(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) **1-0022271**

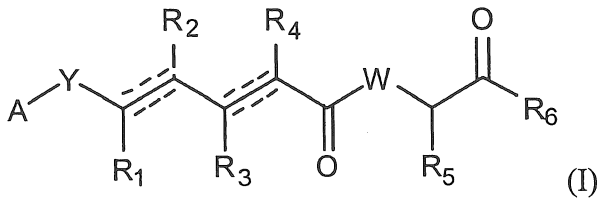
(51)[7] **C07D 309/10**, A61K 31/351, 31/365, C07D 309/30, 309/32

(13) **B**

(21) 1-2016-02714
(22) 19.12.2008
(62) 1-2010-01735
(86) PCT/EP2008/068049 19.12.2008
(87) WO2009/080761 02.07.2009
(30) 07123882.8 20.12.2007 EP
(45) 25.11.2019 380
(43) 25.11.2016 344
(73) PHARMA MAR, S.A. (ES)
Polígono Industrial La Mina-Norte, Avda. de los Reyes, 1, E-28770 Colmenar Viejo - Madrid, Spain
(72) RODRIGUEZ VICENTE, Alberto (ES), GARRANZO GARCIA-IBARROLA. (ES), MURCIA PEREZ, Carmen (ES), SANCHEZ SANCHO, Francisco (ES), CUEVAS MARCHANTE, María del Carmen (ES), MATEO URBANO, Cristina (ES), DIGON JUAREZ, Isabel (ES)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT CHỐNG KHỐI U VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng điều trị bệnh ung thư có công thức chung (I):



(I)

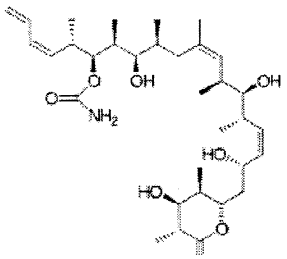
trong đó A, Y, w, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 là như được xác định trong bản mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất chống khối u, và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vào năm 1990, Gunasekera SP và các cộng sự đã tách được hợp chất lacton chứa nhiều nhóm hyđroxyl mới, được gọi là (+)-điscođermolit (hay discodermolide), từ loài bọt biển Caribê ở vùng nước sâu có tên khoa học là *Discodermia dissoluta* (theo báo cáo trong ấn phẩm: Gunasekera SP et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 4912-4915 và J. Org. Chem. 1991, 56, 1346).

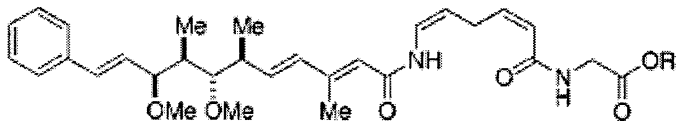


(+)-Điscođermolit

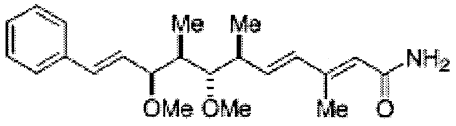
Các nghiên cứu đã cho thấy là, do các hợp chất này có cơ chế tác động tương tự với cơ chế của tác nhân chống ung thư đã được phê chuẩn lâm sàng paclitaxel (Schiff PB et al. Nature 1979, 277, 665-667), nên chúng có thể được dùng làm tác nhân chống phân bào (Hung DT et al., Chem. Biol. 1996, 3, 287-293 và ter Haar E et al. Biochemistry 1996, 35, 243-250). Cả hai sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên này đều làm ngừng chu trình tế bào ở giai đoạn pha M, làm tăng quá trình tạo ống vi thể, và cũng có tác dụng kiềm chế caxinom trong bệnh ung thư vú ở mức độ như nhau (IC_{50} lần lượt là 2,4 nM và 2,1 nM).

Mặc khác, cũng đã phân tách được một vài đipeptit mạch thẳng với cấu trúc ít gặp chứa nhóm chức N-axyl enamit từ vi khuẩn nhày thuộc giống *Chondromyces* (Kunze B et al. J. Antibiot. 1994, 47, 881-886 và Jansen R et al. J. Org. Chem. 1999,

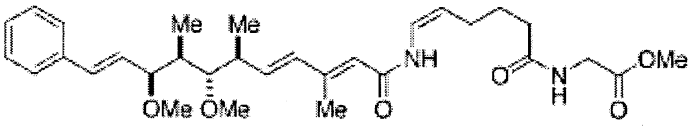
1085-1089). Đặc biệt, các hợp chất này là các crocacin A, B, C và D và thuộc nhóm chất ức chế chuyển vận điện tử .



Crocacin A; R = Me
Crocacin B; R = H



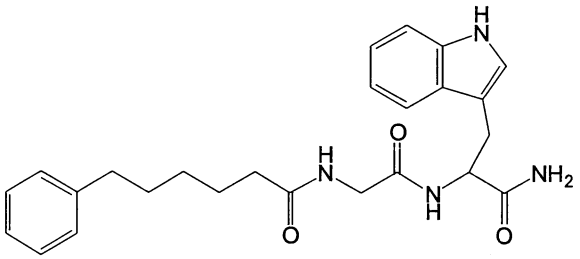
Crocacin C



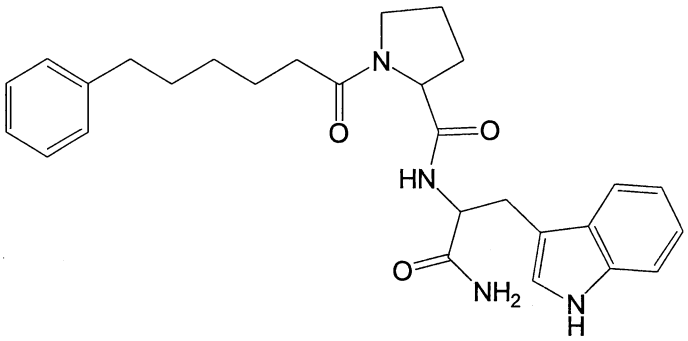
Crocacin D

Các chất crocacin từ nhóm A đến D ức chế sự phát triển của một số vi khuẩn gram dương ở mức độ trung bình và là các chất ức chế tiềm năng trong môi trường nuôi cấy tế bào động vật và một số nấm men và nấm. Chất có hoạt tính cao nhất là crocacin D với hệ số MIC 1,4 ng/ml đối với *Saccharomyces cerevisiae* và có độc tính mạnh (IC_{50} bằng 0,06 mg/lít) trên dịch nuôi cấy tế bào nguyên bào sợi chuột nhắt L929.

Khi nghiên cứu tổng hợp các hợp chất đipeptit dựa trên cấu trúc của tetrapeptit cholecystokinin-4 (CCK-4) nội sinh, Gudasheva và các đồng tác giả (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2007, 44(4), 413-420, và Pharmaceutical Chemistry Journal, 2006, 40(7), 367-372) đã cho biết rằng các dẫn xuất L-tryptophan có tác dụng an thần giải lo, còn các dẫn xuất D-tryptophan có tác dụng kích thích gây hưng phấn. Hai hợp chất đipeptit này có cấu trúc như sau:

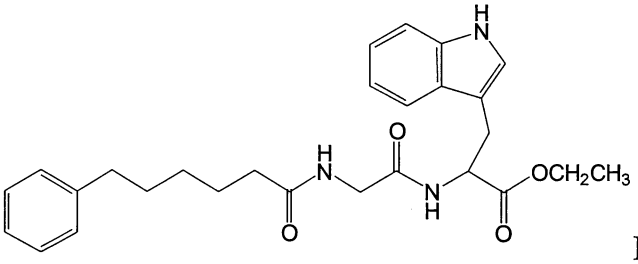


Hợp chất R

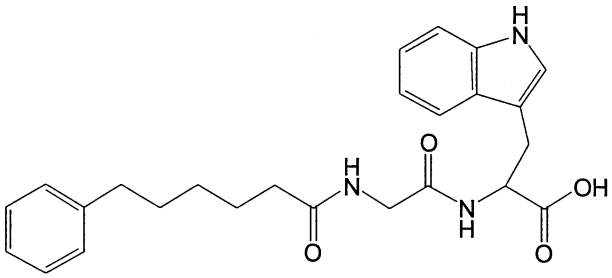


Hợp chất U

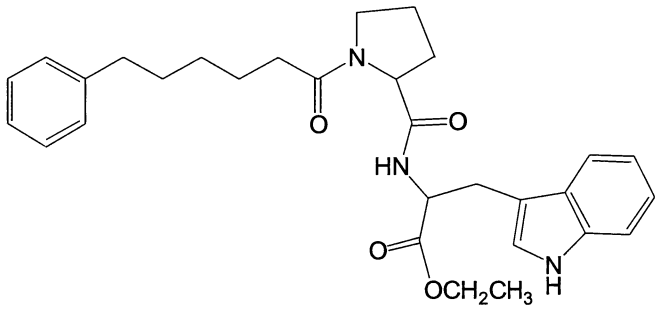
và cấu trúc của các hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp các hợp chất R và U là như sau:



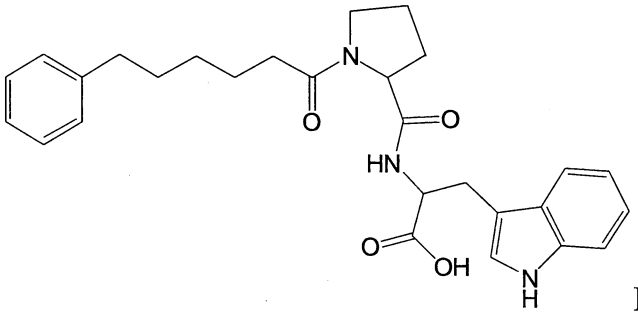
Hợp chất S



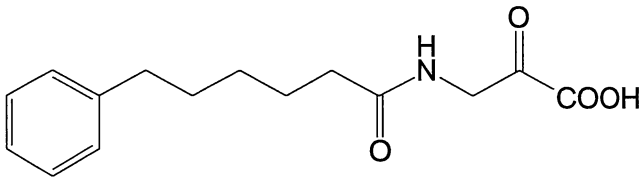
Hợp chất T



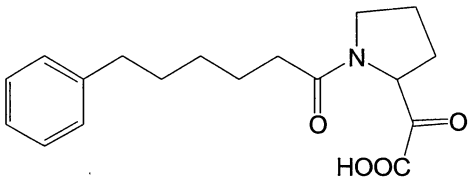
Hợp chất V



Hợp chất W



Hợp chất Y

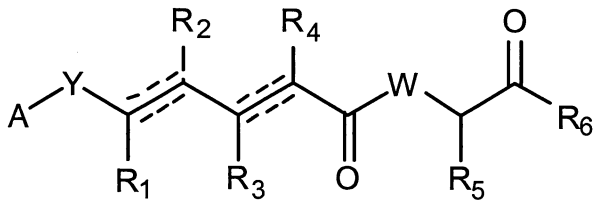


Hợp chất Z.

Bệnh ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở động vật và người. Đến nay đã và đang có nhiều nghiên cứu nỗ lực nhằm tạo ra tác nhân có hoạt tính chống khối u và an toàn để dùng cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Mục đích của sáng chế là tìm ra các hợp chất hữu ích để điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung **I** hoặc các muối, dạng hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng



(I)

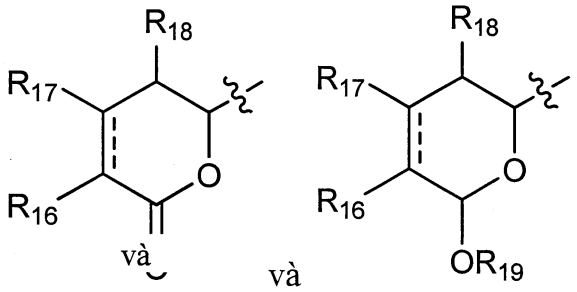
trong đó Y được chọn từ $–CHR_{ay}-$, $–CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $–CR_{ay}=CR_{by}-$, -C=C-, $–CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $–CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, và $–CHR_{ay}-C=C-$;

mỗi R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} độc lập được chọn từ hyđro, 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;

mỗi R_1, R_2, R_3, R_4, và R_5 độc lập được chọn từ hyđro, 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;

R_6 được chọn từ NR_8R_9, và OR_{10};

A được chọn từ



và

W được chọn từ O và NR_7;

R_7 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, hoặc R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế;

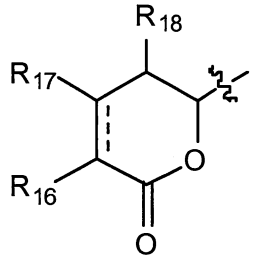
R_8 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ hyđro, 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;

mỗi đường kẻ chấm thể hiện một liên kết nữa tuỳ ý, nhưng khi có liên kết ba giữa các nguyên tử C mà R_1 và R_2 gắn vào thì R_1 và R_2 là vắng mặt, và khi có liên kết ba giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 gắn vào thì R_3 và R_4 là vắng mặt;

và

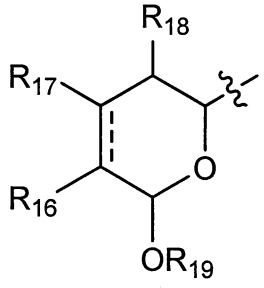
khi A là



, thì

R_9 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế, với điều kiện khi Y là $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ hoặc $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ và có một liên kết đơn hoặc liên kết đôi giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 gắn vào thì R_9 là C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế; và

khi A là



, thì

R_9 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{16}, R_{17} và R_{18} độc lập được chọn từ hyđro, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b, và $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 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;

R_{19} được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, $CONR_aR_b$, $S(O)R_a$, SO_2R_a, $P(O)(R_a)OR_b$, $SiR_aR_bR_c$, 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; và

mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập được chọn từ hyđro, 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.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức **I**, hoặc muối, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng, dùng làm thuốc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức **I**, hoặc muối, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng, dùng làm thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh nữa, từ sáng chế, cũng biết được rằng các hợp chất có công thức **I**, hoặc các muối, dạng hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng có thể dùng để điều trị bệnh ung thư, hoặc để bào chế thuốc để

điều trị bệnh ung thư. Theo khía cạnh khác nữa, từ sáng chế, cũng biết được phương pháp điều trị bệnh bằng cách dùng các hợp chất theo sáng chế. Theo đó, phương pháp điều trị cho động vật có vú bất kỳ, đặc biệt là người, bị bệnh ung thư là cho bệnh nhân bị bệnh dùng hợp chất có công thức I, hoặc muối, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng với một lượng hữu hiệu trị liệu.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức **I**, hoặc muối, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng, dùng làm tác nhân trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức **I**, hoặc muối, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng, cùng với chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng.

Mô tả chi tiết các phương án ưu tiên

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung **I** như được xác định trên đây.

Trong các hợp chất này, các nhóm có thể được chọn theo chỉ dẫn sau đây:

Các nhóm alkyl có thể là mạch nhánh hoặc không có mạnh nhánh, và tốt hơn nếu có từ 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl được ưu tiên hơn là các nhóm alkyl có 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, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl, sec-butyl và isobutyl là các nhóm alkyl được đặc biệt ưu tiên trong các hợp chất theo sáng chế. Các nhóm alkyl được ưu tiên khác là nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Heptyl, octyl và nonyl là các nhóm alkyl thuộc nhóm này được ưu tiên nhất.

Các nhóm alkenyl và alkynyl được ưu tiên trong các hợp chất theo sáng chế có thể có cấu trúc mạch nhánh hoặc không có mạnh nhánh, có một hoặc nhiều mối liên kết không bão hoà và từ 2 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Một nhóm các nhóm alkenyl và alkynyl được ưu tiên hơn có từ 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Được ưu

tiên hơn nữa là các nhóm alkenyl và alkynyl có 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Nhóm được ưu tiên khác của các nhóm alkenyl và alkynyl là có từ 4 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon, được ưu tiên hơn nữa nếu có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon.

Nhóm alkenynyl là nhóm alkyl chứa một hoặc nhiều mối liên kết đôi và một hoặc nhiều liên kết ba, và các nhóm alkenynyl được ưu tiên là các nhóm có từ 4 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Một nhóm được ưu tiên hơn của các nhóm alkenynyl là có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử 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 nhân tách biệt hoặc nhân ngưng tụ và có từ 6 đến khoảng 18 nguyên tử cacbon ở nhân. Tốt hơn nếu các nhóm aryl chứa từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon ở nhân. Các nhóm aryl được ưu tiên đặc biệt bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế, naphtyl 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.

