 3H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 162,6, 151,4, 133,5, 123,1, 111,4, 100,4, 99,7, 58,2, 58,1, 51,6, 40,5, 35,1, 25,5, 24,0, 19,3, 15,3, 13,7.

MS (ES⁺): *m/z* 459,2 [M+Na]⁺.

R_f: 0,43 (Hex:EtOAc 1:1).

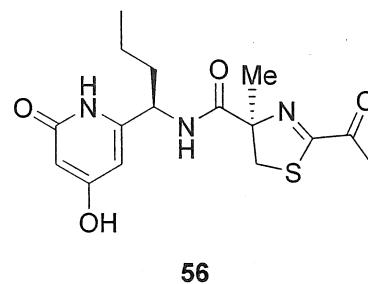
Hợp chất 56

Hỗn hợp chứa hợp chất 43 (46mg, 0,11mmol) và pentan (3,4ml) được bổ sung axit formic (2,3ml).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 1,5 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen

để loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất chất thô 56 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ES): *m/z* 352,2 [M+H]⁺, 703,2 [2M+H]⁺.



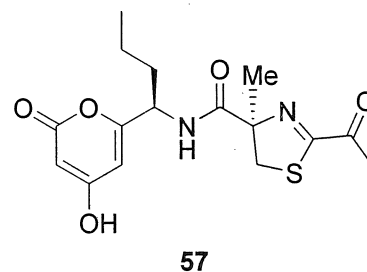
Hợp chất 57

Hỗn hợp chứa hợp chất 44 (16mg, 0,034mmol) và pentan (0,96ml) được bổ sung axit formic (0,64ml).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 1,5 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để

loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất chất thô 57 (13mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 2,1Hz, 1H), 4,75 (td, *J* = 8,5, 7,0Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,9Hz, 1H), 3,30 (d, *J* =

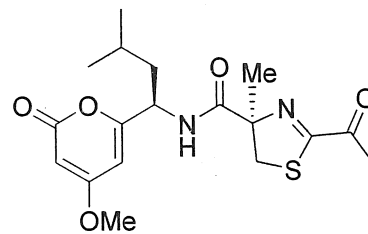


11,9Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,98-1,76 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51-1,31 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H).

MS (ES): m/z 375,1 $[M+Na]^+$, 727,1 $[2M+Na]^+$.

Hợp chất 58

Hỗn hợp chứa hợp chất 45 (57mg, 0,13mmol) và pentan (3,4ml) được bổ sung axit formic (2,3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để loại bỏ một cách hiệu quả axit formic. Chất thô được sắc ký trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ từ 9/1 đến 8/2) để thu được hợp chất 58 (47mg, hiệu suất 100%).

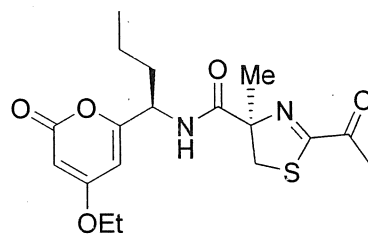


58

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 5,93 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 5,43 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 4,81 (td, $J = 8,5, 6,9\text{Hz}$, 1H), 3,85-3,70 (m, 3H), 3,62 (d, $J = 11,9\text{Hz}$, 1H), 3,27 (d, $J = 11,9\text{Hz}$, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,82-1,56 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 0,97 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H).

Hợp chất 59

Hỗn hợp chứa hợp chất 46 (35mg, 0,077mmol) và pentan (2,1ml) được bổ sung axit formic (1,4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để



59

loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất chất thô 59 (30mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6,08 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 5,55 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H), 5,18 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 4,36 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 2,17 (d, $J = 1,1\text{Hz}$, 1H), 2,06 (s, 0H), 1,93-1,59 (m, 12H), 1,53 (d, $J = 1,1\text{Hz}$, 1H), 1,49-1,29 (m, 16H), 0,92 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 5H).

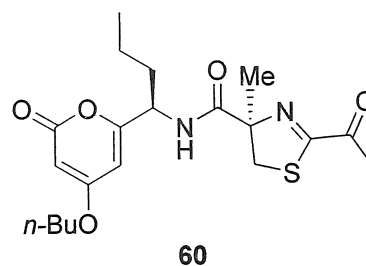
MS (ES): m/z 381,2 $[M+H]^+$, 403,3 $[M+Na]^+$.

R_f : 0,2 (Hex:EtOAc 6:4).

Hợp chất 60

Hỗn hợp chứa hợp chất 47 (48mg, 0,1mmol) và pentan (3,2ml) được bổ sung axit formic (2,2ml).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để



loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất chất thô 60 (100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 5,92 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 5,41 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 4,74 (q, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,63 (d, $J = 11,9\text{Hz}$, 1H), 3,28 (d, $J = 11,9\text{Hz}$, 1H), 2,56 (d, $J = 1,4\text{Hz}$, 3H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,64-1,17 (m, 7H), 1,05-0,87 (m, 6H).

MS (ES): m/z 409,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,27 (Hex:EtOAc 6:4).

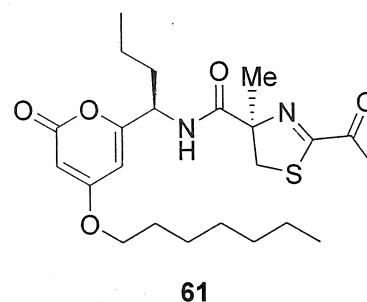
Hợp chất 61

Hỗn hợp chứa hợp chất 48 (69mg) và pentan (3,6ml)

và axit formic (2,4ml) được khuấy mạnh trong 2 giờ và sản phẩm bay hơi được để bay hơi đến khô. Chất

thô được làm bay hơi đồng thời vài lần bằng hỗn

hợp chứa CH_2Cl_2 /toluen để khử bỏ axit và thu được



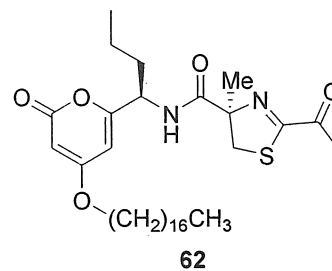
hợp chất chất thô 61 (59mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,04 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 5,91 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 5,40 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 4,73 (dt, $J = 8,8, 7,5\text{Hz}$, 1H), 3,91 (td, $J = 6,5, 1,7\text{Hz}$, 2H), 3,61 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 3,26 (d, $J = 11,9\text{Hz}$, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,93-1,67 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,47-1,18 (m, 10H), 0,95 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 0,88 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 193,2, 173,2, 170,4, 170,3, 164,3, 161,7, 100,8, 88,9, 86,0, 69,2, 51,0, 40,1, 34,8, 31,6, 29,6, 28,8, 28,3, 26,3, 25,7, 24,5, 22,5, 19,0, 14,0, 13,5.

Hợp chất 62

Hơn 49 (89mg, 0,134mmol) được bổ sung ở 23°C pentan (4,6ml) và axit formic (3,1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được làm bay hơi vài lần



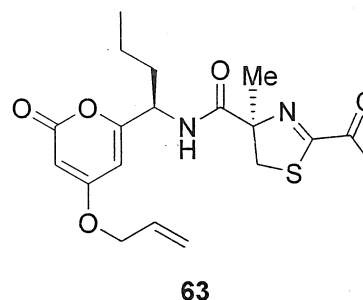
bằng hỗn hợp chứa CH₂Cl₂:toluen để khử bỏ axit formic để thu được hợp chất chất thô 62 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,03 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 2,1Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 2,2Hz, 1H), 4,73 (dt, *J* = 8,8, 7,6Hz, 1H), 3,90 (td, *J* = 6,5, 1,7Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 11,9Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 11,9Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,93-1,66 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,46-1,18 (m, 32H), 0,95 (t, *J* = 7,4Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 6,9Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 193,1, 173,2, 170,4, 170,2, 164,2, 161,7, 100,8, 88,9, 86,0, 69,2, 51,0, 40,1, 34,9, 31,9, 29,6 (x3), 29,5, 29,4, 29,3, 29,1, 28,3, 26,3, 25,7, 24,5, 22,6, 19,0, 14,1, 13,5.

Hợp chất 63

Hơn 50 (6,0g, 12,92mmol) được bổ sung ở 23°C pentan (314ml) và axit formic (212ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được làm



bay hơi vài lần bằng hỗn hợp chứa CH₂Cl₂:toluen để khử bỏ axit formic để thu được hợp chất chất thô 63 (6,0g, hiệu suất >100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,11 (d, *J* = 8,9Hz, 1H), 5,97 (d *J* = 2,2Hz, 1H), 5,99-5,89 (m, 1H), 5,48 (d, *J* = 2,2Hz, 1H), 5,44-5,28 (m, 2H), 4,75 (q, *J* = 7,9Hz, 1H), 4,49 (td, *J* = 5,5, 1,5Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 11,9Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 11,9Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,03-1,67 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,45-1,26 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,4Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 193,3, 173,3, 170,6, 169,8, 164,1, 162,2, 130,7, 119,9, 100,8, 89,6, 86,3, 69,8, 51,2, 40,3, 35,1, 26,5, 24,8, 24,7, 19,3 (x2), 13,7.

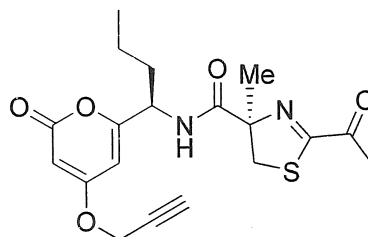
MS (ES⁺): 393,2 [M+H]⁺, 415,2 [M+Na]⁺.

Quay quang học: [α_D] +51,0 (c 0,014, MeOH).

R_f: 0,39 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 64

Hợp chất 51 (3,57g, 7,68mmol) được bổ sung ở 23°C pentan (186ml) và axit formic (125ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được



64

làm bay hơi vài lần bằng hỗn hợp chứa CH₂Cl₂:toluen để khử bỏ axit formic để thu được hợp chất chất thô 64 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,75 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,95-1,72 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,47-1,28 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

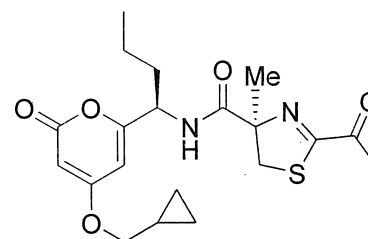
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 193,2, 173,3, 168,7, 163,8, 163,1, 162,3, 100,3, 90,1, 86,0, 77,8, 75,5, 56,5, 51,0, 40,1, 34,8, 26,3, 24,5, 19,0, 13,5.

MS (ES⁺): 391,2 [M+H]⁺, 413,1 [M+Na]⁺.

R_f: 0,26 (Hex:EtOAc 60:40).

Hợp chất 65

Hợp chất 52 (9,0g, 18,73mmol) được bổ sung ở 23°C pentan (460ml) và axit formic (315ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được



65

làm bay hơi vài lần bằng hỗn hợp chứa CH₂Cl₂:toluen để khử bỏ axit formic để thu được hợp chất chất thô 65 (7,61g, 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,73 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,94-1,73 (m, 1H), 1,66-1,53

(m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,52-1,16 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,70-0,61 (m, 2H), 0,33 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 193,2, 173,2, 170,4, 164,3, 163,0, 161,8, 100,8, 88,9, 86,0, 73,9, 51,0, 40,1, 34,8, 26,3, 24,5, 19,0, 13,5, 9,3, 3,4, 3,3.

MS (ES⁺): 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 429,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Quay quang học: $[\alpha]_D^{25} +56,2$ (c 0,019, MeOH).

R_f : 0,47 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 66

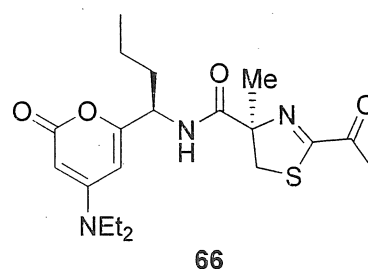
Hỗn hợp chứa hợp chất 53 (30mg, 0,062mmol) và pentan (1,8ml) được bổ sung axit formic (1,2ml).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 1,5 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được

hợp chất chất thô 66 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,04 (dd, $J = 5,5, 2,3$ Hz, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 3,63 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,38-3,18 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 1,95-1,63 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,37-1,05 (m, 8H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



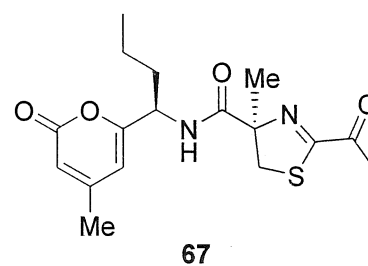
Hợp chất 67

Hỗn hợp chứa hợp chất 54 (16mg, 0,037mmol) và pentan (0,96ml) được bổ sung axit formic (0,64ml).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 2 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để

loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất chất thô 67 (100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,04-5,93 (m, 2H), 4,75 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,68-3,60 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,46-1,27 (m, 2H), 1,04-0,90 (m, 3H).

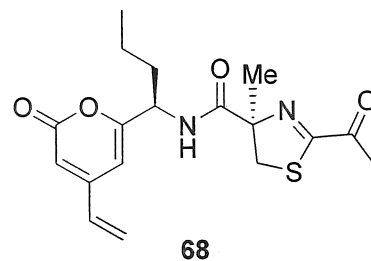


MS (ES): m/z 351,2 $[M+H]^+$, 373,1 $[M+Na]^+$.

R_f : 0,42 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 68

Hợp chất 55 (1,35g, 3,1mmol) được bổ sung ở 23°C pentan (70ml) và axit formic (47ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được làm bay hơi



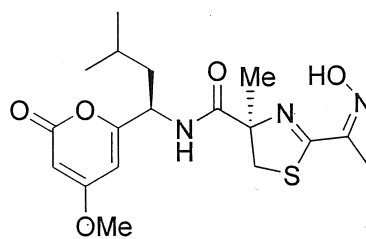
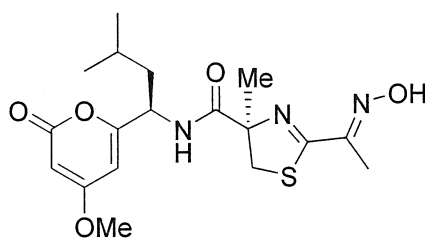
vài lần bằng hỗn hợp chứa CH_2Cl_2 :toluen để khử bỏ axit formic, Chất thô thu được hợp chất được tinh chế trong hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO_2) để thu được hợp chất 68 (454mg, hiệu suất 40%).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 17,5, 10,8$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 1,5, 0,8$ Hz, 1H), 5,89 (dd, $J = 17,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 10,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,84-4,68 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 11,9, 0,9$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 11,9, 0,9$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,54 (s, 1H), 1,53-1,20 (m, 2H), 0,99-0,80 (m, 3H).

MS (ES+): m/z 363,2 $[M+H]^+$, 385,1 $[M+Na]^+$.

R_f : 0,50 (Hex:EtOAc 1:1).

Hợp chất 69 và 69a



Dung dịch chứa 58 (47mg, 0,13mmol) trong ethanol (1,32ml) và nước (1,32ml), được bổ sung $NH_2OH \cdot HCl$ (61mg, 0,95mmol) và $NaOAc$ (44mg, 0,58mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ ethanol được làm bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp HPLC,

bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μ H₂O/CH₃CN để thu được hợp chất 69a (1,6mg) và 69 (16,7mg, hiệu suất 35%).

Hợp chất 69a

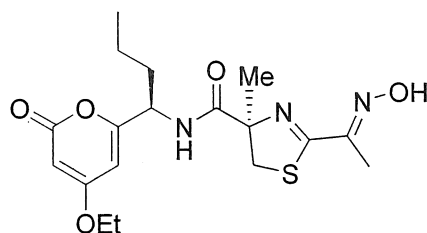
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,81 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 3,69 (dd, J = 11,7, 0,7 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 11,7, 0,7 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,82-1,51 (m, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,96 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 6H).

Hợp chất 69

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,81 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,84-1,56 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 0,97 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 6H).

Hợp chất 70

Dung dịch chứa hợp chất 59 (35mg, 0,077mmol) trong ethanol (0,85ml) và nước (0,85ml), được bổ sung NH₂OH·HCl (40mg, 0,57mmol) và NaOAc (28mg, 0,35mmol). Sau khi khuấy trong 24 giờ ethanol được làm bay hơi



70

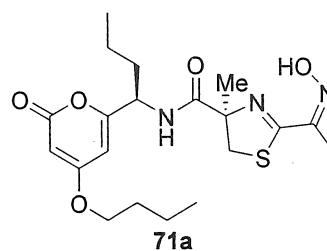
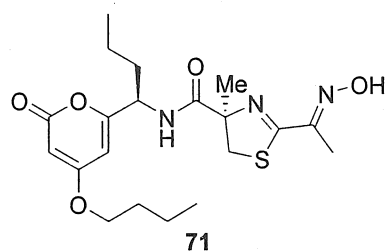
trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μ H₂O/CH₃CN để thu được hợp chất 70 (8mg, hiệu suất 22%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 6,02 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 396,2 [M+H]⁺, 418,2 [M+Na]⁺.

R_f: 0,17 (Hex:EtOAc 6:4).

Hợp chất 71 và 71a



Dung dịch chứa hợp chất 60 (45mg, 0,11mmol) trong etanol (1,2ml) và nước (1,2ml), được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (56mg, 0,81mmol) và NaOAc (41mg, 0,5mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ etanol được làm bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ để thu được hợp chất 71a (2,5mg) và 71 (15,9mg, hiệu suất 34%).

Hợp chất 71

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 9,2, 5,7$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,56 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,18 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,92-1,70 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,35 (m, 3H), 0,98 (q, $J = 7,5$ Hz, 6H).

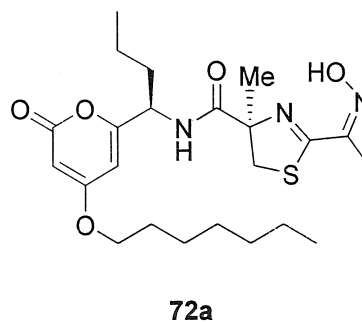
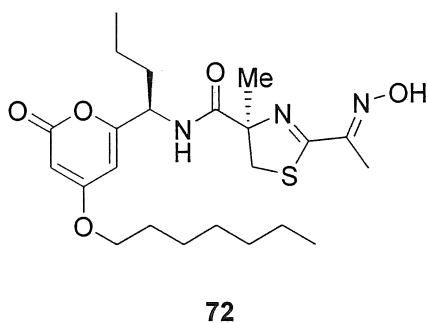
MS (ES $^+$): m/z 424,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,53 (Hex:EtOAc 6:4).

Hợp chất 71a

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,80-4,59 (m, 1H), 3,94 (td, $J = 6,5, 1,1$ Hz, 2H), 3,70 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,56-1,29 (m, 4H), 0,96 (dt, $J = 8,1, 7,4$ Hz, 6H).

Hợp chất 72 và 72a



Hợp chất 61 (0,131mmol) được hòa tan trong etanol (1,4ml) trước khi bổ sung nước (1,4ml), $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (67mg, 0,963mmol) và NaOAc (48mg, 0,591mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ và sau đó etanol được làm bay hơi. Phần cặn nước được pha loãng bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi đến khô và chất thô được sắc ký trên hệ thống cho sắc ký nhanh bằng cột SiO_2 rửa giải bằng hỗn hợp của hexan/EtOAc từ 100:0 đến 60:40 trong 40 phút. Việc tinh chế này cho phép tách cả hai chất đồng phân lập thể.

Hợp chất 72

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9,31 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 11,6, 0,5$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,95-1,66 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,45-1,17 (m, 10H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

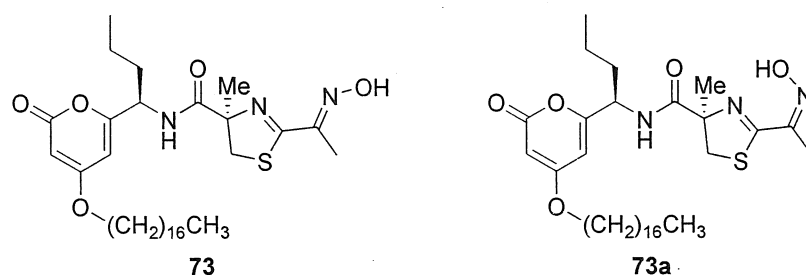
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,2, 170,4, 167,9, 164,5, 162,1, 153,0, 100,7, 88,9, 84,3, 69,2, 51,0, 39,9, 34,7, 31,6, 28,8, 28,4, 25,7, 24,6, 22,5, 19,0, 14,0, 13,6, 11,2.

Hợp chất 72a

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,66 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 1,43-1,17 (m, 10H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 173,3, 172,4, 170,5, 164,7, 163,7, 162,1, 100,5, 88,9, 83,9, 69,2, 51,1, 40,9, 35,1, 31,6, 28,8, 28,4, 25,7, 24,9, 22,5, 19,1, 14,0, 13,6, 11,8.

Hợp chất 73 và 73a



Dung dịch chứa hợp chất thô 62 (79mg, 0,134mmol) trong EtOH (1,5ml) và H_2O (1,5ml) được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (69mg, 0,992mmol) và NaOAc (49mg,

0,603mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được hợp chất được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế trong hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO₂, Hex:EtOAc) để thu được hợp chất 73 (33mg, hiệu suất 41% cho 2 bước) và 73a (7mg, hiệu suất 8% cho 2 bước).

Hợp chất 73

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9,32 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,73 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,51 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,24 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,95-1,66 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,46-1,15 (m, 30H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H).

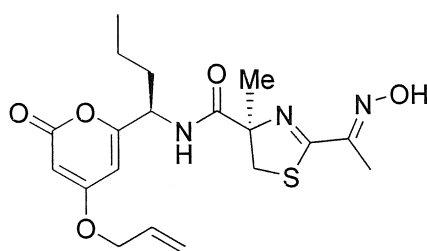
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 174,2, 170,3, 167,9, 164,5, 162,0, 153,0, 100,7, 88,9, 84,3, 69,2, 51,0, 39,9, 34,8, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5 (x2), 29,3, 29,2, 28,4, 25,8, 24,6, 22,7, 19,1, 14,1, 13,6, 11,2.

Hợp chất 73a

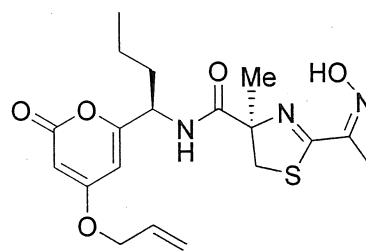
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,73 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,91 (td, *J* = 6,6, 1,9 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,45-1,18 (m, 32H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 173,9, 170,3, 167,9, 164,4, 162,2, 153,4, 100,6, 88,9, 84,3, 69,2, 51,0, 39,9, 34,8, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5 (x2), 29,3, 29,2, 28,4, 25,8, 24,7, 22,7, 19,1, 14,1, 13,6, 11,3.

Hợp chất 74 và 74a



74



74a

Dung dịch chứa hợp chất thô 63 (700mg, 1,78mmol) trong EtOH (20ml) và H₂O (20ml) được bổ sung NH₂OH·HCl (920mg, 13,23mmol) và NaOAc (660mg, 8,04mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 23°C và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được hợp chất được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂:EtOAc, từ 90:10 đến 70:30) để thu được hợp chất 74 (387mg, hiệu suất 53%) và 74a (45mg, hiệu suất 6%).

Hợp chất 74

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 6,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,43-5,29 (m, 2H), 4,74 (dd, *J* = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 4,58 (td, *J* = 5,5, 1,5 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,50-1,34 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 174,4, 169,8, 168,2, 164,4, 162,3, 152,9, 130,6, 119,5, 100,5, 89,5, 84,3, 69,6, 51,0, 39,9, 34,7, 24,6, 19,0, 13,6, 11,2.

MS (ES⁺): *m/z* 408,2 [M+H]⁺, 430,1 [M+Na]⁺.

Quay quang học: [α]_D +53,7 (c 0,071, MeOH).

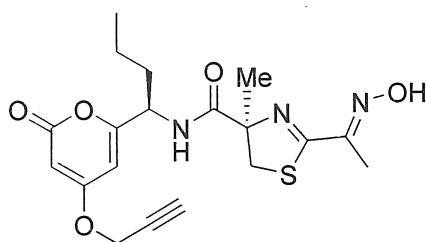
R_f: 0,29 (Hex:EtOAc 6:4).

Hợp chất 74a

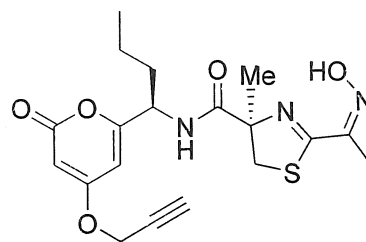
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10,44 (br s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,01-5,88 (m, 1H), 5,42 (dd, *J* = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 5,39-5,31 (m, 2H), 4,73 (td, *J* = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 5,5, 1,5 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,41-1,28 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 173,5, 169,9, 164,6, 164,5, 162,5, 147,2, 130,5, 119,6, 100,3, 89,4, 83,6, 69,6, 51,0, 40,8, 35,0, 24,7, 19,2, 19,0, 13,5.

Hợp chất 75 và 75a



75



75a

Dung dịch chứa hợp chất thô 64 (3,0g, 7,68mmol) trong EtOH (85ml) và H₂O (85ml) được bổ sung NH₂OH·HCl (3,95g, 56,86mmol) và NaOAc (2,84g, 34,58mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được hợp chất được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (Hex:EtOAc, từ 100:0 đến 40:60) để thu được hợp chất 75 (1,44mg, hiệu suất 46% cho 2 bước) và 75a (392mg, hiệu suất 12% cho 2 bước).

Hợp chất 75

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 6,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,78-4,69 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,49-1,35 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 174,3, 168,7, 168,0, 163,8, 162,7, 153,1, 100,1, 90,1, 84,3, 77,8, 75,6, 56,5, 51,0, 39,9, 34,8, 24,7, 19,0, 13,6, 11,3.

MS (ES⁺): *m/z* 406,1 [M+H]⁺.

R_f: 0,29 (Hex:EtOAc 6:4).

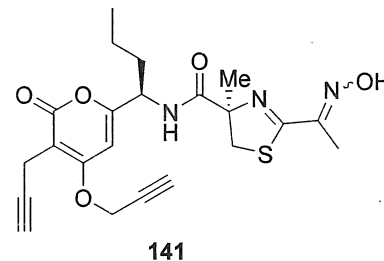
Hợp chất 75a

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 4,74 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,66 (dt, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 2H), 3,69 (dd, *J* = 11,7, 0,8 Hz, 1H), 3,22 (dd, *J* = 11,7, 0,9 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,91-1,64 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,46-1,32 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173,9, 168,7, 167,5, 163,7, 162,8, 153,3, 100,0, 90,1, 84,2, 77,7, 75,6, 56,5, 51,0, 39,9, 34,8, 24,7, 19,1, 13,6, 11,3.

Hợp chất 141

Trong quá trình tinh chế một mẻ trên quy mô mở rộng của Hợp chất 75 (1,44g, HPLC: hiệu suất 78,8%) bằng HPLC pha đảo điều chế (Sunfire C18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ từ 40% đến 60% CH_3CN trong 30 phút, phát hiện UV, tốc độ dòng: 15ml/phút) thu được hợp chất 141 (t_R 16,8 phút, 201mg) và 75 (t_R 14,6 phút, 718mg).



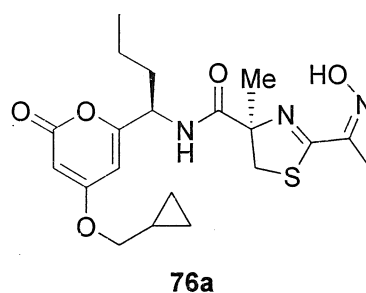
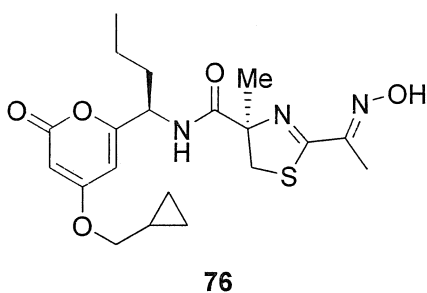
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,71 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,85-4,71 (m, 2H), 3,57 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 3,24 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,99-1,72 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,48-1,25 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 1H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,92- 0,80 (m, 1H).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 174,3, 168,6, 164,5, 162,5, 153,2, 102,9, 95,7, 84,4, 80,8, 77,9, 76,8, 67,6, 57,1, 51,6, 40,1, 34,9, 25,0, 19,2, 13,7, 13,3, 11,5.

MS (ES $^+$): m/z 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f : 0,29 (Hex:EtOAc 6:4).

Hợp chất 76 và 76a



Dung dịch chứa hợp chất thô 65 (33mg, 0,08mmol) trong EtOH (0,9ml) và H_2O (0,9ml) được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (42mg, 0,6mmol) và NaOAc (30mg, 0,36mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 23°C và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn thu được hợp chất được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế được

tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (Hex:EtOAc, từ 100:0 đến 40:60) để thu được hợp chất 76 (15mg, hiệu suất 44%) và 76a (3mg, hiệu suất 9%).

Hợp chất 76

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,74 (q, $J = 6,8, 5,0$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,56 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96-1,72 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (ddd, $J = 29,8, 14,7, 7,4$ Hz, 4H), 1,31-1,16 (m, 1H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,35 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 175,1, 171,2, 168,8, 165,3, 163,8, 151,5, 126,4, 99,7, 87,9, 84,2, 74,0, 50,7, 39,1, 33,9, 23,6, 18,8, 12,5, 9,6, 9,0, 2,3.

MS (ES⁺): m/z 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 444,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Quay quang học: $[\alpha]_D^{25} +55$ (c 0,022, MeOH).

R_f : 0,42 (hexan:EtOAc 1:1).

Hợp chất 76a

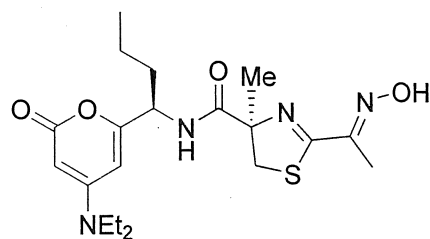
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,32 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,94 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 4,73 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 7,2, 2,1$ Hz, 3H), 3,57 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 11,7, 1,9$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,95-1,65 (m, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 18,1$ Hz, 2H), 0,95 (q, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,83 (s, 1H), 0,67 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 3H), 0,38-0,29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173,8, 170,1, 168,4, 164,3, 162,3, 153,3, 100,5, 88,9, 84,2, 73,8, 51,1, 39,9, 34,8, 24,7, 19,1, 13,6, 11,3, 9,4, 3,4 (x2).

MS (ES⁺): m/z 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 77

Dung dịch chứa hợp chất 66 (25mg, 0,062mmol) trong ethanol (0,7ml) và nước (0,7ml), được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (31mg, 0,45mmol) và NaOAc (23mg, 0,28mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ ethanol được làm



77

bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ

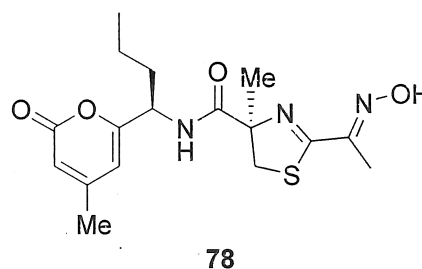
được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ để thu được hợp chất 77 (2,9mg, hiệu suất 12%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,10 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,75 (dt, $J = 9,3, 5,8$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,19 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,54-1,34 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 445,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 78

Dung dịch chứa hợp chất 67 (16mg, 0,045mmol) trong ethanol (0,4ml) và nước (0,4ml), được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (19mg, 0,33mmol) và NaOAc (14mg, 0,18mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ ethanol được làm



bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ để thu được hợp chất 78 (2,9mg, hiệu suất 18%).

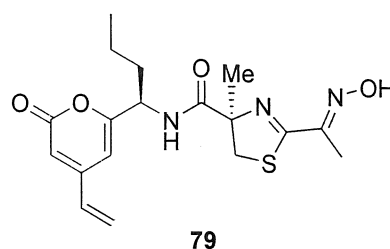
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,75 (ddd, $J = 8,9, 5,9, 3,0$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 388,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,35 (hexan:EtOAc 6:4).

Hợp chất 79

Dung dịch chứa hợp chất thô 68 (453mg, 1,25mmol) trong ethanol (5ml) được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (131mg, 1,88mmol) ở 23°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 3 giờ và pha loãng bằng H_2O . Phần kết tủa thu được hợp chất được cô trong điều kiện chân



không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế trong hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO_2) để thu được hợp chất 79 (217mg, hiệu suất 46%).

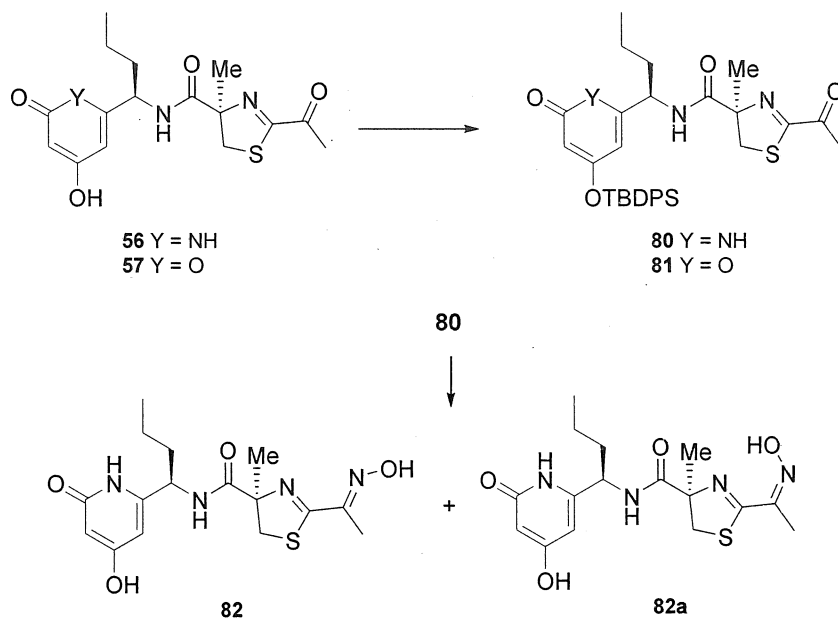
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,58 (dd, $J = 17,5, 10,8$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 3,62-3,46 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 11,5, 0,9$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,57-1,33 (m, 2H), 0,99 (td, $J = 7,4, 2,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 176,6, 170,3, 164,9, 164,5, 153,9, 152,9, 134,5, 124,0, 111,5, 100,5, 85,6, 52,3, 40,8, 35,4, 25,2, 20,2, 13,8, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 378,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 400,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,39 (hexan:EtOAc 1:1).

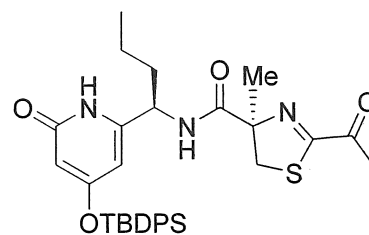
Sơ đồ 9 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp nhiều hợp chất có công thức I.



Sơ đồ 9

Hợp chất 80

Dung dịch chứa hợp chất 56 (38mg, 0,11mmol), imidazol (16mg, 2,2mmol), CITBDPS (0,066ml, 2,2mmol) trong axetonitril (1,0ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng dung dịch nước bão hòa của NH₄Cl. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô



80

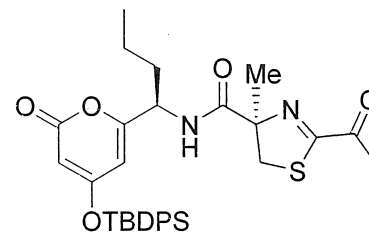
trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 1/1) để thu được hợp chất 80 (36mg, hiệu suất 56%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,66 (m, 4H), 7,52-7,29 (m, 6H), 5,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 3,58 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,34-1,07 (m, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,93-0,74 (m, 3H).

MS (ES): *m/z* 590,5 [M+H]⁺.

Hợp chất 81

Dung dịch chứa hợp chất 57 (42mg, 0,12mmol), imidazol (10mg, 0,14mmol) và CITBDPS (0,034ml, 0,13mmol) trong axetonitril (1,0ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và được rửa bằng dung dịch nước bão



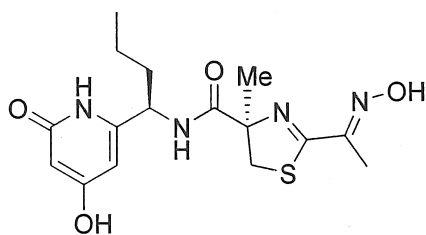
81

hòa của NH₄Cl. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 1/1) để thu được hợp chất 81 (32mg, hiệu suất 46%).

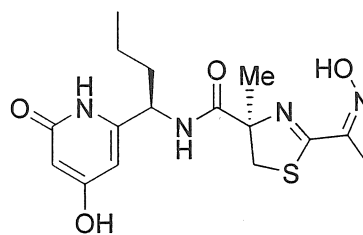
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,74-7,57 (m, 4H), 7,56-7,29 (m, 6H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,67 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,53 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,91-1,64 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

MS (ES): *m/z* 591,3 [M+H]⁺, 613,2 [M+Na]⁺.

Hợp chất 82 và 82a



82



82a

Dung dịch chứa hợp chất 80 (35mg, 0,059mmol) trong ethanol (0,7ml) và nước (0,7ml), được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (30mg, 0,45mmol) và NaOAc (22mg, 0,28mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ ethanol được làm bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ để thu được hợp chất 82a (1,5mg) và 82 (5,6mg, hiệu suất 26%).