Các nhóm dị vòng thích hợp bao gồm các nhóm dị vòng thơm và dị vòng béo có chứa từ 1 đến 3 nhân tách biệt hoặc nhân ngưng tụ và từ 5 đến khoảng 18 nguyên tử trong nhân. Tốt hơn nếu các nhóm dị vòng thơm và dị vòng béo chứa từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử trong nhân, tốt nhất nếu chứa 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong nhân. Các nhóm dị vòng thơm thích hợp trong các hợp chất theo sáng chế chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử chọn từ các nguyên tử N, O hoặc S và bao gồm, ví dụ, cumarinyl bao gồm 8-cumarinyl, quinolyl bao gồm 8-quinolyl, isoquinolyl, pyriđyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrimiđinyl, furyl, pyrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, imiđazolyl, inđolyl, isoinđolyl, inđazolyl, inđolizinyl, phthalazinyl, pteriđinyl, purinyl, oxađiazolyl, thiađiazolyl, furazanyl, pyriđazinyl, triazinyl, xinolinyl, benzimiđazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphtylriđinyl và furopyriđyl. Các nhóm dị vòng béo thích hợp trong các hợp chất theo sáng chế chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử chọn từ nguyên tử N, O hoặc S và bao gồm, ví dụ,

pyroliđinyl, tetrahyđrofuranyl, đihyđrofuranyl, tetrahyđrothienyl, tetrahyđrothiopyranyl, piperiđyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, piperazinyl, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperiđyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, điazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, inđolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, đioxanyl, 1,3-đioxolanyl, pyrazolinyl, đithianyl, đithiolanyl, đihyđropyranyl, đihyđrothienyl, đihyđrofuranyl, pyrazoliđinyl, imiđazolinyl, imiđazoliđinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptyl, 3H-inđolyl, và quinolizinyl.

Các nhóm được đề cập trên đây có thể được thế ở một hoặc nhiều vị trí có thể thế bằng một hoặc nhiều nhóm chẳng hạn như OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, CO_2H, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, thì các nhóm thế cho chúng có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên.

Các nhóm thế halogen thích hợp trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm F, Cl, Br và I.

Các nhóm bảo vệ thích hợp cho OH là đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tham khảo chung về các nhóm bảo vệ trong lĩnh vực hoá hữu cơ trong ấn phẩm: Wuts, PGM and Greene TW, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. Wiley-Interscience, và Kocienski PJ, Protecting Groups, 3rd Ed. Georg Thieme Verlag. Các ấn phẩm tham khảo này có phần đề cập đến các nhóm bảo vệ cho các nhóm OH. Tất cả các ấn phẩm tham khảo này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này theo cách viện dẫn. Ví dụ về các nhóm OH được bảo vệ như vậy bao gồm các ete,

các ete silyl, este, sulfonat, sulfenat và sulfinat, cacbonat và carbamat. Trong trường hợp dùng nhóm ete, nhóm bảo vệ cho OH có thể được chọn từ metyl, metoxymetyl, metylthiometyl, (phenylđimetylsilyl)metoxymetyl, benzyloxymetyl, *p*-metoxybenzyloxymetyl, [(3,4-đimetoxybenzyl)oxy]metyl, *p*-nitrobenzyloxymetyl, *o*-nitrobenzyloxymetyl, [(*R*)-1-(2-nitrophenyl)etoxy]metyl, (4-metoxyphenoxy)metyl, guaiacolmetyl, [(*p*-phenylphenyl)oxy]metyl, *t*-butoxymetyl, 4-pentenyloxymetyl, siloxymetyl, 2-metoxyetoxymetyl, 2-xyanoetoxymetyl, bis(2-cloetoxy)metyl, 2,2,2-tricloetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, menthoxymetyl, *o*-bis(2-axetoxyetoxy)metyl, tetrahyđropyranyl, tetrahyđropyranyl được flo hoá, 3-bromotetrahyđropyranyl, tetrahyđrothiopyranyl, 1-metoxyxyclohexyl, 4-metoxytetrahyđropyranyl, 4-metoxytetrahyđrothiopyranyl, 4-metoxytetrahyđrothiopyranyl *S,S*-đioxit, 1-[(2-clo-4-metyl)phenyl]-4-metoxypiperiđin-4-yl, 1-(2-flophenyl)-4-metoxypiperiđin-4-yl, 1-(4-clophenyl)-4-metoxypiperiđin-4-yl, 1,4-đioxan-2-yl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđrothiofuranyl, 2,3,3*a*,4,5,6,7,7*a*-octahyđro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl, 1-etoxyetyl, 1-(2-cloetoxy)etyl, 2-hyđroxyetyl, 2-bromoetyl, 1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]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-xyanoetoxy)etyl, 2-trimetylsilyletyl, 2-(benzylthio)etyl, 2-phenylselenyl)etyl, *t*-butyl, xyclohexyl, 1-metyl-1'-xyclopropylmetyl, alyl, prenyl, xinamyl, 2-phenalyl, propargyl, *p*-clophenyl, *p*-metoxyphenyl, *p*-nitrophenyl, 2,4-đinitrophenyl, 2,3,5,6-tetraflo-4-(triflometyl)phenyl, benzyl, *p*-metoxybenzyl, 3,4-đimetoxybenzyl, 2,6-đimetoxybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, pentađienylnitrobenzyl, pentađienylnitropiperonyl, halobenzyl, 2,6-điclobenzyl, 2,4-điclobenzyl, 2,6-điflobenzyl, *p*-xyanobenzyl, flo benzyl, 4-được flo hoá alkoxybenzyl, trimetylsilylxylyl, *p*-phenylbenzyl, 2-phenyl-2-propyl, *p*-axylaminobenzyl, *p*-aziđobenzyl, 4-aziđo-3-clobenzyl, 2-triflometylbenzyl, 4-triflometylbenzyl, *p*-(metylsulfinyl)benzyl, *p*-siletanylbenzyl, 4-axetoxybenzyl, 4-(2-trimetylsilyl)etoxymetoxybenzyl, 2-naphtylmetyl, 2-picolyl, 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl *N*-oxido, 2-quinolinylmetyl, 6-metoxy-2-(4-metylphenyl-4-quinolinmetyl, 1-pyrenylmetyl, điphenylmetyl, 4-metoxyđiphenylmetyl, 4-phenylđiphenylmetyl, *p,p*'-đinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberyl, triphenylmetyl, tris(4-*t*-butylphenyl)metyl, α-naphtylđiphenylmetyl, *p*-metoxyphenylđiphenylmetyl, đi(*p*-metoxyphenyl)phenylmetyl, tri(*p*-metoxyphenyl)metyl, 4-(4'-bromophenaxyloxy)phenylđiphenylmetyl, 4,4',4''-tris(4,5-điclophtalimitophenyl)metyl, 4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl)metyl, 4,4',4''-tris(benzoyloxyphenyl)metyl, 4,4'-đimetoxy-

3''-[*N*-(imiđazolylmetyl)]trityl, 4,4'-đimetoxy-3''-[*N*-(imiđazolyletyl)carbamoyl]trityl, bis(4-metoxyphenyl)-1'-pyrenylmetyl, 4-(17-tetrabenzo[*a*,*c*,*g*,*i*]fluorenylmetyl)-4,4''-đimetoxytrityl, 9-antryl, 9-(9-phenyl)xantenyl, 9-phenylthioxantyl, 9-(9-phenyl-10-oxo)antryl, 1,3-benzođithiolan-2-yl, và 4,5-bis(etoxycarbonyl)-[1,3]-đioxolan-2-yl, benzisothiazolyl *S,S*-đioxiđo. Trong trường hợp các ete silyl, nhóm bảo vệ cho OH có thể được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsylil, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl. Trong trường hợp este, nhóm bảo vệ này cho OH có thể được chọn từ format, benzoylformat, axetat, cloaxetat, đicloaxetat, tricloaxetat, tricloaxetamiđat, trifloaxetat, metoxyaxetat, triphenylmetoxyaxetat, phenoxyaxetat, *p*-clophenoxyaxetat, phenylaxetat, điphenylaxetat, 3-phenylpropionat, propanoyl kiểu mạch bisflo, 4-pentenoat, 4-oxopentanoat, 4,4-(etylenđithio)pentanoat, 5[3-bis(4-metoxyphenyl)hyđroxymetylphenoxy]levulinat, pivaloat, 1-ađamantoat, crotonat, 4-metoxycrotonat, benzoat, *p*-phenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat, 4-bromobenzoat, 2,5-điflobenzoat, *p*-nitrobenzoat, picolinat, nicotinat, 2-(aziđometyl)benzoat, 4-aziđobutyrat, (2-aziđometyl)phenylaxetat, 2-{[(tritylthio)oxy]metyl}benzoat, 2-{[(4-metoxytritylthio)oxy]metyl}benzoat, 2-{[metyl(tritylthio)amino]metyl}benzoat, 2-{{[(4-metoxytrityl)thio]metylamino}-metyl}benzoat, 2-(alyloxy)phenylaxetat, 2-(prenyloxymetyl)benzoat, 6-(levulinyloxymetyl)-3-metoxy-2-nitrobenzoat, 6-(levulinyloxymetyl)-3-metoxy-4-nitrobenzoat, 4-benzyloxybutyrat, 4-trialkylsilyloxybutyrat, 4-axetoxy-2,2-đimetylbutyrat, 2,2-đimetyl-4-pentenoat, 2-iođobenzoat, 4-nitro-4-metylpentanoat, *o*-(đibromometyl)benzoat, 2-formylbenzensulfonat, 4-(metylthiometoxy)butyrat, 2-(metylthiometoxymetyl)benzoat, 2-(cloaxetoxymetyl)benzoat, 2-[(2-cloaxetoxy)etyl]benzoat, 2-[2-(benzyloxy)etyl]benzoat, 2-[2-(4-metoxybenzyloxy)etyl]benzoat, 2,6-điclo-4-metylphenoxyaxetat, 2,6-điclo-4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)phenoxyaxetat, 2,4-bis(1,1-đimetylpropyl)phenoxyaxetat, clođiphenylaxetat, isobutyrat, monosuxinoat, (*E*)-2-metyl-2-butenoat, *o*-(metoxycarbonyl)benzoat, α-naphthoat, nitrat, alkyl *N,N,N',N'*-tetrametylphosphorođiamiđat, và 2-clobenzoat. Trong trường hợp sulfonats, sulfenats và sulfinats nhóm bảo vệ này cho OH có thể được chọn từ sulfat, alylsulfonat, metansulfonat,

benzylsulfonat, tosylat, 2-[(4-nitrophenyl)etyl]sulfonat, 2-triflometylbenzensulfonat, 4-monometoxytritylsulfenat, alkyl 2,4-đinitrophenylsulfenat, 2,2,5,5-tetrametylpyroliđin-3-on-1-sulfinat, borat, và đimetylphosphinothiolyl. Trong trường hợp cacbonat, nhóm bảo vệ cho OH có thể được chọn từ metyl cacbonat, metoxymetyl cacbonat, 9-fluorenylmetyl cacbonat, etyl cacbonat, bromoetyl cacbonat, 2-(metylthiometoxy)etyl cacbonat, 2,2,2-tricloetyl cacbonat, 1,1-đimetyl-2,2,2-tricloetyl cacbonat, 2-(trimetylsilyl)etyl cacbonat, 2-[đimetyl(2-naphtylmetyl)silyl]etyl cacbonat, 2-(phenylsulfonyl) etyl cacbonat, 2-(triphenylphosphonio)etyl cacbonat, *cis*-[4-[[(metoxytrityl)sulfenyl]oxy]tetrahyđrofuran-3-yl]oxy cacbonat, isobutyl cacbonat, *t*-butyl cacbonat, vinyl cacbonat, alyl cacbonat, xinamyl cacbonat, propargyl cacbonat, *p*-clophenyl cacbonat, *p*-nitrophenyl cacbonat, 4-etoxy-1-naphtyl cacbonat, 6-bromo-7-hyđroxycumarin-4-ylmetyl cacbonat, benzyl cacbonat, *o*-nitrobenzyl cacbonat, *p*-nitrobenzyl cacbonat, *p*-metoxybenzyl cacbonat, 3,4-đimetoxybenzyl cacbonat, antraquinon-2-ylmetyl cacbonat, 2-đansyletyl cacbonat, 2-(4-nitrophenyl)etyl cacbonat, 2-(2,4-đinitrophenyl)etyl cacbonat, 2-(2-nitrophenyl)propyl cacbonat, alkyl 2-(3,4-metylenđioxy-6-nitrophenyl)propyl cacbonat, 2-xyano-1-phenyletyl cacbonat, 2-(2-pyriđyl)amino-1-phenyletyl cacbonat, 2-[*N*-metyl-*N*-(2-pyriđyl)]amino-1-phenyletyl cacbonat, phenaxyl cacbonat, 3',5'-đimetoxybenzoin cacbonat, metyl đithiocacbonat, và *S*-benzyl thiocacbonat. Và trong trường hợp carbamat, nhóm bảo vệ cho OH có thể được chọn từ đimetylthiocarbamat, *N*-phenylcarbamat, *N*-metyl-*N*-(*o*-nitrophenyl)carbamat. Việc nhắc đến các nhóm này không được xem như là giới hạn phạm vi của sáng chế, vì các nhóm này được đề cập chỉ như là minh hoạ cho các nhóm bảo vệ cho nhóm OH, còn chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể biết đến các nhóm khác với các nhóm cũng có chức năng nêu trên, và các nhóm này cũng được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "muối dược dụng, tiền dược chất" dùng để chỉ bất kỳ muối, este, solvat, hyđrat dược dụng hoặc hợp chất bất kỳ khác 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 dược dụng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế vì các muối này có thể là hữu ích để bào chế các muối dược dụng. Có thể tiến hành điều chế các muối và tiền dược chất theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chẳng hạn, có thể tổng hợp muối dược 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 vậybằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với một lượng theo hệ số tỷ 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, isopropanol hoặc axetonitril là được ưu tiên. Ví dụ về các muối cộng axit bao gồm các muối cộng axit vô cơ chẳng hạn như hyđroclorua, hyđrobromua, hyđroiođua, sulphat, nitrat, phosphat, và các muối cộng axit hữu cơ chẳng hạn như axetat, trifloaxetat, maleat, fumarat, xitrat, oxalat, sucxinat, tartrat, malat, manđelat, 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 etylenđiamin, etanolamin, N,N-đialkylenthanolamin, trietanolamin và các muối axit amin bazơ.

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

Hợp chất bất kỳ mà là tiền dược chất của hợp chất có công thức **I** đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" như được dùng trong đơn sáng chế này được định nghĩa như là một hợp chất hoá học đã qua quá trình tạo dẫn xuất hoá học chẳng hạn như thay thế hoặc cộng thêm một nhóm chức hoá học khác để thay đổi (cho mục đích dùng trong dược phẩm) đặc tính hoá lý bất kỳ của nó, chẳng hạn như thay đổi độ tan hoặc độ sinh khả dụng, ví dụ các dẫn xuất este và ete của hoạt chất tạo ra chính hoạt chất sau khi cấp cho đối tượng. Ví dụ về các phương pháp đã biết rõ để tạo ra tiền dược chất của hợp chất tác dụng dược lý nhất định là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể tham khảo, ví dụ trong ấn phẩm: Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (April 2002).