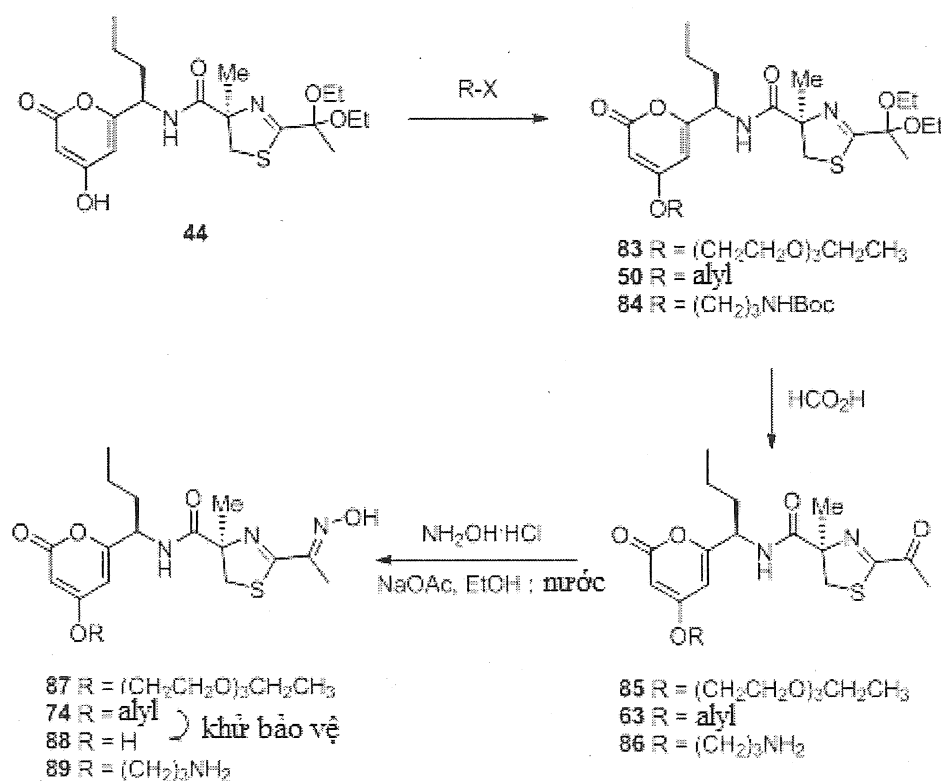
Hợp chất 82

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 5,87 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,14 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,77 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,35 (ddd, $J = 41,7, 14,0, 7,0$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Hợp chất 82a

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 8,6, 6,8$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,85-1,69 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,45-1,22 (m, 3H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

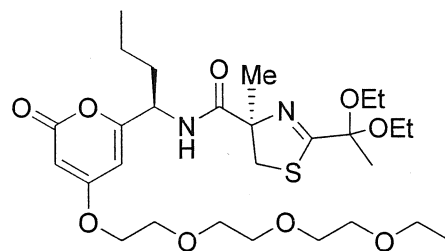
Sơ đồ 10 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp nhiều hợp chất có công thức I.



Sơ đồ 10

Hợp chất 83

Hỗn hợp chứa hợp chất 44 (31mg, 0,085mmol), K₂CO₃ (59mg, 0,42mmol), và 1-etoxy-2-(2-(2-iodoetoxy)etoxy)etan (122mg, 0,42mmol) trong axeton (0,85ml) được khuấy ở 23°C trong 24 giờ và sau đó lọc trên Celite®.



83

Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất chất

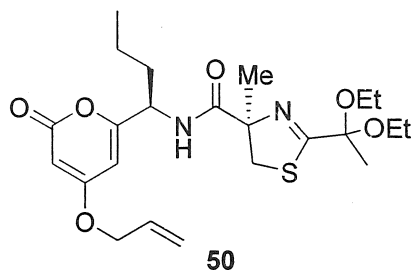
thô mà được sắc ký trên silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 7/3) để thu được hợp chất 83 (11mg, hiệu suất 83%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,74-3,41 (m, 11H), 3,15 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,93-1,61 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,46-1,16 (m, 9H), 0,90 (dt, *J* = 17,4, 7,2 Hz, 3H).

MS (ES): m/z 609,3 $[M+Na]^+$.

Hợp chất 50

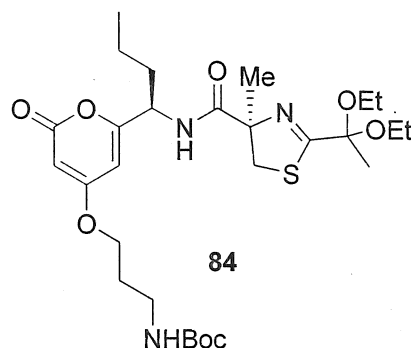
Hỗn hợp chứa hợp chất 44 (30mg, 0,07mmol), K_2CO_3 (29mg, 0,21mmol), và allylbromua (0,18ml, 2,1mmol) trong DMF (0,6ml) được



khuấy ở 23°C trong 5 giờ và sau đó lọc trên Celite®. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất chất thô mà được sắc ký trên silica gel ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 8/1) để thu được hợp chất 50 (18mg, hiệu suất 55%).

Hợp chất 84

Hỗn hợp chứa hợp chất 44 (50mg, 0,12mmol), K_2CO_3 (83mg, 0,6mmol), và *t*-butyl-(3-iodopropyl)carbamate (171mg, 0,6mmol) trong axeton (1ml) được khuấy ở 23°C trong 24 giờ và sau đó lọc trên Celite®. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất chất thô mà được sắc ký trên silica gel ($CH_2Cl_2/EtOAc$) để thu được hợp chất 84 (40mg, hiệu suất 57%).

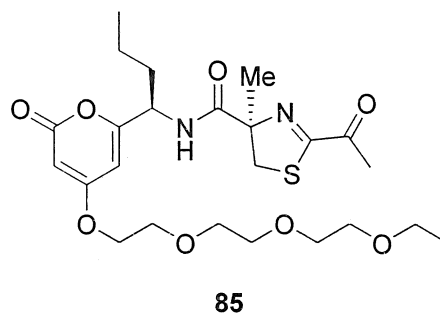


1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (s, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 15,6, 7,8 Hz, 2H), 4,40-4,22 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,68-3,36 (m, 5H), 3,24 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,98-1,67 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,26-1,15 (m, 6H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ES): m/z 539,2 $[M+H]^+$, 606,2 $[M+Na]^+$.

Hợp chất 85

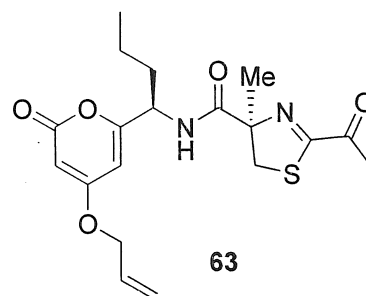
Hỗn hợp chứa hợp chất 83 (30mg, 0,05mmol) và pentan (1,8ml) được bổ sung axit formic (1,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 1,5 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất 85 (hiệu suất 100%).



^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,74-3,48 (m, 11H), 3,28 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,90-1,61 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,30-1,13 (m, 6H), 0,99 (t, 3H).

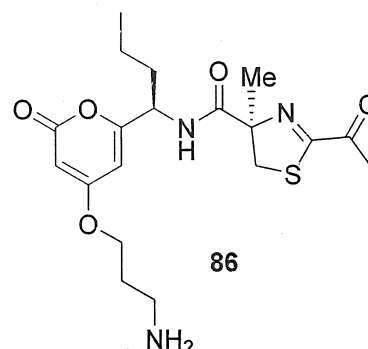
Hợp chất 63

Hỗn hợp chứa hợp chất 50 (58mg, 0,1mmol) và pentan (2,9ml) được bổ sung axit formic (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 1,5 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất thô 63 (hiệu suất 100%) được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.



Hợp chất 86

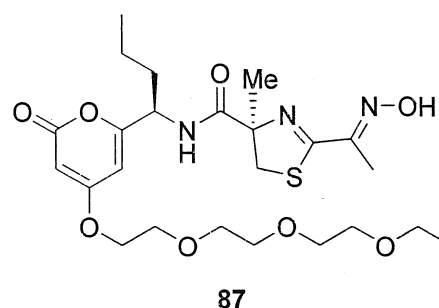
Hỗn hợp chứa hợp chất 84 (40mg, 0,068mmol) và pentan (2ml) được bổ sung axit formic (1,4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 23°C trong 1,5 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô bằng toluen để loại bỏ một cách hiệu quả axit formic thu được hợp chất thô 86 (hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



MS (ES): m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 433,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 87

Dung dịch chứa hợp chất 85 (26mg, 0,051mmol) trong ethanol (0,6ml) và nước (0,6ml), được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (26mg, 0,45mmol) và NaOAc (19mg, 0,28mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ ethanol được làm bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp

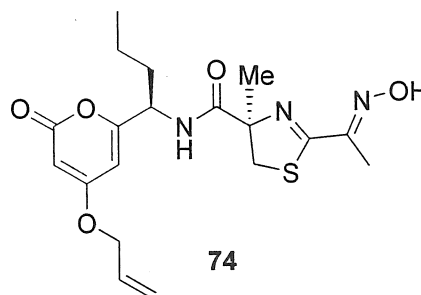


HPLC, bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μm $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ để thu được hợp chất 87 (12,2mg, hiệu suất 46%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,45 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,72-3,47 (m, 7H), 3,15 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 0,4$ Hz, 3H), 1,99-1,65 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,47-1,27 (m, 2H), 1,21 (td, $J = 7,0, 0,5$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ES): m/z 528,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 550,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 74

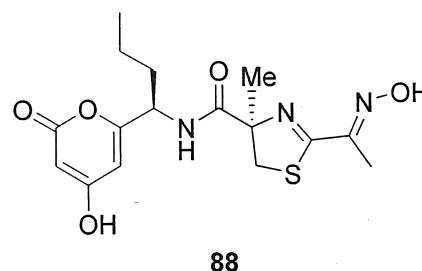
Dung dịch chứa hợp chất thô 63 trong ethanol (1,1ml) và nước (1,1ml), được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (51mg, 0,45mmol) và NaOAc (19mg, 0,45mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ ethanol được làm bay hơi trong điều kiện



chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1) để thu được hợp chất 74 (17mg, hiệu suất 34%).

Hợp chất 88

Dung dịch chứa hợp chất 74 (15mg, 0,04mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) được bổ sung PhSiH_3 (0,09ml, 0,74mmol) tiếp theo là bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ trong một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 23°C trong 20



phút cho đến khi biến mất nguyên liệu ban đầu (phản ứng tiếp theo là TLC). Sau khi loại bỏ chất bay hơi, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1/1) để thu được hợp chất 88 (4,2mg, hiệu suất 34%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10,74 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,80 (dt, $J = 10,2, 7,8$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,83 (tt, $J = 15,1, 6,1$ Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,45-1,23 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

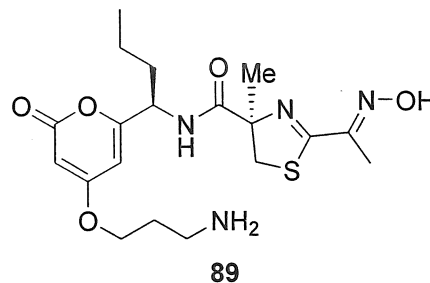
^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 175,9, 172,3, 169,5, 167,4, 162,1, 152,1, 103,2, 92,5, 84,1, 50,6, 40,3, 34,0, 24,6, 19,1, 13,5, 11,2.

MS (ES): m/z 368,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1).

Hợp chất 89

Hỗn hợp chứa hợp chất 86 (28mg, 0,068mmol) trong etanol (0,75ml) và nước (0,75ml), được bổ sung $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (34mg, 0,50mmol) và NaOAc (25mg, 0,31mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong

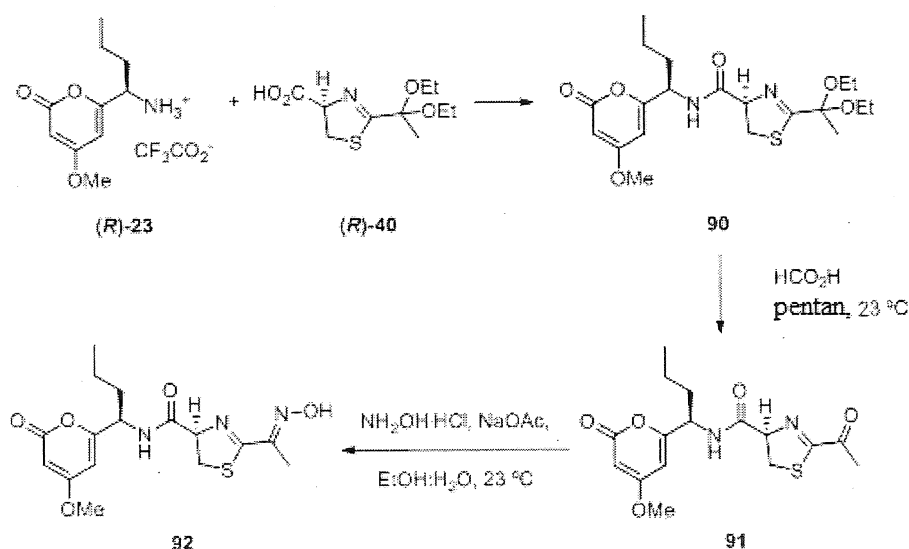


24 giờ etanol được làm bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và sau khi làm bay hơi dung môi chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng Sunfire C18 5 μm , 10 x 150 mm; $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 28% đẳng dòng để thu được hợp chất 89 (0,7mg).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,54 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,51-1,36 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

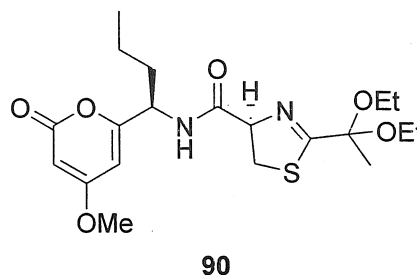
MS (ES): m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 447,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Sơ đồ 11 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp nhiều hợp chất có công thức I.



Hợp chất 90

Huyền phù chứa (*R*)-40 (30mg, 0,19mmol) và (*R*)-23 (37mg, 0,19mmol) trong CH₂Cl₂ (1,3ml) được bổ sung HATU (149mg, 0,39mmol), HOAt (54mg, 0,39mmol) và DIPEA (0,14ml,



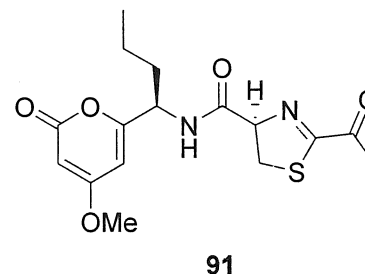
0,81mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 23°C qua đêm. Pha loãng bằng CH₂Cl₂, rửa lớp hữu cơ bằng HCl 0,5M và nước muối và, cuối cùng, làm khô trên Na₂SO₄ khan. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hexan/EtOAc 6/4) để thu được hợp chất 90 (26mg, hiệu suất 33%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,84 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 4,72 (td, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 3,66-3,38 (m, 6H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 6H).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 180,6, 172,1, 172,0, 165,2, 164,0, 101,6, 101,0, 89,6, 80,2, 59,1, 57,2, 52,2, 39,8, 35,8, 35,5, 25,0, 20,3, 16,4, 16,4, 14,8.

Hợp chất 91

Hợp chất 90 (82mg, 0,19mmol) được bổ sung ở 23°C pentan (4,3ml) và axit formic (2,9ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 1,5 giờ ở 23°C. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không để thu được hợp chất chất thô 91 (75mg)

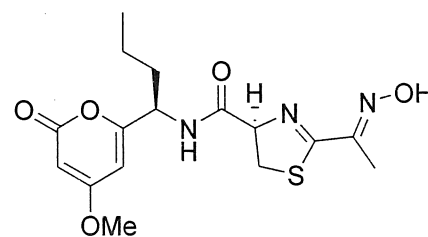


được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ES⁺): *m/z* 353,1 [M+H]⁺.

Hợp chất 92

Hỗn hợp chứa hợp chất 91 (75mg), ethanol (2,3ml), nước (2,3ml), hydroxylamin hydroclorua (108mg, 1,55mmol) và NaOAc (77mg, 0,94mmol) được khuấy qua đêm ở 23°C.



Sau đó ethanol được làm bay hơi, nước muối được

bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên

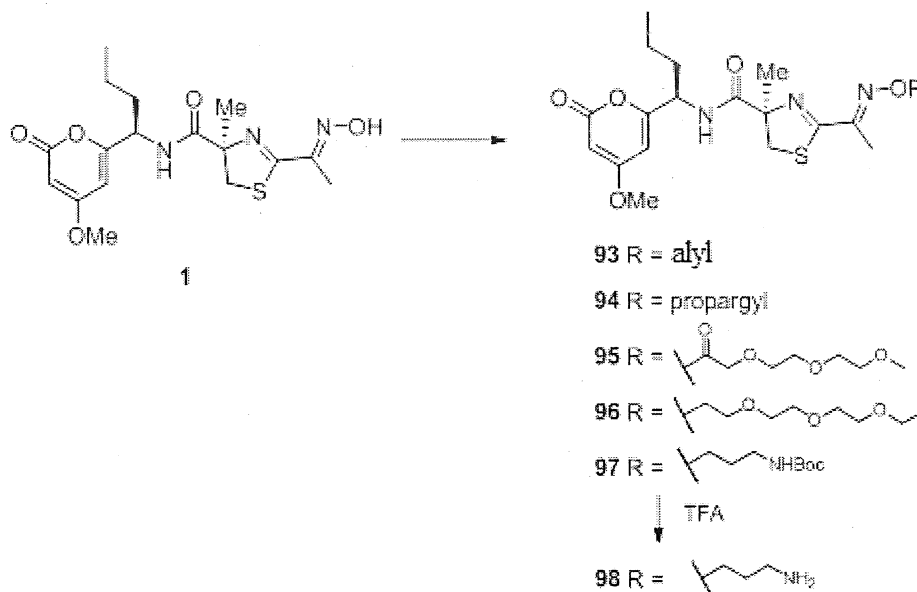
Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được sắc ký trên silica gel (Hex: EtOAc, từ 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất 92 (4,5mg).

¹H NMR (500MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,25 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,24 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,75 (td, *J* = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,15 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,86 (ddt, *J* = 13,6, 9,8, 6,2 Hz, 1H), 1,76 (dtd, *J* = 14,0, 9,4, 5,2 Hz, 1H), 1,49 (dddd, *J* = 15,5, 7,9, 6,2, 4,0 Hz, 1H), 1,40 (ddt, *J* = 13,7, 9,8, 6,9 Hz, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, (CD₃)₂CO): δ 171,8, 170,8, 170,2, 165,2, 163,7, 152,9, 99,7, 99,5, 88,5, 79,9, 56,6, 51,7, 35,2, 33,9, 19,9, 13,9, 11,1.

MS (ES⁺): *m/z* 368,1 [M+H]⁺.

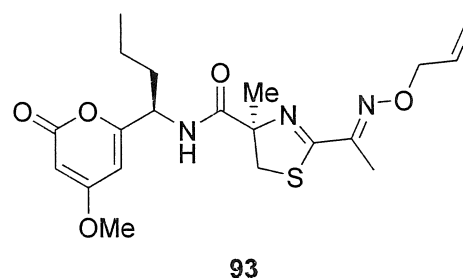
Sơ đồ 12 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp một số hợp chất có công thức I.



Sơ đồ 12

Hợp chất 93

Dung dịch chứa hợp chất 1 (11mg, 0,029mmol) trong axeton (2ml) được bổ sung Cs₂CO₃ (14mg, 0,043mmol) và allyl bromua



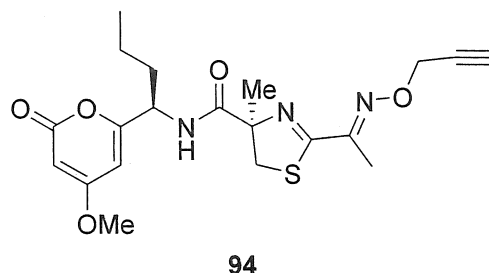
(4 μ l, 0,043mmol) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ ở 23°C, lọc trên Celite® và được rửa bằng EtOAc. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế trong hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO₂, Hex:EtOAc từ 95:5 đến 50:50) để thu được hợp chất 93 (7mg, hiệu suất 58%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,01 (dddd, J = 17,3, 10,5, 6,1, 5,7 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 2,3, 0,5 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,38-5,22 (m, 2H), 4,78-4,67 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 11,6, 0,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,89 (ddt, J = 13,4, 9,5, 6,5 Hz, 1H), 1,76 (dddd, J = 13,6, 9,7, 8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47-1,22 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 174,1, 170,8, 167,8, 164,1, 162,4, 151,9, 133,3, 118,4, 100,1, 88,5, 84,3, 76,3, 55,9, 50,9, 39,8, 34,7, 24,7, 19,0, 13,6, 12,0.

Hợp chất 94

Dung dịch chứa hợp chất 1 (11,6mg, 0,03mmol) trong axeton (2,2ml) được bổ sung Cs₂CO₃ (15mg, 0,046mmol) và propargyl bromua (5 μ l, 0,046mmol) ở



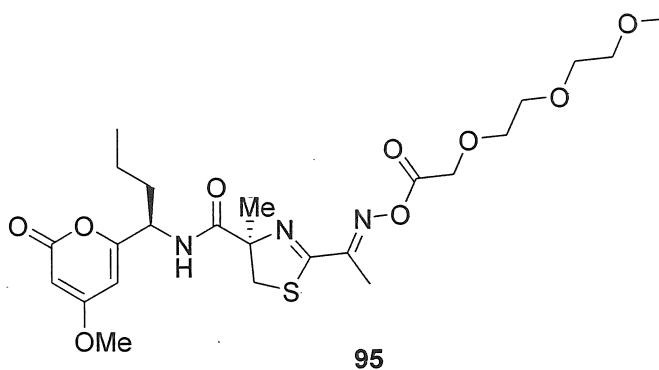
23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ ở 23°C, lọc trên Celite® và được rửa bằng EtOAc. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế trong hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO₂, Hex:EtOAc từ 98:2 đến 50:50) để thu được hợp chất 94 (11,7mg, hiệu suất 91%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,72 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,52 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,46-1,28 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 174,0, 170,8, 167,4, 164,0, 162,4, 153,0, 100,1, 88,5, 84,3, 78,7, 75,2, 62,8, 55,9, 50,9, 39,9, 34,7, 24,7, 19,0, 13,6, 12,1.

Hợp chất 95

Dung dịch chứa hợp chất 1 (12mg, 0,031mmol), CH₂Cl₂ (0,5ml), EDC·HCl (12mg, 0,062mmol) và DIPEA (11μl, 0,062mmol) được bổ sung axit 2-[2-(2-



metoxyethoxy)ethoxy]acetic (9μl, 0,062mmol) và DMAP xúc tác. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ, pha loãng bằng CH₂Cl₂, và lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 0,5M và dung dịch nước bão hòa của HNaCO₃ và sau đó làm khô trên Na₂SO₄ khan để thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng XBridge C18 5 μm H₂O/CH₃CN để thu được hợp chất 95 (9mg, hiệu suất 53%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,81-4,68 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,83-3,77 (m, 5H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,93-1,71 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,46-1,28 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

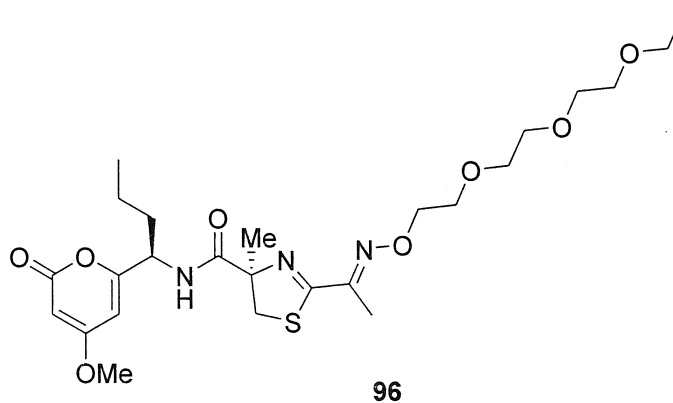
¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 176,6, 173,5, 170,3, 166,7, 165,2, 152,9, 100,8, 88,9, 85,6, 72,9, 71,8, 71,6, 71,3, 69,1, 59,1, 57,0, 54,8, 52,1, 49,7, 40,6, 35,2, 34,8, 26,8, 26,1, 25,0, 20,2, 13,8, 11,0.

MS (ES): *m/z* 542,3 [M+H]⁺, 564,2 [M+Na]⁺.

R_f: 0,25 (hexan:EtOAc 1:1).

Hợp chất 96

Hỗn hợp chứa hợp chất 1 (9,3mg, 0,024mmol), K₂CO₃ (16mg, 0,12mmol), và 1-ethoxy-2-(2-(2-iodoethoxy)ethoxy)-etan (34mg, 0,12mmol) trong axeton (0,24ml) được khuấy ở 23°C trong 24 giờ và sau đó lọc trên



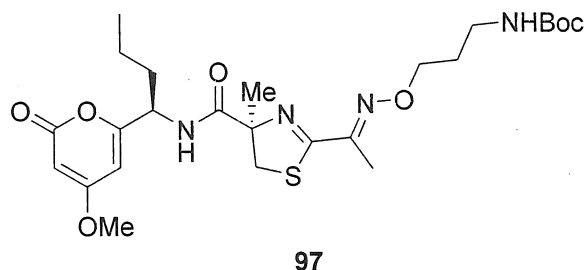
Celite®. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất thô mà được sắc ký trên silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 1/1) để thu được hợp chất 96 (11mg, hiệu suất 83%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,73 (td, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 3,79 (s, 5H), 3,69-3,63 (m, 6H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 3H), 3,20 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,95-1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44-1,28 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

MS (ES): *m/z* 542,3 [M+H]⁺, 564,3 [M+Na]⁺.

Hợp chất 97

Hỗn hợp chứa hợp chất 1 (16mg, 0,042mmol), kali cacbonat (29mg, 0,21mmol), và *t*-butyl-(3-iodopropyl)-carbamate (60mg, 0,21mmol) trong axeton (0,4ml) được khuấy ở 23°C trong 18 giờ và sau đó lọc trên



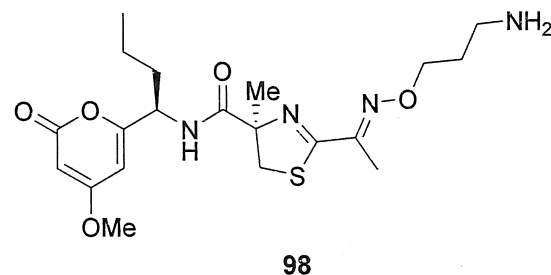
Celite®. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất thô mà được sắc ký trên silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 9/1) để thu được hợp chất 97 (22mg, hiệu suất 100%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dd, *J* = 2,3, 0,5 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,83-4,58 (m, 1H), 4,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,30-3,11 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,98-1,61 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,41-1,15 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

MS (ES): *m/z* 539,3 [M+H]⁺, 561,2 [M+Na]⁺.

Hợp chất 98

Dung dịch chứa hợp chất 97 (30mg, 0,055mmol) trong CH₂Cl₂ (0,6ml) được bổ sung TFA (0,26ml) từng giọt. Hỗn hợp được khuấy 2 h ở 23°C và sau đó tất cả các chất bay hơi được làm bay hơi (làm bay hơi đồng thời bằng toluen 3 lần). Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (CH₂Cl₂/CH₃OH

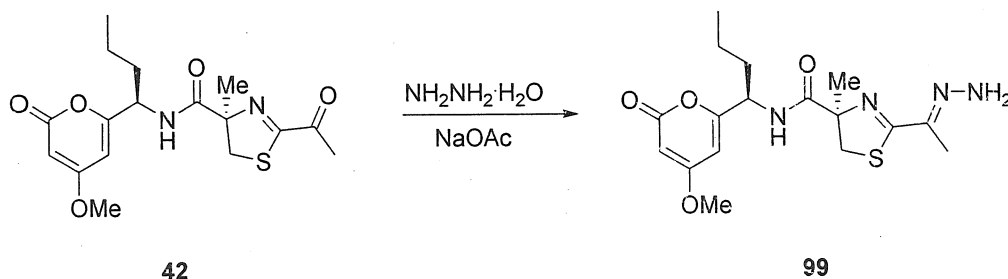


15/1) để thu được hợp chất 98 (12,5mg, hiệu suất 55%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,69 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,35 (dt, $J = 7,5, 4,9$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,24-3,01 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,47-1,29 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 461,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

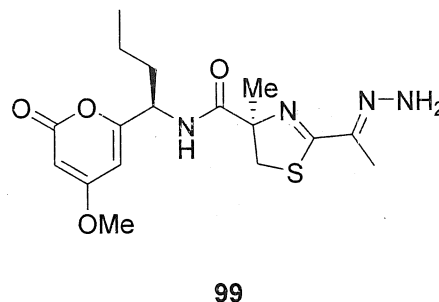
Sơ đồ 13 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp nhiều hợp chất có công thức I.



Sơ đồ 13

Hợp chất 99

Dung dịch chứa hợp chất 42 (11,6mg, 0,032mmol) trong ethanol (0,3ml) và nước (0,3ml), được bổ sung 50% hydrazin hydrat (0,015ml) và NaOAc (12mg, 0,14mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24 giờ dung môi được làm bay hơi trong điều kiện chân không đến khô. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1) để thu được hợp chất 99 (10mg, hiệu suất 83%).

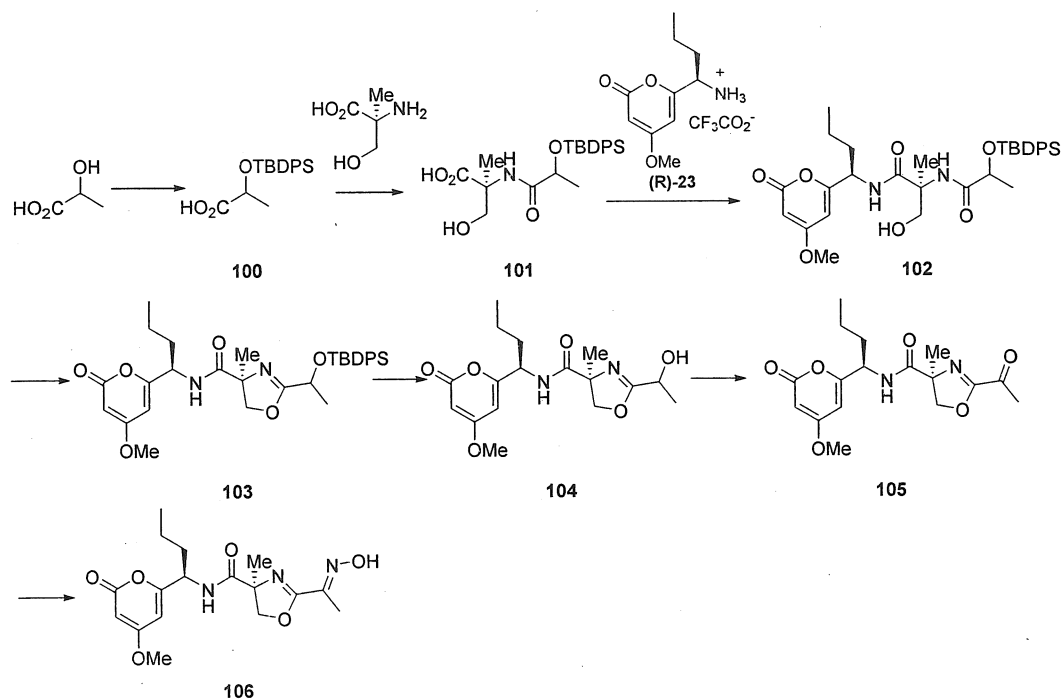


^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,82-4,62 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,48-1,21 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 381,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 403,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VÍ DỤ 10 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

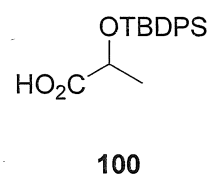
Sơ đồ 14 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 14

Hợp chất 100

Dung dịch khuấy chứa hợp chất axit lactic (1,0g, 11,1mmol) với imidazol (1,13g, 16,6mmol) trong DMF khan (33ml) được bổ sung thành các phần *tert*-butyldimethylsilyl clorua (2,8ml; 11,1mmol). Sau 48 giờ ở 23°C dung dịch



được pha loãng bằng hexan và rửa một lần bằng nước, một lần bằng NaHCO₃ bão hòa và một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 100 (3,1g, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu không màu.

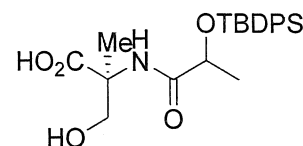
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,65 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 4,32 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 207,1, 135,7, 130,2, 130,1, 127,9, 127,8, 69,1, 30,9, 30,8, 26,8, 26,7, 21,0, 19,1.

MS (ES): *m/z* 351,2 [M+Na]⁺.

Hợp chất 101

Dung dịch khuấy chứa hợp chất 100 (140mg, 0,43mmol) trong CH₂Cl₂



101

khan (3ml), được bổ sung ở 0°C *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochlorua (EDC·HCl) (89mg, 0,47mmol) và 1-Hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT) (63mg, 0,47mmol). Sau 10 phút ở 0°C, (L)- α -metylserin (Across Organics) (50mg, 0,43mmol) và Et₃N (0,06ml) được bổ sung. Hỗn hợp thô được khuấy 18 giờ ở 23°C, pha loãng bằng CH₂Cl₂ và axit hóa bằng dung dịch nước HCl (0,5 M) đến pH~2 và chiết bằng CH₂Cl₂. Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 101 (170mg; 92%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm dưới dạng hỗn hợp chứa hai chất đồng phân không đối quang.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (m, 8H), 7,61 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 11,4, 1,7 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (s, 18 H).

MS (ES): m/z 452,3 [M+Na]⁺.

Hợp chất 102

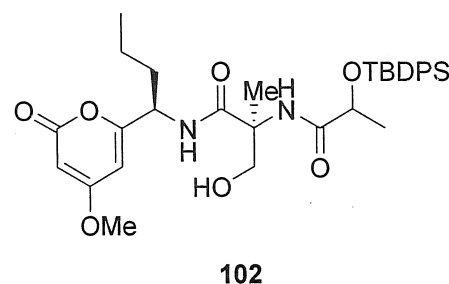
Dung dịch khuấy chứa hợp chất 101 (170mg, 0,40mmol) và (*R*)-23 (84mg, 0,40mmol) trong CH₂Cl₂ khan (3ml) được bổ sung 1-[Bis(dimethylamino) metylen]-1*H*-

1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini-3-oxit hexafluorophosphat

(HATU) (212mg, 0,56mmol), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (76mg, 0,56mmol) và Diisopropyletylamin (DIPEA) (0,29ml, 1,68mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 23°C qua đêm. Sau pha loãng bằng CH₂Cl₂, lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 0,5M, nước muối và, cuối cùng, làm khô trên Na₂SO₄. Lọc và làm bay hơi dung môi thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hợp chất 102 (102mg, hiệu suất 46%) dưới dạng hỗn hợp chứa hai chất đồng phân không đối quang.

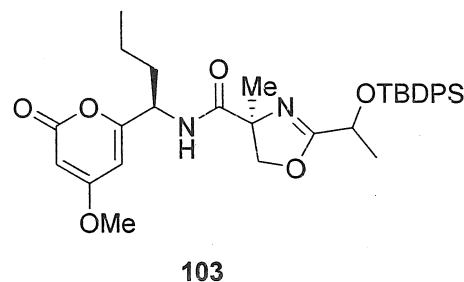
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,66 (m, 8H), 7,40 (m, 12 H), 5,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,28 (m, 6H), 4,0 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,89-1,62 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,30 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H), 1,09 (s, 9H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

MS (ES): m/z 609,2 [M+H]⁺.



Hợp chất 103

Dung dịch khuấy chứa hợp chất 102 (100mg, 0,16mmol) trong CH₂Cl₂ khan (1,5ml) được bổ sung từng giọt diethylamino lưu huỳnh triflorua (DAST) (0,02ml, 0,18mmol) ở -78°C. Sau 1,5 h, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách bổ sung K₂CO₃ (34mg, 0,25mmol) trong một phần ở -78°C. Sau khi làm ấm đến 23°C,



hỗn hợp được pha loãng tiếp bằng dung dịch nước

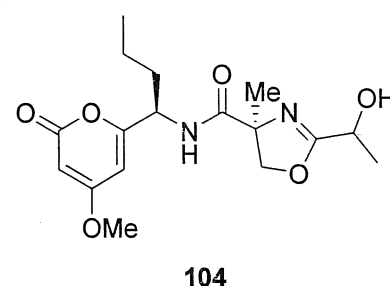
natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng CH₂Cl₂. Lóp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để thu được hợp chất 103 (96mg; hiệu suất 100%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm dưới dạng hỗn hợp chứa hai chất đồng phân không đối quang.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,66 (m, 8H), 7,38 (m, 12 H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,50-4,25 (m, 4H), 3,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,90-1,57 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (m, 10H), 1,06 (s, 18H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H).

MS (ES): *m/z* 591,2 [M+H]⁺.

Hợp chất 104

Dung dịch khuấy chứa hợp chất 103 (96mg, 0,16mmol) trong THF khan (1,5 ml) được bổ sung tetrabutylamoni florua (TBAF) (0,25ml, 0,25mmol) từng giọt. Sau 1 giờ ở 23° C hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc Lóp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để thu được hợp chất chất thô 104 (55 mg; hiệu suất 99%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm dưới dạng hỗn hợp chứa hai chất đồng phân không đối quang.

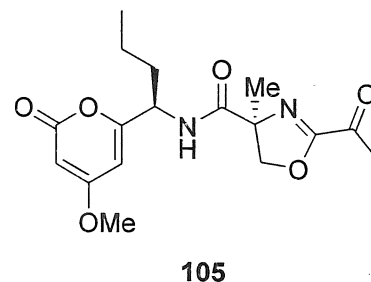


¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,05 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,58-4,22 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,86-1,60 (m, 4H), 1,5 (s, 6H), 1,46-1,30 (m, 10H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H).

MS (ES): m/z 353,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất 105

Dung dịch chứa hợp chất 104 (57mg, 0,16mmol) trong CH_2Cl_2 khan (1,6ml) ở 23°C được bổ sung lần lượt $NaHCO_3$ (41mg, 0,49mmol) và Dess-Martin periodinan (DMP) (139mg, 0,33 mmol) thành các phần. Sau 1 giờ ở 23°C (phản ứng tiếp theo là TLC (Hex:EtOAc 1:1), hỗn hợp phản ứng được dừng bằng hỗn hợp 1:1 của dung dịch nước bão hòa của $NaHCO_3$ và

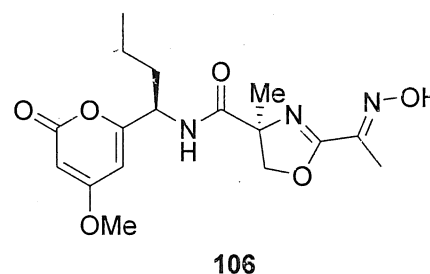


dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10%. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 23°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất dầu được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hexan/EtOAc) để thu được hợp chất 105 (9mg, hiệu suất 18%) dưới dạng dầu màu trắng.

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 6,84 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Hợp chất 106

Dung dịch chứa hợp chất 105 (7mg, 0,02mmol) trong etanol (0,22ml) và nước (0,22ml), được bổ sung $NH_2OH \cdot HCl$ (10mg, 0,146mmol) và $NaOAc$ (7mg, 0,09mmol). Sau khi khuấy ở 23°C trong 24



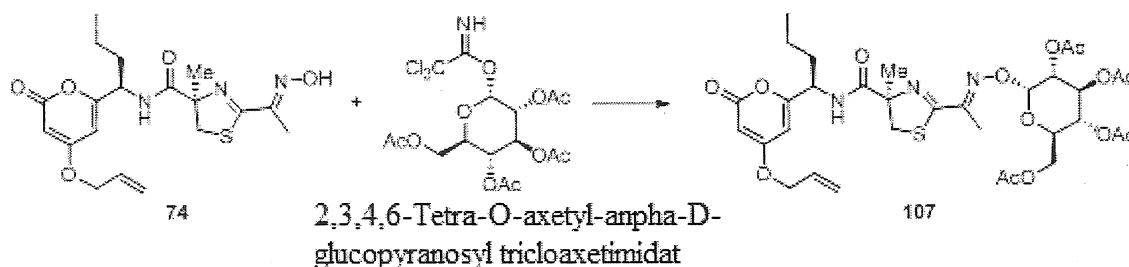
giờ, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện chân không và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để thu được hợp chất chất thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (CH_2Cl_2 /EtOAc 1/1) để thu được hợp chất 106 (1,6mg, hiệu suất 23%).

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 6,85 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

MS (ES): m/z 366,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 11 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

Sơ đồ 15 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 15

Hỗn hợp chứa hợp chất 74 (37mg; 0,091mmol), 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl tricloaxetimidat (30mg, 0,061mmol) và 4Å MS mới được hoạt hóa (244mg) được hòa tan/tạo huyền phù trong CH_2Cl_2 (1,0ml) và khuấy trong 1 giờ ở 23°C. Sau đó, nhiệt độ được giảm đến -20°C và TMSOTf (12 μ l; 0,064mmol) được bổ sung từ từ. Phản ứng được để đến 23°C và sau đó khuấy qua đêm. Tiếp theo, Et_3N được bổ sung để dừng hỗn hợp phản ứng và huyền phù thu được hợp chất lọc qua tầng theo từng lớp của Celite[®] (trên đỉnh) và Na_2SO_4 (dưới đáy). Chất rắn được rửa kỹ bằng CH_2Cl_2 và toàn bộ sản phẩm lọc được cô trong chân không, thu được hợp chất gel màu vàng-cam mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (Hex:EtOAc từ 70:30 đến 0:100) để thu được hợp chất 107 tinh khiết (23mg, hiệu suất 51%).

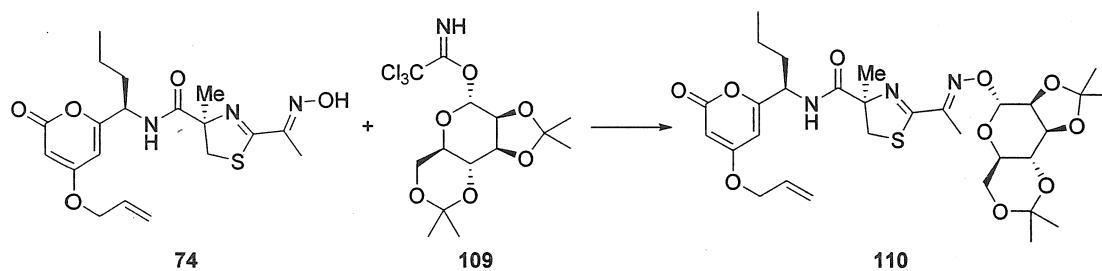
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 5,41-5,36 (m, 3H), 5,15 (dd, J = 2,8, 2,8 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 4,73 (q, J = 7,8, 1H), 4,65 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 4,49 (dt, J = 5,6, 1,2 Hz, 2H), 4,23 (dd, J = 4,0, 2,7, 2H), 3,93 (ddd, J = 8,8, 5,0, 3,4, 1H), 3,53 (d, J = 11,6, 1H), 3,21 (d, J = 11,6, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (bs, 9H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49-1,28 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 173,9, 170,8, 169,8, 169,8, 169,3, 167,5, 164,1, 162,4, 153,4, 130,7, 123,4, 119,8, 100,6, 98,7, 89,6, 84,88, 74,9, 70,2, 69,8, 67,9, 67,4, 63,3, 51,1, 40,0, 35,0, 24,9, 21,4, 21,0, 20,9, 20,9, 19,2, 13,7, 12,2.

MS (ES⁺): m/z 738 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 760 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

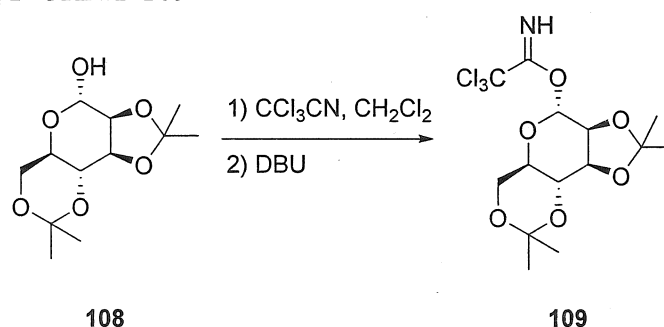
R_f : 0,21 (Hex:EtOAc 50:50).

Sơ đồ 16 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 16

a) TỔNG HỢP HỢP CHẤT 109



Dung dịch chứa hợp chất 108 (570mg, 2,190mmol) [thu được hợp chất như được mô tả trong *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 4839-4845] trong CH_2Cl_2 khan (11ml), CCl_3CN (2,20ml, 21,90mmol) và DBU (66 μL , 0,44mmol) được bổ sung từng giọt theo thứ tự này ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó, được cô trong chân không. Chất thô màu đỏ sẫm thu được hợp chất được đưa vào cột sắc ký (SiO_2 , Hexan + 1% $\text{Et}_3\text{N}:\text{EtOAc}$ + 1% Et_3N từ 80:20 đến 50:50) thu được hợp chất 109 (827mg; hiệu suất 93%) dưới dạng dầu màu trắng.

^1H NMR (400MHz): δ 8,59 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,92 (dd, $J = 5,9, 3,4$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,43 (ddd, $J = 8,3, 6,2, 4,2$ Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,03 (dd, $J = 8,9, 4,2$ Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz): δ 160,8, 113,6, 109,6, 104,9, 84,9, 83,0, 79,4, 72,8, 67,2, 27,1, 26,1, 25,3, 24,9.

MS (ES): m/z 426-428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,64 (Hex:EtOAc 2:1).

b) TỔNG HỢP HỢP CHẤT 110

Dung dịch gốc mới điều chế (840 μL ; 5% mol) chứa chất xúc tác $\text{Pd}(\text{PhCN})(\text{OTf})_2$ trong CH_2Cl_2 , được điều chế bằng cách khuấy $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (10mg; 0,026mmol) và

AgOTf (14mg; 0,052mmol) trong CH₂Cl₂ (3,5ml) ở 23°C trong 5 phút, được bổ sung dung dịch chứa 109 (50mg; 0,124mmol) và 74 (61mg; 0,161mmol) trong CH₂Cl₂, (700μl) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm, sau đó, được xử lý bằng benzen (1ml) và rót trực tiếp lên cột sắc ký (SiO₂, CH₂Cl₂ và CH₂Cl₂:MeOH 98,2:1,8). Theo quy trình này, Hợp chất 110 (27,5mg, hiệu suất 34%) thu được hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột (chủ yếu là α anome).

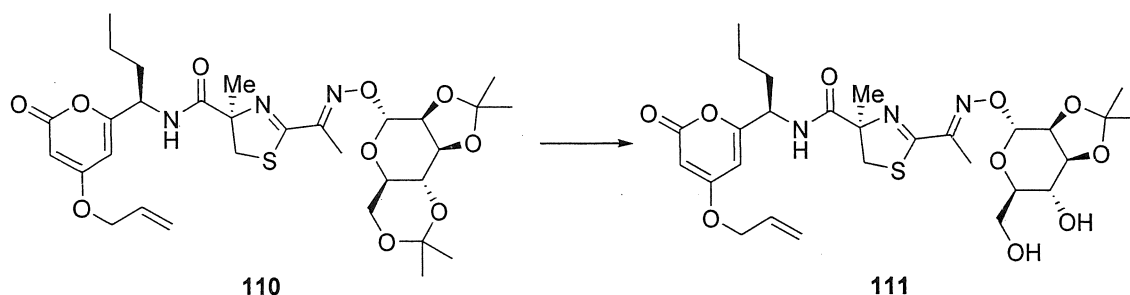
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9,25 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,00-5,91 (m, 1H), 5,69 (bs, 1H), 5,42-5,30 (m, 3H), 4,93-4,91 (dd, *J* = 6,0, 3,6 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,73 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,49 (bd, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 4,08 (bd, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 11,6 Hz 1H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,72 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49-1,28 (m, 11H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 174,0, 169,8, 167,5, 164,1, 162,5, 153,8, 130,8, 119,8, 113,0, 109,3, 109,0, 100,6, 89,6, 84,8, 84,7, 83,3, 80,0, 73,5, 69,7, 66,8, 51,1, 40,0, 35,0, 27,1, 26,1, 25,3, 24,9, 24,6, 19,2, 13,7, 12,2.

MS (ES⁺): *m/z* 650 [M+H]⁺, 672 [M+Na]⁺.

R_f: 0,39 (CH₂Cl₂:MeOH 50:1).

Sơ đồ 17 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 17

Hợp chất 110 (31mg, 0,048mmol) được hòa tan trong dung dịch nước AcOH (hiệu suất 80%, 1,0ml) và khuấy ở 65°C trong 4 giờ. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng toluen (1,5ml) và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong chân không, thu được hợp chất chất thô màu be dạng dầu. Làm bay hơi đồng thời dung dịch nước AcOH bằng toluen được lặp lại hai lần nữa. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký

cột (SiO₂, CH₂Cl₂ và CH₂Cl₂:MeOH 10:1) để thu được hợp chất 111 (18mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng sáp.

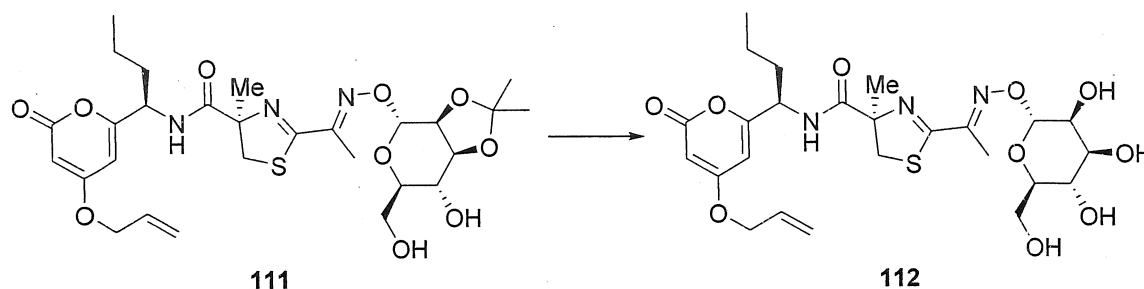
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,99-5,92 (m, 1H), 5,72 (bs, 1H), 5,42-5,34 (m, 3H), 5,01 (dd, *J* = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,49 (bd, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,25 (dd, *J* = 8,0, 4,3 Hz, 1H), 3,97 (bd, *J* = 8,3, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 11,5, 5,8 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,42-1,31 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 174,0, 169,9, 167,6, 164,2, 162,4, 153,9, 130,7, 119,8, 113,0, 108,7, 100,7, 89,6, 84,7, 84,6, 82,7, 80,7, 71,0, 69,8, 64,5, 51,2, 40,1, 35,0, 26,1, 25,0, 24,7, 19,2, 13,7, 12,2.

MS (ES⁺): *m/z* 610 [M+H]⁺, 632 [M+Na]⁺.

R_f: 0,12 (CH₂Cl₂:MeOH 50:1).

Sơ đồ 18 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 18

Dung dịch chứa hợp chất 111 (180mg, 0,29mmol) trong dung dịch nước AcOH (hiệu suất 80%, 10ml) được làm nóng ở 100°C trong 4 giờ. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng toluen (10ml) và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong chân không, thu được hợp chất chất thô màu be dạng dầu. Làm bay hơi đồng thời dung dịch nước AcOH bằng toluen được lặp lại (x5) để thu được hợp chất chất rắn màu be mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, CH₂Cl₂ và CH₂Cl₂:MeOH 90:10). Quá trình tinh chế cuối cùng được thực hiện bằng HPLC trên cột tinh chế C18 Symmetry, tốc độ dòng 15ml/phút, hỗn hợp H₂O:CH₃CN để thu được hợp chất 112 (60mg, hiệu suất 36%).

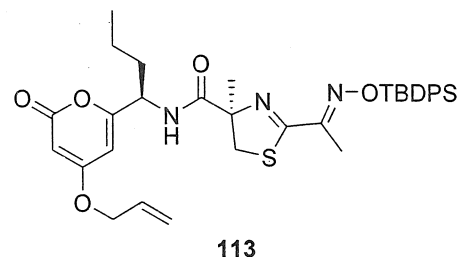
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,00-5,92 (m, 1H), 5,72 (d, $J = 2,5$, 1H), 5,44-5,34 (m, 3H), 4,72 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,50 (bd, $J = 5,6$, 2H), 4,41 (dd, $J = 5,3$, 2,5 Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 6,8$, 4,5 Hz, 1H), 4,09 (td, $J = 6,4$, 3,5 Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 11,6$, 3,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 11,6$, 6,0 Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,42-1,28 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,2, 170,1, 167,9, 164,6, 162,5, 154,0, 130,7, 119,8, 110,5, 100,8, 89,6, 84,6, 80,8, 75,6, 71,9, 71,6, 69,9, 63,7, 51,2, 40,3, 34,9, 25,0, 19,2, 13,7, 12,5.

MS (ES+): m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 592 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 113

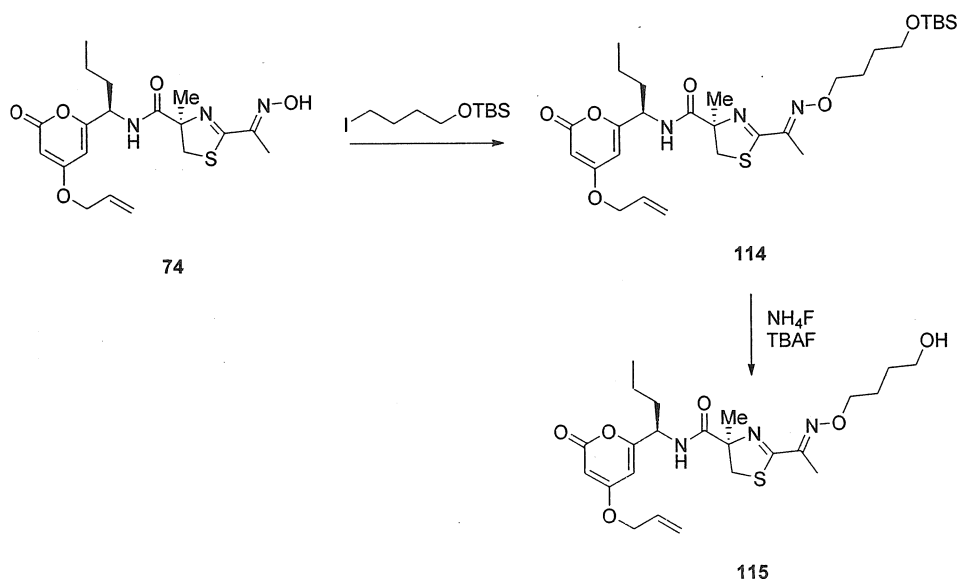
Dung dịch chứa hợp chất 74 (121mg) trong DMF khan (3ml) được bổ sung imidazol (47mg), DMAP (1mg) và TBDPSCl (85 μl) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 23°C. Để dừng phản ứng, dung dịch nước bão hòa của NH_4Cl (10ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (3 x 10ml) và nước muối (10ml) và sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế trên CombiFlash bằng cột SiO_2 và rửa giải bằng hexan/EtOAc từ 100:0 đến 0:100 trong 30 phút để thu được hợp chất 113 (108mg, hiệu suất 56%).



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,75-7,66 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 8H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,03-5,87 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 5,34 (dq, $J = 10,5$, 1,2 Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,48 (dt, $J = 5,6$, 1,5 Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89 (dq, $J = 9,5$, 6,8 Hz, 1H), 1,78 (dddd, $J = 13,6$, 9,6, 7,9, 5,7 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,49-1,20 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,2, 169,7, 168,5, 164,1, 162,4, 157,2, 135,5, 132,8, 130,6, 129,9, 127,6, 119,6, 100,4, 89,4, 84,3, 69,6, 51,0, 39,7, 34,7, 27,1, 24,8, 19,6, 19,1, 13,6, 11,8.

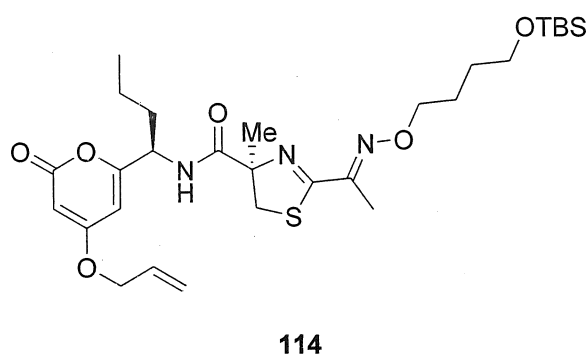
Sơ đồ 19 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 19

Hợp chất 114

Dung dịch chứa hợp chất 74 (77mg, 0,190mmol) trong axeton (2ml) Cs_2CO_3 (310mg, 0,952mmol) và *tert*-Butyl(4-iodobutoxy)dimethylsilan (0,25ml, 0,952 mmol) được bổ sung ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm, lọc, được rửa bằng EtOAc, và cô trong điều kiện áp



suất giảm. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combiflash trong SiO_2 (CH_2Cl_2 :EtOAc từ 100:0 đến 90:10) để thu được hợp chất 114 (80mg, hiệu suất 71%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,05-5,92 (m, 1H), 5,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,46-5,27 (m, 2H), 4,75 (ddd, $J = 8,8, 7,3, 4,3$ Hz, 1H), 4,58 (dt, $J = 5,6, 1,5$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,58 (dd, $J = 11,5, 5,8$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 1,97-1,70 (m, 4H), 1,60 (dd, $J = 8,7, 6,1$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 1,49-1,34 (m, 4H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 175,0, 170,7, 168,0, 165,1, 163,9, 151,4, 131,1, 118,0, 99,5, 88,4, 84,2, 74,9, 69,6, 62,5, 50,8, 39,3, 33,9, 28,8, 25,4, 25,0, 23,5, 18,8, 17,7, 12,5, 10,4, -6,5.

MS (ES⁺): m/z 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 115

Dung dịch chứa hợp chất 114 (70mg, 0,118mmol) trong THF khan (1ml) amoni florua (22mg, 0,589mmol) và TBAF (0,60ml, 1,0M trong THF, 0,589mmol) được bổ sung ở 23°C.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 23°C, được dừng bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl, chiết bằng CH_2Cl_2 (2x10 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô

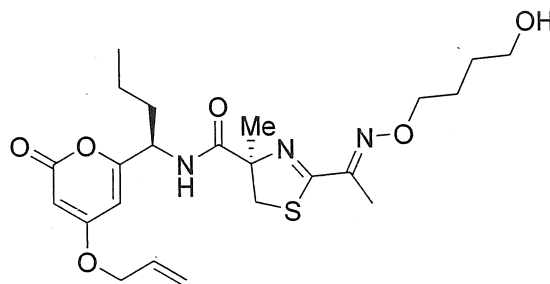
trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combiflash trong SiO_2 (CH_2Cl_2 và $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1) để thu được hợp chất 115 (40mg, hiệu suất 71%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,05-5,91 (m, 1H), 5,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,46-5,29 (m, 2H), 4,74 (dd, $J = 9,1, 5,8$ Hz, 1H), 4,59 (dt, $J = 5,5, 1,6$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,19 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,62 (dd, $J = 8,9, 6,2$ Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H), 0,99 (q, $J = 8,1, 7,4$ Hz, 3H).

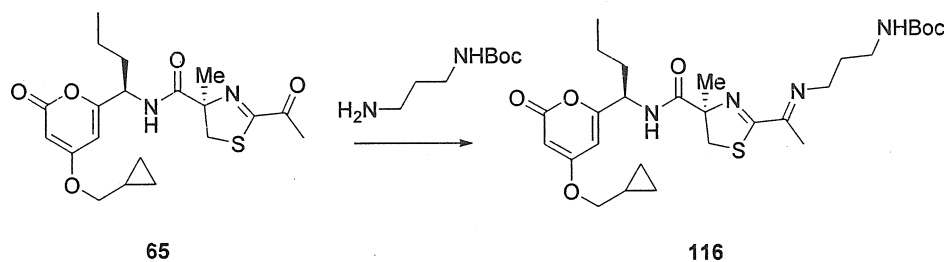
^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 174,9, 170,7, 168,0, 165,1, 163,9, 151,5, 131,1, 118,0, 99,5, 88,4, 84,2, 74,9, 69,6, 61,2, 50,7, 39,3, 33,8, 28,6, 25,3, 23,5, 18,8, 12,4, 10,3.

MS (ES⁻): m/z 478 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Sơ đồ 20 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



115



Sơ đồ 20

Hợp chất 116

Dung dịch chứa hợp chất 65 (42mg, 0,103mmol) trong toluen khan (1ml), N-Boc-1,3-propandiamin (19mg, 0,107mmol), *p*TsOH (1mg, 0,005mmol) và sàng phân tử được bổ sung và được hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và sản phẩm lọc được làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trong SiO₂ (từ Hexan + 1% Et₃N đến Hex:EtOAc:Et₃N 1:1:0,01) để thu được hợp chất 116 (29mg, hiệu suất 50%).

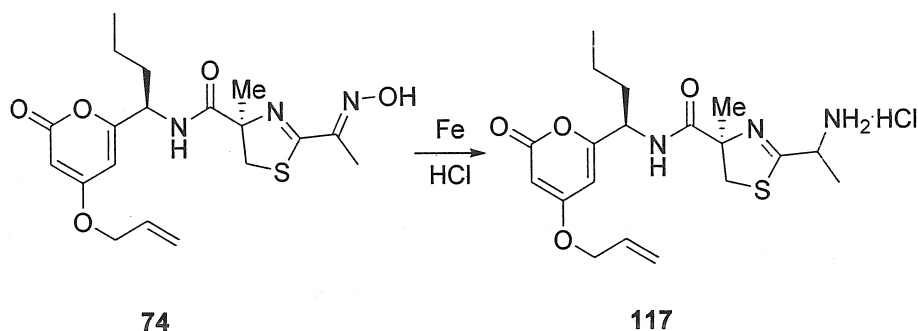
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,75-4,70 (m 1H), 3,76 (dd, *J* = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,914-1,84 (m, 3H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H), 0,98-0,94 (m, 4H), 0,68-0,64 (m, 2H), 0,34-0,31 (m, 2H).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 174,1, 173,7, 170,1, 170,0, 164,1, 162,3, 156,0, 100,5, 88,9, 88,8, 85,6, 73,8, 50,9, 30,6, 34,9, 30,1, 28,4, 28,3, 24,9, 19,0, 14,78, 13,6, 9,4, 3,4, 3,3.

MS (ES⁺): *m/z* 563 [M+H]⁺.

R_f: 0,55 (Hex:EtOAc:Et₃N 9:1:0,01).

Sơ đồ 21 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 21

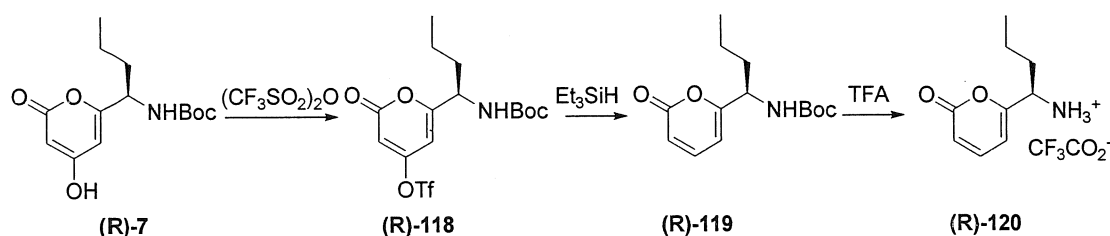
Hợp chất 117

Dung dịch chứa hợp chất 74 (50mg, 0,123mmol) trong MeOH (1ml) được bổ sung bột sắt (14mg, 0,24mmol) và HCl đặc và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 3 giờ. Sau đó Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước bão hòa của Na_2CO_3 và được chiết bằng MeOH 10% trong CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$) để thu được hợp chất 117 (23mg, hiệu suất 48%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,32-5,91 (m, 1H), 5,64-5,50 (m, 1H), 5,49-5,25 (m, 1H), 4,73 (dt, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 3,90-3,36 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,59-1,33 (m, 5H), 0,96 (ddd, $J = 8,6, 5,7, 1,8$ Hz, 3H).

VÍ DỤ 12. TỔNG HỢP HỢP CHẤT SẢN PHẨM TRUNG GIAN KHÁC NỮA CÓ CÔNG THỨC II

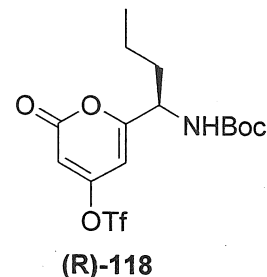
Sơ đồ 22 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp sản phẩm trung gian có công thức II



Sơ đồ 22

Hợp chất (R)-118

Dung dịch chứa hợp chất triflic anhydrua (2,88ml, 2,88mmol) trong CH_2Cl_2 (14ml) được bổ sung từ từ ở -20°C vào dung dịch khuấy (R)-7 (681mg, 2,4mmol) và triethylamin (0,4ml, 2,88mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, bể làm mát được loại bỏ và khuấy liên tục trong 2,5 giờ ở 23°C . Để xử lý, hỗn hợp được rửa bằng HCl (1 M) và lớp nước chiết



bằng CH_2Cl_2 (x3). Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên MgSO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm, và phân cận được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan/EtOAc) để thu được hợp chất (R)-118 (730mg, hiệu suất 73%) dưới dạng màu vàng nhạt.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,83 (ddt, $J = 12,8, 9,6, 6,2$ Hz, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,42-1,24 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

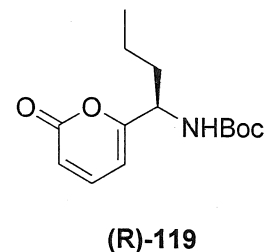
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 167,7, 161,3, 161,0, 154,9, 118,5 (q, $k = 321,1$ Hz), 103,4, 98,6, 80,9, 53,0, 35,1, 31,1, 28,4, 19,2, 13,7.

MS (ES⁺): m/z 438,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,27 (Hex:EtOAc 9:1).

Hợp chất (R)-119

Dung dịch chứa hợp chất (R)-118 (660mg, 1,59mmol) trong DMF đã được khử khí (10,5ml), được bổ sung lần lượt $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,367ml, 0,32mmol) và triethylsilan (0,5ml, 3,18mmol) và hỗn hợp thu được hợp chất được làm nóng đến 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp



phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh (hexan:EtOAc) để thu được hợp chất (R)-119 (90mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,32-7,26 (m, 1H), 6,20 (dd, $J = 9,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,41 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,79 (ddt, $J = 13,3, 9,5, 6,5$ Hz, 1H), 1,66 (dq, $J = 13,9, 7,7$ Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38-1,24 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

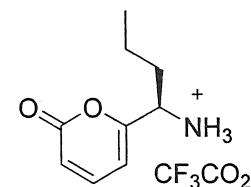
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 164,3, 162,3, 155,1, 143,7, 132,2, 129,7, 128,8, 128,6, 127,2, 123,5, 114,6, 102,7, 80,3, 52,8, 35,4, 29,8, 28,4, 19,2, 13,7.

MS (ES⁺): m/z 290,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,13 (Hex:EtOAc 4:1).

Hợp chất (R)-120

Dung dịch chứa hợp chất (R)-119 (84mg, 0,31mmol) trong CH_2Cl_2 (11,3ml) được bổ sung TFA (3,46ml) ở 23°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp được cô đến khô để thu được hợp chất chất thô (R)-120 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



(R)-120

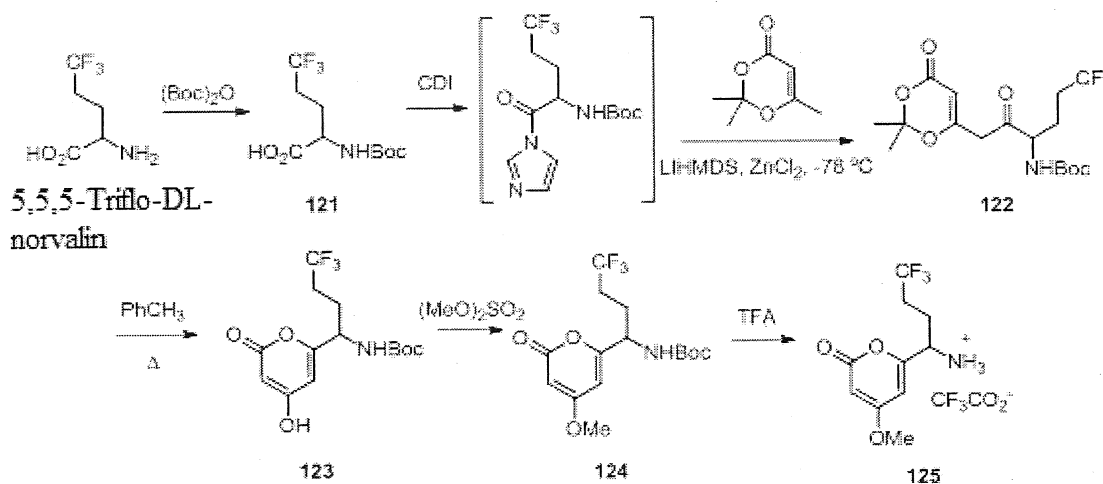
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,51 (ddd, $J = 9,6, 6,5, 1,0$ Hz, 1H),

7,27-6,99 (m, 1H), 6,49 (dd, $J = 6,6, 1,0$ Hz, 1H), 6,35 (dt, $J = 9,4, 1,0$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 9,0, 6,1$ Hz, 1H), 2,08-1,72 (m, 2H), 1,49-1,17 (m, 3H), 1,02-0,88 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 162,6, 159,2, 145,1, 129,9, 129,2, 126,3, 117,2, 107,1, 53,5, 34,3, 19,6, 13,7.

VÍ DỤ 13. TỔNG HỢP HỢP CHẤT SẢN PHẨM TRUNG GIAN 125

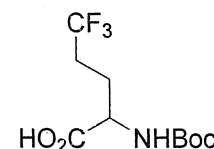
Sơ đồ 23 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp SẢN PHẨM TRUNG GIAN 125



Sơ đồ 23

Hợp chất 121

Dung dịch chứa hợp chất 5,5,5-Trifluoro-DL-norvalin (206mg, 1,2mmol) và Na_2CO_3 (383mg, 3,6mmol) trong H_2O (2,4ml) được bổ sung từng



121

giọt Boc anhydrua (276mg, 1,2mmol) hòa tan trong 1,4-dioxan (2,4ml) ở 0°C.

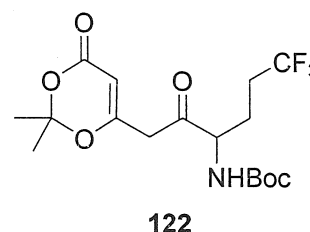
Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 5 giờ và sau đó, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng HCl 0,5N (x2) và một lần bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl (x1). Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất chất thô 121 (326mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4,17 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 2,36-2,14 (m, 2H), 2,08 (ddt, *J* = 16,2, 10,8, 5,4 Hz, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 174,9, 158,0, 129,8 (q, *J*_{C-F} = 275 Hz, CF₃), 80,7, 53,7, 31,2 (q, *J*_{C-F} = 29 Hz, CH₂CF₃), 28,7, 25,4.

Hợp chất 122

Trong bình thứ nhất, CDI (203mg, 1,25mmol) được bổ sung thành các phần dung dịch chứa 121 (324mg, 1,2mmol) trong 2-Me-THF (94,8ml), với sự phát khí. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 23°C. Trong một bình khác, ở -78°C, 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (0,53ml, 3,6mmol) trong 2-Me-THF (3,6ml)



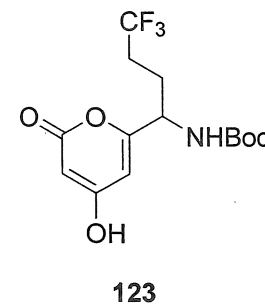
được bổ sung từ từ dung dịch chứa LiHMDS (3,6ml, 1,0M trong THF, 3,6mmol) trong 2-Me-THF (4,8ml). Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ZnCl₂ (488mg, 3,6mmol) được bổ sung ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy 30 phút ở -78°C. Hỗn hợp thứ nhất được bổ sung qua ống thông dò. Hỗn hợp phản ứng đang khuấy ở -78°C trong 4 giờ và sau đó được dừng bằng dung dịch nước bão hòa chứa NH₄Cl. Chiết bằng EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hexan/EtOAc 9/1 đến 7/3) để thu được hợp chất 122 (256mg, hiệu suất 54%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,29-2,01 (m, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,41 (s, 9H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 201,7, 164,05, 160,6, 155,4, 126,6 (q, *J*_{C-F} = 276 Hz, CF₃), 107,3, 96,9, 80,7, 58,3, 43,6, 29,9 (q, *J*_{C-F} = 29 Hz, CH₂CF₃), 28,1, 24,9, 24,7, 23,1.

Hợp chất 123

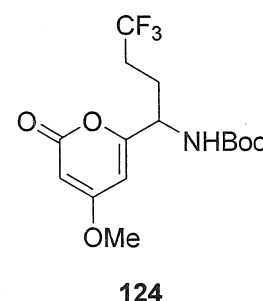
Dung dịch chứa hợp chất 122 (253mg, 0,640mmol) trong toluen (6,4ml) được hồi lưu trong 30 phút. Sau khi làm mát đến 23°C, nó được làm bay hơi đến khô và phần cặn thô được tinh chế trong CombiFlash với hexan/EtOAc 60:40 đến 40:60 trong 20 phút. Thu được 123 (121mg, hiệu suất 56%) dưới dạng dầu trong suốt.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,05 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

Hợp chất 124

Hỗn hợp chứa hợp chất 123 (119mg, 0,353mmol), axeton (3,5ml), K_2CO_3 (244mg, 1,76mmol) và dimetyl sulfat (0,17ml, 0,475mmol) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Lọc trên Celite[®] và rửa bằng EtOAc thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế trong CombiFlash trên silica gel với hỗn hợp hexan/EtOAc 100:0 đến 0:100 trong 20 phút để thu được hợp chất 124 (111mg, hiệu suất 90%).

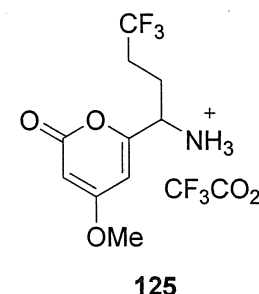


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,24-1,79 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 170,8, 163,8, 161,7, 154,8, 126,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3), 100,3, 88,7, 80,6, 56,0, 51,5, 30,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 29$ Hz, CH_2CF_3), 28,2, 25,8.

Hợp chất 125

Dung dịch chứa hợp chất 124 (109mg, 0,310mmol) trong CH_2Cl_2 (4ml) được bổ sung TFA (1,2ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 23°C, hỗn hợp được làm bay hơi đến khô và sau đó làm bay hơi bằng toluen để khử bỏ TFA để thu được hợp chất chất thô 125 (113mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

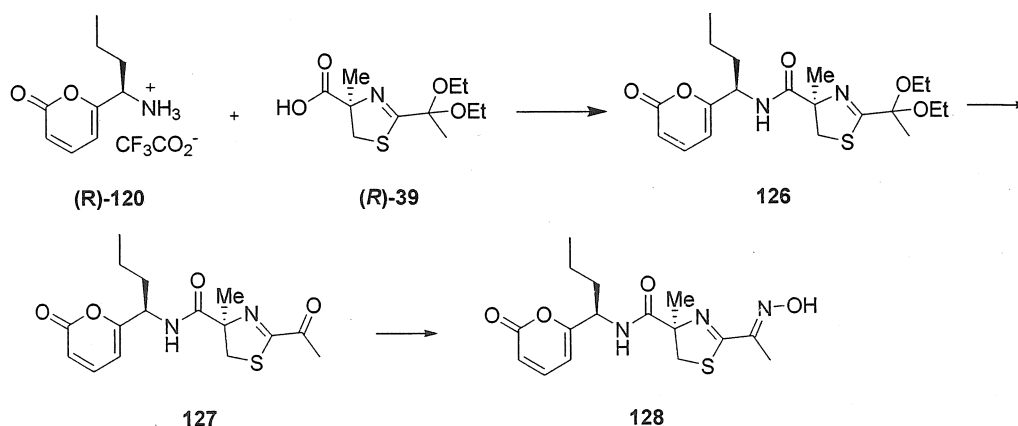


^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,40 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,44-2,11 (m, 4H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 172,2, 165,1, 157,8, 127,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 275$ Hz, CF_3), 105,3, 90,8, 57,3, 52,4, 30,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, CH_2CF_3), 24,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$).