Hợp chất bất kỳ được đề cập đến trong bản mô tả này dự định dùng để chỉ hợp chất cụ thể như vậy cũng như một số dạng hay dạng cải biến của nó. Cụ thể là, các hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể có tâm không đối xứng gương và do đó tồn tại ở các dạng đồng phân đối ảnh khác nhau. Tất cả các chất đồng phân dị cấu quang học và chất đồng phân lập thể của hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này, và các hỗn hợp của chúng, được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế. Do đó, hợp chất bất kỳ được đề cập đến trong bản mô tả này dự định dùng để chỉ dạng raxemat bất kỳ, một hoặc nhiều dạng đồng phân đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân không đối quang, một hoặc nhiều dạng đồng phân hình thể có thể hoán chuyển nhờ sự quay của liên kết hoá học, và các hỗn hợp của chúng. Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức **I** nêu trên có thể bao gồm các chất đồng phân đối ảnh tuỳ thuộc vào sự không đối ảnh của phân tử hoặc chất đồng phân không đối quang. Cũng có thể xảy ra hiện tượng đồng phân lập thể quanh một mối liên kết đôi, do đó trong một số trường hợp phân tử này có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân (E) hoặc chất đồng phân (Z). Nếu phân tử chứa một vài mối liên kết đôi, thì mỗi liên kết đôi sẽ có hiện tượng đồng phân lập thể ở liên kết đó, mà có thể là giống hoặc khác với hiện tượng đồng phân lập thể của mối liên kết đôi khác của phân tử. Các chất đồng phân đơn lẻ và hỗn hợp của chất đồng phân nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng đồng phân hình học (tức là chất đồng phân *cis* và *trans*), ở các dạng hỗ biến, hoặc ở dạng đồng phân hình thể có thể hoán chuyển nhờ sự quay của liên kết hoá học. Cụ thể, thuật ngữ chất hỗ biến dùng để chỉ một trong hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc của hợp chất tồn tại ở trạng thái cân bằng và có thể chuyển hoá một cách dễ dàng từ một dạng đồng phân này thành dạng đồng phân khác. Các cặp đồng phân hỗ biến thông thường là amin-imin, amit-imit, keto-enol, lactam-lactim, v.v. Ngoài ra, hợp chất bất kỳ được đề cập đến trong bản mô tả này dự định dùng để chỉ các chất hyđrat, các solvat, và các dạng biến hình khác nhau, và các hỗn hợp của chúng khi tồn tại các dạng như vậy trong môi trường. Ngoài ra, các hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng được đánh dấu bằng đồng vị. Tất cả các chất đồng phân hình học, các dạng hỗ biến, đồng phân hình thể có thể hoán chuyển nhờ sự quay của liên kết hoá học, hyđrat, solvat, các dạng biến hình khác nhau, và các dạng được đánh

dấu bằng đồng vị của hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này, và các hỗn hợp của chúng, được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Để đề cập đến phần mô tả một cách chính xác hơn, một số phần đề cập đến định lượng trong bản mô tả này không đi kèm với thuật ngữ "khoảng". Cần hiểu rằng, cho dù từ "khoảng" có được nêu ra một cách cụ thể hay không, thì mỗi giá trị được nêu trong bản mô tả này dùng để chỉ giá trị được nêu ra cũng như chỉ các giá trị nằm xung quanh với giá trị này hiểu biết ở trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể suy luận ra một cách hợp lý, bao gồm các giá trị tương đương và các giá trị gần đó do điều kiện đo lường và/hoặc thử nghiệm cho giá trị này.

Trong hợp chất có công thức chung **I**, giá trị Y được đặc biệt ưu tiên là $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, và $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, trong đó R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} là như được xác định trên đây.

R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, và butyl được thế hoặc không được thế, bao gồm tert-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế được ưu tiên của các nhóm nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi các nhóm như vậy lại được thế, thì các nhóm thế có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các

nhóm thế còn được ưu tiên hơn của các nhóm được đề cập trên đây là OH, SCH_3, SH, NH_2, NHC(=NH)NH_2, $CONH_2$, COOH, phenyl, *p*-, *m*- hoặc *o*-hyđroxyphenyl, inđolyl, bao gồm 1-, 2-, và 3-inđolyl, và imiđazolyl, bao gồm 4- và 5-imiđazolyl. Hyđro và metyl là các nhóm R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} được ưu tiên nhất. Cụ thể, khi Y là $-CHR_{ay}-$ thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là metyl, khi Y là $-CR_{ay}=CR_{by}-$ thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là hyđro và R_{by} được đặc biệt ưu tiên là metyl, và khi Y là $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là hyđro hoặc metyl, R_{by} được ưu tiên rất đặc biệt là hyđro, và R_{cy} được đặc biệt ưu tiên là metyl.

R_1, R_2, R_3, R_4, và R_5 được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_1, R_2, R_3, R_4, và R_5 được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế và butyl được thế hoặc không được thế, bao gồm tert-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế và sec-butyl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế được ưu tiên của các nhóm nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy là được thế, thì các nhóm thế có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn của các nhóm được đề cập trên đây là OH, SCH_3, SH, NH_2, NHC(=NH)NH_2, $CONH_2$, COOH, phenyl, *p*-, *m*- hoặc *o*-hyđroxyphenyl, inđolyl, bao gồm 1-, 2-, và 3-inđolyl, và imiđazolyl, bao gồm 4- và 5-imiđazolyl. Hyđro, metyl, isopropyl, tert-butyl, và benzyl là các nhóm R_1, R_2, R_3, R_4, và R_5 được ưu tiên nhất. Cụ thể, R_1, R_2, R_3, và R_4 được đặc biệt ưu tiên là hyđro. Và R_5 được đặc biệt ưu tiên là metyl, isopropyl, và tert-butyl.

W được đặc biệt ưu tiên là NR_7 trong đó R_7 là như được xác định trên đây.

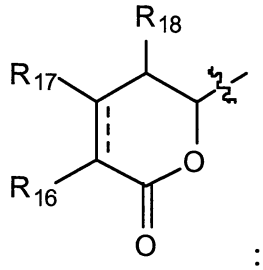
R_6 được đặc biệt ưu tiên là NR_8R_9 và OR_{10} trong đó R_8, R_9, và R_{10} là như được xác định trên đây, và R_6 được ưu tiên hơn nữa là NR_8R_9.

R_7 và R_8 được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_7 và R_8 được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. Hyđro là được ưu tiên nhất.

Theo một phương án khác, được đặc biệt ưu tiên là R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng đính vào tạo thành nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế. Liên quan đến khía cạnh này, nhóm dị vòng được ưu tiên là dị vòng béo nhóm chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử chọn từ các nguyên tử N, O hoặc S tốt nhất nếu có một nguyên tử N, và có từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử trong nhân, tốt nhất nếu có 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong nhân. Nhóm pyroliđin là được ưu tiên nhất.

Được đặc biệt ưu tiên là có mặt một hoặc nhiều mối liên kết nữa ở các vị trí được thể hiện bằng đường kẻ chấm. Được ưu tiên hơn là có mặt một liên kết bổ sung giữa các nguyên tử C mà R_1 và R_2 được gắn vào, và sự có mặt của một hoặc hai mối liên kết nữa giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 được gắn vào. Ngoài ra, hoá học lập thể của mỗi liên kết đôi có thể tồn tại dưới dạng (E) hoặc (Z). Chất đồng phân đơn lẻ và các hỗn hợp của các chất đồng phân này nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong các hợp chất trong đó A là



:

Khi Y là a) $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, hoặc $-CHR_{ay}-C\equiv C-$; hoặc b) $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ hoặc $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, và có liên kết ba giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 được gắn vào, thì R_9 được đặc biệt ưu tiên là hyđro,

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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế. Tốt hơn nữa nếu là hyđro, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế. Alkyl được thế, alkenyl được thế, alkynyl được thế, và alkenynyl được thế được ưu tiên có thể có mặt không chỉ một lần mà có thể là hai hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm alkyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Heptyl, octyl và nonyl là các nhóm alkyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Octa-1,6-đienyl, octa-1,5-đienyl, octa-1,4-đienyl, octa-1,3-đienyl, nona-1,7-đienyl, nona-1,6-đienyl, nona-1,5-đienyl, nona-1,4-đienyl, nona-1,3-đienyl, hepta-1,5-đienyl, hepta-1,4-đienyl, hepta-1,3-đienyl là các nhóm alkenyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-7-ynyl, oct-6-ynyl, oct-5-ynyl, oct-4-ynyl, oct-3-ynyl, oct-2-ynyl, oct-1-ynyl, non-8-ynyl, non-7-ynyl, non-6-ynyl, non-5-ynyl, non-4-ynyl, non-3-ynyl, non-2-ynyl, non-1-ynyl, hept-6-ynyl, hept-5-ynyl, hept-4-ynyl, hept-3-ynyl, hept-2-ynyl, và hept-1-ynyl là các nhóm alkynyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-1-en-7-ynyl, oct-1-en-6-ynyl, oct-1-en-5-ynyl, oct-1-en-4-ynyl, oct-1-en-3-ynyl, non-1-en-8-ynyl, non-1-en-7-ynyl, non-1-en-6-ynyl, non-1-en-5-ynyl, non-1-en-4-ynyl, non-1-en-3-ynyl, hept-1-en-6-ynyl, hept-1-en-5-ynyl, hept-1-en-4-ynyl, và hept-1-en-3-ynyl, là các nhóm alkenynyl được ưu tiên nhất. Các nhóm thế được ưu tiên cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, thì các nhóm thế có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenyl, alkynyl và alkenynyl được đề cập trên đây là halogen, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ, trong đó tốt hơn nếu mỗi trong số các nhóm R' được chọn từ hyđro, 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, và aryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này là halogen, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, và trong đó mỗi trong số các nhóm R' tốt hơn nữa nếu chọn từ hyđro, C_1-C_6 alkyl không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONHPhenyl, và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, là các nhóm thế được ưu tiên nhất cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này.

Khi Y là $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ hoặc $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ và có một liên kết đơn hoặc liên kết đôi giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 được gắn vào, thì R_9 là C_4-C_{12}

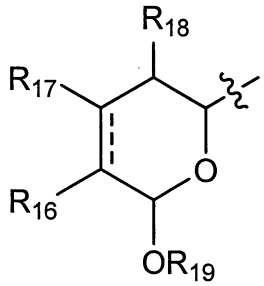
alkenynyl được thế hoặc không được thế. Alkenynyl được thế được ưu tiên có thể có mặt không chỉ một mà cả hai hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm alkenynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-1-en-7-ynyl, oct-1-en-6-ynyl, oct-1-en-5-ynyl, oct-1-en-4-ynyl, oct-1-en-3-ynyl, non-1-en-8-ynyl, non-1-en-7-ynyl, non-1-en-6-ynyl, non-1-en-5-ynyl, non-1-en-4-ynyl, non-1-en-3-ynyl, hept-1-en-6-ynyl, hept-1-en-5-ynyl, hept-1-en-4-ynyl, và hept-1-en-3-ynyl, là các nhóm alkenynyl được ưu tiên nhất. Các nhóm thế được ưu tiên cho các nhóm alkenynyl nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, thì các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenynyl được đề cập trên đây là halogen, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ, trong đó tốt hơn nếu mỗi trong số các nhóm R' được chọn từ hyđro, 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, và aryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenynyl này là halogen, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-

(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, và trong đó tốt hơn nữa nếu mỗi trong số các nhóm R' là được chọn từ hyđro, C_1-C_6 alkyl không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế. Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONHPhenyl, và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, là các nhóm thế được ưu tiên nhất cho các nhóm alkenynyl này.

R_{16} được đặc biệt ưu tiên là hyđro, OR_a và $OCOR_a$, trong đó R_a được chọn từ hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_a được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. Hyđro, OH và metoxy là các nhóm R_{16} được ưu tiên nhất.

R_{17} và R_{18} được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_{17} và R_{18} được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và được ưu tiên hơn nữa là hyđro.

Mặc khác, trong các hợp chất trong đó A là



R_9 được đặc biệt ưu tiên là hyđro, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế, và tốt hơn nữa nếu là hyđro, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc

không được thế, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế. Alkyl được thế, alkenyl được thế, alkynyl được thế và alkenynyl được thế được ưu tiên có thể có mặt không chỉ một mà là hai hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm alkyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Heptyl, octyl và nonyl là các nhóm alkyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Octa-1,6-đienyl, octa-1,5-đienyl, octa-1,4-đienyl, octa-1,3-đienyl, nona-1,7-đienyl, nona-1,6-đienyl, nona-1,5-đienyl, nona-1,4-đienyl, nona-1,3-đienyl, hepta-1,5-đienyl, hepta-1,4-đienyl, hepta-1,3-đienyl là các nhóm alkenyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-7-ynyl, oct-6-ynyl, oct-5-ynyl, oct-4-ynyl, oct-3-ynyl, oct-2-ynyl, oct-1-ynyl, non-8-ynyl, non-7-ynyl, non-6-ynyl, non-5-ynyl, non-4-ynyl, non-3-ynyl, non-2-ynyl, non-1-ynyl, hept-6-ynyl, hept-5-ynyl, hept-4-ynyl, hept-3-ynyl, hept-2-ynyl, và hept-1-ynyl là các nhóm alkynyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-1-en-7-ynyl, oct-1-en-6-ynyl, oct-1-en-5-ynyl, oct-1-en-4-ynyl, oct-1-en-3-ynyl, non-1-en-8-ynyl, non-1-en-7-ynyl, non-1-en-6-ynyl, non-1-en-5-ynyl, non-1-en-4-ynyl, non-1-en-3-ynyl, hept-1-en-6-ynyl, hept-1-en-5-ynyl, hept-1-en-4-ynyl, và hept-1-en-3-ynyl, là các nhóm alkenynyl được ưu tiên nhất. Các nhóm thế được ưu tiên cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm

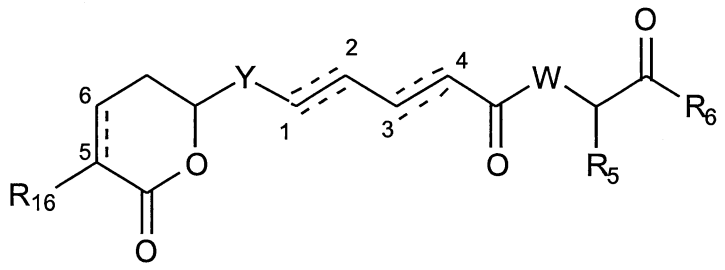
như vậy lại được thế, các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenyl, alkynyl và alkenynyl được đề cập trên đây là halogen, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ, trong đó tốt hơn nếu mỗi trong số các nhóm R' được chọn từ hyđro, 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, và aryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này là halogen, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, và trong đó tốt hơn nữa nếu mỗi trong số các nhóm R' là được chọn từ hyđro, C_1-C_6 alkyl không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONHPhenyl, và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, là các nhóm thế được ưu tiên nhất cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này.

R_{16} được ưu tiên rất đặc biệt là hyđro, OR_a và $OCOR_a$, trong đó R_a được chọn từ hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_a được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. Hyđro, OH và metoxy là các nhóm R_{16} được ưu tiên nhất.

R_{17} và R_{18} được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế và R_{19} được đặc biệt ưu tiên là hyđro, C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế và COR_a, trong đó R_a là C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_{17} và R_{18} được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế và R_{19} được ưu tiên hơn là hyđro, C_1-C_6 alkyl và COR_a được thế hoặc không được thế, trong đó R_a là C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế. R_a được đặc biệt ưu tiên là metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. R_{17}, R_{18} và R_{19} được ưu tiên hơn nữa là hyđro.

Đặc biệt ưu tiên nếu có mặt một hoặc nhiều mối liên kết nữa ở các vị trí được thể hiện bằng đường kẻ chấm. Ưu tiên hơn nếu có mặt một liên kết bổ sung giữa các nguyên tử C mà R_1 và R_2 được gắn vào, và có mặt một hoặc hai mối liên kết nữa giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 được gắn vào. Ngoài ra, hoá học lập thể của mỗi liên kết đôi có thể tồn tại ở dạng (E) hoặc (Z). Chất đồng phân đơn lẻ và hỗn hợp của các chất đồng phân này nằm trong phạm vi của sáng chế.

Được ưu tiên đặc biệt hơn nếu các hợp chất có công thức chung **I** là các chất cũng có công thức chung **IA** hoặc các muối, dạng hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng



(IA)

trong đó Y được chọn từ $–CHR_{ay}$-, $–CHR_{ay}$-CHR_{by}-, $–CR_{ay}=CR_{by}$-, -C=C-, $–CHR_{ay}$-CHR_{by}-CHR_{cy}-, $–CHR_{ay}$-$CR_{by}=CR_{cy}$-, và $–CHR_{ay}$-C=C-;

mỗi R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} độc lập được chọn từ hyđro, 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;

R_5 được chọn từ hyđro, 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;

R_6 được chọn từ NR_8R_9, và OR_{10};

W được chọn từ O và NR_7;

R_7 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, hoặc R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_8 và R_9 độc lập được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế, với điều kiện khi Y là $–CHR_{ay}$-CHR_{by}-CHR_{cy}- hoặc $–CHR_{ay}$-CR_{by}=CR_{cy}- và có một liên kết đơn hoặc liên kết đôi giữa C_3 và C_4, thì R_9 là C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ hyđro, 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;

R_{16} được chọn từ hyđro, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b, và $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 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; và

mỗi R_a và R_b độc lập được chọn từ hyđro, 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; và

mỗi đường kẻ chấm thể hiện một liên kết nữa tuỳ ý.

Trong các hợp chất có công thức chung **IA**, đặc biệt ưu tiên nếu Y là $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, và $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, trong đó R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} là như được xác định trên đây.