VÍ DỤ 14. TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

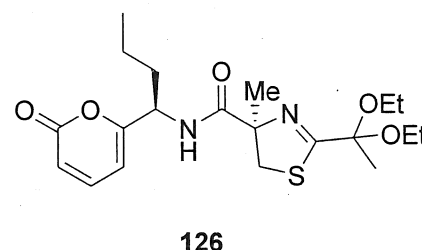
Sơ đồ 24 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 24

Hợp chất 126

Huyền phù chứa (R)-120 (90mg, 0,032mmol) và (R)-39 (84mg, 0,032mmol) được làm bay hơi đồng thời 3 lần bằng toluen để loại bỏ nước, sau đó hỗn hợp được hòa tan trong CH_2Cl_2 (2,2ml) được bổ sung HATU (122mg,



0,032mmol), HOAt (44mg, 0,032mmol) và DIPEA (0,22ml, 0,128mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 23°C qua đêm. Pha loãng bằng CH_2Cl_2 , rửa lớp hữu cơ bằng HCl 0,5M và dung dịch nước bão hòa của NaCl và, cuối cùng, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hexan/EtOAc 6/4) để thu được hợp chất 126 (100mg, hiệu suất 77%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,20 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 9,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,06 (dd, $J = 6,5, 1,1$ Hz, 1H), 4,75 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,65-3,37 (m, 4H), 3,15 (dd, $J = 11,7, 1,0$ Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,44-1,28 (m, 2H), 1,21 (qd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 6H), 0,93 (td, $J = 7,3, 0,9$ Hz, 3H).

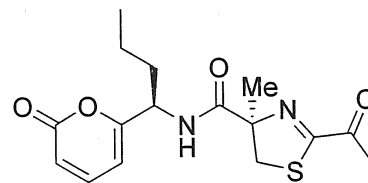
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 177,2, 174,4, 163,5, 161,5, 143,2, 114,7, 102,4, 100,2, 85,1, 57,8, 57,7, 51,0, 40,4, 34,8, 25,3, 23,7, 19,1, 15,2 (x2), 13,5.

MS (ES $^{+}$): m/z 433,3 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$.

R_f : 0,33 (Hex:EtOAc 1:3).

Hợp chất 127

Hỗn hợp chứa hợp chất 126 (100mg, 0,24mmol), pentan (7,3ml) và axit formic (4,87ml) được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C. Sản phẩm bay hơi được cô trong điều kiện chân không bằng toluen đến khô để thu được hợp chất thô 127 (73mg, hiệu suất 90%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.



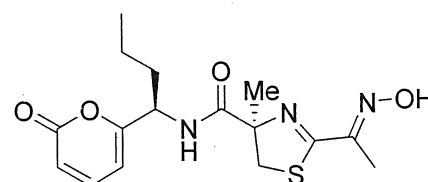
127

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,17 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,30-6,07 (m, 2H), 4,79 (q, $J = 7,1, 6,0$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 12,1, 3,2$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 12,0, 3,1$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 1,97-1,77 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 1,46-1,17 (m, 2H), 0,97 (q, $J = 5,7, 4,2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 193,2, 173,2, 170,4, 162,7, 161,7, 143,4, 114,9, 103,0, 86,1, 51,1, 40,1, 35,0, 26,3, 24,6, 19,1, 13,6.

Hợp chất 128

Hỗn hợp chứa hợp chất 127 (70mg, 0,21mmol), ethanol (2,3ml), nước (2,3ml), hydroxylamin hydroclorua (38mg, 7,3mmol) và NaOAc (77mg, 0,94mmol) được khuấy trong 24 giờ. Sau đó ethanol được cô trong điều



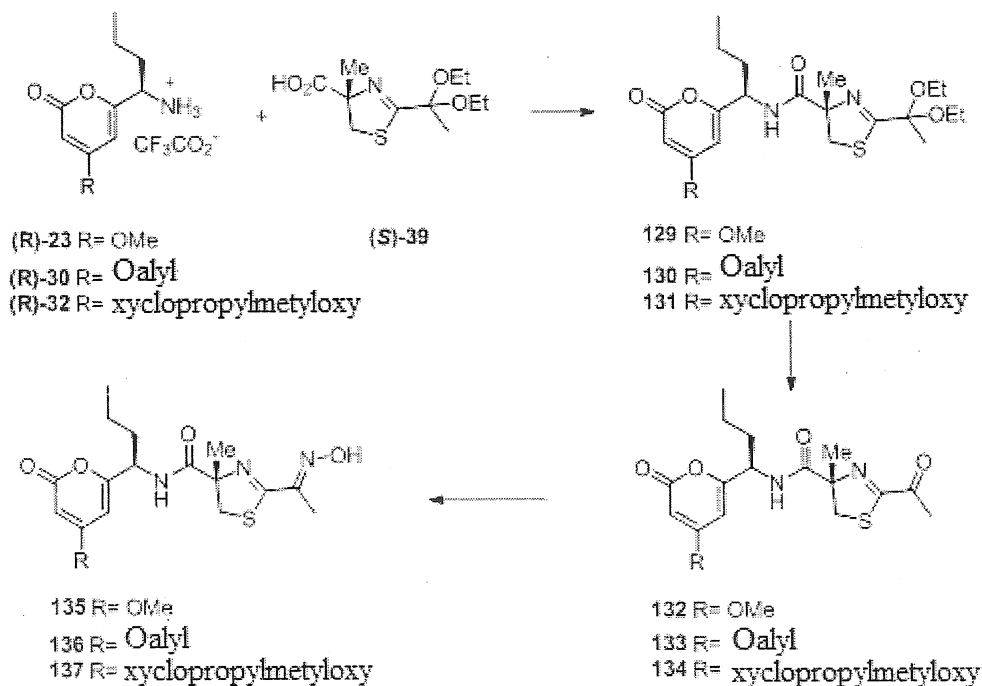
128

kiện chân không, dung dịch nước bão hòa của NaCl được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được sắc ký trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ từ 95/5 đến 8/2) để thu được hợp chất 128 (29mg, hiệu suất 40%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,4, 6,6$ Hz, 1H), 6,31-6,16 (m, 2H), 4,77 (ddd, $J = 8,8, 7,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,49-1,34 (m, 1H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 352,3 [M+H]⁺, 374,1 [M+Na]⁺.

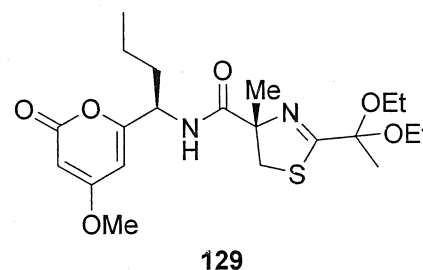
Sơ đồ 25 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I:



Sơ đồ 25

Hợp chất 129

Hỗn hợp chứa hợp chất (S)-39 (410mg, 1,6mmol) và (R)-23 (488mg, 1,6mmol) được làm bay hơi đồng thời bằng toluen và sau đó HATU (597mg, 1,6mmol) và HOAt (215mg, 1,6mmol) được bổ sung. Bình phản ứng



được xả hết và nạp N₂ và CH₂Cl₂ (11ml) và DIPEA (1,1ml, 6,4mmol) được đưa vào qua ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 16 giờ ở 23°C. Sau đó, nó được pha loãng bằng CH₂Cl₂ trước khi rửa bằng HCl 0,5N (x2) và bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế trên hệ thống cho sắc ký nhanh bằng cột SiO₂ rửa giải bằng hỗn hợp của hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50 trong 15 phút để thu được hợp chất 129 (458mg, hiệu suất 66%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,65 (td, J = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,15 (dd, J = 11,7, 0,7 Hz, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 9,4, 6,7 Hz, 1H), 1,64

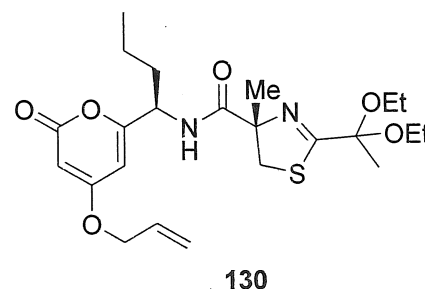
(dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,21 (m, 6H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 177,7, 175,8, 172,2, 165,4, 164,2, 101,4, 101,0, 89,7, 86,4, 58,9, 58,8, 57,2, 52,1, 41,6, 35,8, 26,3, 24,9, 20,2, 16,5 (x2), 14,8.

MS (ES⁺): m/z 463,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 130

Hỗn hợp chứa hợp chất (*S*)-39 (269mg, 1,0mmol) và (*R*)-30 (337mg, 1,0mmol) được làm bay hơi đồng thời bằng toluen và sau đó HATU (392mg, 1,0mmol) và HOAt (141mg, 1,0mmol) được bổ sung. Bình phản ứng được xả hết và nạp N_2 và CH_2Cl_2 (7,2ml) và



DIPEA (0,7ml, 4,0mmol) được đưa vào qua ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 16 giờ ở 23°C. Sau đó, nó được pha loãng bằng CH_2Cl_2 trước khi rửa bằng HCl 0,5N (x2) và bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế trên hệ thống cho sắc ký nhanh bằng cột SiO_2 rửa giải bằng hỗn hợp của hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50 trong 15 phút để thu được hợp chất 130 (240mg, hiệu suất 50%).

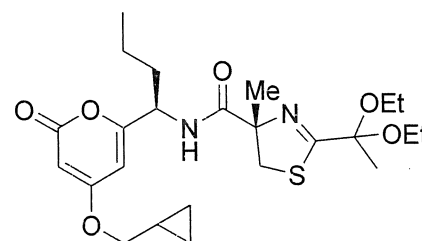
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,94 (dd, $J = 8,6, 3,3$ Hz, 1H), 5,80 (m, 2H), 5,22 (m, 3H), 4,51 (dq, $J = 11,6, 5,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,38 (m, 5H), 2,99 (dd, $J = 11,7, 3,6$ Hz, 1H), 1,68 (dtd, $J = 11,2, 8,0, 7,4, 3,9$ Hz, 1H), 1,50 (tq, $J = 8,4, 4,6, 3,9$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 3,4$ Hz, 3H), 1,31 (d, $J = 3,4$ Hz, 3H), 1,04 (ddt, $J = 11,0, 6,9, 3,0$ Hz, 6H), 0,73 (td, $J = 7,5, 3,3$ Hz, 3H).

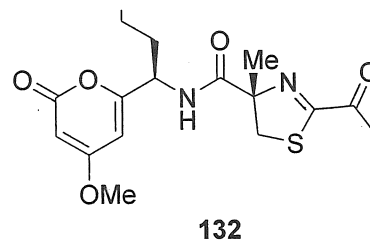
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176,2, 174,3, 169,6, 163,8, 162,9, 130,6, 119,2, 100,0, 99,7, 89,1, 85,0, 69,4, 57,5, 57,4, 50,7, 40,2, 34,4, 24,9, 23,5, 18,8, 15,1, 13,4.

MS (ES⁺): m/z 489,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 131

Hỗn hợp chứa hợp chất (*S*)-39 (408mg, 1,6mmol) và (*R*)-32 (548mg, 1,6mmol) được làm bay hơi đồng thời bằng toluen và sau đó HATU (593mg, 1,6mmol) và HOAt (214mg, 1,6mmol) được bổ sung. Bình phản ứng





được xả hết và nạp N_2 và CH_2Cl_2 (11ml) và DIPEA (1,1ml, 6,4mmol) được đưa vào qua ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 16 giờ ở $23^\circ C$. Sau đó, nó được pha loãng bằng CH_2Cl_2 trước khi rửa bằng HCl 0,5N (x2) và bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế trên hệ thống cho sắc ký nhanh bằng cột SiO_2 rửa giải bằng hỗn hợp của hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50 trong 15 phút để thu được hợp chất 131 (343mg, hiệu suất 46%).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,81 (dt, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 4,51 (td, $J = 8,4, 6,1$ Hz, 1H), 3,93 (qd, $J = 7,2, 0,6$ Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,38 (m, 5H), 3,00 (dd, $J = 11,7, 0,7$ Hz, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,14 (m, 2H), 1,05 (m, 7H), 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,49 (m, 2H), 0,18 (m, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 176,1, 174,3, 170,0, 163,9, 162,7, 100,0, 99,8, 88,5, 85,0, 73,6, 57,5, 57,3, 50,7, 40,2, 34,4, 24,9, 23,5, 18,8, 15,1, 13,4, 9,3, 3,2 (x2).

MS (ES+): m/z 503,3 $[M+Na]^+$.

Hợp chất 132

Hỗn hợp chứa hợp chất 129 (458mg, 1,07mmol), pentan (24ml) và axit formic (16ml) được khuấy mạnh trong 2 giờ ở $23^\circ C$. Sản phẩm bay hơi được cô trong điều kiện chân không bằng toluen đến khô để thu được hợp chất chất thô 132 (398mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

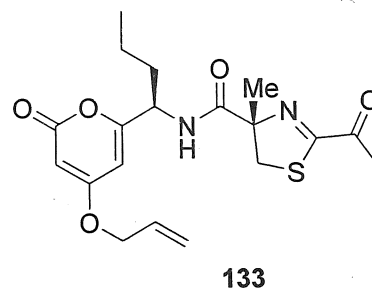
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J = 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,45 (dd, $J = 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 4,68 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 3,67 (dd, $J = 12,0, 1,3$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 11,9, 1,2$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,92 (td, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 194,4, 174,5, 172,2, 171,5, 165,5, 163,3, 101,8, 89,9, 87,4, 57,3, 52,4, 41,5, 35,8, 27,6, 25,7, 20,3, 14,8.

MS (ES+): m/z 367,3 $[M+H]^+$.

Hợp chất 133

Hỗn hợp chứa hợp chất 130 (240mg, 0,6mmol), pentan (12,5ml) và axit formic (8,4ml) được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C. Sản phẩm bay hơi được cô trong điều kiện chân không bằng toluen đến khô để thu được hợp chất thô 133 (252mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.



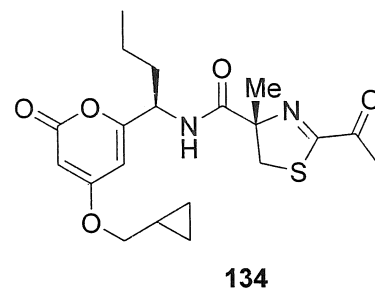
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,99 (m, 3H), 5,41 (m, 4H), 4,69 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,51 (dq, $J = 5,8, 1,4$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J = 12,0, 1,1$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 11,9, 1,2$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,30 (tt, $J = 14,3, 6,8$ Hz, 3H), 0,92 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 194,4, 174,5, 171,0, 166,2, 163,4, 159,6, 131,8, 120,9, 102,0, 90,7, 87,4, 70,9, 52,4, 41,5, 35,8, 27,6, 25,7, 20,3, 14,8.

MS (ES⁺): m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 134

Hỗn hợp chứa hợp chất 131 (343mg, 1,07mmol), pentan (18ml) và axit formic (12ml) được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C. Sản phẩm bay hơi được cô trong điều kiện chân không bằng toluen đến khô để thu được hợp chất thô 134 (360mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.



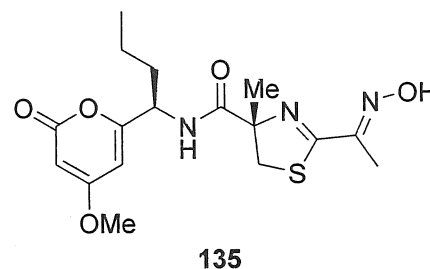
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,69 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 7,1, 2,7$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 11,9, 0,6$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 1,86 (ddt, $J = 14,0, 9,1, 7,1$ Hz, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 0,68 (m, 3H), 0,35 (dt, $J = 6,2, 4,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 194,4, 174,5, 173,6, 171,4, 165,5, 163,2, 102,1, 90,1, 87,4, 75,1, 52,4, 41,5, 35,8, 27,6, 25,7, 20,3, 14,8, 10,6, 4,7, 4,6.

MS (ES⁺): m/z 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 135

Hỗn hợp chứa hợp chất 132 (392mg, 1,07mmol), etanol (12ml), nước (12ml), hydroxylamin hydroclorua (550mg, 7,9mmol) và NaOAc (395mg, 4,8mmol) được khuấy qua đêm ở 23°C. Sau đó etanol được cô trong điều



kiện chân không, dung dịch nước bão hòa của NaCl được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được sắc ký trên silica gel (hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất 135 (231mg, hiệu suất 57%).

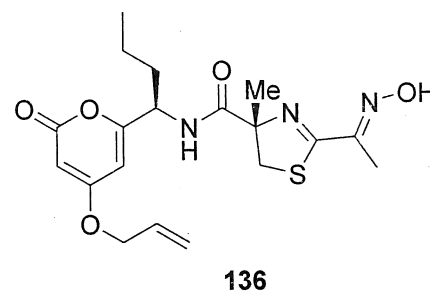
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 11,10 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,92 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,40 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,61 (qd, *J* = 7,4, 6,7, 1,5 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 3,45 (dd, *J* = 11,6, 1,8 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* = 11,6, 1,6 Hz, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (dddt, *J* = 13,6, 9,6, 5,7, 2,0 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,19 (m, 2H), 0,81 (td, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 174,4, 170,9, 168,4, 164,4, 162,3, 151,8, 100,0, 88,3, 84,0, 55,8, 50,7, 39,6, 34,2, 24,3, 18,7, 13,3, 10,8.

MS (ES⁺): *m/z* 382,3 [M+H]⁺.

Hợp chất 136

Hỗn hợp chứa hợp chất 133 (239mg, 0,61mmol), etanol (6,7ml), nước (6,7ml), hydroxylamin hydroclorua (314mg, 4,5mmol) và NaOAc (225mg, 2,7mmol) được khuấy qua đêm ở 23°C. Sau đó etanol được cô trong điều



kiện chân không, dung dịch nước bão hòa của NaCl được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được sắc ký trên silica gel (hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất 136 (131mg, hiệu suất 53%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10,14 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,01 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,94 (dddd, *J* = 16,0, 9,7, 6,3, 5,1 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,39 (dq, *J* = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,33 (dp, *J* = 10,5, 1,1 Hz, 1H), 4,69 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,49 (dt, *J* = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 3,54 (dt, *J* = 11,6, 1,0 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 11,6, 1,3 Hz, 1H), 2,19 (m,

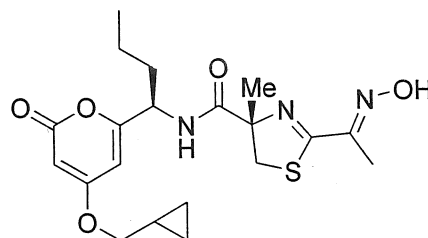
3H), 1,83 (dtd, $J = 9,8, 7,7, 6,1$ Hz, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,47 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,88 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,5, 169,9, 168,1, 164,6, 162,3, 152,6, 130,5, 119,6, 100,6, 89,4, 84,3, 69,6, 51,0, 40,0, 34,5, 24,4, 18,9, 13,5, 11,2.

MS (ES⁺): m/z 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 137

Hỗn hợp chứa hợp chất 134 (341mg, 0,84mmol), ethanol (9,2ml), nước (9,2ml), hydroxylamin hydroclorua (432mg, 6,2mmol) và NaOAc



137

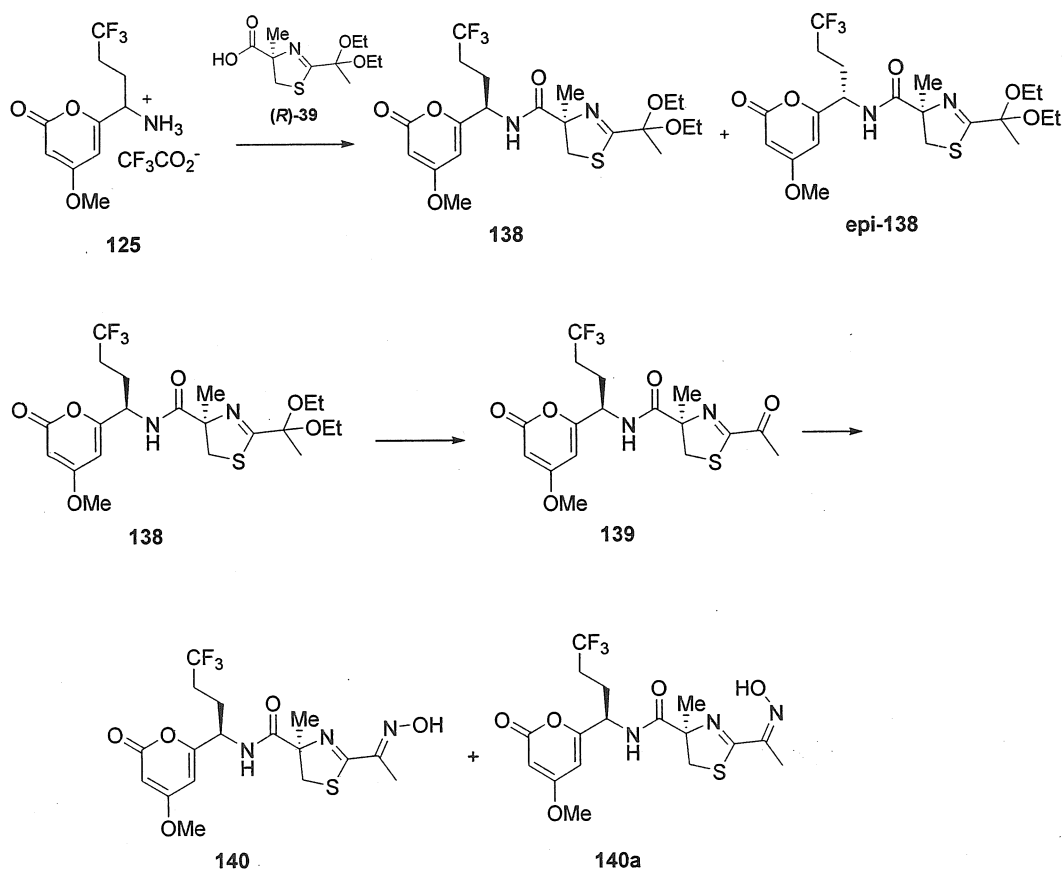
(310mg, 3,8mmol) được khuấy qua đêm ở 23°C. Sau đó ethanol được cô trong điều kiện chân không, dung dịch nước bão hòa của NaCl được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được sắc ký trên silica gel (hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất 137 (178mg, hiệu suất 50%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10,45 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 4,67 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 11,5, 0,7$ Hz, 1H), 2,17 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,82 (dtd, $J = 13,7, 9,2, 6,8$ Hz, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,86 (m, 3H), 0,62 (m, 2H), 0,30 (m, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,5, 170,3, 168,2, 164,8, 162,2, 152,4, 100,6, 88,8, 84,2, 73,8, 50,9, 39,9, 34,4, 24,3, 18,9, 13,4, 11,1, 9,3, 3,3 (x2).

MS (ES⁺): m/z 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

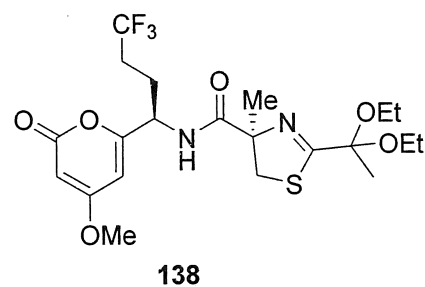
Sơ đồ 26 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I:



Sơ đồ 26

Hợp chất 138

Hỗn hợp chứa hợp chất 125 (113mg, 0,310mmol) và (R)-39 (85mg) được làm bay hơi đồng thời bằng toluen và sau đó HATU (128mg) và HOAt (47mg) được bổ sung. Bình phản ứng được xả hết và nạp N_2 và CH_2Cl_2 (2,2ml) và DIPEA (0,24ml) được đưa vào qua ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 16 giờ ở $23^\circ C$. Sau đó, nó được pha loãng bằng CH_2Cl_2 trước khi rửa bằng HCl 0,5N (x2) và bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế trên hệ thống cho sắc ký nhanh bằng cột SiO_2 rửa giải bằng hỗn hợp của hexan/EtOAc từ 80:20 đến 50:50 trong 30 phút để thu được hợp chất 138 (47mg, hiệu suất 31%). Hợp chất epi-138 cũng được tách với hiệu suất tương tự.



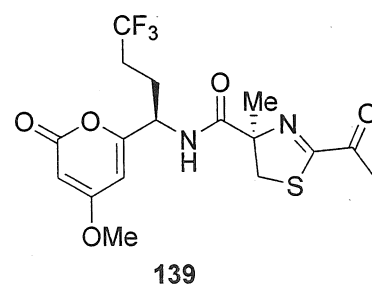
Hợp chất 138

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,82 (td, $J = 9,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65-3,42 (m, 5H), 3,17 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,24- 2,07 (m, 3H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 177,2, 174,7, 170,5, 163,2, 161,0, 126,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3), 100,3, 100,2, 88,8, 85,1, 57,8, 57,6, 56,0, 49,8, 40,2, 30,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, CH_2CF_3), 25,5, 25,3, 23,7, 15,12.

Hợp chất 139

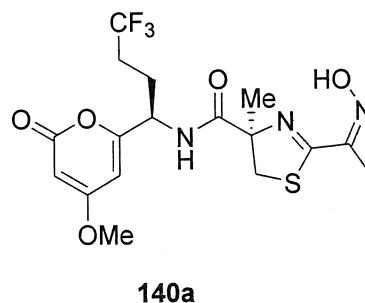
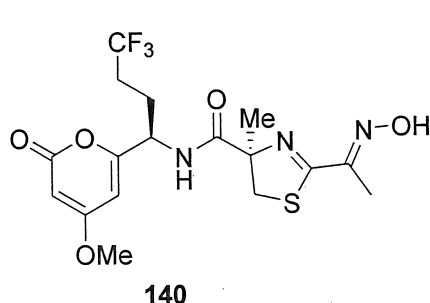
Hỗn hợp chứa hợp chất 138 (47mg, 0,095mmol), pentan (2,4ml) và axit formic (1,6ml) được khuấy mạnh trong 2 giờ ở 23°C . Sản phẩm bay hơi được cô trong điều kiện chân không bằng toluen đến khô để thu được hợp chất 139. Chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,17 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,83 (q, $J = 7,4, 6,7$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,23-2,04 (m, 4H), 1,56 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 193,1, 173,6, 170,6, 163,5, 162,6, 160,0, 126,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3), 101,2, 89,1, 86,0, 56,2, 50,0, 40,0, 30,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, CH_2CF_3), 26,3, 25,8, 24,6.

Hợp chất 140 và 140a



Hỗn hợp chứa hợp chất 139 (40mg, 0,095mmol), ethanol (1,0ml), nước (1,0ml), hydroxylamin hydroclorua (49mg, 0,7mmol) và NaOAc (35mg, 0,43mmol) được khuấy trong 16 giờ ở 23°C . Sau đó ethanol được cô trong điều kiện chân không, dung dịch nước bão hòa của NaCl được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc Pha

hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được sắc ký trên hệ thống cho sắc ký nhanh bằng cột SiO_2 rửa giải bằng hỗn hợp của hexan/EtOAc từ 100:0 đến 50:50 trong 50 phút. Việc tinh chế này cho phép tách cả hai chất đồng phân lập thể, hợp chất 140 (21,8mg, hiệu suất 53% cho 2 bước) và hợp chất 140a (4,8mg, hiệu suất 12%).

Hợp chất 140

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,82 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,22-2,02 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,5, 170,6, 168,2, 163,7, 160,4, 153,2, 126,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz, CF_3), 101,0, 89,1, 84,3, 56,1, 50,0, 39,8, 30,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, CH_2CF_3), 25,7, 24,8, 11,2.

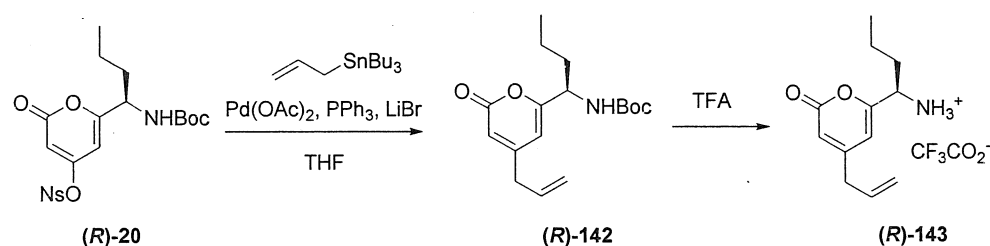
Hợp chất 140a

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9,12 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,80 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,48 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,4, 170,7, 168,3, 163,9, 160,5, 153,1, 126,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 277$ Hz, CF_3), 101,1, 93,3, 89,0, 84,3, 56,2, 50,1, 40,1, 30,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, CH_2CF_3), 25,4, 24,4, 11,2.

VÍ DỤ 15. TỔNG HỢP HỢP CHẤT SẢN PHẨM TRUNG GIAN BỔ SUNG CÓ CÔNG THỨC II

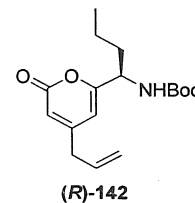
Sơ đồ 27 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp sản phẩm trung gian có công thức II



Sơ đồ 27

TỔNG HỢP HỢP CHẤT (R)-142

Dung dịch chứa hợp chất (R)-20 (30mg, 0,64mmol) trong THF (11ml) được bổ sung paladi(II) axetat (7mg, 0,032mmol), triphenylphosphin (17mg, 0,064mmol) và lithium bromua (167mg, 1,92mmol) ở 23°C.



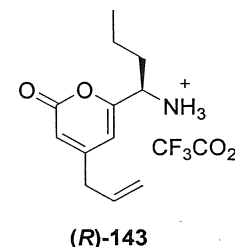
Hỗn hợp phản ứng được chuyển sang màu vàng đến cam, khuấy trong 10 phút ở 23°C và alyltributylstannan (0,34ml, 1,088mmol) được bổ sung ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ và cô trong điều kiện chân không. Dung dịch nước chứa KF 2M được bổ sung vào chất thô và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 23°C. Lọc trên Celite® và rửa bằng Et₂O thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế trong hệ thống tự động cho sắc ký nhanh (SiO₂) để thu được hợp chất (R)-142 (46,8mg, hiệu suất 24%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,48 (dq, *J* = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,3, 1,8 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 1,93 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 1,86-1,63 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 2H), 0,98-0,86 (m, 3H).

MS (ES⁺): *m/z* 330,3 [M+Na]⁺.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT (R)-143

Dung dịch chứa hợp chất (R)-142 (46,8mg, 0,15mmol) trong CH₂Cl₂ (1,7ml) được bổ sung TFA (0,5ml). Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất chất thô (R)-143 (48,9mg, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

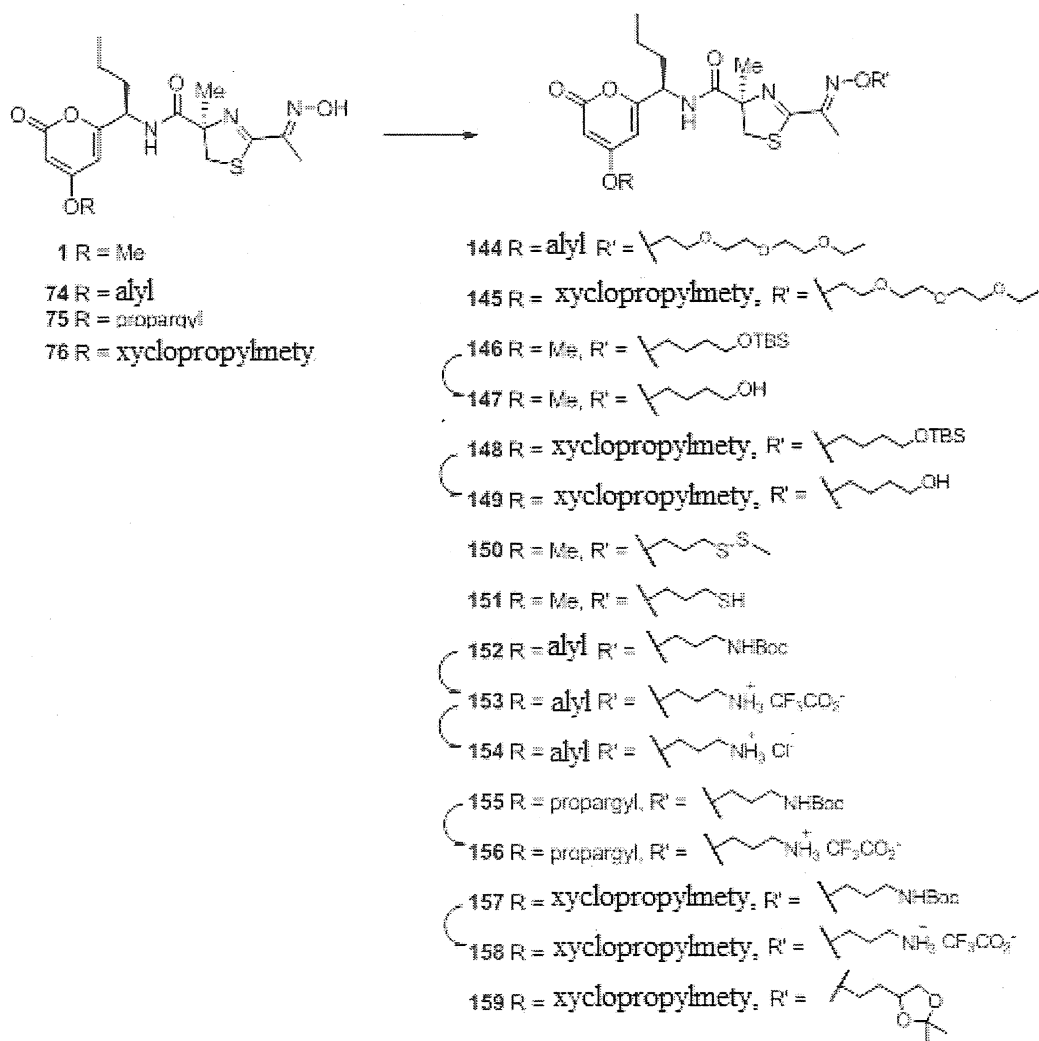


¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,24 (dd, *J* = 12,9, 8,5 Hz, 2H), 5,81 (td, *J* = 17,3, 7,3 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,07-1,83 (m, 2H), 1,42-1,22 (m, 2H), 1,04-0,78 (m, 3H).

MS (ES⁺): *m/z* 230,3 [M+Na]⁺, 208,3 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 16. TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

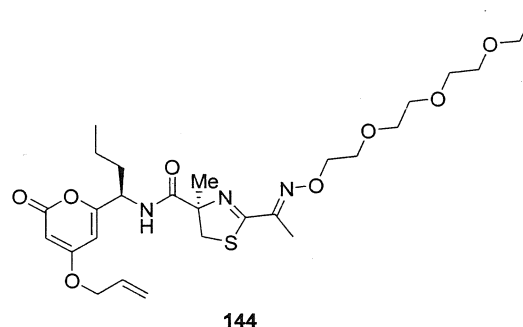
Sơ đồ 28 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 28

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 144

Dung dịch chứa hợp chất 74 (75mg, 0,184mmol) trong axeton (2ml), K_2CO_3 (127mg, 0,920mmol) và 2-[2-(2-etoxyetoxy)etoxy]etyl iodua (233mg, 0,920mmol) được bổ sung ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua



êm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng EtOAc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trong SiO_2 (từ CH_2Cl_2 và $CH_2Cl_2:EtOAc$ 4:4) để thu được hợp chất 144 (60mg, hiệu suất 58%).

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 5,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,48-5,23 (m, 2H), 4,75 (dt, $J = 9,2, 5,8$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H),

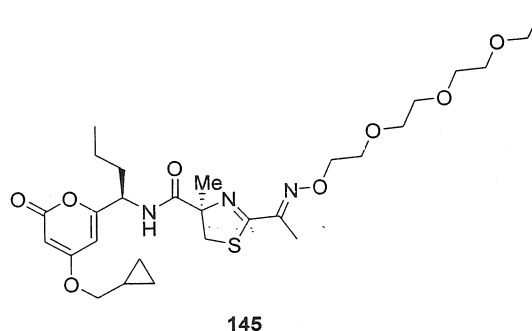
3,67-3,58 (m, 7H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,20 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,50-1,31 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 174,9, 170,7, 167,8, 165,1, 164,0, 152,1, 131,2, 118,0, 99,5, 88,4, 84,3, 74,3, 70,3, 70,2, 70,1, 69,6, 69,5, 69,0, 66,1, 50,8, 39,3, 33,8, 23,5, 18,8, 14,1, 12,5, 10,5.

MS (ES $^+$): m/z 568,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 590,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 145

Dung dịch chứa hợp chất 76 (74mg, 0,176mmol) trong axeton (2ml), K_2CO_3 (121mg, 0,879mmol) và 2-[2-(2-etoxyetoxy)etoxy]etyl iodua (223mg, 0,879mmol) được bổ sung ở 23°C. Hỗn



hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng EtOAc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trong SiO_2 (từ CH_2Cl_2 và $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:EtOAc}$ 6:4) để thu được hợp chất 145 (79mg, hiệu suất 79%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,75 (td, $J = 8,8, 5,8$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,66-3,59 (m, 7H), 3,59-3,44 (m, 4H), 3,20 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,90-0,76 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,67-0,57 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H).

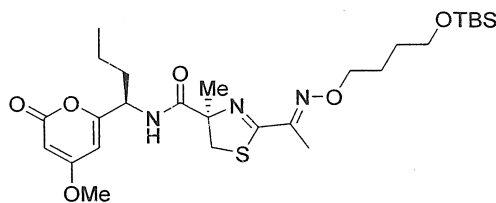
^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 176,3, 176,2, 172,5, 169,1, 166,6, 165,2 (x2), 153,5, 101,0, 89,3, 85,7 (x2), 75,7, 75,3, 71,6 (x2), 71,5, 70,9, 70,4, 67,5, 52,2, 52,1, 40,7, 35,3, 35,2, 24,9, 20,2, 15,5, 13,9, 11,9, 10,4, 3,7.

MS (ES $^+$): m/z 582,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 604,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,43 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:EtOAc}$ 6:4).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 146

Dung dịch chứa hợp chất 1 (85mg, 0,22mmol) trong axeton (2ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (363mg, 1,1mmol) và *tert*-butyl(4-iodobutoxy)dimetylsilan (0,3ml, 1,1mmol)



146

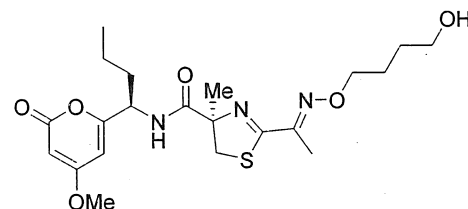
và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm. Làm bay hơi đến khô hỗn hợp phản ứng tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH_2Cl_2 :EtOAc) thu được hợp chất 146 (100mg, hiệu suất 30%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,86 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,48 (dd, $J = 11,8, 3,1$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 14,5, 9,4$ Hz, 2H), 2,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 1,96-1,50 (m, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,42-1,26 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,86 (s, 6H), 0,02 (s, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,2, 170,8, 167,9, 164,0, 162,5, 162,4, 151,4, 100,1, 100,0, 88,5, 84,3, 75,4, 74,1, 62,7, 55,9, 50,9, 39,8, 34,7, 30,0 (x2), 29,1, 25,9, 25,6, 24,7, 19,0, 18,3, 13,6, 11,8, 6,3, -5,3.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 147

Hỗn hợp chứa hợp chất 146 (100mg, 0,18mmol) và NH_4F (34mg, 0,9mmol) trong THF (16ml) được bổ sung TBAF (0,9ml, 1,0M trong THF, 0,9mmol) ở 23°C. Sau khi khuấy trong 4 giờ, 0,3ml TBAF được



147

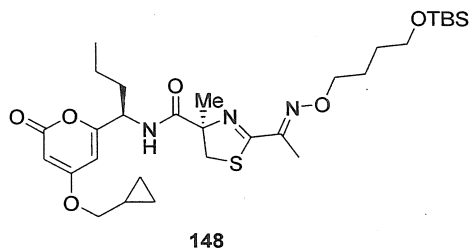
bổ sung để hoàn thành phản ứng. Sau 2 giờ, phản ứng được dừng bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và làm bay hơi sản phẩm bay hơi thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH_2Cl_2 :EtOAc) để thu được hợp chất 147 (54mg, hiệu suất 37%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,87 (dd, $J = 2,2, 0,5$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 8,3, 6,8$ Hz, 1H), 4,25 (td, $J = 6,4, 1,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,41-3,27 (m, 3H), 3,18 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,92-1,62 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,29 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,1, 170,9, 167,9, 164,1, 162,4, 151,6, 100,1, 88,5, 84,3, 75,2, 62,5, 59,3, 55,9, 50,9, 39,9, 34,8, 29,7, 29,1, 25,6, 24,8, 24,3, 19,8, 19,0, 13,7, 13,6, 11,9.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 148

Dung dịch chứa hợp chất 76 (458mg, 1,08mmol) trong axeton (11ml), Cs_2CO_3 (1,77g, 5,43mmol) và *tert*-butyl(4-iodobutoxy)dimethylsilan (1,41ml, 5,43mmol)



được bổ sung và được khuấy ở 23°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc rửa bằng EtOAc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trong SiO_2 (từ CH_2Cl_2 và CH_2Cl_2 :EtOAc 9:1) để thu được hợp chất 148 (587mg, hiệu suất 89%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,74 (td, $J = 8,8, 5,7$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,58 (dd, $J = 11,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94-1,71 (m, 4H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,51-1,32 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 1H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,72-0,57 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H), 0,05 (s, 6H).

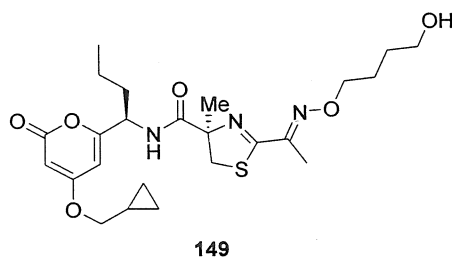
^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 175,0, 171,2, 168,0, 165,3, 163,8, 151,5, 99,7, 87,9, 84,3, 74,9, 73,9, 62,5, 50,8, 39,2, 33,9, 28,8, 25,4, 25,0, 23,5, 18,8, 12,5, 10,4, 9,0, 2,3, -6,6.

MS (ES $^+$): m/z 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 630,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,53 (CH_2Cl_2 :EtOAc 9:1).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 149

Dung dịch chứa hợp chất 148 (95mg, 0,156mmol) trong MeOH khan (1ml), PPTS (14mg, 0,054mmol) được bổ sung và được khuấy ở 23°C trong 3 giờ. Sau đó, Dung môi



được loại bỏ trong điều kiện chịu áp và dầu thu được hợp chất được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước bão hòa của NaHCO_3 và H_2O . Lốp hữu cơ

gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trong SiO_2 (từ CH_2Cl_2 và $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1) để thu được hợp chất 149 (0,59g, hiệu suất 77%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,74 (td, $J = 8,9, 5,7$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,70-3,49 (m, 3H), 3,19 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,70-0,54 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H).

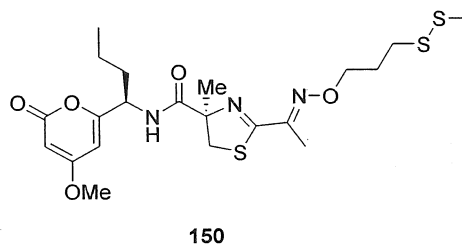
^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 176,4, 172,6, 169,3, 166,7, 165,2, 152,9, 101,1, 89,2, 85,7, 76,3, 75,3, 62,6, 52,2, 40,7, 35,2, 30,0, 26,8, 24,9, 20,3, 13,9, 11,8, 10,4, 3,7.

MS (ES⁺): m/z 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 516,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,46 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 150

Dung dịch chứa hợp chất 1 (60mg, 0,16mmol) trong axeton (1,6ml) được bổ sung K_2CO_3 (110mg, 0,8mmol) và 1-(3-iodopropyl)-2-metyldisulfan (200mg,



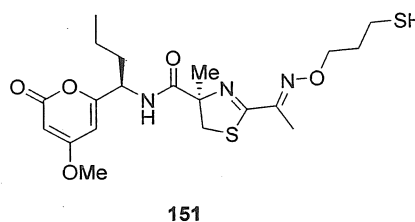
0,8mmol) ở 23°C . Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và H_2O được bổ sung. Chiết bằng CH_2Cl_2 , làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và làm bay hơi lớp hữu cơ thu được hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel để thu được hợp chất 150 (15mg, hiệu suất 19%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,93-5,86 (m, 1H), 5,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,29 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,79 (td, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 3H), 2,19 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 2,13 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,1, 170,9, 167,7, 164,1, 162,4, 152,0, 100,2, 88,6, 84,4, 73,4, 56,0, 50,9, 39,9, 38,7, 35,1, 34,8, 32,3, 29,7, 28,8, 24,8, 19,1, 13,6, 12,0, 4,6.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 151

Dung dịch chứa hợp chất 150 (15mg, 0,03mmol) trong EtOAc (1,8ml) và MeOH (2,7ml) được bổ sung Hỗn hợp chứa hợp chất DL-Dithiothreitol (DTT) (0,075ml, 1,0M trong

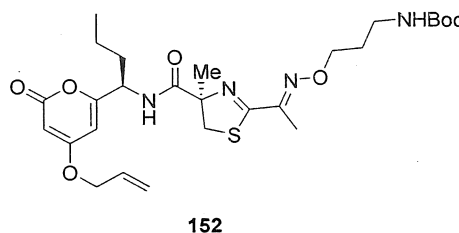


H₂O, 0,075mmol) trong NaH₂PO₄ 0,05M trong EDTA (1,8ml) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 7 giờ và phản ứng được dừng bằng H₂O. Chiết bằng CH₂Cl₂, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và làm bay hơi lớp hữu cơ thu được hợp chất chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel để thu được hợp chất 151 (7mg, hiệu suất 26%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,79-4,63 (m, 1H), 4,32 (dt, *J* = 10,3, 6,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,19 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,83-2,57 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 2,08-1,66 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 152

Dung dịch chứa hợp chất 74 (1,03g, 2,53mmol) trong axeton (25ml) được bổ sung Cs₂CO₃ (1,24g, 3,79mmol) và *tert*-butyl (3-iodopropyl)carbamate (1,08g,



3,79mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 30 phút và, sau khi để mát đến 23°C, lọc qua tầng Celite® mà được rửa bằng EtOAc. Sản phẩm lọc hữu cơ được làm bay hơi và phần cặn thô được tinh chế trong hệ thống sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng hỗn hợp hexan:EtOAc từ 80:20 đến 60:40 trong 20 phút để thu được hợp chất 152 tinh khiết (1,47g, hiệu suất 100%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,01-5,88 (m, 1H), 5,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,42-5,30 (m, 3H), 4,78-4,65 (m, 2H), 4,47 (dt, *J* = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 4,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,22 (q, *J* = 7,9, 6,9 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,39-1,29 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 174,0, 169,6, 167,7, 164,0, 162,4, 155,9, 151,8, 130,6, 119,5, 100,3, 89,3, 84,3, 79,1, 73,0, 69,5, 50,9, 39,8, 37,6, 34,7, 29,4, 28,3, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

MS (ES⁺): m/z 587,3 [M+Na]⁺, 565,3 [M+H]⁺.

R_f: 0,16 (hexan:EtOAc 7:3).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 153

Dung dịch chứa hợp chất 152 (1,47g, 2,6mmol) trong CH₂Cl₂ (55ml) được bổ sung TFA (16ml). Sau khi khuấy trong 2,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô.

Phần cặn thô được tinh chế trong CombiFlash

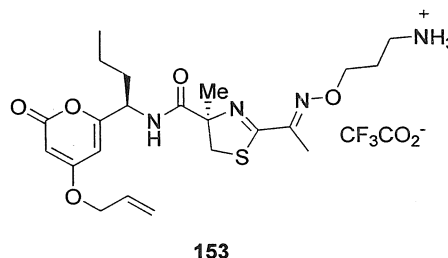
với hỗn hợp CH₂Cl₂:MeOH từ 100:0 đến 90:10 trong 20 phút để thu được hợp chất 153 tinh khiết (1,4g, hiệu suất 100%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,07 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,01-5,86 (m, 1H), 5,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,41-5,28 (m, 2H), 4,69 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 2H), 4,28 (td, J = 8,1, 7,3, 4,0 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,48-1,21 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 174,0, 170,1, 167,7, 164,7, 162,4, 152,7, 130,5, 119,5, 100,7, 89,3, 84,3, 71,7, 69,7, 50,9, 40,1, 37,4, 34,6, 27,2, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

MS (ES⁺): m/z 465,2 [M+H]⁺.

R_f: 0,8 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1).

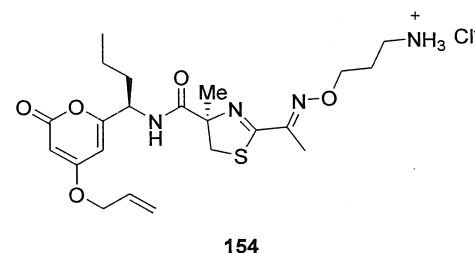


TỔNG HỢP HỢP CHẤT 154

153 (424mg) được xử lý bằng NaOH 2M và chiết bằng CH₂Cl₂ (x2). Lỏng hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi.

5-6N của HCl trong 2-propanol được bổ sung vào chất thô và sau đó làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất 154 (135mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn tạo bột.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 6,10 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,61 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,53-1,31 (m, 2H), 0,99 (m, 3H).

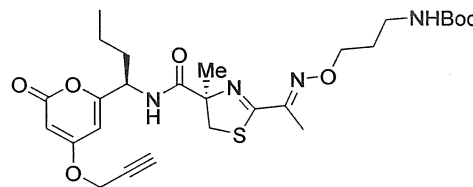


^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 174,6, 170,8, 168,1, 165,2, 163,7, 152,5, 131,1, 118,0, 99,8, 88,5, 88,4, 84,1, 71,6, 69,6, 50,8, 39,3, 36,8, 33,8, 27,1, 23,4, 18,8, 12,4, 10,4.

MS (ES⁺): m/z 465,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 155

Dung dịch chứa hợp chất 75 (53mg, 0,131mmol) trong axeton (5ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (64mg, 0,196mmol) và *tert*-butyl (3-iodopropyl)carbamate (56mg, 0,196mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi



155

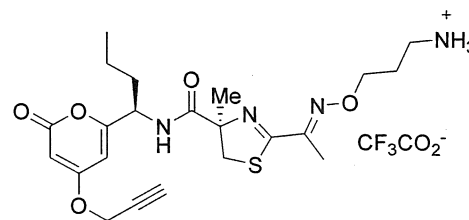
lưu trong 30 phút và, sau khi để mát đến 23°C , lọc qua tầng Celite® mà được rửa bằng EtOAc. Sản phẩm lọc hữu cơ được làm bay hơi và phần cặn thô được tinh chế trong hệ thống sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng hỗn hợp hexan:EtOAc từ 80:20 đến 60:40 trong 20 phút để thu được hợp chất 155 tinh khiết (67mg, hiệu suất 91%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,76 (tt, $J = 3,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,21 (q, $J = 9,6, 8,0$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,46-1,25 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,0, 168,6, 167,7, 163,6, 162,8, 155,9, 151,8, 99,9, 90,0, 84,3, 79,1, 77,7, 75,6, 73,0, 56,4, 50,9, 39,8, 37,6, 34,7, 29,4, 28,3, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 156

Dung dịch chứa hợp chất 155 (67mg, 0,119mmol) trong CH_2Cl_2 (2,5ml) được bổ sung TFA (0,7ml). Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế trong CombiFlash với hỗn hợp CH_2Cl_2 :MeOH từ 100:0 đến 90:1 để thu được hợp chất 156 tinh khiết (55mg, hiệu suất 80%).



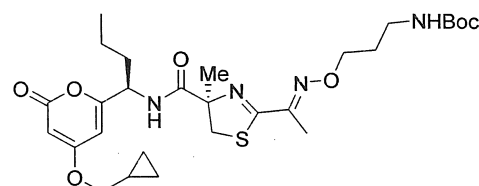
156

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,72 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 4,37-4,23 (m, 2H), 3,56 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,16 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,90-1,67 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,26 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,2, 169,2, 167,8, 164,5, 162,8, 152,8, 100,5, 90,1, 84,3, 77,8, 75,6, 71,8, 56,6, 50,9, 40,1, 37,6, 34,6, 27,2, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 157

Dung dịch chứa hợp chất 76 (9mg, 0,021mmol) trong axeton (5ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (10mg, 0,031mmol) và *tert*-butyl (3-iodopropyl)carbamate (9mg, 0,031mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu



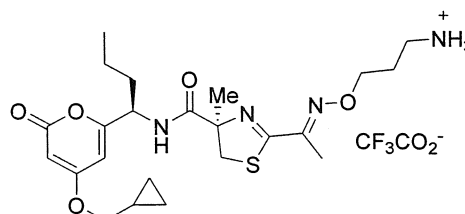
157

trong 30 phút và, sau khi để mát đến 23°C , lọc qua tầng Celite® mà được rửa bằng EtOAc. Sản phẩm lọc hữu cơ được làm bay hơi để thu được hợp chất thô 157 (10mg, hiệu suất 81%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,35 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 2H), 3,52 (dd, $J = 11,6, 8,6$ Hz, 1H), 3,28-3,14 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,90 (dd, $J = 8,0, 4,9$ Hz, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,51 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 0,96 (td, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 3H), 0,66 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H), 0,33 (dt, $J = 6,1, 4,7$ Hz, 1H).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 158

Dung dịch chứa hợp chất 157 (12mg, 0,021mmol) trong CH_2Cl_2 (0,4ml) được bổ sung TFA (0,1ml). Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế trong



158

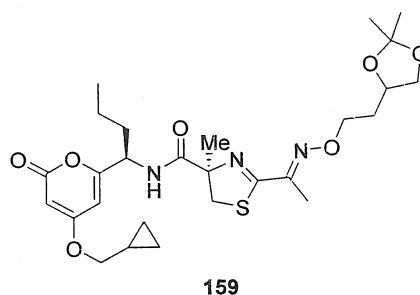
CombiFlash với hỗn hợp CH_2Cl_2 :MeOH từ 100:0 đến 85:15 để thu được hợp chất 158 tinh khiết (4,9mg, hiệu suất 49%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,85 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,72 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,30 (dt, $J = 12,0, 5,9$ Hz, 2H), 3,76 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (q, $J = 5,3, 4,3$ Hz, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,27-1,15 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,38-0,25 (m, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,2, 170,9, 167,9, 165,6, 162,2, 152,9, 101,4, 89,0, 84,3, 74,2, 72,0, 50,9, 40,2, 37,8, 34,5, 27,2, 24,7, 19,1, 13,5, 11,8, 9,3, 3,3 (x2).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 159

Dung dịch chứa hợp chất 76 (50mg, 0,121mmol) trong axeton (1,5ml), Cs_2CO_3 (196mg, 0,604mmol) và 4-(2-iodoethyl)-2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan (155mg, 0,604mmol) được bổ sung ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua



đêm. Sau đó được lọc rửa bằng EtOAc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trong SiO_2 (từ CH_2Cl_2 và CH_2Cl_2 :EtOAc 8:2) để thu được hợp chất 159 (60mg, hiệu suất 91%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,75 (td, $J = 8,6, 5,8$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,21 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,08 (dt, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,70-3,48 (m, 2H), 3,20 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,28-1,14 (m, 1H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,71-0,50 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H).

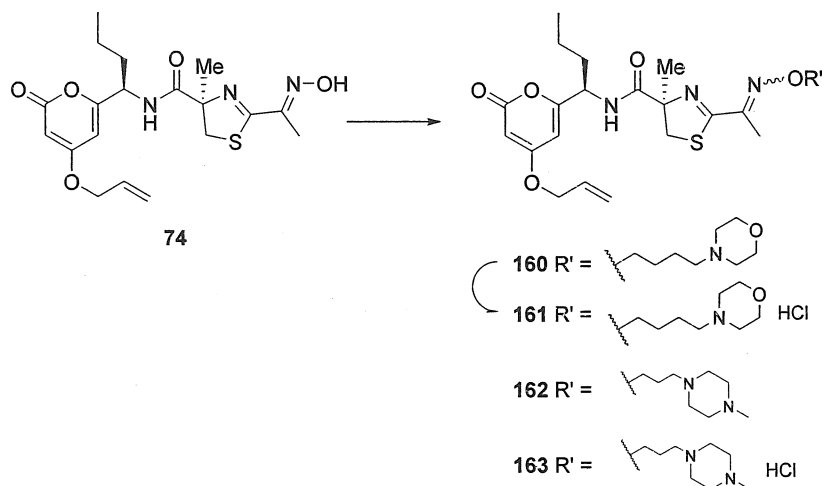
^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 174,9, 171,2, 167,8, 165,3, 163,8, 151,9, 108,5, 99,7, 87,9, 84,3, 73,9, 73,3, 71,9, 69,1, 50,8, 39,3, 33,9, 32,9, 25,9, 24,6, 23,5, 18,9, 12,5, 10,5, 8,98, 2,3.

MS (ES $^+$): m/z 550,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 572,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,5 (CH_2Cl_2 :EtOAc 8:2).

VÍ DỤ 17 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

Sơ đồ 29 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



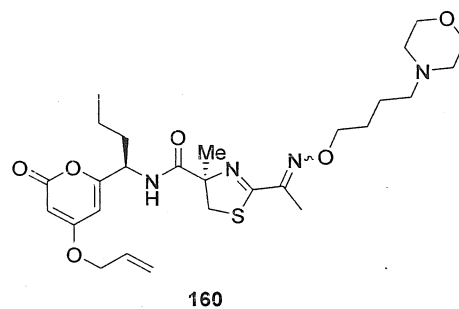
Sơ đồ 29

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 160

Trong ống schlenk được rót Cs₂CO₃ khan (88mg, 0,269mmol), 74 (43mg, 0,105mmol) và 4-(4-clobutyl)morpholin hydroclorua (23mg, 0,108 mol). Sau đó, chất rắn được tạo huyền phù trong axeton (1,4ml) và hỗn hợp được hồi lưu qua đêm.

Khi làm nguội xuống, huyền phù lọc qua Celite[®],

được rửa bằng EtOAc và sản phẩm lọc được cô trong điều kiện chân không. Chất thô màu nâu dạng dầu thu được hợp chất được đưa vào tinh chế bằng sắc ký (SiO₂, Hex:EtOAc từ 50:50 đến 0:100 tiếp theo là EtOAc:MeOH 95:5) để thu được hợp chất 160 (28mg, hiệu suất 48%) dưới dạng hỗn hợp bão hòa (50:50) của chất đồng phân lập thể hình học và dưới dạng dầu màu hơi cam nhạt.



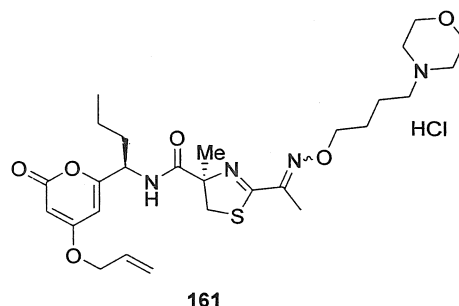
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,98-5,91 (m, 2H), 5,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,43-5,38 (m, 6H), 4,71 (q, *J* = 7,8, 6,9 Hz, 1H), 4,67 (q, *J* = 7,8, 6,9 Hz, 1H), 4,49 (m, 4H), 4,23 (td, *J* = 6,4, 5,3 Hz, 4H), 3,71 (t, *J* = 4,9 Hz, 8H), 3,54 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,45 (bs, 8H), 2,39-2,36 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 6H), 1,59 (pd, *J* = 6,8, 6,1, 3,4 Hz, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,43-1,25 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

MS (ES⁺): *m/z* 571,3 [M+Na]⁺, 549,2 [M+H]⁺.

R_f: 0,15 (EtOAc).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 161

160 (160mg, 0,292mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa HCl trong 2-propanol (15ml, 6 M) và khuấy trong 10 phút. Sau đó, sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong chân không và phần cặn màu nâu được xử lý hai lần nữa trong cùng điều kiện. Khi hợp chất



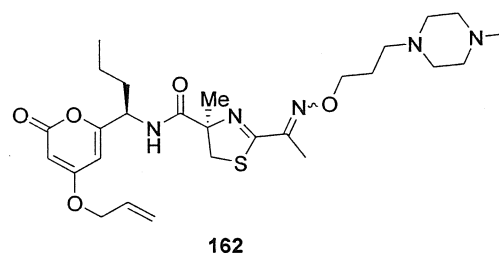
ban đầu được biến đổi hoàn toàn, phần cặn đặc và màu nâu thu được hợp chất được làm khô trong tủ sấy có hỗ trợ chân không qua đêm, 161 thu được hợp chất (146mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt và hỗn hợp bão hòa (50:50) của chất đồng phân lập thể hình học.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,67 (brs, 1H), 8,58 (brs, 1H), 6,10-5,87 (m, 4H), 5,48-5,30 (m, 6H), 4,75-4,59 (m, 2H), 4,49 (brt, *J* = 6,4 Hz, 4H), 4,44-3,40 (m, 16H), 2,38 (brs, 6H), 1,97-1,72 (m, 12H), 1,70-1,23 (m, 16H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,4Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

MS (ES⁺): *m/z* 549,3 [M+H]⁺.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 162

Trong ống schlenk được rót K₂CO₃ khan (36mg, 0,258mmol), 74 (35mg, 0,086mmol) và 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl metansulfonat (26mg, 0,086 mol). Sau đó, chất rắn được tạo huyền phù trong axeton (1,4ml) và hỗn hợp được hồi lưu qua



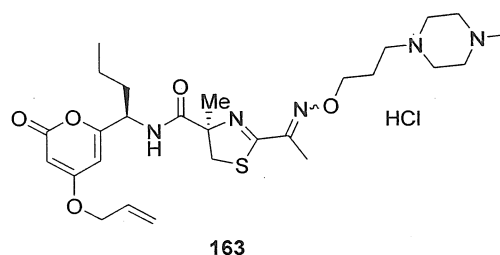
đêm. Khi làm nguội xuống, huyền phù được xử lý bằng dung dịch đậm Na₂CO₃:NaHCO₃ (pH = 9,51) (20ml), khuấy và chiết bằng CH₂Cl₂ (4x25ml). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Chất thô màu nâu dạng dầu thu được hợp chất được đưa vào tinh chế bằng sắc ký (SiO₂, EtOAc:MeOH từ 90:0 đến 0:100) để thu được hợp chất 162 (42mg, hiệu suất 97%) dưới dạng hỗn hợp bão hòa (50:50) của chất đồng phân lập thể hình học và dưới dạng chất rắn sáp.

^1H NMR (500MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 7,87 (m, 2H), 6,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,04-5,93 (m, 2H), 5,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,42 (ddd, $J = 12,4, 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 5,38 (ddd, $J = 12,3, 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 5,36-5,25 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,19 (td, $J = 6,4, 2,3$ Hz, 4H), 3,60-3,52 (ddd, $J = 11,4, 7,9, 0,7$ Hz, 2H), 3,19 (ddd, $J = 11,4, 7,9, 0,7$ Hz, 2H), 2,45-2,20 (m, 20H), 2,15 (s, 6H), 2,13 (s, 6H), 1,82-1,70 (m, 10H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,42-1,16 (m, 16H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 570,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 163

162 (77mg, 0,14mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa HCl trong 2-propanol (7ml, 6 M) và khuấy trong 10 phút. Sau đó, sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong chân không và phần cặn màu nâu



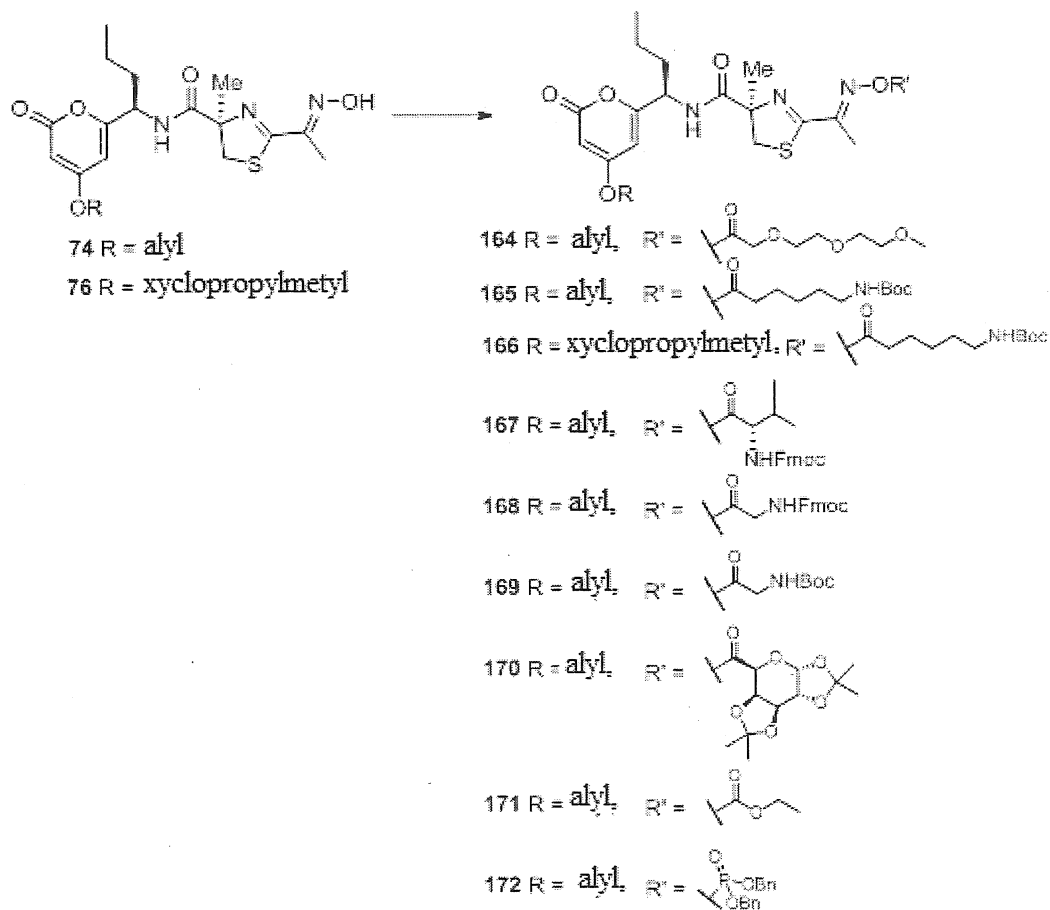
được xử lý hai lần nữa trong cùng điều kiện. Khi hợp chất ban đầu được biến đổi hoàn toàn, phần cặn đặc và màu nâu thu được hợp chất được làm khô trong tủ sấy có hỗ trợ chân không qua đêm, thu được hợp chất 163 (75mg, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt và hỗn hợp bão hòa (50:50) của chất đồng phân lập thể hình học.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,30-8,50 (m, 1H), 6,07-5,88 (m, 4H), 5,48-5,30 (m, 6H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,49 (brt, $J = 6,4$ Hz, 4H), 4,44-2,63 (m, 16H), 2,94 (brs, 6H), 2,51-2,15 (m, 3H), 2,33 (brs, 6H), 2,10-1,54 (m, 14H), 1,52-1,17 (m, 11H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 18 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

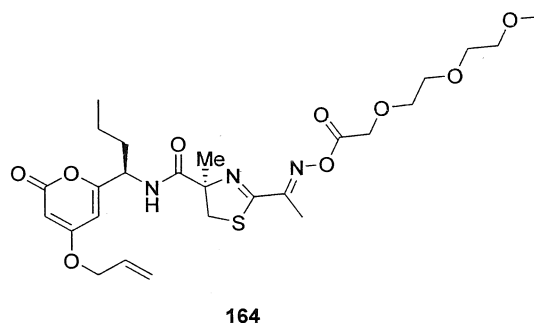
Sơ đồ 30 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 30

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 164

Dung dịch chứa hợp chất 74 (51,1mg, 0,125mmol) CH₂Cl₂ (2ml) được bổ sung lần lượt EDC HCl (48mg, 0,25mmol), DIPEA (43,5μl, 0,25mmol), axit 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-acetic (38,37μl,



0,25mmol) và DMAP (cat) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 24 giờ. Khi phản ứng đã kết thúc, dung dịch được rửa bằng HCl 0,5N (đã làm mát trước đó) và dung dịch nước bão hòa của NaHCO₃. Cuối cùng, lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô để thu được hợp chất chất thô dạng dầu. Chất thô được tinh chế bằng combiflash, bằng cách sử dụng cột pha đảo với gradient này: 5 phút CH₃CN 10%; 20 phút CH₃CN 50% và 15 phút CH₃CN 50% để thu được hợp chất 164 (22mg, hiệu suất 31%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8,10-8,03 (m, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,13-5,95 (m, 2H), 5,55 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 17,3, 1,6$ Hz, 1H), 5,33 (dt, $J = 10,5, 1,2$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,75 (dd, $J = 9,2, 5,7$ Hz, 1H), 4,63-4,56 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 4H), 3,40-3,28 (m, 11H), 3,18 (dd, $J = 11,5, 0,8$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,19 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,94-1,75 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,47-1,32 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,04-0,95 (m, 3H).

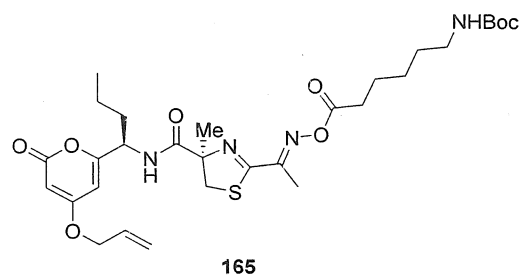
^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 152,9, 132,6, 119,4, 107,9, 100,9, 89,8, 85,6, 71,0, 52,2, 49,5, 49,0, 48,9, 40,6, 39,3, 35,2, 25,0, 20,3, 13,8, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 590,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 568,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f : 0,27 (CH_2Cl_2 :EtOAc 6:4).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 165

Dung dịch chứa hợp chất 74 (20mg, 0,048mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml), axit N-(tert-butoxycarbonyl)-6-aminohexanoic (12mg, 0,053mmol), DMAP (0,5mg, 0,005mmol) và dung dịch chứa DCC (11mg, 0,053mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được



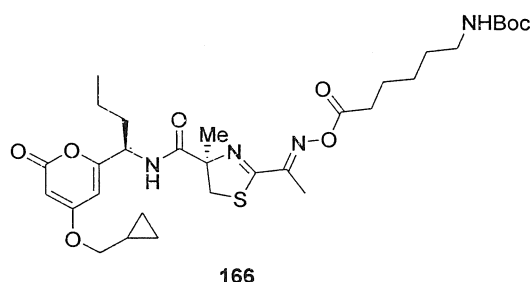
bổ sung ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở 23°C qua đêm. Sau đó được lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất thô 165 (30mg, hiệu suất 99%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 8,12 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,09-5,85 (m, 2H), 5,48-5,38 (m, 2H), 5,31 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,89-4,68 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,08 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,79 (s, 4H), 2,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,90-1,62 (m, 4H), 1,55 (s, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,12 (dd, $J = 21,1, 11,4$ Hz, 1H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 621,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 643,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 166

Dung dịch chứa hợp chất 76 (50mg, 0,118mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml), axit N-(tert-butoxycarbonyl)-6-aminohexanoic (30mg,



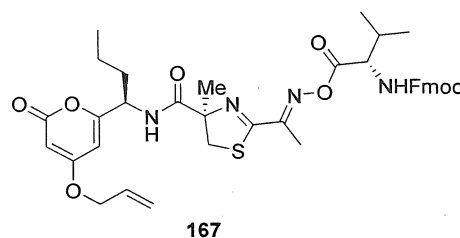
0,130mmol), DMAP (1,4mg, 0,012mmol) và dung dịch chứa DCC (27mg, 0,130mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được bổ sung ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở 23°C qua đêm. Sau đó được lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất thô 166 (75mg, hiệu suất 99%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 8,17-8,00 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,83-4,68 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 2H), 3,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,07 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,81 (d, $J = 12,4$ Hz, 4H), 2,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33-1,18 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,64-0,56 (m, 2H), 0,36 (dt, $J = 6,1, 4,4$ Hz, 2H).

MS (ES⁺): m/z 657,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 167

Dung dịch chứa hợp chất 74 (43mg, 0,106mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) Fmoc-L-Val (40mg, 0,117mmol), DMAP (1mg, 0,0106mmol) và dung dịch chứa DCC (24mg,



0,117mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được bổ sung ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở 23°C qua đêm. Sau đó được lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất thô 167 (76mg, hiệu suất 99%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

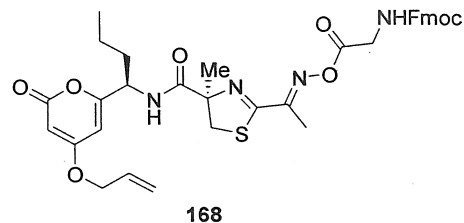
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,97-5,87 (m, 1H), 5,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,39-5,18 (m, 2H), 4,75 (dd, $J = 9,1, 5,9$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,51-1,17 (m, 2H), 1,07-0,89 (m, 9H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 174,3, 170,7, 168,7, 165,1, 164,0, 163,4, 160,4, 157,4, 143,8, 141,2, 131,1, 127,2, 126,8, 124,8, 119,6, 118,0, 99,6, 88,6, 84,5, 69,6, 66,6, 59,1, 50,8, 39,9, 35,5, 33,8, 30,3, 23,4, 18,9, 18,2, 17,3, 12,5, 12,3.

MS (ES⁺): m/z 729,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 751,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 168

Dung dịch chứa hợp chất 74 (42mg, 0,102mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) Fmoc-Gly (33mg, 0,112mmol), DMAP (1mg, 0,0102mmol) và dung dịch chứa DCC (23mg,



0,112mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở 23°C qua đêm. Sau đó được lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất thô 168 (69mg, hiệu suất 99%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

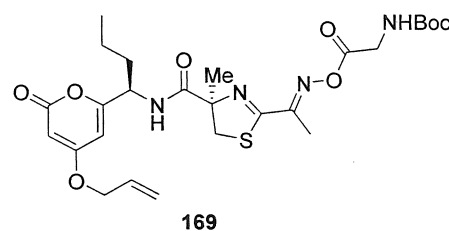
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8,04-8,03 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,42-5,19 (m, 2H), 4,75 (dd, $J = 9,2, 5,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,68 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,50-1,27 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 174,3, 170,7, 168,7, 165,1, 164,0, 163,4, 160,4, 157,3, 143,8, 141,2, 131,1, 127,4, 126,8 (x2), 124,8, 119,6, 118,0, 99,5, 88,5, 84,5, 69,6, 66,6, 59,1, 50,8, 39,9, 35,6, 33,8, 30,3, 23,4, 18,9, 18,2, 17,3, 12,5, 12,3.