Đặc biệt ưu tiên nếu R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. Ưu tiên hơn nếu R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và ưu tiên hơn nữa nếu là hyđro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, và butyl được thế hoặc không được thế, bao gồm tert-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế được ưu tiên của các nhóm nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn của các nhóm được đề cập trên đây là OH, SCH_3, SH, NH_2, $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, phenyl, *p*-, *m*- hoặc *o*-hyđroxyphenyl, inđolyl, bao gồm 1-, 2-, và 3-inđolyl, và imiđazolyl, bao gồm 4- và 5-imiđazolyl. Hyđro và metyl là các nhóm R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} được ưu tiên nhất. Cụ thể, khi Y là $-CHR_{ay}-$ thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là metyl, khi Y là $-CR_{ay}=CR_{by}-$ thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là hyđro và R_{by} được đặc biệt ưu tiên là metyl, và khi Y là $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là hyđro hoặc metyl, R_{by} được ưu tiên rất đặc biệt là hyđro, và R_{cy} được đặc biệt ưu tiên là metyl.

R_5 được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_5 được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và

được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế và butyl được thế hoặc không được thế, bao gồm tert-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế và sec-butyl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế được ưu tiên của các nhóm nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn của các nhóm được đề cập trên đây là OH, SCH_3, SH, NH_2, $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, phenyl, *p*-, *m*- hoặc *o*-hyđroxyphenyl, inđolyl, bao gồm 1-, 2-, và 3-inđolyl, và imiđazolyl, bao gồm 4- và 5-imiđazolyl. Hyđro, metyl, isopropyl, tert-butyl và benzyl là các nhóm R_5 được ưu tiên nhất, và được ưu tiên hàng đầu là metyl, isopropyl, và tert-butyl.

W được đặc biệt ưu tiên là NR_7 trong đó R_7 là như được xác định trên đây.

Đặc biệt ưu tiên nếu R_6 là NR_8R_9, trong đó R_8 và R_9 là như được xác định trên đây.

Đặc biệt ưu tiên nếu R_7 và R_8 là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_7 và R_8 được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. Hyđro là được ưu tiên nhất.

Theo một phương án khác, đặc biệt ưu tiên nếu R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng đính vào tạo thành nhóm dị vòng được thế hoặc

không được thế. Liên quan đến khía cạnh này, nhóm dị vòng được ưu tiên là dị vòng béo nhóm chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử chọn từ nguyên tử N, O hoặc S, tốt nhất nếu có một nguyên tử N, và có từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử trong nhân, tốt nhất nếu 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong nhân. Nhóm pyroliđin là được ưu tiên nhất.

Khi Y là a) $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, -C=C-, hoặc $-CHR_{ay}-$C=C-; hoặc b) $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ hoặc $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ và có liên kết ba giữa C_3 và C_4, thì R_9 được đặc biệt ưu tiên là hyđro, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế. Tốt hơn nữa nếu là hyđro, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế. Alkyl được thế, alkenyl được thế, alkynyl được thế và alkenynyl được thế được ưu tiên có thể có mặt không chỉ một mà hai hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm alkyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Heptyl, octyl và nonyl là các nhóm alkyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Octa-1,6-đienyl, octa-1,5-đienyl, octa-1,4-đienyl, octa-1,3-đienyl, nona-1,7-đienyl, nona-1,6-đienyl, nona-1,5-đienyl, nona-1,4-đienyl, nona-1,3-đienyl, hepta-1,5-đienyl, hepta-1,4-đienyl, hepta-1,3-đienyl là các nhóm alkenyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-7-ynyl, oct-6-ynyl, oct-5-ynyl, oct-4-ynyl, oct-3-ynyl, oct-2-ynyl, oct-1-ynyl, non-8-ynyl, non-7-ynyl, non-6-ynyl, non-5-ynyl, non-4-ynyl, non-3-ynyl, non-2-ynyl, non-1-ynyl, hept-6-ynyl, hept-5-ynyl, hept-4-ynyl, hept-3-ynyl, hept-2-ynyl, và hept-1-ynyl là các nhóm alkynyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-1-en-7-ynyl, oct-1-en-6-ynyl, oct-1-en-5-ynyl, oct-1-en-4-ynyl, oct-1-en-3-ynyl, non-1-en-8-ynyl, non-1-en-7-ynyl, non-1-en-6-ynyl, non-1-en-5-ynyl, non-1-en-4-ynyl, non-1-en-3-ynyl, hept-1-en-6-ynyl, hept-1-en-5-ynyl, hept-1-en-4-ynyl, và hept-1-en-3-ynyl, là các nhóm alkenynyl được ưu tiên nhất. Các nhóm thế được ưu tiên cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl

nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenyl, alkynyl và alkenynyl được đề cập trên đây là halogen, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ, trong đó tốt hơn nếu mỗi trong số các nhóm R' được chọn từ hyđro, 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, và aryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này là halogen, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, và trong đó tốt hơn nữa nếu mỗi trong số các nhóm R' là được chọn từ hyđro, C_1-C_6 alkyl không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONHphenyl, và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-

pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, là các nhóm thế được ưu tiên nhất cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này.

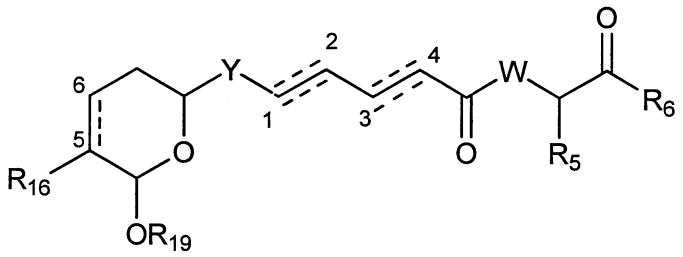
Khi Y là $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ hoặc $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ và có một liên kết đơn hoặc liên kết đôi giữa C_3 và C_4, thì R_9 là C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế. Alkenynyl được thế được ưu tiên có thể có mặt không chỉ một nhưng hai hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm alkenynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-1-en-7-ynyl, oct-1-en-6-ynyl, oct-1-en-5-ynyl, oct-1-en-4-ynyl, oct-1-en-3-ynyl, non-1-en-8-ynyl, non-1-en-7-ynyl, non-1-en-6-ynyl, non-1-en-5-ynyl, non-1-en-4-ynyl, non-1-en-3-ynyl, hept-1-en-6-ynyl, hept-1-en-5-ynyl, hept-1-en-4-ynyl, và hept-1-en-3-ynyl, là các nhóm alkenynyl được ưu tiên nhất. Các nhóm thế được ưu tiên cho các nhóm alkenynyl nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenynyl được đề cập trên đây là halogen, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ, trong đó tốt hơn nếu mỗi trong số các nhóm R' được chọn từ hyđro, 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, và aryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenynyl này là halogen, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl,

trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, và trong đó tốt hơn nữa nếu mỗi trong số các nhóm R' là được chọn từ hyđro, C_1-C_6 alkyl không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONHPhenyl, và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, là các nhóm thế được ưu tiên nhất cho các nhóm alkenynyl này.

R_{16} được ưu tiên rất đặc biệt là hyđro, OR_a và $OCOR_a$, trong đó R_a được chọn từ hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_a được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. Hyđro, OH và metoxy là các nhóm R_{16} được ưu tiên nhất.

Được đặc biệt ưu tiên nếu có mặt một hoặc nhiều mối liên kết nữa ở các vị trí được thể hiện bằng đường kẻ chấm. Được ưu tiên hơn nếu có mặt một liên kết bổ sung giữa C_1 và C_2, và/hoặc có mặt một hoặc hai mối liên kết nữa giữa C_3 và C_4, và/hoặc có mặt một liên kết bổ sung giữa C_5 và C_6. Ngoài ra, hoá học lập thể của mỗi liên kết đôi có thể tồn tại dưới dạng (E) hoặc (Z). Chất đồng phân đơn lẻ và các hỗn hợp của các chất đồng phân này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất có công thức chung I được ưu tiên rất đặc biệt khác là các chất có công thức chung **IB** hoặc các muối, dạng hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng



(IB)

trong đó Y được chọn từ $–CHR_{ay}-$, $–CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $–CR_{ay}=CR_{by}-$, -C=C-, $–CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $–CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, và $–CHR_{ay}-C=C-$;

mỗi R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} độc lập được chọn từ hyđro, 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;

R_5 được chọn từ hyđro, 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;

R_6 được chọn từ NR_8R_9, và OR_{10};

W được chọn từ O và NR_7;

R_7 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, hoặc R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R_8 và R_9 độc lập được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ hyđro, 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;

R_{16} được chọn từ hyđro, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b, và $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 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;

R_{19} được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, $CONR_aR_b$, $S(O)R_a$, SO_2R_a, $P(O)(R_a)OR_b$, $SiR_aR_bR_c$, 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; và

mỗi R_a, R_b và R_c độc lập được chọn từ hyđro, 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; và

mỗi đường kẻ chấm thể hiện một liên kết nữa tuỳ ý.

Trong các hợp chất có công thức chung **IB**, Y được đặc biệt ưu tiên là $-CHR_{ay}$, $-CR_{ay}=CR_{by}$-, và $-CHR_{ay}$-$CR_{by}=CR_{cy}$-, trong đó R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} là như được xác định trên đây.

R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế, và butyl được thế hoặc không được thế, bao gồm tert-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế, và sec-butyl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế được ưu tiên của các nhóm nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn của các nhóm được đề cập trên đây là OH, SCH_3, SH, NH_2, NHC(=NH)NH_2, $CONH_2$, COOH, phenyl, *p*-, *m*- hoặc *o*-hyđroxyphenyl, inđolyl, bao gồm 1-, 2-, và 3-inđolyl, và imiđazolyl, bao gồm 4- và 5-imiđazolyl. Hyđro và metyl là các nhóm R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} được ưu tiên nhất. Cụ thể, khi Y là –CHR_{ay}- thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là metyl, khi Y là –CR_{ay}=CR_{by}- thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là hyđro và R_{by} được đặc biệt ưu tiên là metyl, và khi Y là –CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}- thì R_{ay} được đặc biệt ưu tiên là hyđro hoặc metyl, R_{by} được ưu tiên rất đặc biệt là hyđro, và R_{cy} được đặc biệt ưu tiên là metyl.

R_5 được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_5 được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl được thế hoặc không được thế, etyl được thế hoặc không được thế, propyl được thế hoặc không được thế, isopropyl được thế hoặc không được thế và butyl được thế hoặc không được thế, bao gồm tert-butyl được thế hoặc không được thế, isobutyl được thế hoặc không được thế và sec-butyl được thế hoặc không được thế. Các nhóm thế được ưu tiên của các nhóm nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')$_2$, $NHSO_2$R', NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, các

nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn của các nhóm được đề cập trên đây là OH, SCH_3, SH, NH_2, $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, phenyl, *p*-, *m*- hoặc *o*-hyđroxyphenyl, inđolyl, bao gồm 1-, 2-, và 3-inđolyl, và imiđazolyl, bao gồm 4- và 5-imiđazolyl. Hyđro, metyl, isopropyl, tert-butyl và benzyl là các nhóm R_5 được ưu tiên nhất, và được ưu tiên hàng đầu là metyl, isopropyl, và tert-butyl.

W được đặc biệt ưu tiên là NR_7 trong đó R_7 là như được xác định trên đây.

R_6 được đặc biệt ưu tiên là NR_8R_9, trong đó R_8 và R_9 là như được xác định trên đây.

R_7 và R_8 được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_7 và R_8 được ưu tiên hơn là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. Hyđro là được ưu tiên nhất.

Theo một phương án khác, được đặc biệt ưu tiên nếu R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng đính vào tạo thành nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế. Liên quan đến khía cạnh này, nhóm dị vòng được ưu tiên là nhóm dị vòng béo chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử chọn từ nguyên tử N, O hoặc S, tốt nhất nếu một nguyên tử N, và có từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử trong nhân, tốt nhất nếu có 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong nhân. Nhóm pyroliđin là được ưu tiên nhất.

R_9 được đặc biệt ưu tiên là hyđro, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế, và tốt hơn nữa nếu là hyđro, C_2-C_{12} alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{12} alkynyl được thế hoặc không được thế, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế. Alkyl được thế, alkenyl được thế, alkynyl được thế và alkenynyl được thế được ưu tiên có thể có mặt không chỉ một mà là hai hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm alkyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Heptyl, octyl và nonyl là các nhóm alkyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng

10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Octa-1,6-đienyl, octa-1,5-đienyl, octa-1,4-đienyl, octa-1,3-đienyl, nona-1,7-đienyl, nona-1,6-đienyl, nona-1,5-đienyl, nona-1,4-đienyl, nona-1,3-đienyl, hepta-1,5-đienyl, hepta-1,4-đienyl, hepta-1,3-đienyl là các nhóm alkenyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-7-ynyl, oct-6-ynyl, oct-5-ynyl, oct-4-ynyl, oct-3-ynyl, oct-2-ynyl, oct-1-ynyl, non-8-ynyl, non-7-ynyl, non-6-ynyl, non-5-ynyl, non-4-ynyl, non-3-ynyl, non-2-ynyl, non-1-ynyl, hept-6-ynyl, hept-5-ynyl, hept-4-ynyl, hept-3-ynyl, hept-2-ynyl, và hept-1-ynyl là các nhóm alkynyl được ưu tiên nhất. Mặc khác, các nhóm alkenynyl được ưu tiên hơn là các nhóm có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon; và còn được ưu tiên hơn nữa nếu có 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon. Oct-1-en-7-ynyl, oct-1-en-6-ynyl, oct-1-en-5-ynyl, oct-1-en-4-ynyl, oct-1-en-3-ynyl, non-1-en-8-ynyl, non-1-en-7-ynyl, non-1-en-6-ynyl, non-1-en-5-ynyl, non-1-en-4-ynyl, non-1-en-3-ynyl, hept-1-en-6-ynyl, hept-1-en-5-ynyl, hept-1-en-4-ynyl, và hept-1-en-3-ynyl, là các nhóm alkenynyl được ưu tiên nhất. Các nhóm thế được ưu tiên cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl nêu trên là OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH được bảo vệ, 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 mỗi trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđro, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, 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. Khi chính các nhóm như vậy lại được thế, các nhóm thế này có thể được lựa chọn từ danh sách nêu trên. Các nhóm thế được ưu tiên hơn cho các nhóm alkenyl, alkynyl và alkenynyl được đề cập trên đây là halogen, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ, trong đó tốt hơn nếu mỗi trong số các nhóm R' được chọn từ hyđro, 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, và aryl được thế

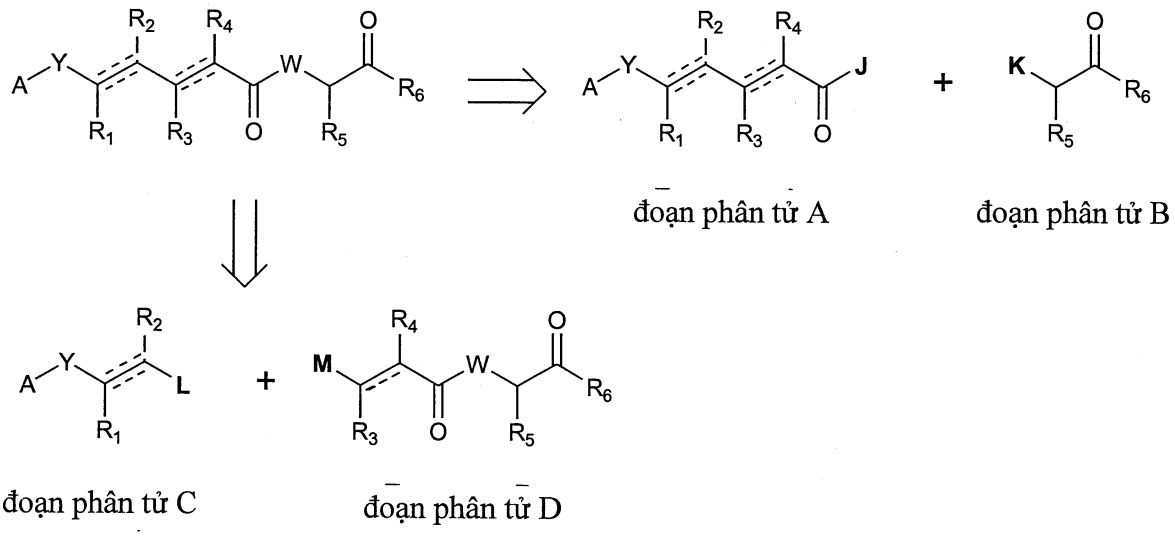
hoặc không được thế. Các nhóm thế còn được ưu tiên hơn cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này là halogen, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, và trong đó tốt hơn nữa nếu mỗi trong số các nhóm R' là được chọn từ hyđro, C_1-C_6 alkyl không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONHPhenyl, và OH được bảo vệ trong đó tốt hơn nếu nhóm bảo vệ cho OH là được chọn từ trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, đimetylisopropylsilyl, đietylisopropylsilyl, đimetylhexylsilyl, 2-norbornylđimetylsilyl, *t*-butylđimetylsilyl, *t*-butylđiphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, điphenylmetylsilyl, đi-*t*-butylmetylsilyl, bis(*t*-butyl)-1-pyrenylmetoxysilyl, tris(trimetylsilyl)silyl, (2-hyđroxystyryl)đimetylsilyl, (2-hyđroxystyryl)điisopropylsilyl, *t*-butylmetoxyphenylsilyl, *t*-butoxyđiphenylsilyl, 1,1,3,3-tetraisopropyl-3-[2-(triphenylmetoxy)etoxy]đisiloxan-1-yl, và flo silyl, là các nhóm thế được ưu tiên nhất cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkenynyl này.