MS (ES⁺): m/z 687,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 709,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 169

Dung dịch chứa hợp chất 74 (25mg, 0,062mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) Boc-Gly (12mg, 0,068mmol), DMAP (0,7mg, 0,061mmol) và dung dịch chứa DCC (14mg, 0,068mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được bổ



sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở 23°C qua đêm. Sau

đó được lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất thô 169 (35mg, hiệu suất 99%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

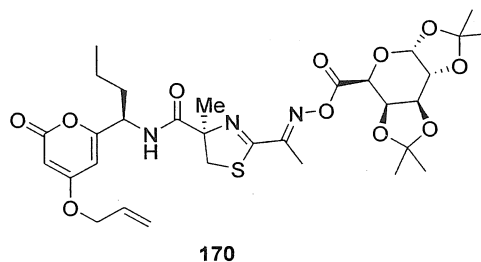
^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 8,24-8,09 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,71-6,51 (m, 2H), 6,13-5,93 (m, 2H), 5,42 (dd, $J = 15,1, 2,0$ Hz, 2H), 5,36-5,24 (m, 1H), 4,75 (dt, $J = 8,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 2H), 4,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96-1,69 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 172,9, 169,7, 167,5, 164,3, 162,7, 159,6, 147,2, 131,7, 118,3, 106,6, 98,8, 88,5, 84,7, 78,7, 69,4, 50,8, 41,3, 40,1, 38,4, 34,2, 27,7 (x2), 24,0, 19,0, 13,0, 12,4.

MS (ES⁺): m/z 565,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 587,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 170

Dung dịch chứa hợp chất 74 (32mg, 0,079mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml), 1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden- α -D-galacturonit (18mg, 0,066mmol), DMAP (1,6mg, 0,0131mmol) và dung dịch chứa DCC (27mg,



0,131mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở 23°C qua đêm. Sau đó được lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế trong HPLC điều chế để thu được hợp chất 170 (25mg, hiệu suất 57%).

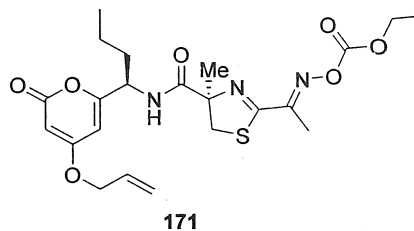
^1H NMR (500MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,05-5,99 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,63 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,52-5,36 (m, 2H), 5,31 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,85-4,67 (m, 4H), 4,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,50 (dd, $J = 5,1, 2,6$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95-1,69 (m, 2H), 1,56-1,29 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 173,8, 170,6, 167,1, 165,2, 163,6, 161,1, 132,7, 119,2, 109,7, 99,8, 97,4, 89,5, 85,7, 73,0, 71,9, 71,1, 70,3, 69,0, 51,8, 41,1, 35,2, 26,4, 26,2, 25,1, 25,0, 24,9, 20,0, 13,9, 13,5.

MS (ES⁺): m/z 664,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 686,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 171

Dung dịch chứa hợp chất 74 (50mg, 0,124mmol) trong THF (1ml) ethyl cloformat (24 μ l, 0,248mmol) và Et₃N (52 μ l, 0,373mmol) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C



171

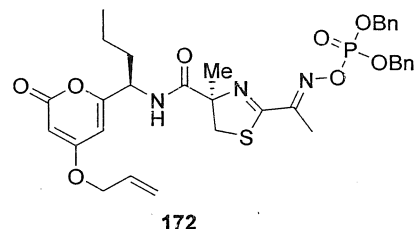
trong 1 giờ. Sau đó được pha loãng bằng H₂O và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất chất thô 171 (58mg, hiệu suất 99%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂CO): δ 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,08-5,98 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,52-5,37 (m, 2H), 5,31 (d, J = 10,6, 1H), 4,75 (td, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 4,61 (dt, J = 5,5, 1,6 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,96-1,68 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,68-1,16 (m, 5H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 480,3 [M+H]⁺, 502,2 [M+Na]⁺.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 172

Dung dịch chứa hợp chất 74 (50mg, 0,124mmol) trong THF (1,50ml), dibenzyl diisopropylphosphoramidit (62 μ l, 0,185mmol) và tetrazol (1,24ml, 0,557mmol) được bổ sung ở



172

23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -45°C, tiếp theo là từng giọt bổ sung dung dịch chứa *m*CPBA (0,106g, 0,618mmol) trong CH₂Cl₂ (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 23°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa của Na₂S₂O₃, chiết bằng EtOAc, và rửa bằng dung dịch nước bão hòa của Na₂S₂O₃ và bằng dung dịch nước bão hòa của NaHCO₃. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trong SiO₂ (hexan:EtOAc từ 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất 172 (26mg, hiệu suất 32%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 10H), 6,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,05-5,89 (m, 1H), 5,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 17,3, 1,6

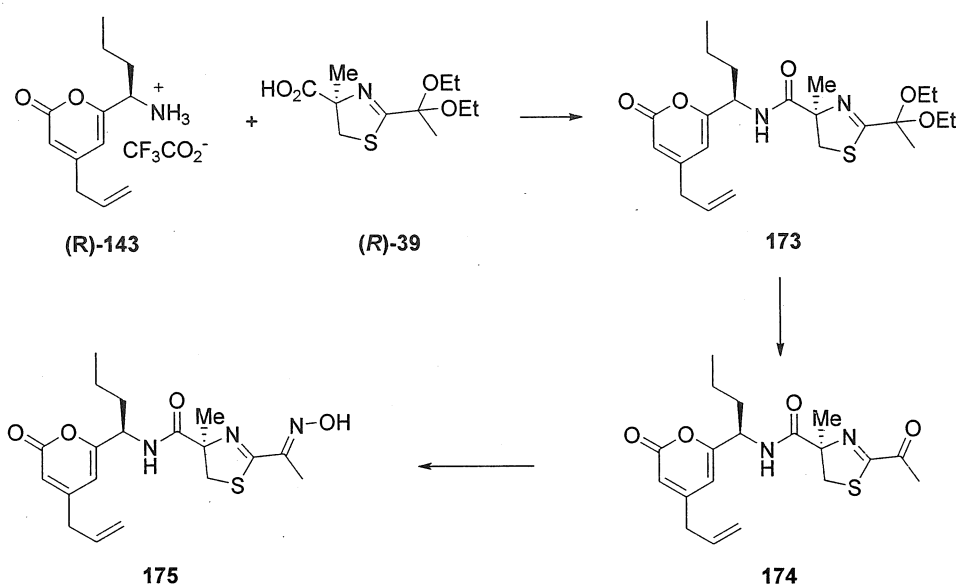
Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,54 (dt, $J = 5,6, 1,5$ Hz, 2H), 3,70 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,36-3,17 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97-1,71 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,55-1,21 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD): δ 175,6, 172,1, 167,2, 166,0, 165,3, 162,9, 162,8, 136,8, 136,7, 132,5, 129,8, 129,7, 129,6 (x3), 129,7, 129,3 (x3), 129,2, 119,5, 101,0, 89,8, 85,9, 72,1 (x2), 72,0 (x2), 71,0, 52,2, 41,2, 35,2, 24,7, 20,3, 13,8, 12,7.

MS (ES⁺): m/z 668,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 690,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VÍ DỤ 19 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

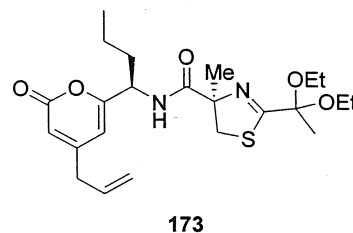
Sơ đồ 31 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 31

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 173

Hỗn hợp chứa hợp chất (R)-143 (48mg, 0,15mmol) và (R)-39 (47mg, 0,15mmol) được làm bay hơi bằng toluen và sau đó HATU (58mg, 0,15mmol) và HOAt



(21mg, 0,15mmol) được bổ sung. Bình phản ứng được xả hết, nạp N_2 và CH_2Cl_2 (1,1ml) và DIPEA (0,1ml, 0,6mmol) được bổ sung qua ống tiêm ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 16 giờ ở 23°C. Sau đó, nó được pha loãng bằng CH_2Cl_2 trước khi rửa hai lần bằng HCl 0,5N và một lần bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được

tinh chế trên hệ thống cho sắc ký nhanh trên silica gel (Hex:EtOAc) để thu được hợp chất 173 (20mg, hiệu suất 68%).

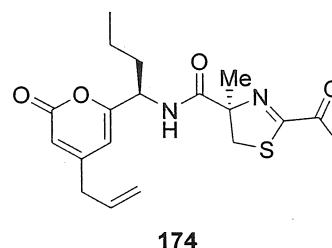
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,12-7,04 (m, 1H), 6,45 (dq, $J = 15,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 4,75 (td, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,60-3,44 (m, 4H), 3,15 (dd, $J = 11,7, 0,8$ Hz, 1H), 1,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 2H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,46-1,27 (m, 2H), 1,21 (m, 6H), 0,96-0,90 (m, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 178,3, 174,1, 162,9, 161,8, 151,8, 136,2, 128,1, 109,5, 100,4, 100,3, 85,0, 58,0, 57,9, 51,3, 40,6, 35,0, 28,0, 27,0, 25,5, 23,9, 19,3, 19,0, 18,9, 17,7, 15,4, 15,3, 13,7 (x2).

MS (ES⁺): m/z 473,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 174

Hỗn hợp chứa hợp chất 173 (20mg, 0,044mmol), pentan (1ml) và axit formic (0,7ml) được khuấy mạnh trong 2 giờ và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi. Chất thô được làm bay hơi vài lần bằng hỗn hợp chứa CH_2Cl_2 /toluen để khử bỏ axit. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hex:EtOAc) để thu được hợp chất 174 (6mg, hiệu suất 17%).

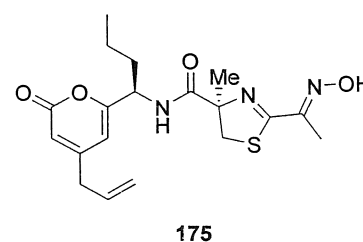


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,46 (dq, $J = 15,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,31-6,08 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,93 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 3H), 1,90-1,59 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,49-1,23 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

MS (ES⁺): m/z 399,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 377,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 175

Hỗn hợp chứa hợp chất 174 (6mg, 0,015mmol), EtOH (0,2ml), H_2O (0,2ml), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (7mg, 0,11mmol) và NaOAc (5mg, 0,06mmol) được khuấy ở 23°C trong 24 giờ. Sau đó ethanol được làm bay hơi, dung dịch nước bão hòa của NaCl được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc Pha hữu



cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện chân không. Chất thô được sắc ký trên silica gel (hex:EtOAc) để thu được hợp chất 175 (2mg, hiệu suất 34%).

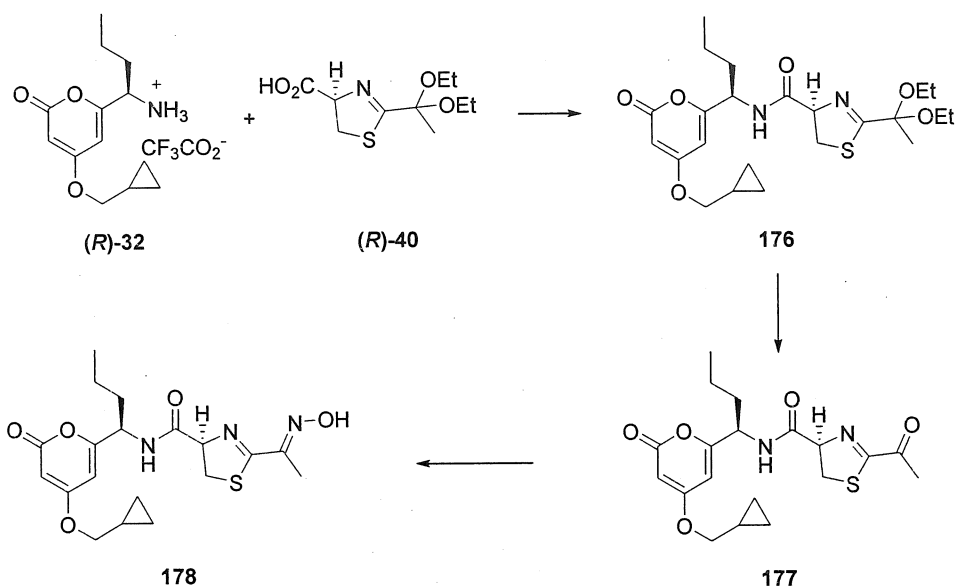
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,66-6,52 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,61 (dd, $J = 11,5, 1,1$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 11,5, 1,1$ Hz, 1H), 2,20 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,92 (dt, $J = 6,8, 1,4$ Hz, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,34-1,13 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 176,5, 170,4, 165,3, 164,1, 154,5, 152,9, 138,4, 128,9, 109,5, 101,0, 85,7, 40,7, 35,4, 30,4, 25,3, 20,3, 19,0, 13,9, 11,0.

MS (ES+): m/z 399,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 377,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 20 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

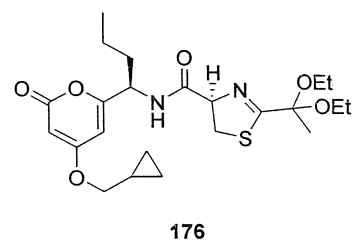
Sơ đồ 32 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 32

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 176

Hỗn hợp chứa hợp chất (R)-32 (600mg, 1,71mmol) và (R)-40 (422mg, 1,71mmol) được làm bay hơi bằng toluen và sau đó HATU (649mg, 1,71mmol) và HOAt (234mg, 1,71mmol) được bổ sung. Bình phản ứng



được xả hết, nạp N_2 và CH_2Cl_2 (12ml) và DIPEA (1,2ml, 6,84mmol) được bổ sung qua ống tiêm ở 23°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy 16 giờ ở 23°C . Sau đó, nó được pha

loãng bằng CH_2Cl_2 trước khi rửa hai lần bằng HCl 0,5N và một lần bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl . Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên hệ thống cho sắc ký nhanh trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$) để thu được hợp chất 176 (660mg, hiệu suất 63%).

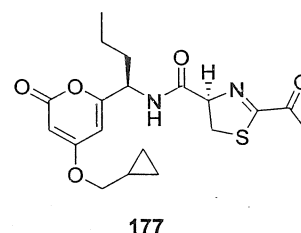
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,90-5,73 (m, 1H), 5,28 (dd, $J = 2,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,14 (ddd, $J = 10,1, 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 8,4, 6,5$ Hz, 1H), 3,71 (ddd, $J = 7,2, 3,2, 1,1$ Hz, 2H), 3,61-3,38 (m, 5H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,42-1,25 (m, 2H), 1,24-1,11 (m, 6H), 0,89 (td, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 3H), 0,61 (dt, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 0,28 (dt, $J = 4,8, 1,2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 170,8, 170,0, 164,0, 162,7, 88,7, 78,8, 77,4, 77,1, 76,8, 73,7, 57,8, 50,9, 34,6, 34,2, 23,8, 19,0, 15,2, 15,1, 13,5, 9,4, 3,3 (x2).

MS (ES⁺): m/z 489,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 177

176 (75mg, 0,16mmol) được bổ sung pentan (8,4ml) và axit formic (5,6ml). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và sau đó toluen được bổ sung để dừng phản ứng. Sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong điều kiện chân không và



chất thô được làm bay hơi đồng thời bằng toluen hai lần. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$) để thu được hợp chất 177 (23mg, hiệu suất 40%).

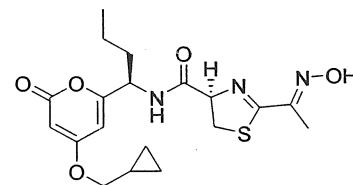
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 10,9, 10,2$ Hz, 1H), 4,77 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,77 (td, $J = 6,9, 1,8$ Hz, 2H), 3,68-3,48 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,95-1,69 (m, 2H), 1,48-1,17 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,66 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 2H), 0,33 (td, $J = 4,7, 2,2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 192,9, 172,8, 170,1, 169,4, 164,1, 161,8, 100,8, 88,9, 80,1, 73,9, 51,3, 34,8, 34,2, 26,3, 19,1, 13,6, 9,4, 3,4 (x2).

MS (ES⁺): m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 415,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 178

Dung dịch chứa hợp chất 177 (22mg, 0,056mmol) trong EtOH (0,6ml) và H₂O (0,6ml), NH₂OH·HCl (10mg, 0,14mmol) và NaOAc (20mg, 0,24mmol) được bổ sung ở 23°C và được khuấy ở 23°C qua đêm.



178

Sau đó etanol được làm bay hơi. Phần cặn nước được pha loãng bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combi flash trên silica gel (CH₂Cl₂:EtOAc) để thu được hợp chất 178 (14mg, hiệu suất 61%).

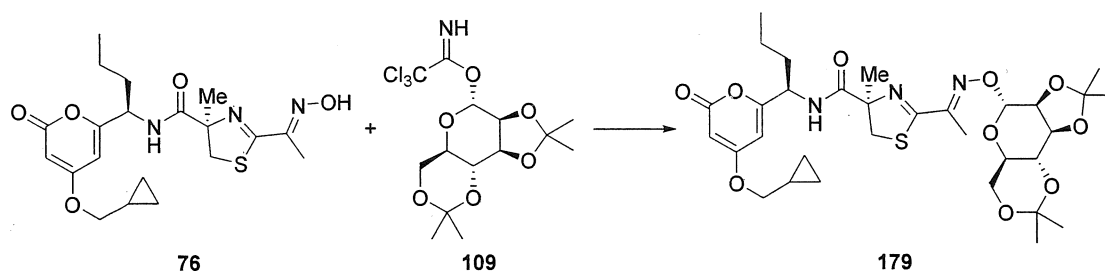
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 6,17 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 2H), 3,54-3,35 (m, 2H), 2,16 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,59-1,34 (m, 2H), 0,98 (dt, *J* = 10,4, 7,3 Hz, 3H), 0,71-0,60 (m, 2H), 0,44-0,30 (m, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 171,4, 171,3, 170,9, 165,5, 164,0, 151,5, 99,7, 87,7, 78,7, 74,0, 73,9, 50,9, 33,8, 32,7, 18,8, 12,4, 9,6, 9,0, 2,2.

MS (ES⁺): *m/z* 408,2 [M+H]⁺, 430,1 [M+Na]⁺.

VÍ DỤ 21 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

Sơ đồ 33 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 33

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 179

Dung dịch gốc mới điều chế (700μl; 5% mol) chứa chất xúc tác Pd(PhCN)(OTf)₂ trong CH₂Cl₂, được điều chế bằng cách khuấy Pd(PhCN)₂Cl₂ (9mg; 0,024mmol) và AgOTf (12mg; 0,047mmol) trong CH₂Cl₂ (3,5ml) ở 23°C trong 5 phút, được bổ sung dung dịch chứa 109 (37mg; 0,0091mmol) và 76 (50mg; 0,139mmol) trong CH₂Cl₂, (500μl) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm, sau đó, được xử lý bằng benzen (1ml) và rót trực tiếp lên cột sắc ký (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH từ 10:0 đến

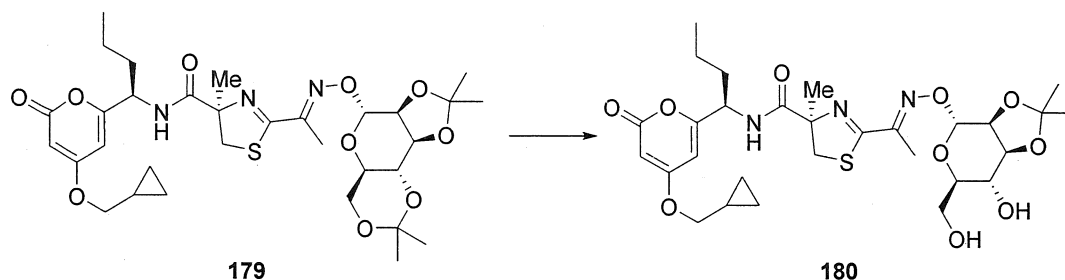
98,2:1,8). Theo quy trình này, 179 (31mg, hiệu suất 51%) thu được hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột (chủ yếu là α anome).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9,38 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 4,3, 2,1$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,37 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 6,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 8,5, 7,9$ Hz, 1H), 4,38 (dt, $J = 7,8, 5,2$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 7,7, 3,8$ Hz, 1H), 4,08 (brs, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 11,6, 2,3$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,71 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,45-1,30 (m, 1H), 1,30-1,12 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,66 (m, 2H), 0,33 (dt, $J = 6,0, 4,7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 174,3, 174,1, 170,3, 170,2, 168,2, 167,5, 164,5, 164,4, 162,4, 162,2, 153,8, 153,1, 112,9, 109,3, 109,0, 108,9, 100,9, 100,7 (x2), 100,6, 89,1 (x2), 89,0 (x2), 84,8, 84,6 (x2), 84,4, 83,3, 83,2, 80,1, 79,8, 74,1, 74,0, 73,8, 73,5, 66,8, 51,2, 51,1, 40,0, 39,9 (x2), 35,0, 34,9, 27,1, 27,0, 26,1, 26,0, 25,3, 25,2, 24,9, 24,8, 24,7, 24,6, 24,5, 19,2, 13,7 (x2), 12,2 (x2), 11,4, 11,3, 9,6, 9,5, 3,5 (x2).

MS (ES⁺): m/z 664,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 686,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Sơ đồ 34 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 34

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 180

179 (30mg; 0,045mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa TFA: CHCl_3 : H_2O (2,5:100:1, 1,1ml) và khuấy trong 5 giờ ở 23°C. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng toluen (1,5ml) và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi đồng thời trong chân không, thu được hợp chất chất rắn màu be dạng dầu. 180 (18mg, hiệu suất 66%) thu được hợp chất bằng cách sắc ký trên sắc ký nhanh trên silica gel (CH_2Cl_2 :MeOH từ 100:0 đến 90:10) dưới dạng chất rắn sáp.

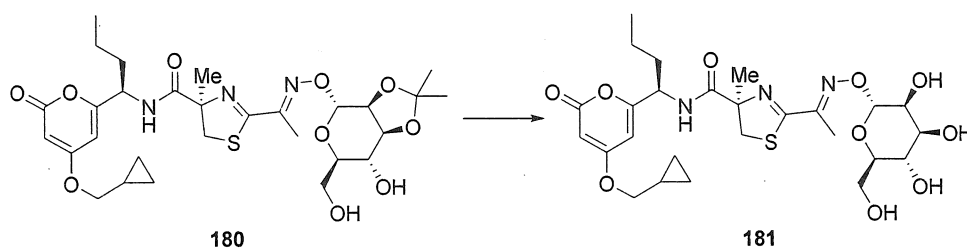
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 5,9, 4,2$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,25 (dd, $J = 8,7, 4,2$ Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 11,5, 3,4$ Hz, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,64 (m, 2H), 0,34 (m, 2H).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 173,8, 170,1, 167,5, 164,3, 162,1, 153,8, 112,8, 108,6, 100,7, 88,9, 84,5, 84,4, 82,5, 80,5, 73,8, 70,7, 64,3, 51,0, 39,9, 34,8, 29,7, 25,9, 24,8, 24,5, 19,0, 13,6, 12,1, 9,4, 3,4 (x2).

MS (ES⁺): m/z 624,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 646,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,39 (CH_2Cl_2 :MeOH 15:1).

Sơ đồ 35 cung cấp ví dụ về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I bổ sung.



Sơ đồ 35

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 181

Dung dịch chứa hợp chất 180 (17mg; 0,027mmol) trong dung dịch nước AcOH (80%, 1,0ml) được làm nóng trong 4,5 giờ ở 80°C. Sau đó, Khi làm nguội xuống, pha loãng bằng toluen (1,5ml) và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi trong chân không thu được hợp chất thô màu be dạng dầu. 181 (14,6mg, hiệu suất 92%) thu được hợp chất bằng cách sắc ký trên sắc ký nhanh trên silica gel (CH_2Cl_2 :MeOH từ 100:0 đến 90:10) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (500MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,26 (bd, $J = 5,3$ Hz, OH), 4,98 (bs, OH), 4,65 (bs, OH), 4,60 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,41 (bs, OH), 4,16 (m, 1H), 4,07 (bs, 1H), 3,92 (dd, $J = 8,3, 2,7$ Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,43-

1,24 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,57 (dt, $J = 9,7, 3,1$ Hz, 2H), 0,30 (dt, $J = 6,0, 4,2$ Hz 2H).

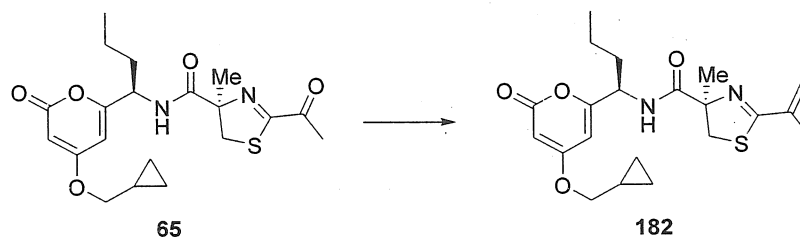
^{13}C NMR (100MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 172,6, 170,0, 165,9, 164,7, 163,1, 153,2, 111,0, 98,6, 88,0, 84,2, 81,0, 75,4, 73,5, 70,9, 69,1, 63,1, 50,3, 39,6, 33,5, 24,0, 18,8, 13,4, 12,3, 9,4, 3,1.

MS (ES⁺): m/z 584,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 606,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f : 0,16 (CH_2Cl_2 :MeOH 15:1).

VÍ DỤ 22 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

Sơ đồ 36 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



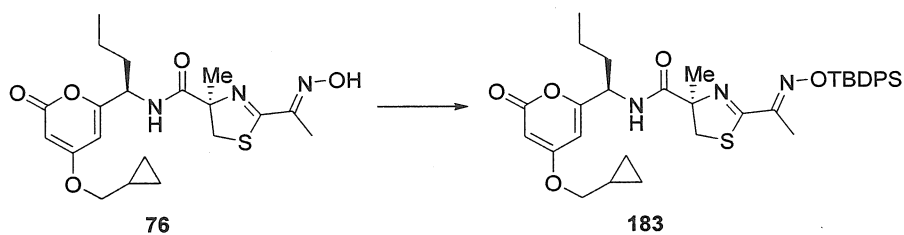
Sơ đồ 36

Dung dịch chứa hợp chất metyltriphenylphosphoni bromua (58mg, 0,28mmol) trong THF (0,7ml) được bổ sung $n\text{BuLi}$ (0,175ml, 1,6M, 0,28mmol) từng giọt ở 23°C. Huyền phù màu vàng được khuấy trong 2,5 giờ và dung dịch chứa 65 (55mg, 0,14mmol) trong THF (0,4ml) được bổ sung. Sau 2 giờ hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ và sau đó qua đêm ở 23°C. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước bão hòa của NH_4Cl và chiết bằng CH_2Cl_2 . Chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH_2Cl_2 :EtOAc) để thu được hợp chất phân đoạn (7mg) chứa 182. Phân đoạn này sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (hexan:EtOAc) để thu được hợp chất 182 (4mg, hiệu suất 7%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,91 (dt, $J = 2,2, 0,5$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,71 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,24 (dd, $J = 11,5, 0,6$ Hz, 1H), 2,09 (dt, $J = 1,5, 0,7$ Hz, 3H), 1,95-1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,44-1,18 (m, 3H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,73-0,57 (m, 2H), 0,33 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H).

MS (ES⁺): m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 427,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Sơ đồ 37 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 37

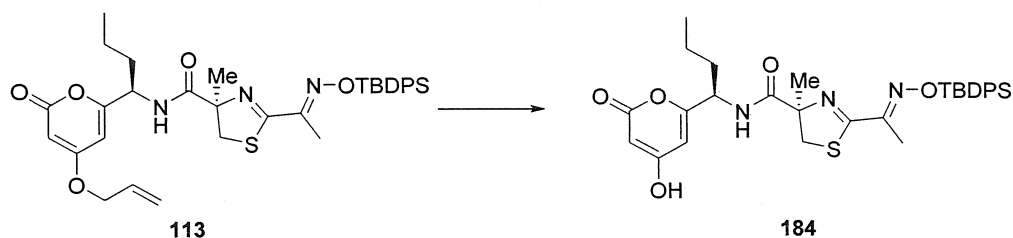
Dung dịch chứa hợp chất 76 (80mg, 0,19mmol) trong DMF (0,2ml) được bổ sung từ từ CITBDPS (52 μ l, 0,199mmol) và sau đó tinh thể của DMAP ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C qua đêm. Sau đó được dừng bằng cách pha loãng bằng CH₂Cl₂, được rửa bằng HCl 0,5M và dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô thu được hợp chất được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂:EtOAc) để thu được hợp chất 183 (119mg, hiệu suất 91%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7,73-7,64 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 6H), 6,06 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 7,2, 3,0 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,51-1,16 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,72-0,39 (m, 2H), 0,30 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 2H).

¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 176,2, 172,6, 166,7, 165,3, 159,1, 136,5, 134,1, 131,1, 128,8, 101,1, 89,3, 85,8, 75,3, 61,5, 52,3, 40,7, 35,3, 27,6, 25,0, 20,4, 20,3, 14,5, 13,9, 12,0, 10,4, 3,7.

MS (ES⁺): m/z 660,3 [M+H]⁺, 682,3 [M+Na]⁺.

Sơ đồ 38 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 38

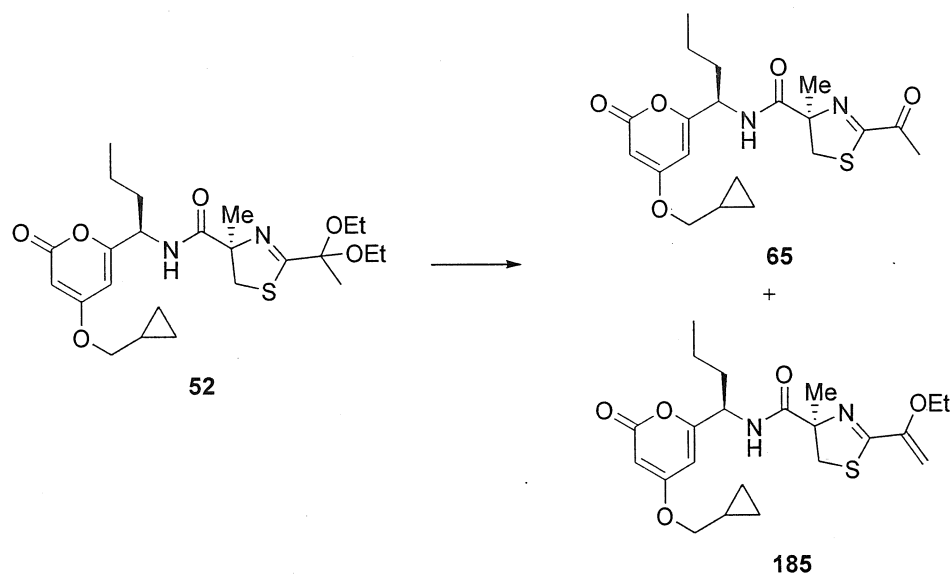
Dung dịch chứa hợp chất 113 (106mg) trong CH_2Cl_2 (4,1ml) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (9mg), axit axetic (47 μl) và tributyl thiếc hydrua (265 μl). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và rót lên cột silica gel để tinh chế. Rửa giải bằng hexan:EtOAc từ 100:0 đến 0:100 thu được hợp chất 184 (>100%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,76-7,67 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 6H), 6,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,70 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,99-1,77 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,45-1,27 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 175,4, 170,5, 169,1, 165,7, 162,5, 157,1, 135,5, 132,8, 132,7, 129,9, 127,6 (x2), 101,4, 91,3, 83,9, 51,6, 39,5, 34,3, 27,1, 24,5, 19,5, 19,1, 13,6, 11,8.

VÍ DỤ 23 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

Sơ đồ 39 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



Sơ đồ 39

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 185

Hỗn hợp chứa hợp chất 52 (138mg, 0,29mmol) và HCl trong 1,4-dioxan (4ml, 4M, 16mmol) được khuấy trong 60 phút ở 23°C và sản phẩm bay hơi được để bay hơi đến khô. Chất thô được làm bay hơi đồng thời vài lần bằng toluen để khử bỏ axit. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế trong HPLC điều chế để thu được hợp chất 65 (30mg,

hiệu suất 25%) và hợp chất 185 (15mg, hiệu suất 12%), trong khi 50mg nguyên liệu ban đầu được thu hồi.

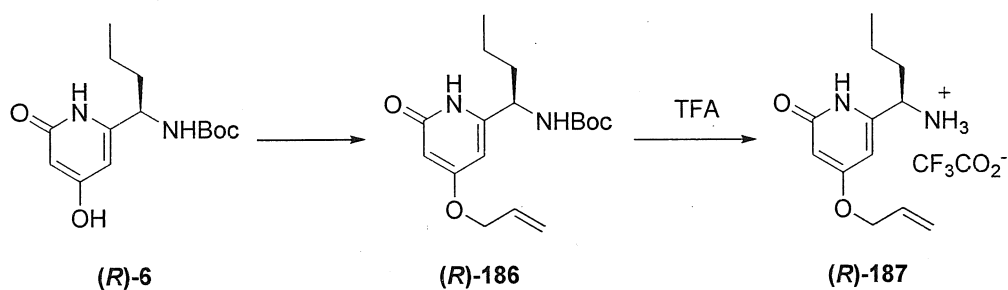
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,72 (td, $J = 8,4, 6,6$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,90 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,27-1,19 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,75-0,51 (m, 2H), 0,37-0,22 (m, 2H).

^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 174,4 170,1, 167,2, 164,3, 162,8, 153,5, 100,2, 90,4, 88,8, 84,8, 73,7, 64,5, 51,0, 40,7, 34,6, 29,7, 24,6, 19,0, 14,7, 13,6, 9,4, 3,4.

MS (ES $^+$): m/z 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 457,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VÍ DỤ 24 TỔNG HỢP HỢP CHẤT SẢN PHẨM TRUNG GIAN BỔ SUNG CÓ CÔNG THỨC II

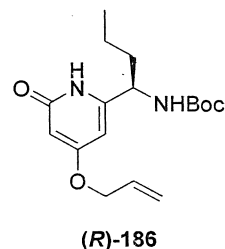
Sơ đồ 40 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp sản phẩm trung gian có công thức II



Sơ đồ 40

TỔNG HỢP HỢP CHẤT (R)-186

Huyền phù chứa (R)-6 (50mg, 0,2mmol) trong axeton (4ml) và K_2CO_3 (37mg, 0,3mmol) được bổ sung 3-bromoprop-1-en (15 μl , 0,2mmol) từng giọt ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 23 giờ, làm mát đến 23°C và lọc. Sản phẩm lọc được làm bay hơi đến khô và phần cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng H_2O (2x100ml) và dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lốp hữu cơ được làm khô



trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất chất thô, mà khi sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc) thu được hợp chất (*R*)-186 (16mg, hiệu suất 29%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,10-5,95 (m, 2H), 5,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,41 (dq, $J = 17,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,30 (dq, $J = 10,5, 1,4$ Hz, 1H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,56 (dt, $J = 5,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 1,62 (tt, $J = 13,7, 6,2$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

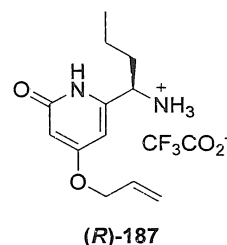
^{13}C NMR (10MHz, CD_3OD): δ 170,9, 167,9, 152,9, 136,6, 133,3, 118,6, 99,0, 96,6, 80,8, 70,2, 53,4, 37,7, 28,7, 20,5, 13,9.

MS (ES⁺): m/z 323,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f : 0,18 (EtOAc).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT (*R*)-187

Dung dịch chứa hợp chất (*R*)-146 (658mg, 2,04mmol) trong CH_2Cl_2 (7,2ml) được bổ sung TFA (24,5ml). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 23°C , hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất chất thô (*R*)-187 (652mg, hiệu suất

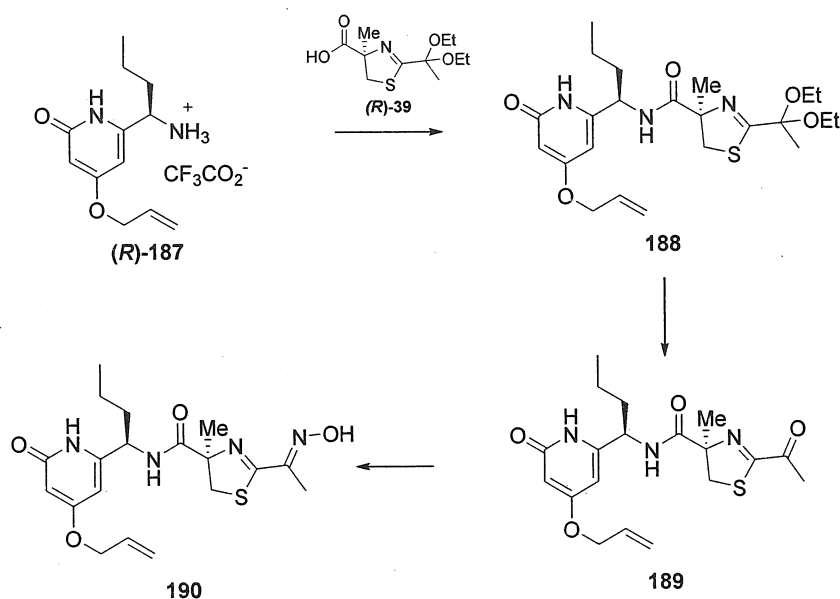


95%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,53 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,11-5,93 (m, 3H), 5,48-5,37 (m, 2H), 5,36-5,26 (m, 2H), 5,04-4,91 (m, 1H), 4,68 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,64-4,56 (m, 3H), 4,16 (dt, $J = 14,6, 7,3$ Hz, 2H), 3,37-3,25 (m, 7H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,43 (dd, $J = 13,9, 7,1$ Hz, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,25-1,13 (m, 0H), 1,05-0,84 (m, 7H).