R_{16} được ưu tiên rất đặc biệt là hyđro, OR_a và $OCOR_a$, trong đó R_a được chọn từ hyđro và C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_a được đặc biệt ưu tiên là hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế; và được ưu tiên hơn nữa là hyđro, metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. Hyđro, OH và metoxy là các nhóm R_{16} được ưu tiên nhất.

R_{19} được đặc biệt ưu tiên là hyđro, C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế và COR_a, trong đó R_a là C_1-C_{12} alkyl được thế hoặc không được thế. R_{19} được ưu tiên hơn là hyđro, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế và COR_a, trong đó R_a là C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế. R_a được đặc biệt ưu tiên là metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl, bao gồm tert-butyl. R_{19} được ưu tiên hơn nữa là hyđro.

Được đặc biệt ưu tiên nếu có mặt một hoặc nhiều mối liên kết nữa ở các vị trí được thể hiện bằng đường kẻ chấm. Được ưu tiên hơn là có mặt một liên kết bổ sung giữa C_1 và C_2, và/hoặc có mặt một hoặc hai mối liên kết nữa giữa C_3 và C_4, và/hoặc có mặt một liên kết bổ sung giữa C_5 và C_6. Ngoài ra, hoá học lập thể của mỗi liên kết đôi có thể tồn tại dưới dạng (E) hoặc (Z). Chất đồng phân đơn lẻ và các hỗn hợp của các chất đồng phân này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Có thể tổng hợp được các hợp chất theo sáng chế bằng cách kết nối các đoạn phân tử khác nhau như được thể hiện trên Sơ đồ A.



Sơ đồ A

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A, Y và W là các nhóm mong muốn hoặc nhóm bảo vệ thích hợp khi thích hợp, và J, K, L, và M là các nhóm phản ứng hoặc nhóm rời chuyển thích hợp.

Có thể điều chế được các hợp chất theo sáng chế theo một trong các phương pháp sau đây:

1) Có thể thực hiện phản ứng liên hợp đoạn phân tử A và B theo các quy trình tiêu chuẩn trong lĩnh vực hoá hữu cơ (*tức là* Bodanszky M và Bodanszky A, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1993).

2) Có thể liên hợp các đoạn phân tử C và D theo các quy trình tiêu chuẩn trong lĩnh vực hoá hữu cơ-kim loại (*tức là* R.B. Crabtree, "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals", 2nd Ed., Wiley, Nueva York, 1994).

Có thể điều chế được các đoạn phân tử A, B, C và D một cách độc lập theo các quy trình tiêu chuẩn trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ .

Có thể tiến hành khử bảo vệ các nhóm bảo vệ theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ (Greene và Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley-Interscience; Burke và Danheiser, Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing và Reducing Agents, Wiley; Pla D et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 8231).

Khi cần thiết, có thể sử dụng các nhóm bảo vệ thích hợp trên các nhóm thế để đảm bảo rằng các nhóm dễ phản ứng không bị ảnh hưởng. Có thể xây dựng phương pháp tổng hợp để sử dụng các nhóm thế tiền chất mà sau đó ở giai đoạn thích hợp có thể được chuyển hoá thành nhóm thế mong muốn. Việc làm bão hoà hoặc làm không bão hoà cấu trúc nhân có thể được tạo ra hoặc được loại bỏ như là một bước của quá trình tổng hợp. Có thể thay đổi nguyên liệu và chất phản ứng như mong muốn để đảm bảo là tổng hợp được hợp chất dự định. Ngoài ra, từ các hợp chất thu được cũng có thể tổng hợp nên các chất tương tự theo quy trình thông thường trong lĩnh vực tổng hợp hoá hữu cơ, các quy trình này đều là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Có thể biến đổi con đường tổng hợp như được đề cập trên đây theo như mong muốn để điều chế ra các hợp chất lập thể đặc thù cũng như hỗn hợp của chất đồng phân lập thể. Có thể tổng hợp nên chất đồng phân lập thể đặc thù hoặc hỗn hợp đặc thù theo các phương pháp khác nhau bao gồm việc sử dụng các chất phản ứng lập thể đặc thù hoặc tạo ra tâm không đối xứng gương cho các hợp chất trong quá trình tổng hợp. Có thể đưa một hoặc nhiều trung tâm lập thể vào trong quá trình tổng hợp và cũng như làm nghịch chuyển các trung tâm lập thể đang tồn tại. Ngoài ra, có thể tách riêng rẽ chất đồng phân lập thể khi hợp chất này đã được tổng hợp theo các kỹ thuật dung giải tiêu chuẩn đã biết đối với chuyên gia.

Đặc tính quan trọng của các hợp chất có công thức **I** được mô tả trên đây là hoạt tính sinh học và đặc biệt là hoạt tính gây độc tế bào của chúng.

Sáng chế này đề xuất dược phẩm mới chứa hợp chất có công thức chung **I** có hoạt tính gây độc tế bào và sử dụng chúng làm chất chống khối u. Do đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, muối, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng cùng với chất mang dược dụng.

Thuật ngữ "chất mang" dùng để chỉ chất pha loãng, chất bổ trợ, tá dược hoặc tá dược lỏng được cấp cùng hoạt chất. Các chất mang dược dụng thích hợp được mô tả trong ấn phẩm: "Remington's Pharmaceutical Sciences" của E. W. Martin, 1995.

Ví dụ về các dạng dược phẩm bao gồm chế phẩm dạng rắn (viên nén, viên thuốc tròn, viên nang, hạt cốm thuốc, v.v.) hoặc dạng lỏng bất kỳ (dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ dịch) dùng để cấp qua đường miệng, khu trú hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Có thể cấp hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ, chẳng hạn như bằng cách tĩnh mạch tiêm truyền, dùng qua đường miệng, và cấp trong màng bụng và trong tĩnh mạch. Được ưu tiên nếu sử dụng thời gian tiêm truyền lên đến 24 giờ, tốt hơn nữa nếu trong thời gian từ 1 đến 12 giờ, tốt nhất nếu là từ 1 đến 6 giờ. Việc cần đến chỉ thời gian tiêm truyền ngắn cho phép tiến hành điều trị cho bệnh nhân không cần phải qua đêm trong bệnh viện là điều đặc biệt mong muốn. Tuy nhiên, thời gian tiêm truyền có thể lên đến từ 12 đến 24 giờ hoặc thậm chí cần đến thời gian lâu hơn. Có thể tiến hành tiêm truyền cách một khoảng thời gian thích hợp, chẳng hạn như từ 1 đến 4 tuần. Có thể chuyển vận dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế bằng liposom hoặc bằng viên bao nang siêu vi cầu, trong chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc theo cách thức chuyển vận tiêu chuẩn khác.

Liều lượng chính xác của hợp chất sẽ thay đổi tuỳ theo từng chế phẩm cụ thể, cách dùng, và vị trí bị bệnh, cơ thể chủ và khối u cần điều trị. Các yếu tố khác như tuổi tác, thể trọng, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian cấp, mức bài tiết, tình trạng cơ thể chủ, việc dùng thuốc phối hợp, mức độ nhạy với phản ứng và độ nghiêm trọng của bệnh này cũng sẽ được tính đến. Có thể tiến hành cấp một cách liên tục hoặc theo từng chu kỳ trong khoảng liều dung nạp tối đa.

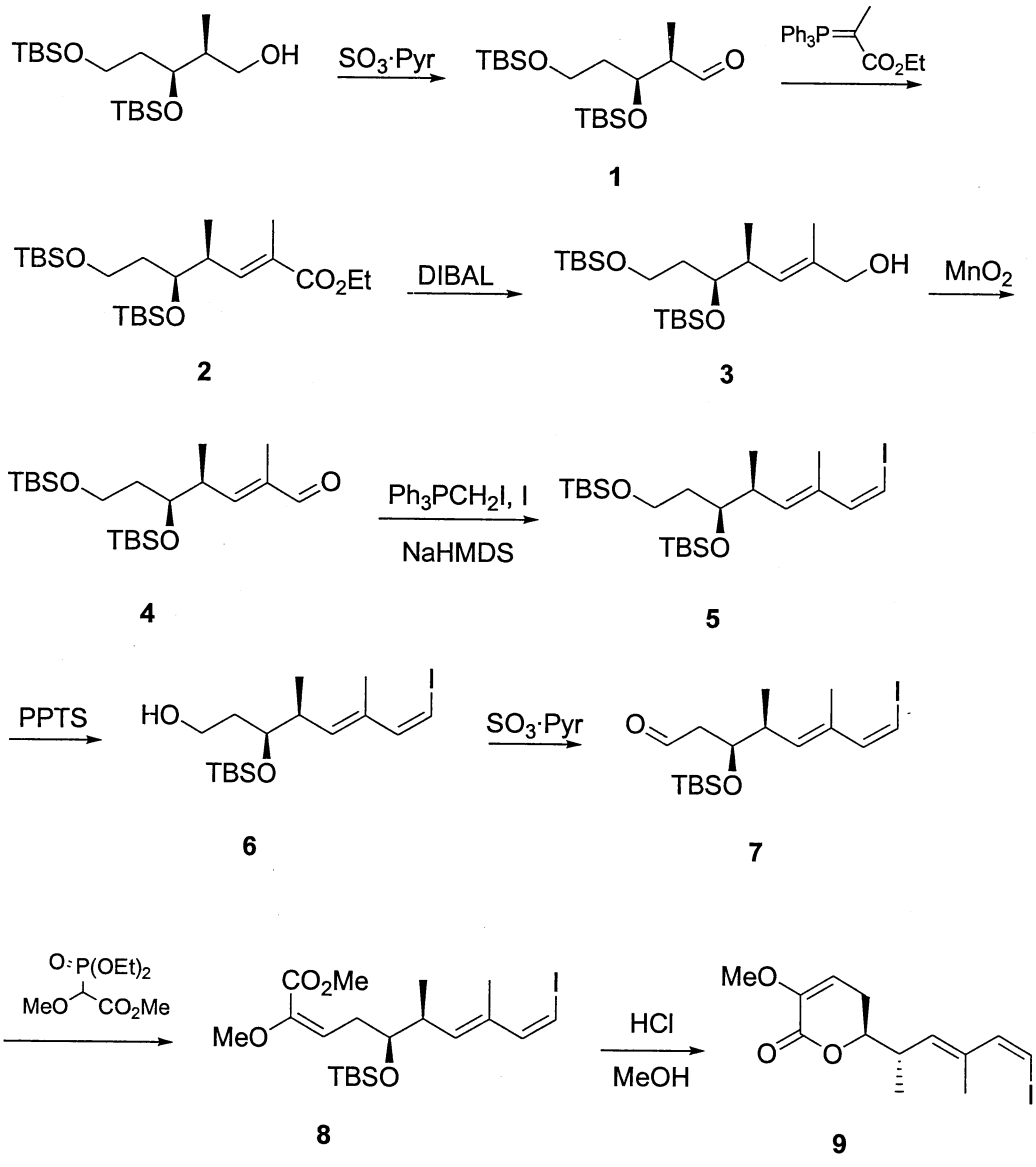
Trong phép trị liệu phối hợp, có thể dùng hợp chất và chế phẩm theo sáng chế cùng với các thuốc khác. Các thuốc khác này có thể tạo ra trong cùng một chế phẩm, hoặc hay là ở chế phẩm riêng biệt với thuốc theo sáng chế, được cấp đồng thời hoặc cấp ở các thời điểm khác nhau.

Hoạt tính chống khối u của các hợp chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư ruột kết, và ung thư vú.

Ví dụ thực hiện sáng chế

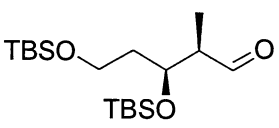
VÍ DỤ 1: TỔNG HỢP ĐOẠN PHÂN TỬ CÓ CÔNG THỨC 9

Sơ đồ 1 thể hiện một ví dụ về phương pháp tổng hợp đoạn phân tử có công thức 9.



Sơ đồ 1

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 1

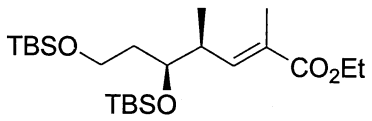


Cho Et_3N (96,1ml, 0,69 mol) qua phễu nạp vào dung dịch chứa (2*S*,3*S*)-3,5-Bis{[(*tert*-butyl)đimetylsilyl]oxy}-2-metylpentan-1-ol (P. Phukan, S. Sasmal và M.E. Maier *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 1733-1740) (50g, 0,14 mol) trong hỗn hợp gồm điclometan/DMSO (331mL/149ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 10 phút, cho từng phần SO_3•Pyr (54,8g, 0,34 mol) vào và khuấy dung dịch này trong trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, pha loãng dung dịch dung dịch dung dịch dung dịch dung dịch này với điclometan (800ml) và làm dừng phản ứng bằng HCl (0,5N, 800ml). Lớp hữu cơ được lắng gạn, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 100:0 to 10:1) cho 45g alđehyt có công thức **1** (hiệu suất: 90%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 9,79 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,04 (d, 3H, J = 6,9Hz), 0,85-0,88 (m, 18H), 0,03-0,07 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 205,4, 69,4, 59,6, 51,7, 37,5, 26,1, 26,0, 18,4, 18,2, 8,0, -4,3, -4,5, -5,2.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 2

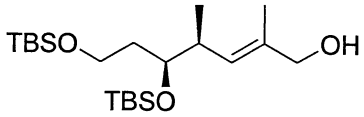


Cho carboetoxyetyliđen-triphenylphosphoran (113g, 0,31 mol) vào dung dịch chứa alđehyt có công thức **1** (45g, 0,12 mol) trong toluen (625ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 17 giờ. Sau đó, tách loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 100:0 đến 10:1) để tạo ra 53,3g hợp chất este có công thức **2** (hiệu suất: 96%).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 6,71 (dd, 1H, J = 1,5, 10,2 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,98 (d, 3H, 6,9 Hz), 0,90 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 168,3, 145,4, 126,7, 72,2, 60,4, 59,7, 38,4, 38,0, 25,9, 18,2, 18,1, 14,3, 14,3, 12,6, -4,4, -4,6, -5,4.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 3

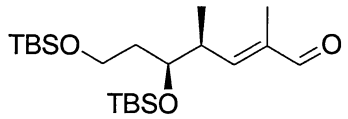


Cho điisobutyl-nhôm hyđrua (DIBAL) 1M trong toluen (231ml, 0,231 mol) vào dung dịch đã được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C chứa este có công thức **2** (46,7g, 0,105 mol) trong THF khan (525ml) dưới khí quyển argon trong thời gian 10 phút và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -78°C. Sau 4 giờ, làm dừng phản ứng bằng MeOH (10ml) và cho dung dịch natri kali tartrat bão hoà vào (800ml) và pha loãng bằng EtOAc (1000ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 giờ và sau đó lắng gạn lớp hữu cơ. Chiết phần còn lại trong nước bằng EtOAc bổ sung (2 x 400ml) và làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp bằng Na_2SO_4 khan và làm bay hơi dung môi. Tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 20:1 đến 10:1) để tạo ra 32,5g rượu có công thức **3** (hiệu suất: 77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 5,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,98 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 0,91 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,88 (m, 18H), 0,03 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 133,9, 129,8, 73,1, 69,1, 59,9, 37,8, 37,5, 25,9, 18,3, 18,1, 15,9, 13,9, -4,4, -4,4, -5,3.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 4