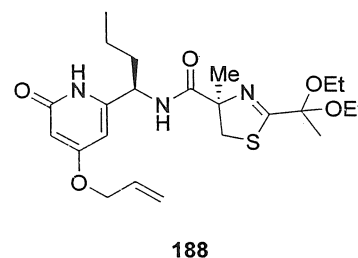
VÍ DỤ 25 TỔNG HỢP HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I BỔ SUNG

Sơ đồ 41 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I



TỔNG HỢP HỢP CHẤT 188

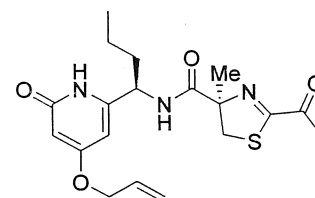
Hỗn hợp chứa hợp chất (R)-187 (552mg, 1,7mmol) và (R)-39 (452mg, 1,7mmol) được làm bay hơi bằng toluen và sau đó HATU (657mg, 1,7mmol) và HOAt (237mg, 1,7mmol) được bổ sung. Bình phản ứng được xả hết, nạp N₂ và CH₂Cl₂ (12ml) và DIPEA (1,2ml, 6,9mmol) được bổ sung qua ống tiêm. Hỗn hợp được khuấy 16 giờ ở 23°C. Sau đó, nó được pha loãng bằng CH₂Cl₂ trước khi rửa hai lần bằng HCl 0,5N và một lần bằng dung dịch nước bão hòa của NaCl. Lọc hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế trên hệ thống cho sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂:EtOAc) để thu được hợp chất 188 (517mg, hiệu suất 64%).



¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 6,09 (dd, *J* = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,45-5,35 (m, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 3,69-3,46 (m, 4H), 3,23 (d, *J* = 11,8, 1H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,48-1,32 (m, 2H), 1,20 (m, 6H), (0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 189

Hỗn hợp chứa hợp chất 188 (517mg, 1,11mmol), pentan (27ml) và axit formic (18ml) được khuấy mạnh trong 2

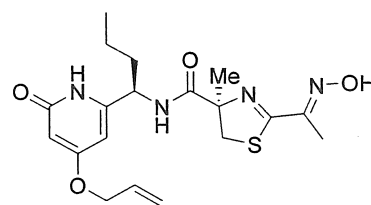


giờ và sản phẩm bay hơi được làm bay hơi. Chất thô được làm bay hơi vài lần bằng hỗn hợp chứa CH_2Cl_2 /toluen để khử bỏ axit formic. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CH_2Cl_2 :EtOAc) để thu được hợp chất 189 (350mg, hiệu suất 80%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,08-5,93 (m, 2H), 5,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,45-5,34 (m, 1H), 5,34-5,24 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,54 (dt, $J = 5,5, 1,6$ Hz, 2H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,49-1,25 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 3H).

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 190

Hỗn hợp chứa hợp chất 189 (346mg, 0,88mmol), ethanol (9,7ml), H_2O (9,7ml), hydroxylamin hydroclorua (430mg, 6,2mmol) và NaOAc (290mg, 3,5mmol) được khuấy ở 23°C trong 24 giờ. Sau đó ethanol được làm bay hơi, dung dịch nước bão hòa



190

của NaCl được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Chất thô được sắc ký trên silica gel (CH_2Cl_2 :Metanol) để thu được hợp chất 190 (242mg, hiệu suất 67%).

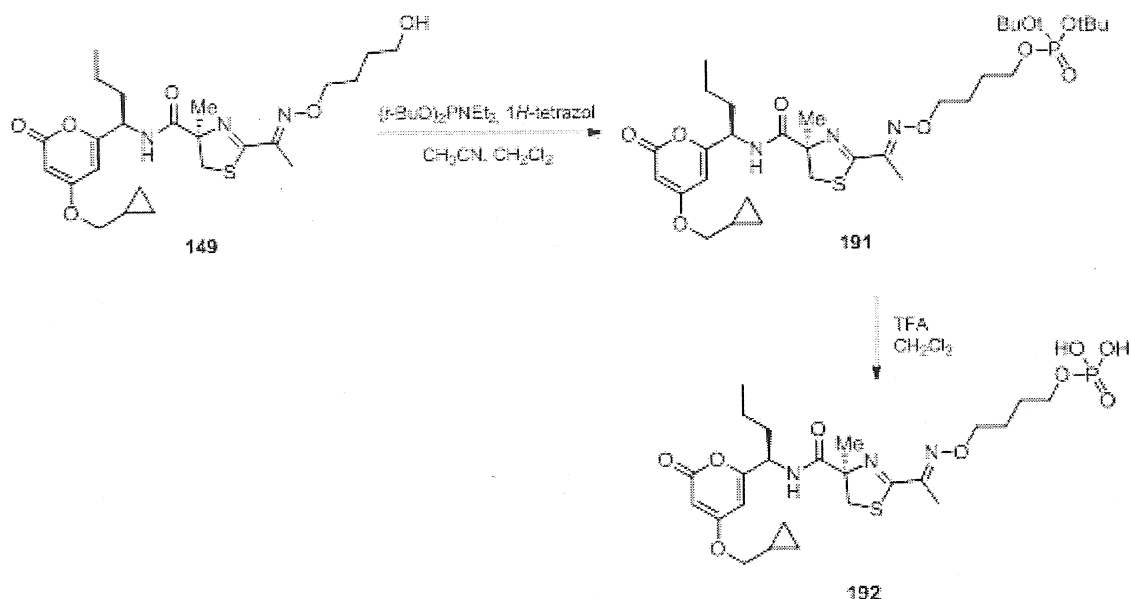
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,13-5,94 (m, 2H), 5,77 (dd, $J = 2,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,39 (dp, $J = 17,2, 1,5$ Hz, 1H), 5,29 (dp, $J = 10,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 4,54 (dt, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 2H), 3,48 (dd, $J = 11,5, 1,1$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 11,5, 1,1$ Hz, 1H), 2,20 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,52-1,36 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 2H), 0,99 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176,7, 170,7, 170,5, 167,9, 152,9, 151,1, 133,3, 118,6, 99,9, 97,0, 85,5, 70,2, 52,3, 40,7, 36,7, 24,8, 20,5, 13,8, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f : 0,33 (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

Sơ đồ 42 cung cấp ví dụ khác nữa về quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức I.



Sơ đồ 42

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 191

Dung dịch chứa hợp chất 149 (54mg, 0,110mmol) trong CH_3CN khan (4,50ml) và CH_2Cl_2 khan (4,50ml), 1H-tetrazol (3ml, 1,317mmol) và $(t\text{BuO})_2\text{PNEt}_2$ (0,150ml, 0,550mmol) được bổ sung ở 23°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 1 giờ, sau đó dung dịch tBuOOH 70% (2,20ml, 15,37mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 23°C qua đêm. Dung dịch nước 10% của NaHSO_3 (5ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 10ml) và được rửa bằng H_2O (1 x 10ml). Phần chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế bằng combiflash trong SiO_2 (từ CH_2Cl_2 và $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1) để thu được hợp chất 191 (50mg, hiệu suất 67%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 9,1, 5,9$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,47 (s, 18H), 1,44-1,10 (m, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,76-0,50 (m, 2H), 0,44-0,27 (m, 2H).

^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): δ 174,8, 171,2, 168,0, 165,3, 163,8, 151,6, 99,7, 87,9, 84,2, 82,8, 82,7, 74,5, 73,9, 66,7, 66,7, 50,7, 39,2, 33,9, 28,8 (x2), 26,5, 26,4, 25,3, 23,5, 18,9, 12,5, 10,4, 9,0, 2,3.

MS (ES⁺): m/z 686,2 [M+H]⁺.

TỔNG HỢP HỢP CHẤT 192

Dung dịch chứa hợp chất 191 (150mg, 0,219mmol) trong CH₂Cl₂ (13ml) TFA (0,385ml, 5,03mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khô, và làm bay hơi đồng thời vài lần bằng toluen. Phần cặn thu được hợp chất được tinh chế trong HPLC điều chế (SunFire from 5% đến 100% CH₃CN + 0,04% TFA) để thu được hợp chất 192 (110mg, hiệu suất 88%).

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,94-1,71 (m, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,43-1,37 (m 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,41-0,32 (m, 2H).

¹³C NMR (125MHz, CD₃OD): δ 174,9, 171,3, 168,0, 165,4, 163,8, 151,7, 99,7, 87,8, 84,3, 74,5, 73,9, 65,9 (x2), 50,7, 39,3, 33,8, 26,7, 26,6, 25,1, 23,5, 18,8, 12,4, 10,3, 8,9, 2,2.

MS (ES⁺): m/z 574,2 [M+H]⁺, 596,2 [M+Na]⁺.

VÍ DỤ 26. THỬ NGHIỆM SINH HỌC ĐỂ PHÁT HIỆN HOẠT TÍNH KHÁNG KHỐI U

Mục đích của thử nghiệm này là đánh giá hoạt tính kìm hãm tế bào *in vitro* (khả năng trì hoãn hoặc ngăn chặn sự phát triển của tế bào khối u) hoặc hoạt tính gây độc tế bào (khả năng tiêu diệt tế bào khối u) của các mẫu được thử nghiệm.

Dòng tế bào

Tên	Số ATCC (khi áp dụng)	Loài	Mô	Đặc điểm
A549	CCL-185	người	Phổi	ung thư biểu mô phổi (NSCLC)
HT29	HTB-38	người	Đại trực tràng	ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng
MDA-MB-231	HTB-26	người	Vú	ung thư biểu mô tuyến vú
PSN-1	Ref. 1	người	Tụy	ung thư biểu mô tuyến tụy

Ref. 1 Yamada, T. et al. (1986) Establishment of a human pancreatic adenocarcinoma cell line (PSN-1) with amplifications of both c-myc and activated c-Ki-ras by a point mutation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 140, 167-173.

ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO BẰNG CÁCH SỬ DỤNG THIẾT BỊ ĐO MÀU SRB

Thử nghiệm đo màu, bằng cách sử dụng phản ứng sulforhodamine B (SRB) đã được điều chỉnh để cung cấp phép đo định lượng về sự phát triển và khả năng sống của tế bào (theo kỹ thuật được mô tả bởi V. Vichai and K. Kirtikara (2006) *Nature Protoc.* 1, 1112-1116.)

Dạng thử nghiệm này sử dụng các vi đĩa môi trường nuôi cấy tế bào 96 giếng. Tất cả các dòng tế bào được sử dụng trong nghiên cứu này được lấy từ Bộ sưu tập môi trường nuôi cấy Mỹ (ATCC), trừ khi có quy định khác, và có nguồn gốc từ các loại ung thư khác nhau.

Các tế bào được duy trì trong môi trường Eagle được cải biến Dulbecco (DMEM) (đối với A549, HT-29 và MDA-MB-231) hoặc RPMI (đối với PSN-1) có bổ sung huyết thanh bào thai bò 10% (FBS), 2mM L-glutamin, 100 U/ml penixilin và 100 U/ml streptomycin ở 37°C, 5% CO₂ và độ ẩm 98%. Đối với các thí nghiệm, các tế bào được thu hoạch từ các môi trường nuôi cấy dưới dòng bằng cách sử dụng quá trình trypsin hóa và được tái tạo huyền phù trong môi trường mới trước khi đếm và dàn trải.

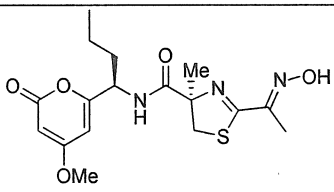
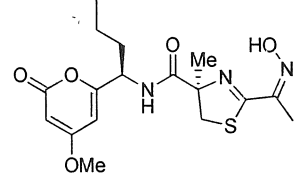
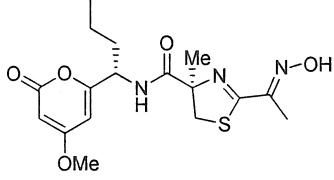
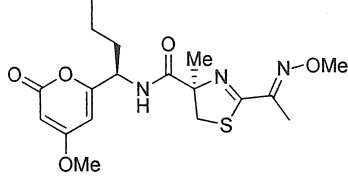
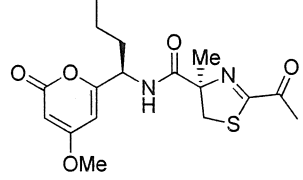
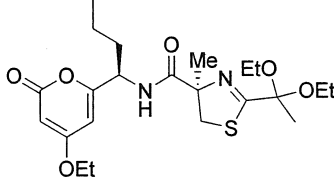
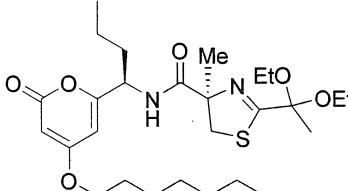
Các tế bào được gieo mầm trong đĩa vi chuẩn độ 96 giếng, ở 5×10^3 tế bào trong mỗi giếng với các lượng nhỏ là 150 μ L, và được để gắn vào bề mặt đĩa trong 18

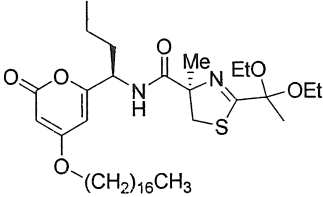
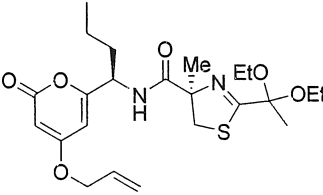
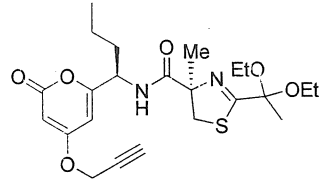
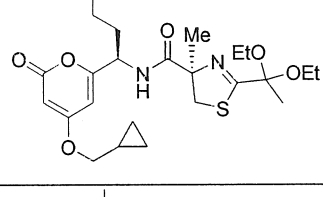
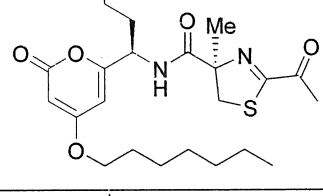
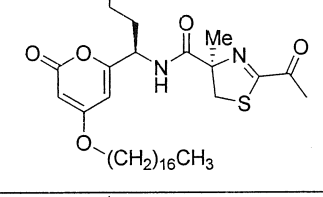
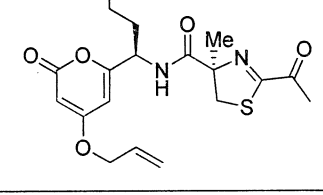
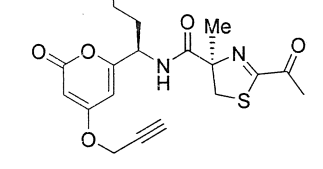
giờ (qua đêm) trong môi trường không có thuốc. Sau đó, một đĩa đối chứng (không được xử lý) của mỗi dòng tế bào được cố định (như được mô tả dưới đây) và được sử dụng cho giá trị tham chiếu không thời gian. Đĩa môi trường nuôi cấy sau đó được xử lý bằng Hợp chất thử nghiệm (các lượng nhỏ 50 μ L của 4X dung dịch gốc của hợp chất cô đặc được tạo ra trong môi trường nuôi cấy hoàn chỉnh) sử dụng mười dung dịch pha loãng theo chuỗi (nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 0,00262 μ g/ml) và triplicate cultures (nồng độ cuối cùng của DMSO là 1%). Sau 72 giờ xử lý, hiệu quả kháng khối u được đo bằng cách sử dụng phương pháp TSGTKS: Tóm tắt, các tế bào được rửa hai lần bằng PBS, cố định trong 15 phút trong dung dịch glutaraldehyt 1% ở nhiệt độ trong phòng, rửa hai lần trong PBS, và nhuộm trong dung dịch SRB 0,4% trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào sau đó rửa nhiều lần bằng dung dịch axit axetic 1% và làm khô trong không khí ở nhiệt độ trong phòng. SRB sau đó được chiết trong dung dịch bazơ trizma 10 mM và độ hấp thụ được đo trong máy đọc đĩa quang phổ tự động ở 490 nm. Mức ảnh hưởng đến sự phát triển và sự sống sót của tế bào được ước tính bằng cách áp dụng thuật toán NCI (Boyd MR và Paull KD. *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 91-104).

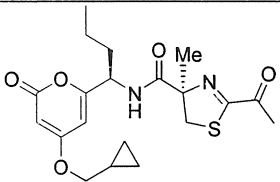
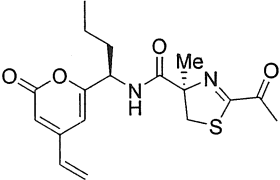
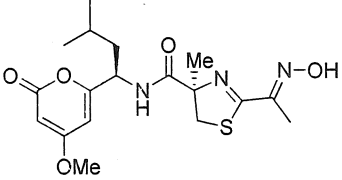
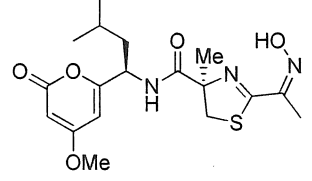
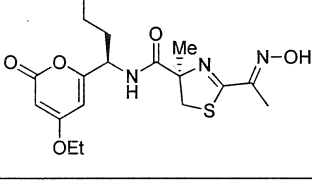
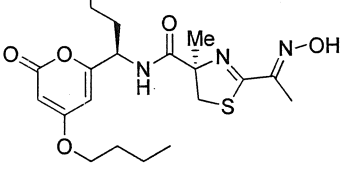
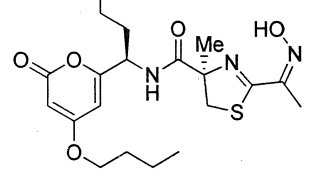
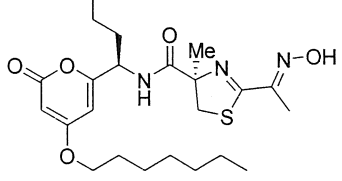
Bằng cách sử dụng giá trị trung bình $\pm$ SD của ba phần tử, đường cong đáp ứng liều lượng được tạo tự động bằng cách sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến thành đường cong logistic 4 tham số. Ba thông số tham chiếu đã được tính toán (thuật toán NCI) bằng nội suy tự động: GI_{50} = Nồng độ hợp chất tạo ra 50% mức ức chế sinh trưởng tế bào, so với môi trường nuôi cấy đối chứng; TGI = total cell growth inhibition (cytostatic effect), so với môi trường nuôi cấy đối chứng, và LC_{50} = Nồng độ hợp chất tạo ra 50% mức tiêu diệt tế bào thực (tác dụng gây độc tế bào).

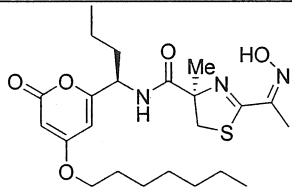
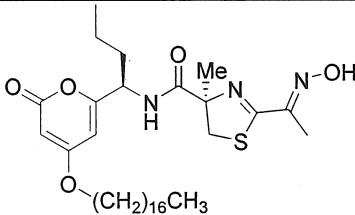
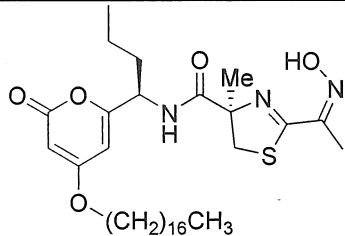
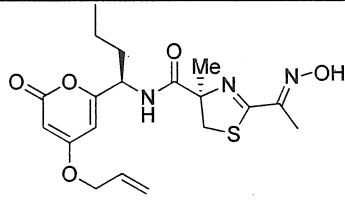
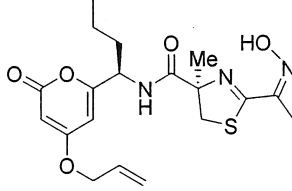
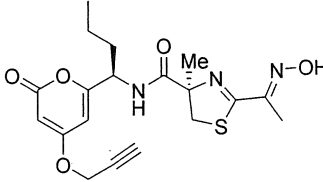
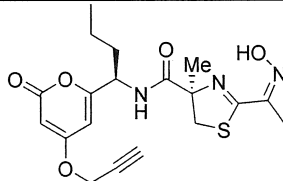
Bảng 3 minh họa dữ liệu về hoạt tính sinh học (GI_{50}) của hợp chất theo sáng chế (giá trị GI_{50}).

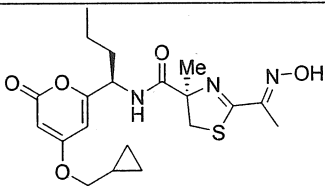
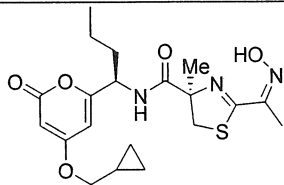
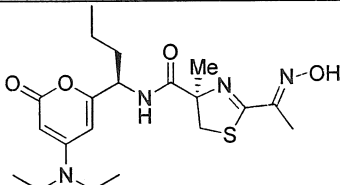
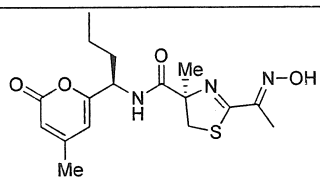
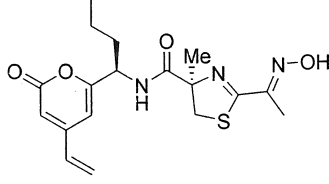
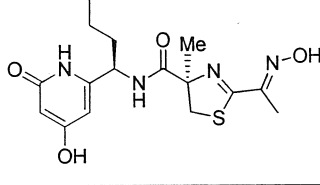
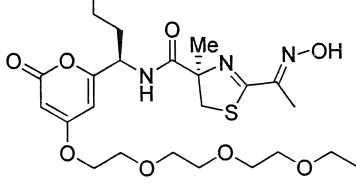
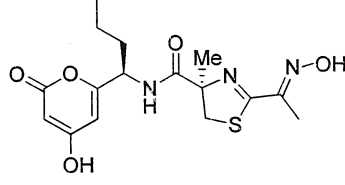
Bảng 3. Dữ liệu hoạt tính-thử nghiệm tính gây độc tế bào (phân tử gam GI₅₀)

Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
1		1,15E-08	1,44E-08	3,41E-08	2,88E-08
1 ^a		1,44E-07	1,52E-07	2,04E-07	3,41E-07
<i>epi</i> -1		2,88E-06	3,41E-06	3,93E-06	5,77E-06
2		2,53E-07	2,12E-07	4,30E-07	3,29E-07
42		2,46E-05	8,73E-06	4,64E-06	5,19E-06
46		2,42E-06	2,18E-06	1,52E-06	4,62E-06
48		3,43E-06	2,29E-06	2,29E-06	2,10E-06

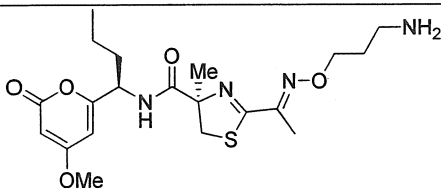
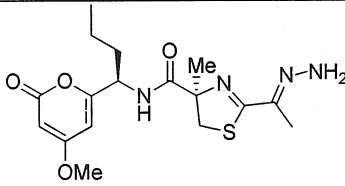
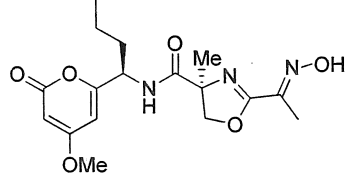
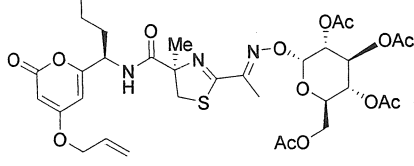
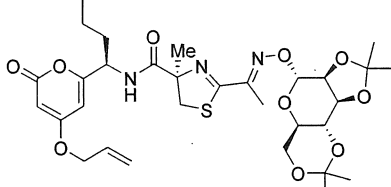
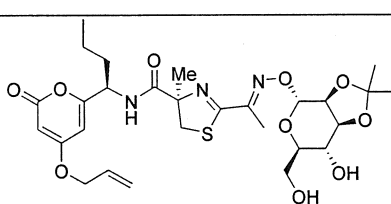
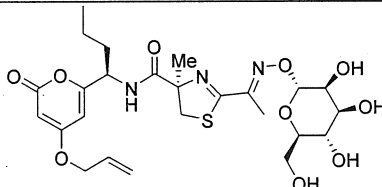
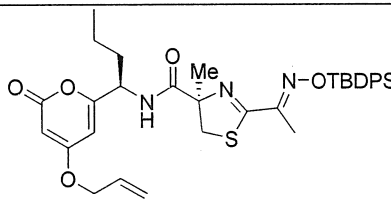
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
49		1,34E-06	9,32E-07	1,50E-06	1,46E-06
50		6,43E-07	5,14E-07	5,36E-07	8,14E-07
51		3,44E-07	2,15E-07	3,23E-07	3,66E-07
52		1,27E-06	1,21E-06	1,29E-06	1,77E-06
61		1,84E-06	1,40E-06	1,44E-06	1,73E-06
62		1,61E-06	1,10E-06	1,69E-06	1,64E-06
63		8,15 E-07	5,10 E-07	4,84 E-07	4,08 E-07
64		9,99E-08	6,15E-08	5,38E-08	7,17E-08

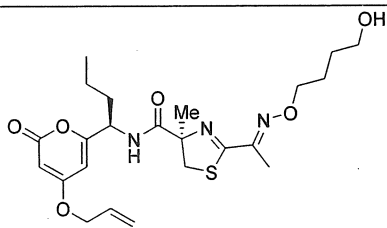
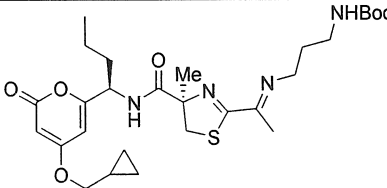
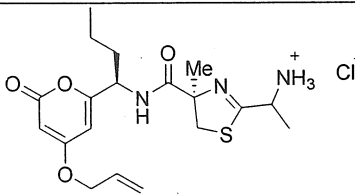
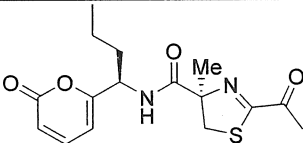
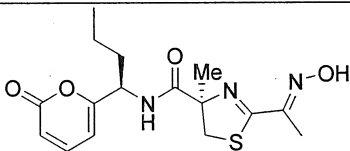
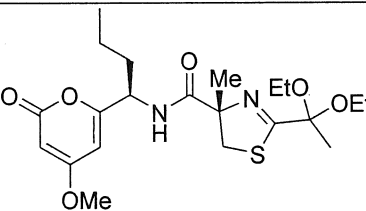
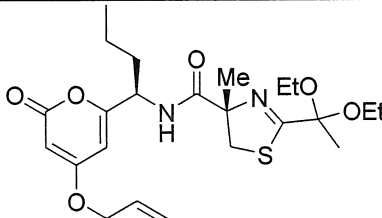
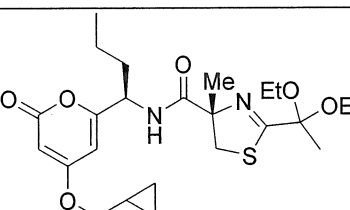
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
65		1,89E-06	1,08E-06	1,03E-06	1,25E-06
68		1,10E-05	9,10E-06	6,62E-06	4,69E-06
69		2,20E-06	1,59E-06	1,62E-06	1,52E-06
69a		5,06E-06	3,79E-06	4,55E-06	6,32E-06
70		1,44E-08	1,49E-08	2,38E-08	1,49E-08
71		7,08E-09	7,56E-09	1,44E-08	1,04E-08
71a		1,65E-08	1,70E-08	3,54E-08	3,07E-08
72		2,58E-08	3,01E-08	3,01E-08	2,15E-08

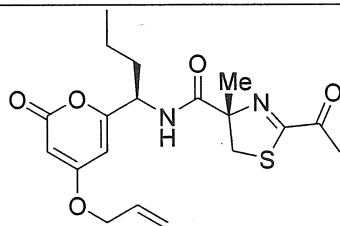
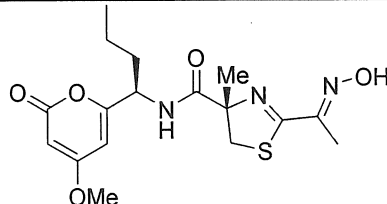
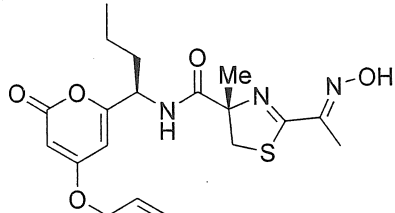
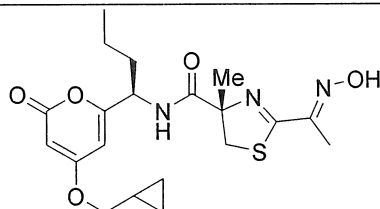
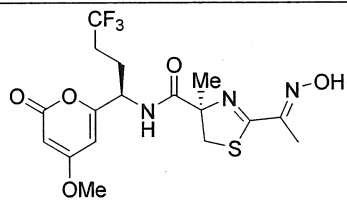
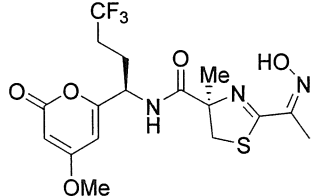
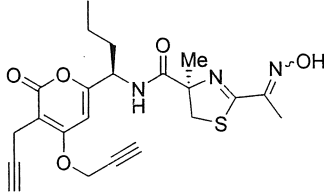
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
72a		1,10E-07	1,83E-07	1,03E-07	1,25E-07
73		3,80E-07	3,96E-07	3,30E-07	3,47E-07
73a		6,44E-08	6,27E-08	6,60E-08	5,94E-08
74		4,17E-09	2,94E-09	4,91E-09	3,19E-09
74a		8,10E-09	7,61E-09	9,82E-09	1,25E-08
75		1,01E-09	9,62E-10	1,38E-09	1,18E-09
75a		2,12E-09	1,18E-09	2,71E-09	2,00E-09

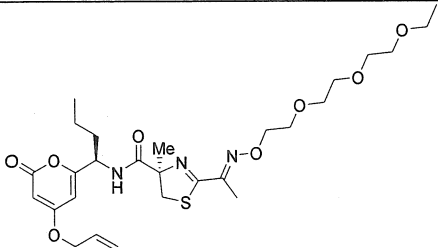
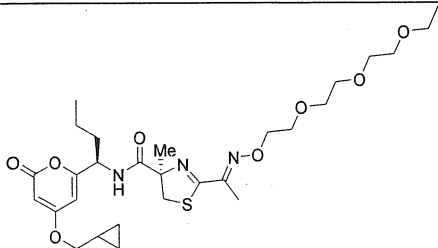
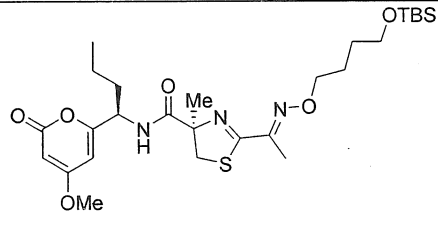
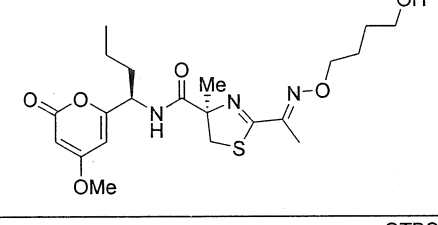
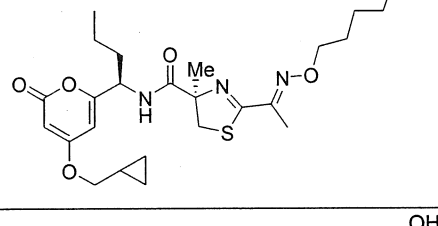
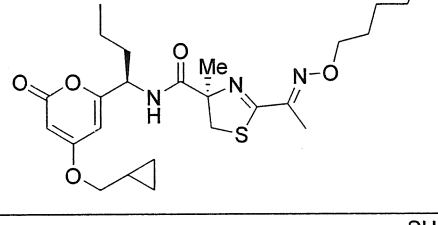
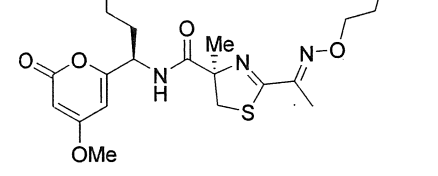
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
76		3,56E-09	3,80E-09	3,80E-09	3,08E-09
76a		3,80E-09	4,27E-09	4,51E-09	4,51E-09
77		2,15E-06	1,18E-06	1,96E-06	2,37E-06
78		2,49E-08	4,38E-08	4,38E-08	3,28E-08
79		4,24E-07	3,97E-07	3,44E-07	4,77E-07
82		1,64E-06	4,91E-07	1,12E-06	3,55E-07
87		5,69E-06	5,50E-06	6,82E-06	7,01E-06
88		2,04E-05	1,14E-05	2,18E-05	1,88E-05

Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
89		1,65E-05	8,95E-06	5,89E-06	6,36E-06
92		1,55E-06	1,28E-06	9,53E-07	9,53E-07
93		2,14E-08	2,35E-08	3,80E-08	2,85E-08
94		3,58E-08	2,26E-08	3,58E-08	3,58E-08
95		2,03E-08	4,06E-08	4,43E-08	3,32E-08
96		1,77E-06	1,51E-06	2,95E-06	2,22E-06
97		6,31 E-07	5,94E-07	1,15E-06	8,35 E-07

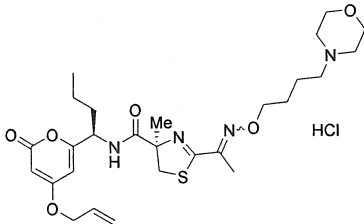
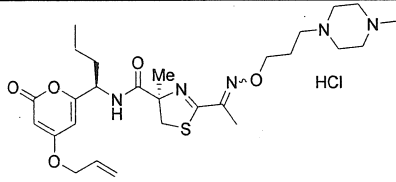
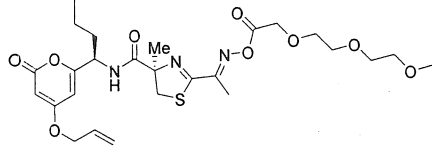
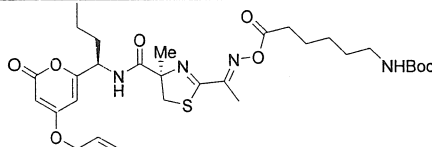
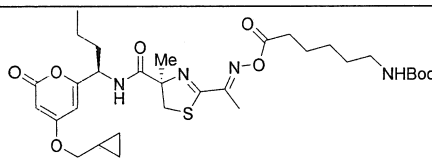
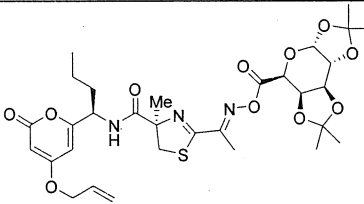
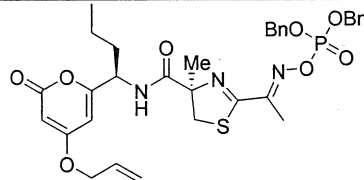
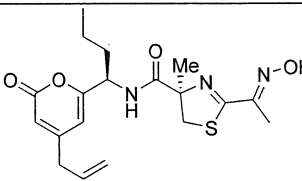
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
98		2,21E-08	2,51E-08	3,42E-08	2,74E-08
99		5,78E-07	4,47E-07	6,57E-07	9,20E-07
106		1,01E-06	7,12E-07	8,76E-07	1,56E-06
107		5,29E-08	5,29E-08	7,86E-08	6,10E-08
110		4,31E-08	3,69E-08	7,85E-08	5,69E-08
111		2,62E-08	2,46E-08	2,95E-08	3,77E-08
112		4,04E-06	1,11E-06	2,11E-06	1,23E-06
113		1,52E-08	5,57E-09	8,36E-09	1,47E-08

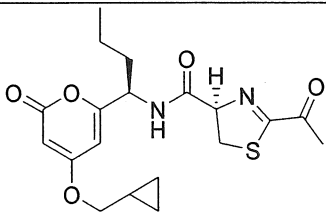
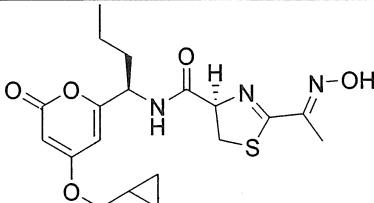
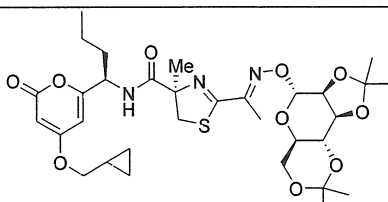
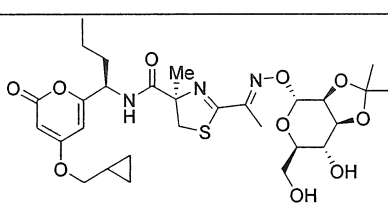
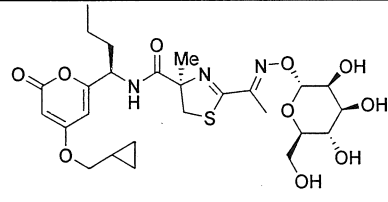
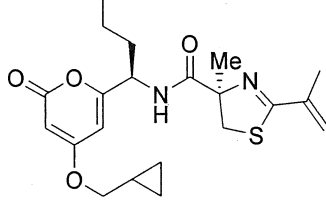
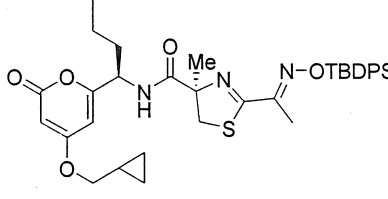
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
115		1,11E-08	5,84E-09	1,19E-08	1,36E-08
116		3,02E-07	2,49E-07	1,95E-07	3,02E-07
117		3,02E-06	3,49E-06	4,65E-06	4,88E-06
127		>2,97E-05	1,40E-05	8,62E-06	1,87E-05
128		9,11E-08	1,05E-07	2,85E-07	8,82E-08
129		6,13E-06	3,63E-06	3,86E-06	5,45E-06
130		2,14E-07	2,06E-07	3,64E-07	3,64E-07
131		2,08E-07	1,96E-07	3,33E-07	3,12E-07