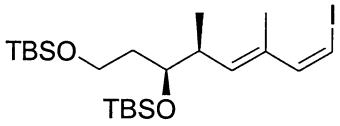


Cho MnO_2 (101g, 1,16 mol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **3** (31,2g, 77,5mmol) trong etyl ete (387ml) dưới khí quyển argon và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp này trên cột silicagel với rửa giải bằng EtOAc (3L) và làm khô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để tạo ra 29,1g alđehyt có công thức **4** (hiệu suất: 94%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 9,37 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,82 (dd, 1H, J = 6,3, 10,8 Hz), 3,65 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,86 (s, 18H), 0,04-0,01 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 195,4, 157,8, 138,3, 72,0, 59,5, 38,7, 37,5, 25,8, 18,2, 18,0, 14,3, 9,4, -4,4, -4,5, -5,4.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 5

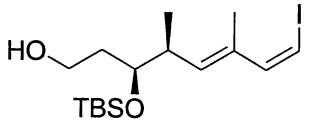


Cho từ từ dung dịch 1M natri hexametyldisilazan (NaHMDS) (181,7ml, 181,7mmol) vào huyền phù của iođometyl triphenylphosphoni iođua (Gilbert Stork, KZ. *Tetrahedron letters* 1989, *30*(17), 2173) (96,3g, 181. 7mmol) trong THF khan (727ml) ở nhiệt độ 0°C, qua phễu nạp, trong thời gian 10 phút. Sau khi khuấy trong 5 phút nữa, làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ -78°C và sau đó cho thêm 1,3-đimetyl-3,4,5,6-tetrahyđro-2(1H)-pyrimiđinon (DMPU) (43,9ml, 363,4mmol) qua ống hút, tiếp theo là cho thêm alđehyt **4** (29,1g, 72,7mmol) đã được hoà trong THF khan (727ml). Giữ nhiệt độ ở -78°C đồng thời khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ. Cho hexan (1 lít) vào và lọc huyền phù đặc thu được trên xelit và rửa thêm bằng hexan (3). Làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 100:0 đến 20:1) để tạo ra 32g iođua có công thức **5** (hiệu suất: 84%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,09 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 5,57 (dd, 1H, J = 9,6, 1,2 Hz), 3,63-3,71 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,96 (dd, 3H, J = 6,6, 1,2 Hz), 0,88 (s, 18H), 0,04 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 142,3, 138,1, 131,8, 74,6, 72,9, 59,8, 38,1, 37,9, 26,0, 18,3, 18,2, 15,7, 15,7, -4,4, -5,2, -5,2.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 6

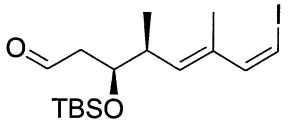


Cho pyriđini *p*-toluensulfonat (PPTS) (2,01g, 8,0mmol) vào dung dịch chứa iođua có công thức **5** (12g, 22,9mmol) trong EtOH (114ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ. Sau đó tách loại dung môi này dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1) để tạo ra 8,7g rượu có công thức **6** (hiệu suất: 93%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 6,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,47 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,67-3,87 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,91 (s, 9H), 0,087-0,115 (m, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 142,4, 136,4, 132,6, 75,8, 75,2, 60,0, 38,1, 36,4, 26,1, 18,2, 17,1, 16,0, -4,1, -4,2.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 7

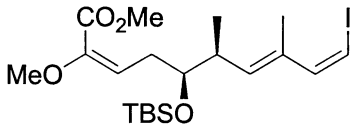


Cho Et_3N (14,8ml, 106mmol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **6** (8,7g, 21,2mmol) ở nhiệt độ 0°C trong hỗn hợp chứa điclometan/DMSO (50,9 ml/22,9ml) qua phễu nạp. Sau 10 phút, cho từng phần $SO_3 \cdot Pyr$ (8,43g, 53,0 mol) vào và khuấy dung dịch này trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, pha loãng dung dịch này với điclometan (800ml) và làm dừng phản ứng bằng HCl (0,5N, 50ml). Lớp hữu cơ được lắng gạn, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1) tạo ra 6,9g alđehyt có công thức **7** (hiệu suất: 80%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 9,89 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,98 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 201,8, 141,9, 135,2, 133,3, 76,3, 71,9, 49,3, 39,3, 25,8, 18,0, 16,7, 15,9, -4,4, -4,5.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 8

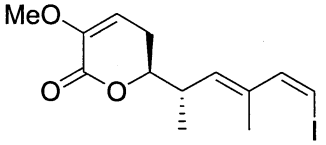


Cho từng giọt dung dịch 0,5M kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS) (43,34ml, 21,67mmol) vào dung dịch chứa đietyl(metoxy[metoxycarbonyl]metyl)phosphonat (5,51g, 14,45mmol) và ete vòng hoa có công thức 18-crown-6 (11,5g, 43,34mmol) trong THF khan (390ml) đang được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ -78°C. Sau 15 phút cho từng giọt alđehyt có công thức **7** (5,9g, 14,45mmol) trong THF khan vào trong thời gian 30 phút và khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà (200ml), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng điclometan (1000ml). Pha hữu cơ này được làm khô trên Na_2SO_4 khan và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/Et_2O 20:1) tạo ra 4,2g chất ***(E)*-8** tinh khiết (59%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 6,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,47 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,37 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 163,7, 145,9, 142,1, 137,3, 132,1, 110,4, 75,4, 74,8, 55,4, 51,9, 38,1, 32,3, 25,9, 18,1, 16,5, 15,7, -4,3, -4,5.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 9



Cho HCl 37% (1,04ml) vào dung dịch chứa este có công thức **8** (4,15g, 8,39mmol) trong MeOH (125ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng

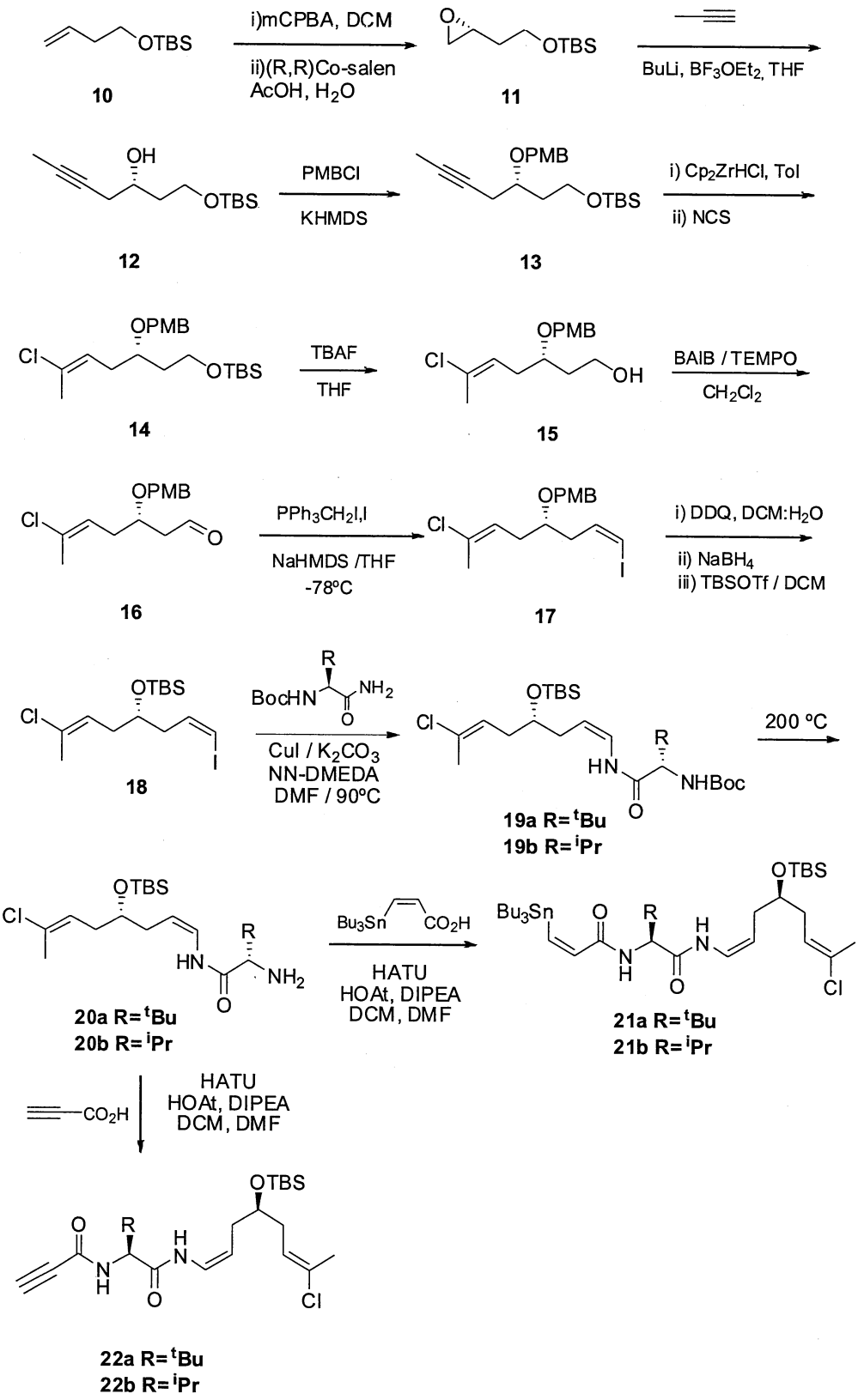
này trong thời gian 6 giờ. Sau đó, trung hoà hỗn hợp này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong (độ pH 7-8) và làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Huyền phù thu được được chiết bằng điclometan (3 x 200ml), làm khô và làm bay hơi. Lọc bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1 to 2:1) tạo ra 2,76g lacton có công thức **9** (hiệu suất: 94%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)δ: 6,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 2,5, 6,5 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,43 (dc, 1H, J = 3,0, 12,0, 15,0, 18,0 Hz), 1,87 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)δ: 161,6, 145,2, 141,8, 134,4, 132,7, 108,3, 81,7, 77,4, 55,4, 37,1, 26,6, 16,5, 16,1.

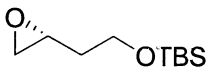
Ví dụ 2: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 21 và 22

Sơ đồ 2 thể hiện một ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 21 và 22.



Sơ đồ 2

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 11



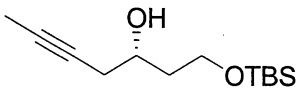
Cho từng phần axit 3-cloperbenzoic (*m*-CPBA) (100g, 0,58 mol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian có công thức **10** (72,3g, 0,39 mol)) trong điclometan khan (DCM) (918ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Chất kết tủa màu trắng thu được được làm lạnh nhanh bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước, chiết bằng DCM (3 x 250ml) và rửa tiếp bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (3 x 250ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp lại, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô trong chân không. Tinh chế dầu thu được trên silicagel (Hexan-EtOAc; 15:1) để tạo ra epoxit dưới dạng dầu không màu (64,5g, 82%). Cho (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-đi-tert-butylsalicyliđen)-1,2-xyclohexanđiamino- coban(II) [phức hợp (*R,R*)Co(II)] (448mg, 0,74mmol) vào dung dịch chứa raxemic epoxit (30g, 0,15 mol) trong THF khan (7,5ml), tiếp theo cho AcOH (0,14ml). Làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ 0°C và cho từng giọt nước (1,2ml) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ. Sau thời gian đó, chất dễ bay hơi được cô trong chân không và nguyên liệu thô được nạp trực tiếp lên cột silicagel. Tiến hành sắc ký nhanh bằng cách sử dụng Hexan/EtOAc (15:1 đến 12:1) làm dung môi rửa giải, tạo ra epoxit không đối ảnh có công thức **(+)-11** (13,6g, hiệu suất: 46%) dưới dạng dầu không màu.

$[\alpha]_D = +14,1$ (c 1, $CHCl_3$).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 3,74 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,01 (m, 1H), 2,74 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 2,48 (dd, 1H, J = 5,1, 3,1 Hz), 1,70 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 60,2, 50,2, 47,3, 36,1, 26,1, 18,4, -5,2.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 12



Cô đặc propyn (10ml, 0,176 mol) ở nhiệt độ -78°C và hoà tan trong THF khan (165ml). Cho từng giọt n-butyllithi (75,1ml, 0,188 mol) vào dưới khí N_2 trong thời gian 30 phút, và khuấy huyền phù màu trắng thu được trong 30 phút nữa ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, cho thêm từng giọt dung dịch chứa (+) (R)-2-[2-(*tert*-butylđimetylsilyloxy)etyl]oxiran có công thức **11** (23,7g, 0,117 mol)) trong THF khan (125ml) tiếp theo là bổ sung $BF_3.OEt_2$ (22,1ml, 0,176 mol). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C và khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ 0°C. Làm dừng phản ứng này bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước (150ml) và chiết bằng Et_2O (3 x 150ml). Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc. Sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 10:1 đến 1:1) tạo ra rượu có công thức **12** (22,7g, hiệu suất: 80%) dưới dạng dầu không màu.

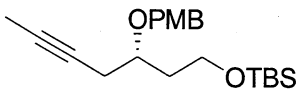
$[\alpha]_D$ = +5,6 (c 0,1, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,75-3,90 (m, 3H), 3,47 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, OH), 2,34 (m, 2H), 1,79, (t, 3H, *J* = 2,4 Hz), 1,75 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 77,8, 75,8, 70,7, 62,4, 37,6, 27,6, 26,1, 18,3, 3,7, -5,3, -5,4.

MS (ES) *m/z* 243,2 $[M+H]^+$, 265,2 $[M+Na]^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 13

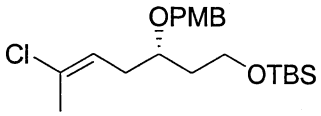


Cho dung dịch 0,5N của KHMDS trong toluen (380ml, 0,190 mol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **12** (41,8g, 0,173 mol) và ete vòng hoa 18-crown-6 (50,27g, 0,190 mol) trong THF khan (1190ml) ở nhiệt độ -78°C dưới khí khí quyển N_2 qua phễu bổ sung trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong thời gian 45 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa 4-metoxybenzyl clorua (PMBCl) (23,89g, 0,176 mol) trong THF khan (100ml). Sau thời gian 2 giờ ở nhiệt độ -78°C, làm dừng phản ứng hỗn hợp này bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước (600ml). Tách lớp hữu cơ ra và chiết kỹ pha nước bằng EtOAc (3 x 500ml). Rửa lớp hữu cơ hỗn

hợp bằng dung dịch NaCl bão hoà trong nước, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất có công thức **13** dưới dạng dầu thô màu vàng, chất này được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (61,3g, hiệu suất: 99%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, J = 2,4 Hz), 0,92 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 14



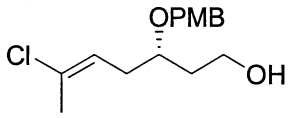
Cho chất phản ứng Schwartz (Bis(xyclopentađienyl)zirconi(IV) clorua hyđrua, Cp_2ZrHCl) (130,3g, 0,507 mol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **13** (61,3g, 0,169 mol) trong toluen khan (2,1 lít), dưới khí khí quyển N_2 và ở nhiệt độ 0°C và the khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nhiệt độ phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ 50°C trong thời gian 20 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2,5 giờ. Trong khoảng thời gian này, dung dịch phản ứng này bị chuyển thành màu da cam. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và cho thêm N-closuxinimit (58,45g, 0,440 mol) vào làm một lần. Tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và pha loãng hỗn hợp phản ứng với Hexan/EtOAc (95:5; 500ml). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và làm bay hơi các chất dễ bay hơi tạo ra hợp chất có công thức **14** dưới dạng dầu thô màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (15,1g, hiệu suất: 86%).

$[\alpha]_D$ = +20,5 (c 1, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,87 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,64 (td, 1H, J = 7,8, 0,9 Hz), 4,45 (q, 2H, J = 11,1 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,03 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 159,4, 130,9, 130,7, 129,6, 124,2, 114,0, 75,2, 71,4, 59,8, 55,5, 37,7, 33,8, 26,1, 21,2, 18,5, -5,1.