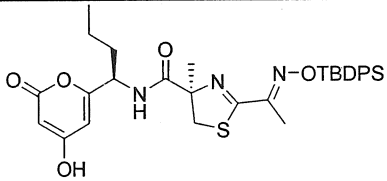
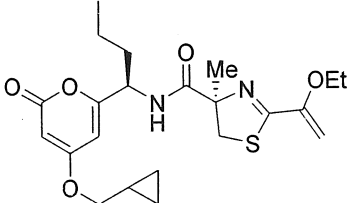
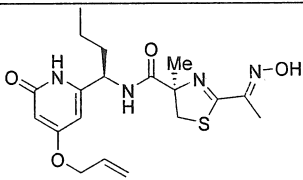
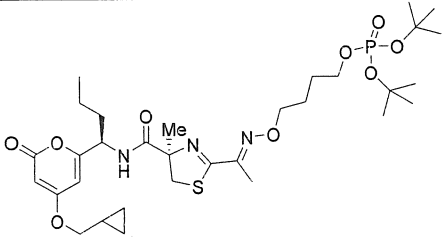
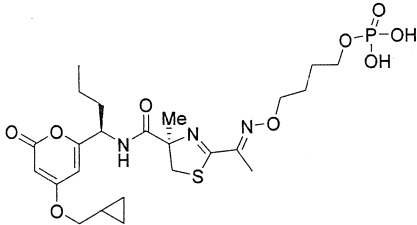
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
133		9,43E-06	4,59E-06	3,82E-06	5,61E-06
135		2,46E-06	1,26E-06	2,33E-06	1,26E-06
136		7,12E-08	8,59E-08	7,85E-08	8,10E-08
137		1,26E-07	1,09E-07	1,49E-07	1,45E-07
140		6,66E-07	3,44E-07	4,59E-07	6,43E-07
140a		2,53E-06	1,52E-06	2,27E-06	2,76E-06
141		2,25E-07	1,78E-07	2,48E-07	3,38E-07

Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
144		7,22E-08	6,52E-08	1,62E-07	1,25E-07
145		4,81E-08	6,19E-08	1,22E-07	1,12E-07
146		1,94E-06	1,02E-06	2,82E-06	2,11E-06
147		1,48E-07	1,37E-07	2,87E-07	2,43E-07
148		2,63E-07	5,92E-08	2,47E-07	2,96E-07
149		6,69E-09	6,28E-09	8,91E-09	1,36E-08
151		8,56E-07	5,05E-07	1,34E-06	1,21E-06

Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
152		1,95E-08	1,95E-08	2,66E-08	2,13E-08
153		3,98E-09	3,380E-09	4,32E-09	3,98E-09
154		4,79E-09	5,59E-09	6,79E-09	7,78E-09
155		3,74E-08	4,09E-08	7,48E-08	7,30E-08
156		1,28E-09	2,43E-09	2,60E-09	2,43E-09
157		5,37E-09	5,02E-09	5,37E-09	5,54E-09
158		5,43E-09	6,06E-09	1,21E-08	6,27E-09
159		4,91E-08	6,37E-08	6,73E-08	5,09E-08

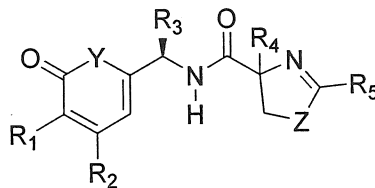
Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
161		4,96E-09	5,47E-09	6,49E-09	5,13E-09
163		1,61E-08	1,56E-08	1,66E-08	1,64E-08
164		6,52E-09	4,58E-09	7,22E-09	6,52E-09
165		5,48E-09	5,32E-09	7,41E-09	6,44E-09
166		4,73E-09	4,57E-09	7,09E-09	6,30E-09
170		3,01E-09	2,41E-09	5,57E-09	2,71E-09
172		8,09E-08	5,69E-08	1,08E-07	1,00E-07
175		5,36E-08	1,10E-07	2,55E-07	3,83E-07

Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
177		2,27E-06	1,55E-06	1,61E-06	> 2,55E-05
178		4,17E-08	7,61E-08	4,91E-08	3,68E-08
179		9,04E-09	6,48E-09	1,37E-08	1,43E-08
180		5,93E-07	3,69E-07	4,17E-07	5,29E-07
181		>1,71E-05	4,97E-06	6,34E-06	6,85E-06
182		6,18E-08	7,42E-08	9,15E-08	8,16E-08
183		5,76E-09	5,46E-09	5,00E-09	8,18E-09

Hợp chất		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
184		4,79E-06	2,97E-06	4,46E-06	4,13E-06
185		1,61E-07	2,07E-07	2,28E-07	1,40E-07
190		5,90E-07	2,44E-07	2,39E-07	3,44E-07
191		4,96E-07	5,54E-07	6,12E-07	8,75E-07
192		9,07E-09	7,15E-09	1,64E-08	2,79E-08

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I hoặc muối được dung hoặc este của nó



I

trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

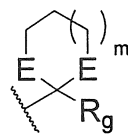
R_2 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$, và $-NR_cSO_2R_b$, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_3 được chọn từ halogen- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế và C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br và I;

R_4 được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_5 được chọn từ $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, $-(C=O)NR_cR_d$, -

$(C=CH_2)R_g$, và $-(C=CH_2)OR_a$; hoặc R_5 là nhóm



mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ O và S;

Y là -O-;

Z là -S-;

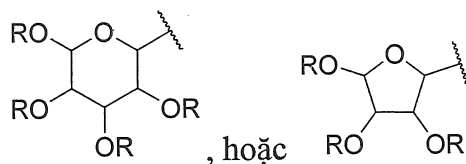
mỗi nhóm R_a là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, và $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_b là độc lập được chọn từ C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm R_e là nhóm C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_f là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là trong khoảng từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal;

mỗi nhóm R_g là độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế và C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_h là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_6 xycloalkyl- C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, dị vòng- C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó *p* là từ 1 đến 25, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2-C_{12} alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2-C_{12} alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $OCONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, $OP(=O)(OR_y)_2$, NR_yR_z , $NR_yC(=O)R_z$, $NR_yC(=O)OR_z$, $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao

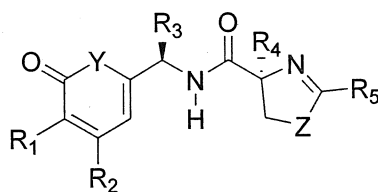
gồm các nhóm R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , và

$NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm C_1 - C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, và

trong đó, mỗi nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl là vòng hoặc không vòng.

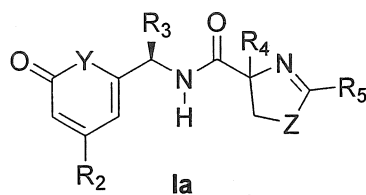
2. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này còn có công thức:



trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y , và Z là như được xác định trong điểm 1; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

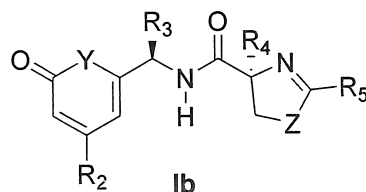
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 được chọn từ hydro, halogen và nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này còn có công thức Ia:



trong đó R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y , và Z là như được xác định trong điểm 1; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

5. Hợp chất theo điểm 4, hợp chất này còn có công thức Ib:



trong đó R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y và Z là như được xác định trong điểm 1; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_2 được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , $-OR_a$, và $-NR_cR_d$, trong đó R_a được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ silylete cho OH, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là từ 1 đến 15 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và R_c và R_d là độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R_2 được chọn từ hydro, metyl, vinyl, alyl, NEt_2 , và OR_a trong đó R_a được chọn từ hydro, metyl, etyl, n -butyl, n -heptyl, alyl, propargyl, xyclopropylmetyl, $-(CH_2)_3NHBoc$, $-(CH_2)_3NH_2$, và $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_3 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế bằng halogen và C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_4 alkyl

được thế hoặc không được thế trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

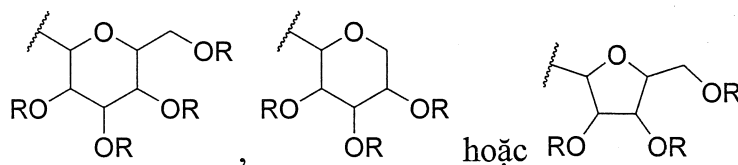
9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R_3 được chọn từ *n*-propyl, 3,3,3-triflopropyl, và isobutyl; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_4 được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_4 là hydro hoặc methyl; hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_5 được chọn từ - $C(OR_e)_2R_g$, - $CH(NR_cR_d)R_g$, - $(C=O)R_g$, - $(C=NR_c)R_g$, - $(C=N-OR_h)R_g$, - $(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, - $(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, - $(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, - $(C=N-NR_cR_d)R_g$, - $(C=CH_2)R_g$, và - $(C=CH_2)OR_a$ trong đó:

R_h được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, nhóm C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, dị vòng- C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ trong đó p là từ 1 đến 15 và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế, và $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ alkyl được thế hoặc không được thế; trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal;

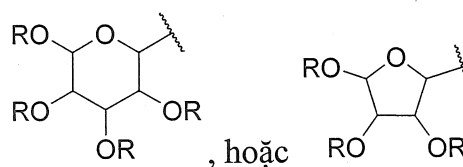
R_g là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_a là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_e là nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; và

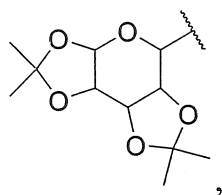
R_f được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là từ 1 đến 15 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm có công thức:



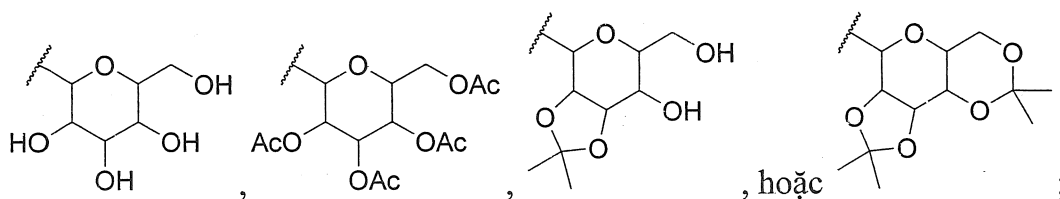
trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, $-(\text{C}=\text{O})-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ được thế hoặc không được thế, và $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}(C_1-C_6)\text{alkyl}$ được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal;

hoặc muối được dung hoặc este của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12 trong đó R_5 được chọn từ $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}-(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{Me}$, hoặc $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$ trong đó R_a là ethyl hoặc benzyl, R_c là $-(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$, R_f là $-(\text{CH}_2)_5\text{NHBoc}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}$ hoặc nhóm có công thức:

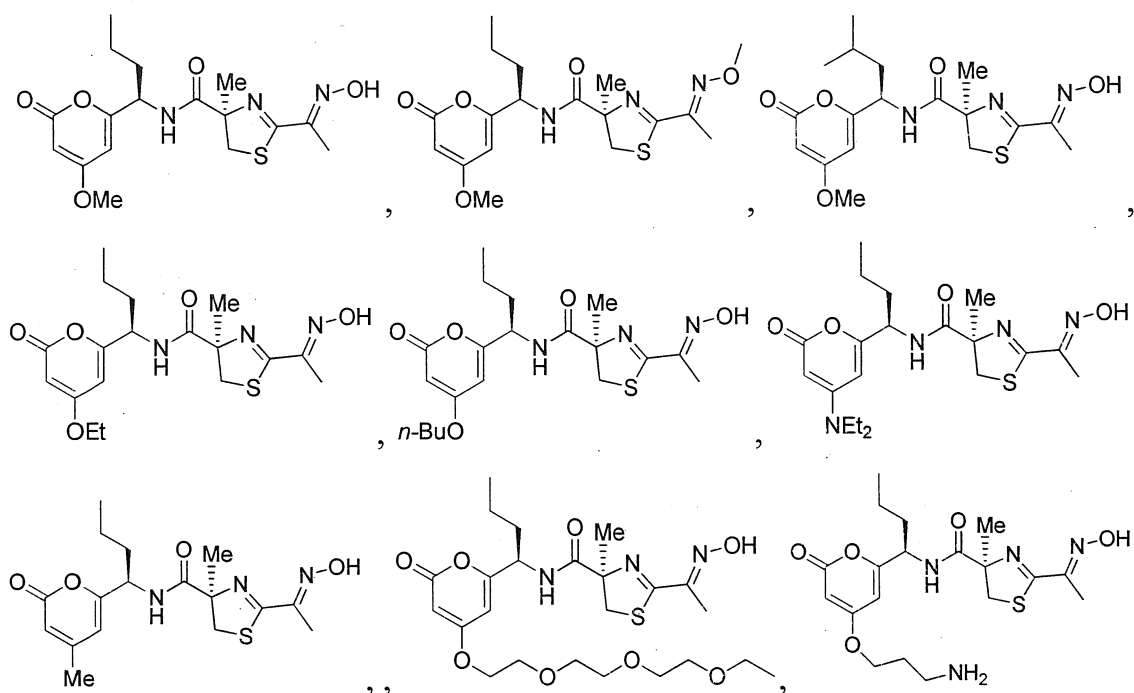


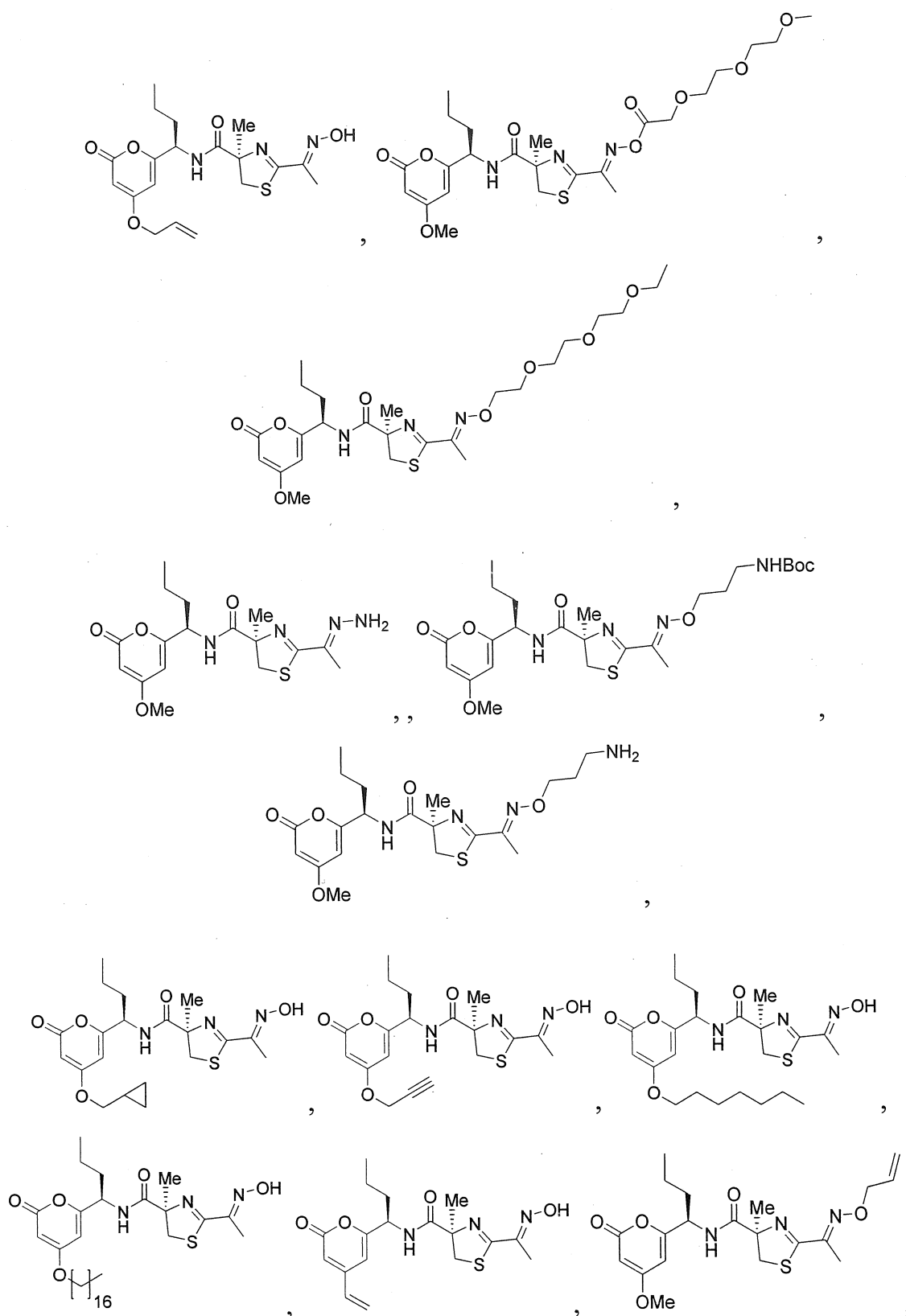
và R_h được chọn từ hydro, methyl, alyl, propargyl, $-(CH_2)_3NHBoc$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3SH$, $-(CH_2)_4OH$, $-(CH_2)_4OP(=O)(OH)_2$, $-(CH_2)_4OP(=O)(O^tBu)_2$, $-(CH_2)_4-[4\lambda^2\text{-morpholin}]$, $-(CH_2)_3--[1\text{-methyl-}4\lambda^2\text{-piperazin}]$, $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$, và gốc monosaccarit có công thức:

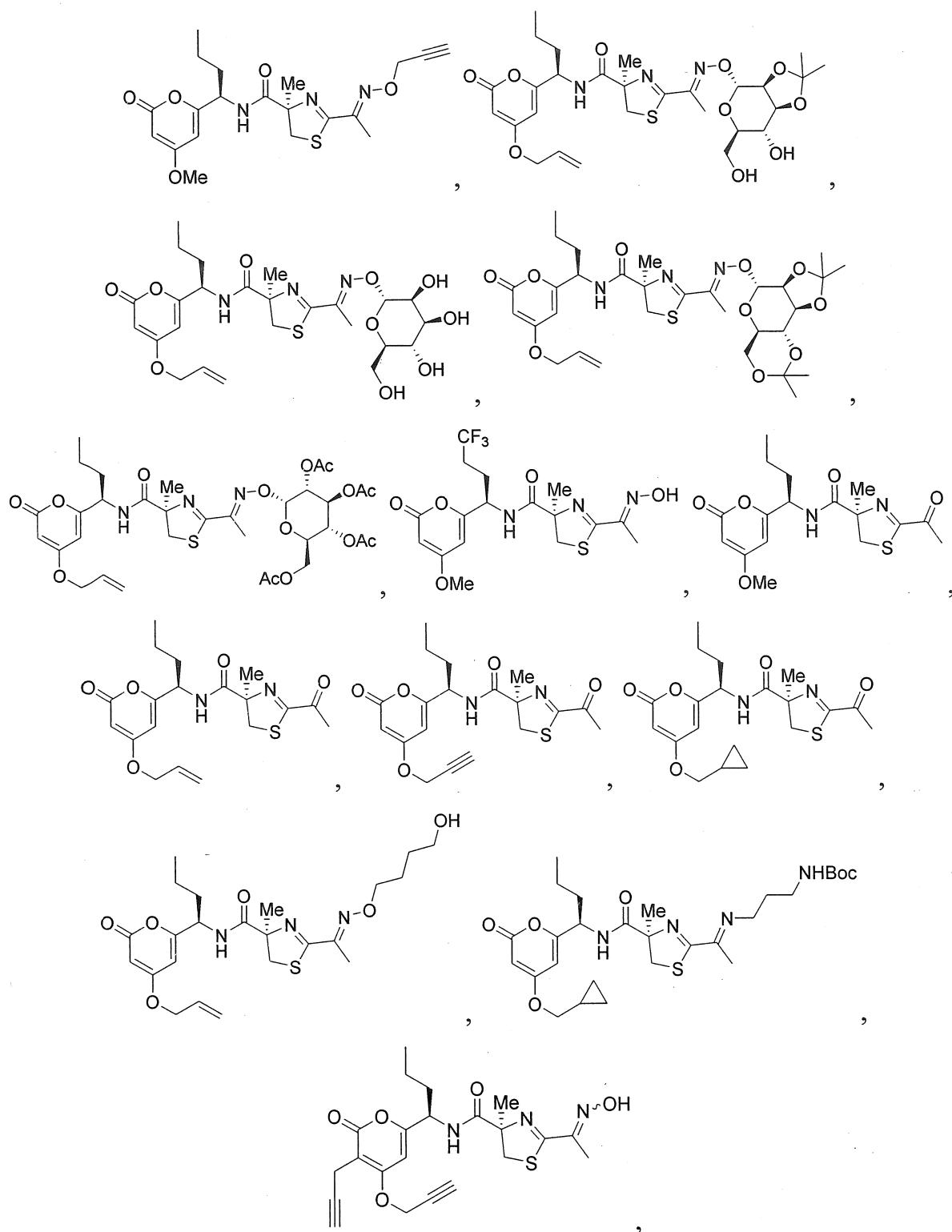


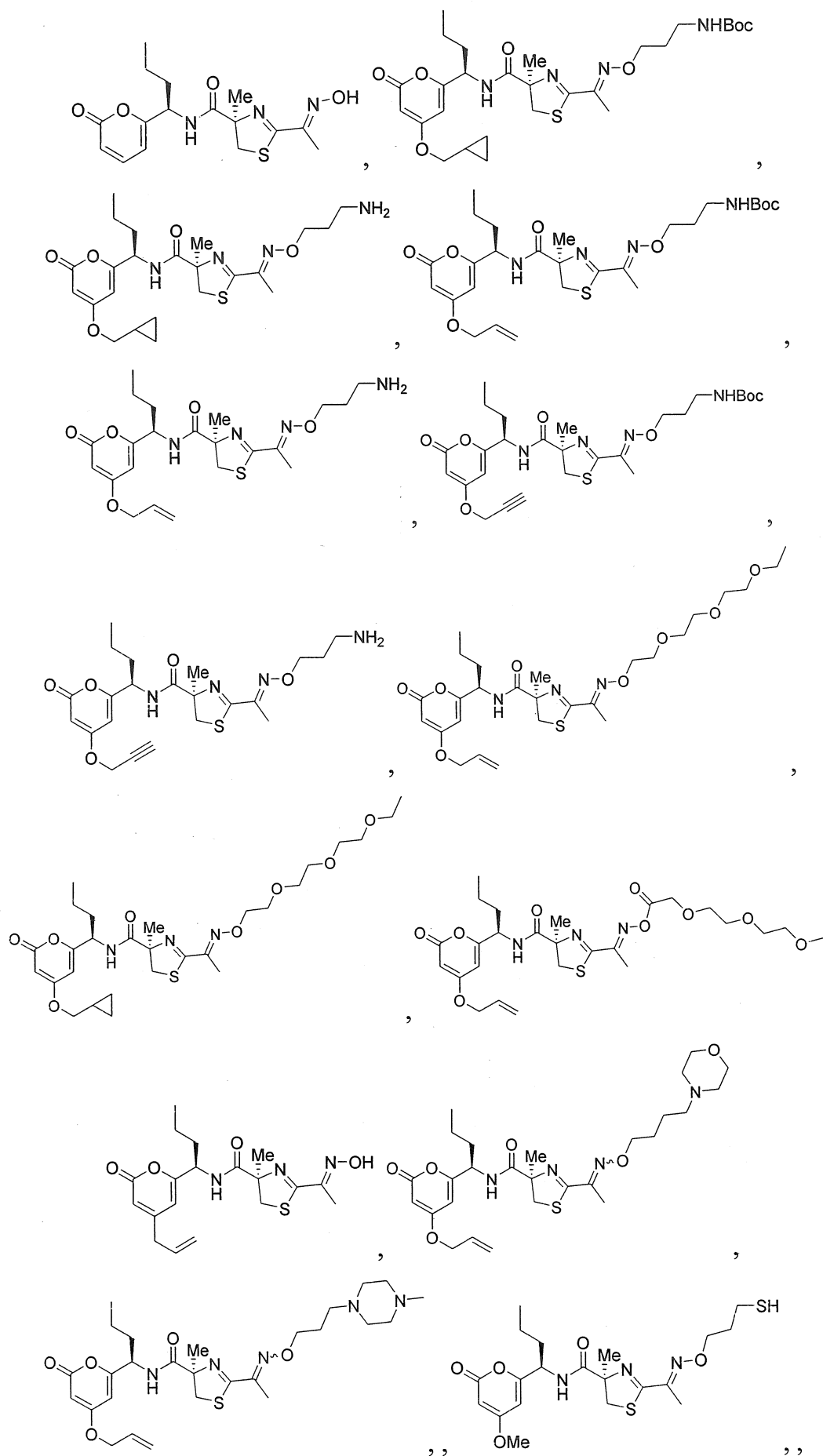
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

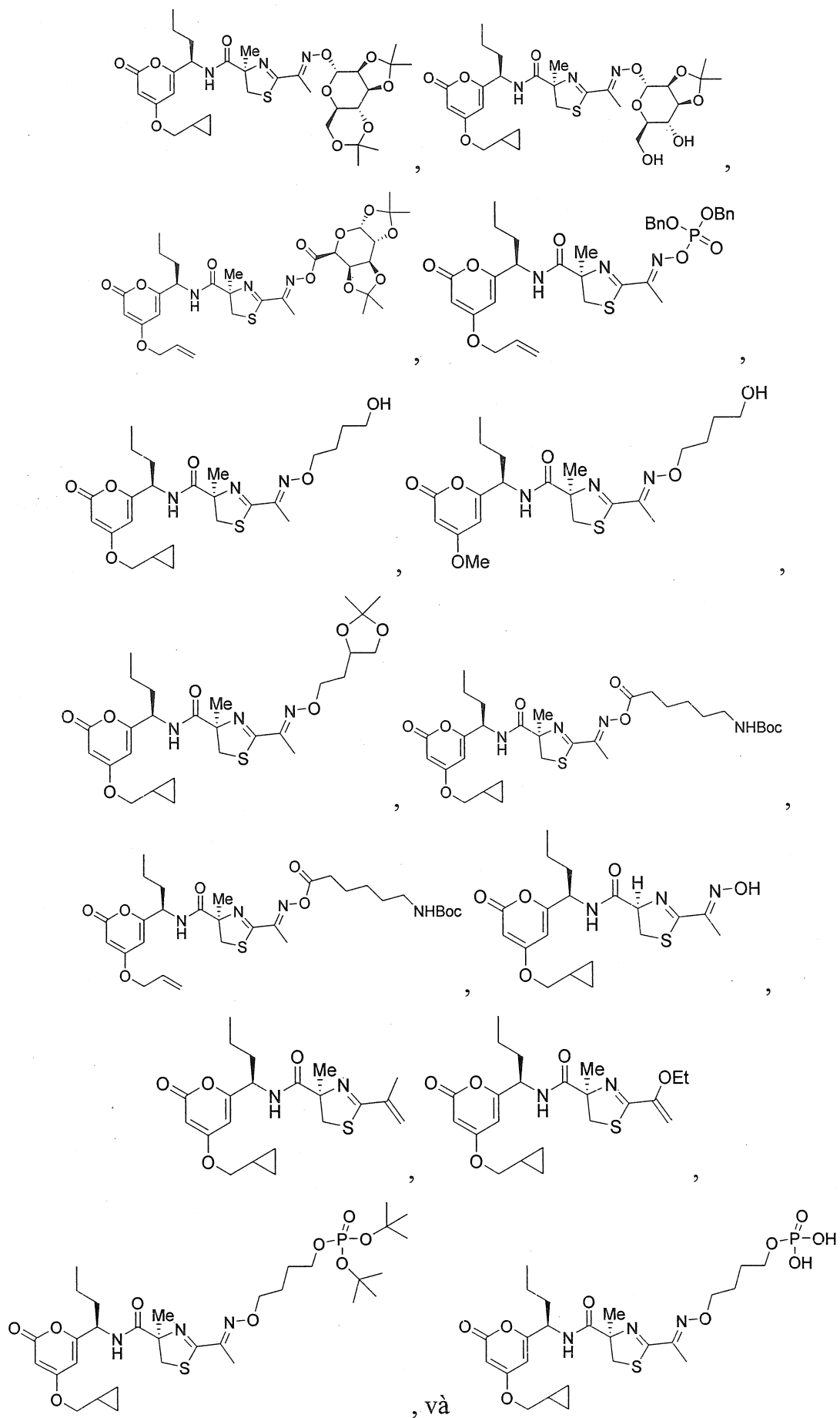
14. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:





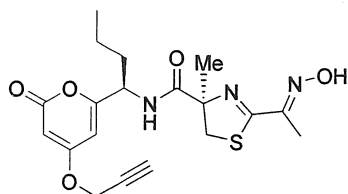






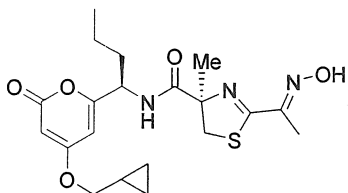
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



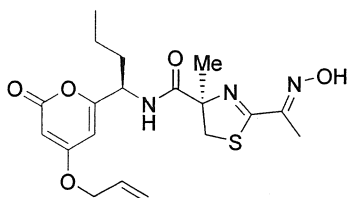
hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, có công thức



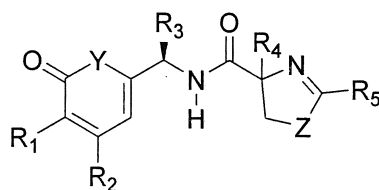
hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, có công thức



hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, có công thức I hoặc muối được dụng hoặc este của nó



I

trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12}

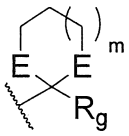
alkenyl được thế hoặc không được thế, và C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

R₂ được chọn từ hydro, halogen, C₁-C₂₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkynyl được thế hoặc không được thế, -OR_a, -OSO₂R_b, -NR_cR_d, -NR_c(C=O)R_f, và -NR_cSO₂R_b, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

R₃ được chọn từ halogen-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, halogen-C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, halogen-C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế và C₃-C₆ xycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br và I;

R₄ được chọn từ hydro, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế và C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

R₅ được chọn từ -C(OR_e)₂R_g, -C(SR_e)₂R_g, -CH(OR_a)R_g, -CH(O-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_cR_d)R_g, -CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_c-OR_h)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_f)R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=O)OR_a, -(C=O)NR_c-

OR_h, và -(C=O)NR_cR_d; hoặc R₅ là nhóm  trong đó m là 0, 1 hoặc 2 và mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ O và S;

Y là -O-;

Z là -S-;

mỗi nhóm R_a là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C₁-C₂₄ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₂₄ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₆ xycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, và -(CH₂CH₂O)_pCH₃ trong đó p là từ 1 đến 25

và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_b là độc lập được chọn từ C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm R_e là nhóm C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_f là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_g là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_h là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$ trong đó p là từ 1 đến 25, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2 - C_{12} alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít

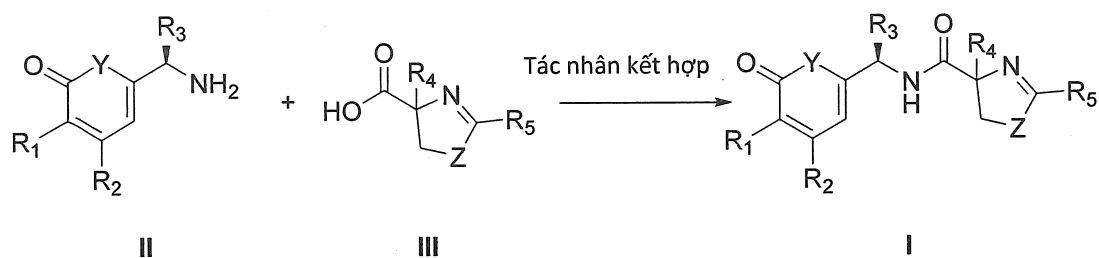
nhất một nhóm R_y , nhóm C_2-C_{12} alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , và $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm C_1-C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1-C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên.

19. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, hoặc muối được dụng hoặc este của nó, và chất mang được dụng.

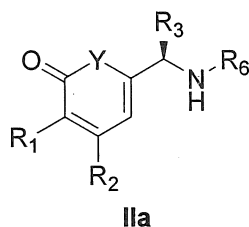
20. Dạng liều chứa dược phẩm như được xác định theo điểm 19.

21. Quy trình để thu được hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, quy trình này bao gồm việc kết hợp hợp chất có công thức II với hợp chất có công thức III theo Sơ đồ 1:



trong đó R_1 là như được xác định đối với hợp chất có công thức I theo điểm 1 hoặc 3 hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần và R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y, và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 6 đến 13 hoặc nhóm được bảo vệ thích hợp nếu cần.

22. Hợp chất trung gian có công thức IIa:



trong đó:

R_1 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_2 được chọn từ hydro, halogen, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-OR_a$, OSO_2R_b , $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$, và $-NR_cSO_2R_b$, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

R_3 được chọn từ halogen- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, halogen- C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế và C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x và nhóm thế halogen là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ F, Cl, Br, và I;

R_6 được chọn từ hydro và nhóm bảo vệ carbamat cho amino;

Y là -O--

R_a được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C_1 - C_{24} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{24} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl- C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, và $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_b là độc lập được chọn từ C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

R_f là độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, và $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2 - C_{12} alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nhóm C_2 - C_{12} alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y , nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $OCONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, $OP(=O)(OR_y)_2$, NR_yR_z , $NR_yC(=O)R_z$, $NR_yC(=O)OR_z$, $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử

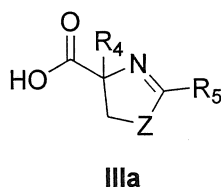
cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , và $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm C_1 - C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên; và

trong đó, mỗi nhóm alkyl, akenyl và alkynyl là nhóm vòng hoặc không vòng.

hoặc muối của nó.

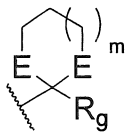
23. Hợp chất trung gian có công thức IIIa:



trong đó R_4 được chọn từ không được thế C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl không được thế và C_2 - C_{12} alkynyl không được thế;

R_5 được chọn từ $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-$

$(C=O)R_fR_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, $-(C=O)NR_cR_d$, $-(C=CH_2)R_g$, và $-(C=CH_2)OR_a$; hoặc R_5



là nhóm trong đó m là 0, 1, hoặc 2 và mỗi nhóm E là độc lập được chọn từ O và S ;

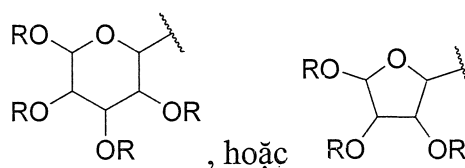
Z là $-S-$;

mỗi nhóm R_a là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH , C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_6 xycloalkyl- C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, và $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_c và R_d là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho amino, C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ; hoặc R_c và R_d cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm dị vòng;

mỗi nhóm R_e là nhóm C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x ;

mỗi nhóm R_f là độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$ trong đó p là từ 1 đến 25 và nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x , và nhóm có công thức:



trong đó mỗi nhóm R là, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ hydro, nhóm C₁-C₆ alkyl được thế hoặc không được thế, -(C=O)-(C₁-C₆)alkyl được thế hoặc không được thế, và -(C=O)NH(C₁-C₆)alkyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x; hoặc hai nhóm OR liền kề tạo thành isopropyliden ketal hoặc nhóm axetal được chọn từ metylen-, metoxymetylen-, etoxymetylen-, etyliden-, benzyliden-, và *p*-metoxybenzyliden- axetal;

mỗi nhóm R_g là độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế và C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

mỗi nhóm R_h là độc lập được chọn từ hydro, nhóm bảo vệ cho OH, C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkenyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₂ alkynyl được thế hoặc không được thế, C₃-C₆ xycloalkyl-C₁-C₁₂ alkyl được thế hoặc không được thế, dị vòng-C₁-C₁₂alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, -(CH₂CH₂O)_pCH₃, trong đó p là từ 1 đến 25, và gốc monosaccarit được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế tùy ý là một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý R_x;

nhóm thế R_x được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C₁-C₁₂ alkyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y, nhóm C₂-C₁₂ alkenyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y, nhóm C₂-C₁₂ alkynyl, nhóm này tùy ý được thế bằng ít nhất một nhóm R_y, nguyên tử halogen, nhóm oxy, nhóm thio, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, SR_y, S(=O)R_y, SO₂R_y, OSO₂OR_y, SSR_y, P(=O)(R_y)OR_z, OP(=O)(OR_y)₂, NR_yR_z, NR_yC(=O)R_z, NR_yC(=O)OR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z, và NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, aralkyl chứa các nhóm alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được xác định ở trên, các nhóm aralkyloxy chứa nhóm aralkyloxy có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm aryl được thế tùy ý như được

xác định ở trên, và nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên, nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R_y , và trong đó có nhiều hơn một nhóm thế tùy ý trên nhóm được cho tùy ý nhóm thế tùy ý R_y có thể là giống nhau hoặc khác nhau; và

mỗi nhóm R_y và R_z là độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm C_1 - C_{12} alkyl mà được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, nhóm aralkyl chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm aryl có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong một hoặc nhiều vòng và nhóm dị vòng chứa nhóm C_1 - C_{12} alkyl, nhóm này được thế bằng nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều vòng và chứa ít nhất một nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh trong các vòng nói trên; và

trong đó, mỗi nhóm alkyl, akenyl và alkynyl là nhóm vòng hoặc không vòng. hoặc muối của nó.