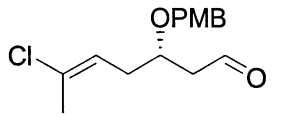
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 15



Cho từng giọt trong thời gian 20 phút dung dịch chứa tetrabutylamoni florua (TBAF) (115,3ml, 0,115 mol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **14** (23g, 0,058 mol)) trong THF khan (288ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ 0°C (dung dịch này chuyển thành màu đỏ). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước (200ml). Các lớp này được tách riêng và chiết kỹ pha nước bằng EtOAc (3 x 150ml). Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp bằng Na_2SO_4, lọc, và cô đặc. Sắc ký nhanh (hexan /EtOAc 4:1 đến 1:1) tạo ra hợp chất có công thức **15** dưới dạng dầu không màu (11,9g, hiệu suất: 73%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,62 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 16



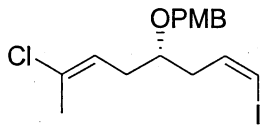
Cho (điaxetoxyiođo)benzen (BAIB) (11,5g, 35,7mmol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **15** (9,2g, 32,4mmol) và 2,2,6,6-tetrametylpiperiđin 1-oxyl (TEMPO) (515mg, 3,3mmol) trong điclometan khan (92ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ cho đến khi không thể phát hiện được rượu (TLC), và sau đó tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng DCM (3 x 100ml). Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 4:1 đến

1:1) để tạo ra hợp chất có công thức **16** dưới dạng dầu không màu (6,3g, hiệu suất: 69%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 9,78 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,45 (q, 2H, J = 11,1 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 201, 159,6, 132,1, 130,1, 129,7, 122,8, 114,1, 73,3, 71,5, 55,5, 48,3, 33,5, 21,3.

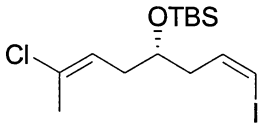
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 17



Cho từ từ dung dịch 1M NaHMDS trong THF khan (31,27ml, 31,27 mol) vào huyền phù của iođometyltriphenylphosphoni iođua (16,6g; 31mmol) trong THF khan (126ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 2 phút, làm nguội hỗn hợp có màu vàng này xuống nhiệt độ –78°C và sau đó cho thêm dung dịch chứa hợp chất có công thức **16** (6,3g, 22mmol) trong THF khan (82ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 2 h, và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, pha loãng bằng hexan và được lọc qua nút xelit[đ]. Nút này được rửa bằng hexan, làm bay hơi dịch lọc kết hợp dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 12:1 đến 8:1) để tạo ra hợp chất có công thức **17** dưới dạng dầu thô màu vàng (5,6g, hiệu suất: 62%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,25 (m, 2H) 5,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,42 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55(m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 18



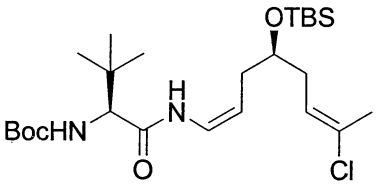
Cho 2,3-điclo-5,6-đixyano-*p*-benzoquinon (DDQ) (3,6g, 16mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **17** (5g, 12mmol) trong DCM-H_2O (20:1, 98ml) dưới khí khí quyển N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 1,5 h (là khi phân tích TLC Hexan/EtOAc 4:1 cho thấy là không còn nguyên liệu) dập tắt phản ứng bằng bằng cách rót Et_2O (200ml) vào và rửa bằng 1M NaOH (3 x 50ml) và nước muối (50ml). Pha hữu cơ này được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tạo thuận lợi cho quá trình tách bằng sắc ký *p*-metoxybenzalđehyt sau này bằng cách khử thành rượu *p*-metoxybenzyl. Nhằm mục đích này, duy trì dung dịch chứa phần còn lại thu được trong MeOH (98ml) cùng với $NaBH_4$ (0,60g, 16mmol) dưới khí khí quyển N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó làm dừng phản ứng của hỗn hợp này bằng cách rót Et_2O (100ml) vào và rửa bằng 1 M HCl (40ml) và nước muối (40ml). Pha hữu cơ này được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế dầu thu được trên silicagel (hexan/EtOAc 10:1 to 4:1) để tạo ra rượu bậc hai dưới dạng dầu không màu. (2,8g, hiệu suất: 80%).

Cho từng giọt 2,6-lutiđin (2,28ml, 20mmol) vào dung dịch chứa rượu bậc hai (2,8g; 10mmol) trong DCM khan (38ml), dưới khí khí quyển N_2 và ở nhiệt độ 0°C, sau đó cho *tert*-butylđimetylsilyl triflometansulfonat (TBSOTf) (2,33ml, 12mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 2 giờ. Vào thời điểm này làm dừng phản ứng hỗn hợp thô bằng 0,5M HCl (25ml) và chiết bằng DCM (2 x 25ml). Rửa lớp hữu cơ hỗn hợp bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước và nước muối. Pha hữu cơ này được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô đặc. Sắc ký nhanh (Hexan /EtOAc 100:1 đến 20:1) tạo ra hợp chất có công thức **18** dưới dạng dầu không màu (3,14g, hiệu suất: 80%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 6,25 (m, 2H) 5,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,82 (m, 1H), 2,38 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,20 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 137,7, 130,9, 124,3, 84,6, 70,6, 42,5, 36,6, 25,9, 21,3, 18,2, -4,4.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 19a

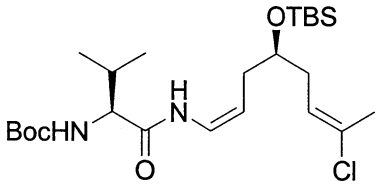


Nạp đồng (I) iođua (148mg, 0,78mmol), kali cacbonat (1,076g, 7,78mmol) và Boc-*tert*-LeuCONH$_2$ (được điều chế theo quy trình được mô tả trong ấn phẩm: Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118) (0,96g, 4,15mmol) vào ống Schlenk có thể đóng đậy rồi mở ra được, hút chân không và nạp khí N_2. Cho *N,N'*-đimetyletylenđiamin (DMEDA) (0,166ml, 1,55mmol), vinyl iođua **18** (1,04g, 2,59mmol) và DMF khan (15ml) vào dưới khí N_2. Đậy kín ống Schlenk lại, được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp thu được với EtOAc và làm dừng phản ứng bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Tách loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/ EtOAc, 20:1 to 15:1). Thu được hợp chất trung gian có công thức **19a** (670mg, hiệu suất:53%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7,72 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,76 (q, 1H, J = 7,8 Hz), 3,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 168,9, 156,0 131,1, 123,9, 122,6, 108,2, 79,9, 71,6, 62,5, 36,5, 34,8, 33,8, 28,1, 26,7, 25,9, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 19b

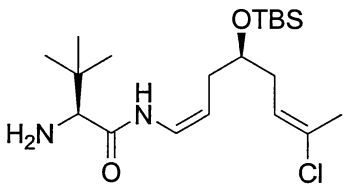


Nạp đồng (I) iođua (40,4mg, 0,213mmol), kali cacbonat (294mg, 2,13mmol) và Boc-*Val*-CONH$_2$ (được điều chế theo quy trình được mô tả trong ấn phẩm:

Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118) (230mg, 1,06mmol) vào ống Schlenk có thể đóng đậy rồi mở ra được (ống resealable), hút chân không và bơm khí N_2 vào. Cho *N,N'*-đimetyletylenđiamin (45 µl, 0,426mmol), vinyl iođua có công thức **18** (283mg, 0,71mmol) và DMF khan (35ml) vào dưới khí N_2. Đậy kín ống Schlenk lại, gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp thu được với EtOAc và làm dừng phản ứng bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Tách loại dung môi này dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc, 7:1 đến 3:1). Thu được hợp chất trung gian có công thức **19b** (270g, hiệu suất: 77%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7,80 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 5,02 (br s, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H, J = 8,4, 6,0 Hz), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 20a

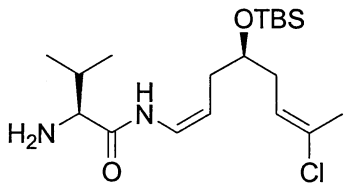


Gia nhiệt dung dịch chứa dẫn xuất được bảo vệ nhóm amino có công thức **19a** (670mg, 1,33mmol) trong etylenglycol (30ml) ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM, làm dừng phản ứng bằng nước muối và rót nước vào. Cho một vài giọt 3M NaOH vào cho đến khi dung dịch này đạt đến độ pH 14 và sau đó chiết một cách cẩn thận bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ hỗn hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra amin bậc một có công thức **20a** (510mg, hiệu suất: 95%) dưới dạng dầu thô màu vàng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 8,77 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,71 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,56 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,71 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 171,2, 131,0, 124,1, 122,5, 107,1, 71,5, 64,3, 36,2, 34,5, 33,8, 26,5, 26,0, 21,2, 18,2, -4,4, -4,5.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 20b

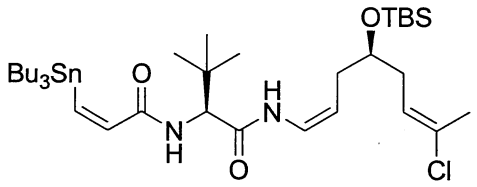


Gia nhiệt dung dịch chứa dẫn xuất được bảo vệ nhóm amino có công thức **19b** (255mg, 0,52mmol) trong etylenglycol (15ml) ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM, làm dừng phản ứng bằng nước muối và rót nước vào. Cho một vài giọt dung dịch 3M NaOH vào cho đến khi dung dịch này đạt đến độ pH 14 và tiếp theo chiết một cách cẩn thận bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra amin bậc một có công thức **20b** (170mg, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu thô màu vàng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 9,27 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 11,1, 9,6 Hz), 5,61 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, J = 3,6 Hz) 2,44-2,33 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (br s, 2H), 1,00 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,82 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,05 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 172,1, 131,1, 124,1, 122,5, 107,4, 71,5, 60,2, 36,2, 33,7, 30,8, 26,0, 21,3, 20,0, 18,3, 16,1, -4,3, -4,4.

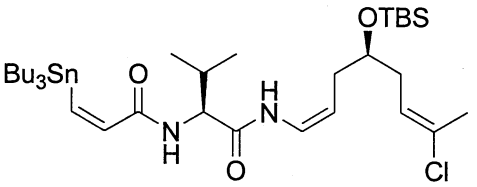
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 21a



Cho dung dịch chứa axit (Z)-3-tributylstannylpropenoic (1028mg, 2,84mmol) trong DCM khan vào dung dịch chứa amin có công thức **20a** (918mg, 2,27mmol) trong DCM khan/DMF (10:1, 39,6ml) dưới khí khí quyển N_2, và sau đó được làm nguội ở nhiệt độ 0°C. Cho điisopropyletylamin (DIPEA) (0,6ml, 3,4mmol), 1-hyđroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (310mg, 2,27mmol), và N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (HATU) (860mg, 2,27mmol) vào dung dịch này và sau 30 phút bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2h, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, rót nước vào và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 20:1 đến 15:1) để tạo ra amit có công thức **21a** (1,11g; hiệu suất: 66%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)δ: 7,63 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,56 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,83 (q, 1H, J = 9,0 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 9,6 Hz) 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,0 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 21b



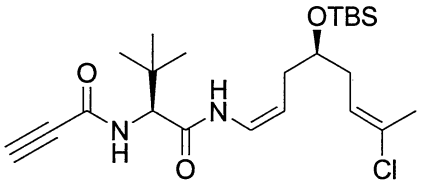
Cho dung dịch chứa axit (Z)-3-tributylstannylpropenoic (197,2mg, 0,546mmol) trong DCM khan vào dung dịch chứa amin có công thức **20b** (170mg, 0,437mmol) trong DCM khan/DMF (10:1, 7,7ml), dưới khí khí quyển N_2, và sau đó được làm nguội ở nhiệt độ 0°C. Cho DIPEA (0,11ml, 0,655mmol), HOAt (59,4mg,

0,437mmol), và HATU (166mg, 0,437mmol) vào dung dịch này và sau 30 phút bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, rót vào nước và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 20:1 đến 15:1) để tạo ra amit có công thức **21b** (250mg, hiệu suất: 78%) dưới dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,94 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,56 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,83 (q, 1H, J = 9,0 Hz), 4,41 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 7H), 1,25 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 19H), 0,06 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz)δ: 169,2, 166,8, 153,8, 136,2, 131,1, 123,9, 122,6, 108,7, 71,6, 59,2, 36,5, 33,7, 31,4, 29,5, 27,6, 26,1, 21,3, 19,5, 18,5, 14,0, 11,8, -4,3, -4,4.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 22a

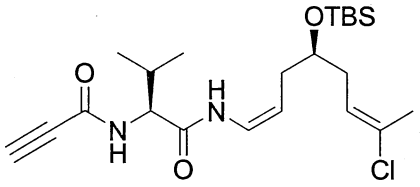


Cho HATU (113mg, 0,30mmol), HOAt (40mg, 0,30mmol) và DIPEA (0,78 àL, 0,44mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **20a** (120mg, 0,30mmol) và axit propiolic (23µl, 0,37mmol) trong DCM khan/DMF 10:1 (4,2ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, xử lý hỗn hợp thô này bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa dịch lọc kết hợp bằng H_2O. Sau khi làm khô và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, tinh chế chất thô thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hỗn hợp etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **22a** (50mg, hiệu suất: 40%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,20 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 5,55 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 4,88 (q, 1H, J = 8,7 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,75 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) δ: 167,5, 152,1, 131,0, 124,1, 122,3, 109,4, 77,1, 74,8, 71,7, 60,9, 36,5, 35,7, 33,8, 26,7, 26,1, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 22b

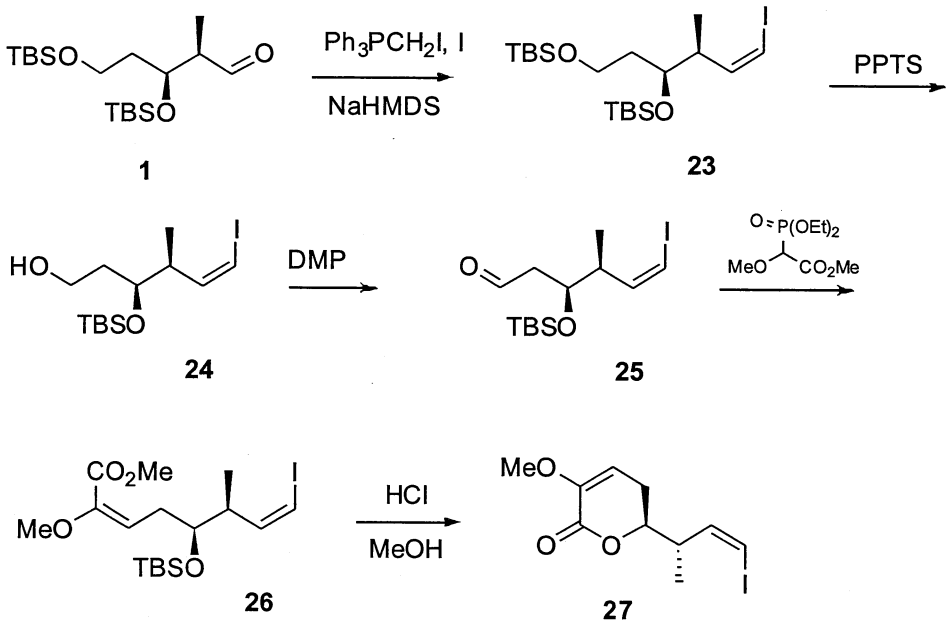


Cho HATU (194mg, 0,51mmol), HOAt (69mg, 0,51mmol) và DIPEA (133 µl, 0,76mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **20b** (200mg, 0,51mmol) và axit propiolic (39 µl, 0,64mmol) trong DCM khan/DMF 10:1 (8ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng 2 giờ. Sau đó, xử lý hỗn hợp thô này bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa dịch lọc kết hợp bằng H_2O. Sau khi làm khô và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (hỗn hợp etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **22b** (150mg, hiệu suất: 67%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,02 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 10,8, 9,0 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,58 (dd, 1H, J = 9,0, 7,8 Hz), 4,87 (q, 1H, J = 7,8 Hz), 4,33 (dd, 1H, J = 8,7, 6,3 Hz), 3,84-3,76 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,23-2,11 (m, 5H), 2,05-2,03 (m, 3H), 0,99 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

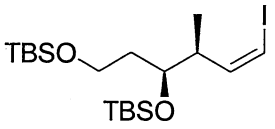
Ví dụ 3: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 27

Sơ đồ 3 thể hiện ví dụ của một quy trình tổng hợp đoạn phân tử có công thức 27.



Sơ đồ 3

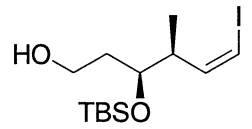
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 23



Cho từ từ dung dịch 1M natri hexametyldisilazan (NaHMDS) (12,5ml, 12,47mmol) vào huyền phù chứa iođometyl triphenylphosphoni iođua (Gilbert Stork, KZ. *Tetrahedron letters* 1989, *30*(17), 2173) (6,6g, 12,47mmol) trong THF khan (50ml) ở nhiệt độ 0°C qua phễu nạp, trong thời gian 10 phút. Sau khi khuấy trong 5 phút nữa, làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ -78°C và sau đó cho 1,3-đimetyl-3,4,5,6-tetrahyđro-2(1H)-pyrimiđinon (DMPU) (3,02ml, 24,95mmol) vào qua ống hút, tiếp theo cho alđehyt có công thức **1** (1,80g, 4,99mmol) đã được hoà tan trong THF khan (50ml) vào. Giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 78°C đồng thời khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 2 giờ. Cho hexan (200ml) vào và lọc huyền phù đặc thu được trên Xelit[đ] và rửa bằng một phần hexan nữa (200ml). Làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 100:0 to 20:1) để tạo ra 1,64g iođua có công thức **23** (hiệu suất: 68%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,18-6,09 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,04 (m, 12H).

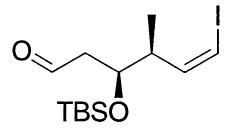
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 24



Cho pyriđini p-toluensulfonat (PPTS) (94,4mg, 0,38mmol) vào dung dịch chứa iođua có công thức **23** (520mg, 1,07mmol) trong EtOH (5,3ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ. Sau đó, tách loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 4:1) để tạo ra 380mg rượu có công thức **24** (hiệu suất: 87%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,08 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,90 (m, 9H), 0,09 (m, 6H)

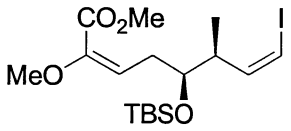
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 25



Cho Dess-Martin periođinan (870mg, 2,05mmol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **24** (380mg, 1,03mmol) trong DCM khan (10,3ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 1 giờ, cho dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (50ml) vào và lớp hữu cơ được lắng gạn, làm khô bằng khan $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 1:1) tạo ra 350mg alđehyt có công thức **25** (hiệu suất: 93%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,82 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,26 (dd, 1H, J = 0,6, 7,5 Hz), 6,05 (dd, 1H, J = 1,5, 9,0 Hz), 4,14 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, J = 6,6Hz), 0,87 (m, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

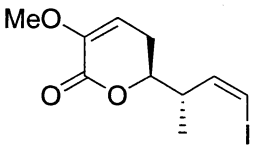
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 26



Cho từng giọt dung dịch 0,5 M kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS) (2,85ml, 1,42mmol) vào dung dịch chứa đietyl(metoxy[metoxycarbonyl]metyl)phosphonat (362mg, 1,42mmol) và ete vòng hoa có công thức 18-crown-6 (754mg, 2,85mmol) trong THF khan (27ml) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ -78°C. Sau 15 phút, cho từng giọt alđehyt có công thức **25** (350mg, 0,95mmol) trong THF khan (14ml) vào trong thời gian 30 phút và khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà (20ml), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng điclometan (50ml). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/Et_2O 20:1) tạo ra 370mg hợp chất có công thức ***(E)*-26** tinh khiết (hiệu suất 86%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,12 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,03 (m, 1H), 5,32 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 0,97 (d, 3H, J = 6,6Hz), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 27

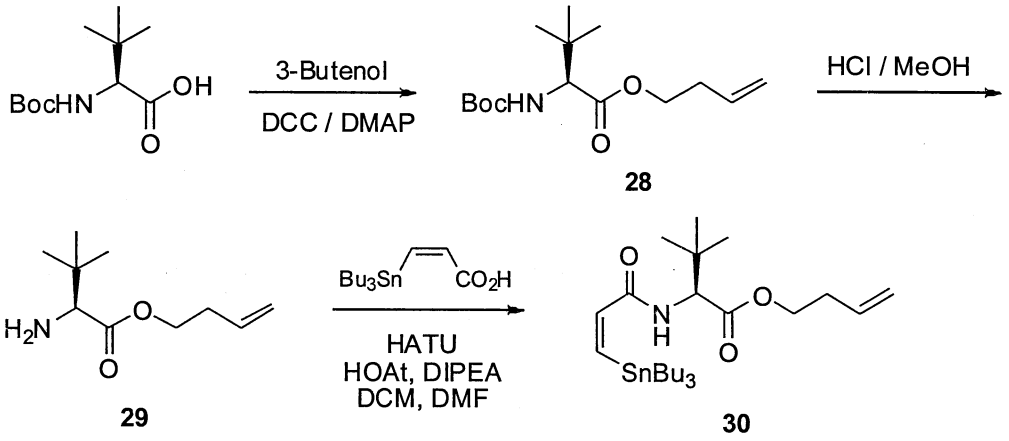


Cho HCl 37% (26 µl) vào dung dịch chứa este có công thức **26** (95mg, 0,21mmol) trong MeOH (3,15ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 6 giờ. Sau đó, trung hoà hỗn hợp này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (pH 7-8) và làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Thu được huyền phù được chiết bằng điclometan (4 x 20ml), làm khô và làm bay hơi. Lọc bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1 to 2:1) tạo ra 210mg hợp chất lacton có công thức **27** (hiệu suất: 84%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,32 (dd, 1H, J = 0,6, 7,5 Hz), 6,08 (dd, 1H, J = 1,5, 9,3 Hz), 5,62 (dd, 1H, J = 3,0, 6,3 Hz), 4,28 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,13 (d, 3H, J = 6,6Hz).

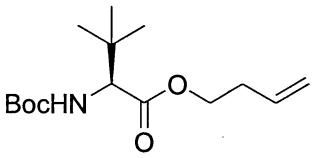
Ví dụ 4: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 30

Sơ đồ 4 thể hiện một ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 30.



Sơ đồ **4**

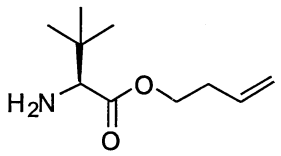
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 28



Cho 3-butenol (0,3ml, 3,9mmol) và đimetylaminopyriđin (DMAP) (15,9mg, 0,13mmol) vào hỗn hợp gồm L-Boc-tert-lơxin (300mg, 1,3mmol) trong DCM khan (13ml) và đixyclohexylcarbođiimit (DCC) (295mg, 1,43mmol) ở nhiệt độ 0°C, dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 0°C và trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế chất rắn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1) để tạo ra este có công thức **28** (300mg, hiệu suất:81%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5,82-5,71 (m, 1H), 5,14-5,06 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 2H), 4,08 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 2,41 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 1,43 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

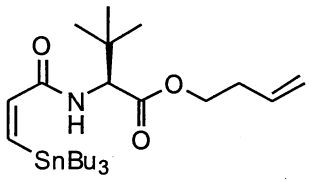
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 29



Khuấy dung dịch chứa este có công thức **28** (180mg, 0,63mmol) trong HCl · MeOH 1M (3,6ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và pha loãng chất rắn thu được trong DCM và rửa bằng H_2O, làm khô pha hữu cơ thu được trên Na_2SO_4 khan, lọc, và làm bay hơi dung môi để tạo ra 116mg hợp chất có công thức **29** (hiệu suất: 100%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5,85-5,72 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,15 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 2H), 0,96 (s, 9H)

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 30

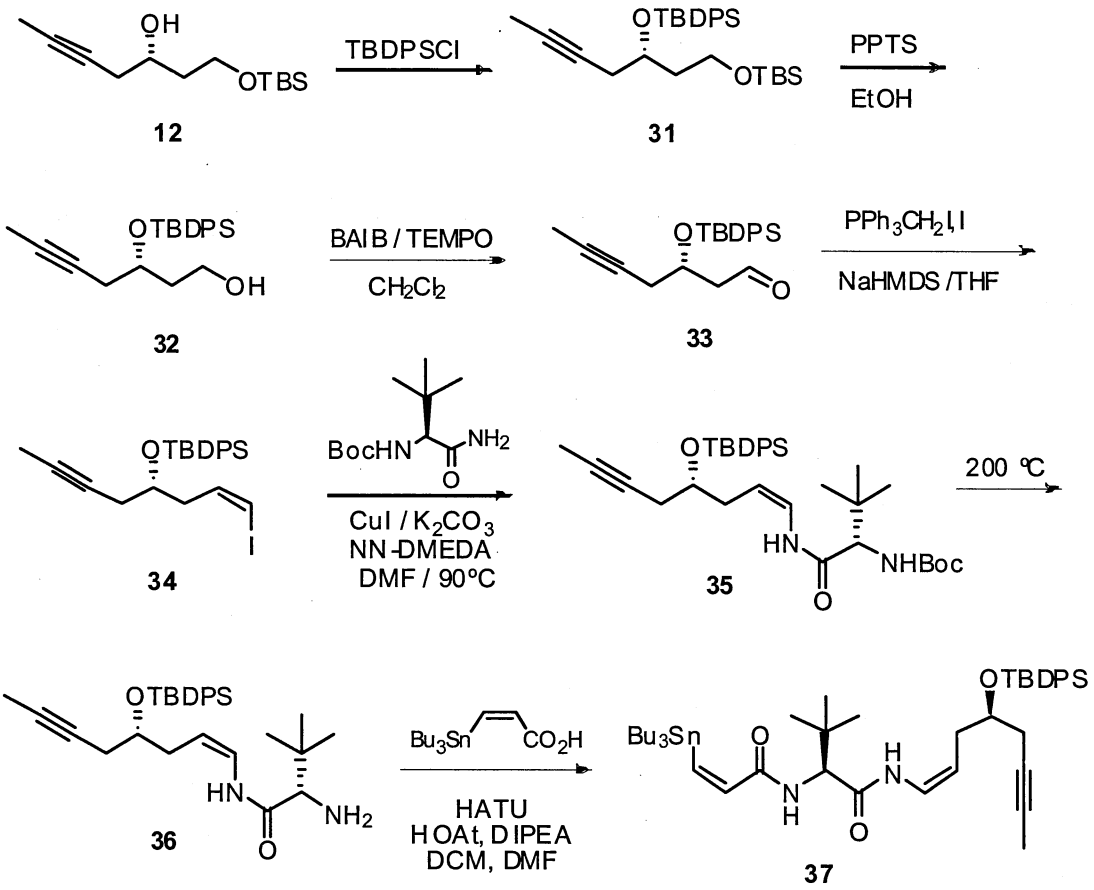


Cho DIPEA (0,24ml, 1,4mmol), HOAt (123,3mg, 0,9mmol), và HATU (345mg, 0,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **29** (168mg, 0,9mmol), và axit (Z)-3-tributylstannylpropenoic (393mg, 1,2mmol) trong DCM khan/DMF (10:1, 14ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí argon. Sau 2 giờ, bỏ ra khỏi bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, rót vào nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 15:1 to 10:1) tạo ra hợp chất có công thức **30** (340 mg; hiệu suất: 72%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,01 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3Hz), 6,03 (d, 1H, J = 9,73 Hz), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,14-5,05 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 9,76 Hz), 4,19-4,14 (m, 2H), 2,40 (q, 2H, J = 6,70 Hz), 1,48-1,40 (m, 6H), 1,31-1,19 (m, 6H), 0,96 (s, 9H), 0,93-0,83 (m, 15H)

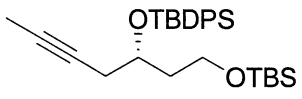
Ví dụ 5: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 37

Sơ đồ 5 thể hiện một ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 37.



Sơ đồ **5**

<u>Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 31</u>



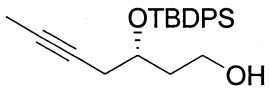
Khuấy dung dịch chứa rượu có công thức **12** (2,88g, 11,9mmol), tert-butylđiphenylsilyl clorua (4,39ml, 16,89mmol), và 4-(đimetylamino)pyriđin (43,6 mg)

trong DMF (14ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết bằng Et_2O, và rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tiến hành sắc ký nhanh (Hex/EtOAc, 95:1) tạo ra ete silyl có công thức **31** (5,3g, 93%) dưới dạng không màu chất lỏng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,70-7,66 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 6H), 3,99-3,95 (m, 1H),3,70-3,62 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,69 (t, 3H, J = 2,7 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 136,1, 134,6, 129,7, 127,8, 77,8, 76,2, 69,9, 60,1, 39,6, 27,5, 27,2, 26,2, 19,6, 18,5, 3,7, -5,1.

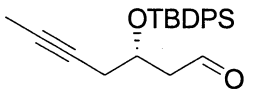
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 32



Cho PPTS (837,7mg, 3,33mmol) làm một lần vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **31** (4g, 8,33mmol) trong etanol (80ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ và sau đó cô đặc. Pha loãng phần còn lại trong DCM và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước. Lớp hữu cơ được chiết, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tiến hành sắc ký nhanh (Hex/EtOAc, 95:1) cho ete silyl có công thức **32** dưới dạng dầu không màu (2,12g, hiệu suất: 69%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,71-7,63 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 6H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, *J* = 2,4 Hz), 1,07 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 33

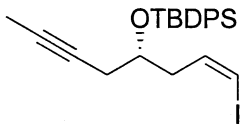


Cho (điaxetoxyiođo)benzen (BAIB) (1,93g, 6,00mmol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **32** (2,0g, 5,46mmol) và 2,2,6,6-tetrametylpiperiđin 1-oxyl (TEMPO) (85mg, 0,55mmol) trong điclometan khan (27ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng

này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 h cho đến khi không thể phát hiện được rượu (bằng phương pháp TLC), và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng DCM (3 x 500ml). Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 20:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất có công thức **33** dưới dạng dầu không màu (1,64g; hiệu suất: 82%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,72 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 6H), 4,29 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

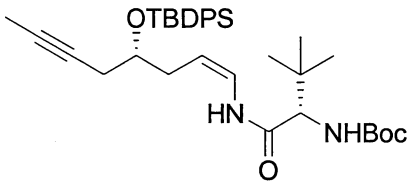
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 34



Cho từ từ dung dịch 1M NaHMDS trong THF (6,0ml) vào huyền phù của iođometyltriphenylphosphoni iođua (3,14g; 6,04mmol) trong THF khan (60ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 2 phút, làm nguội hỗn hợp có màu vàng này xuống nhiệt độ –78°C và tiếp theo cho thêm dung dịch chứa hợp chất có công thức **33** (1,57g, 4,31mmol) trong THF khan (35ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 2 giờ, và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, pha loãng bằng hexan và lọc qua nút xelit[đ]. Rửa nút này bằng hexan, làm bay hơi dịch lọc kết hợp dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 50:1) để thu được hợp chất có công thức **34** dưới dạng dầu thô màu vàng (1,31g, hiệu suất: 62%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,70-7,66 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 6H), 6,27-6,24 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,71 (t, 3H, J = 2,7 Hz), 1,07 (s, 9H).

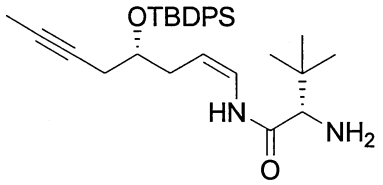
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 35



Nạp đồng (I) iođua (85,1mg, 0,447mmol), kali cacbonat (0,618g, 4,47mmol) và Boc-*tert*-LeuCONH$_2$ (được điều chế theo quy trình đã được mô tả trong ấn phẩm: Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118) (0,514g, 2,23mmol) vào ống Schlenk có thể đóng đậy rồi mở ra được, hút chân không và bơm khí vào argon. Cho *N*,*N*'-đimetyletylenđiamin (DMEDA) (0,095ml, 0,89mmol), vinyl iođua **34** (0,727g, 1,49mmol) và DMF khan (11ml) vào dưới khí argon. Đậy kín ống Schlenk lại, gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp thu được với EtOAc và làm dừng phản ứng bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Tách loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/ EtOAc, 20:1 đến 15:1). Thu được hợp chất trung gian có công thức **35** (388mg, hiệu suất: 44%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,70-7,66 (m, 4H), 7,53 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,43-7,26 (m, 6H), 6,73 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,29 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 36

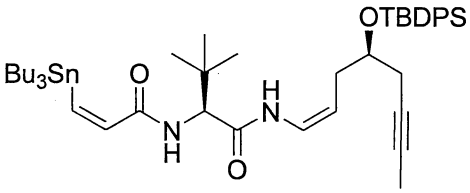


Gia nhiệt dung dịch chứa dẫn xuất được bảo vệ nhóm amino có công thức **35** (288mg, 0,487mmol) trong etylenglycol (17ml) ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 15 phút. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM, làm dừng phản ứng bằng nước muối và rót vào nước. Cho một vài giọt dung dịch 3M NaOH vào cho đến khi dung dịch này đạt đến độ pH 14 và sau đó chiết

một cách cẩn thận bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra amin bậc một có công thức **36** (165mg, hiệu suất: 69%) dưới dạng dầu thô màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,46 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,45-7,26 (m, 6H), 6,76 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 4,77 (q, 1H, J = 10,2 Hz), 3,89 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 37

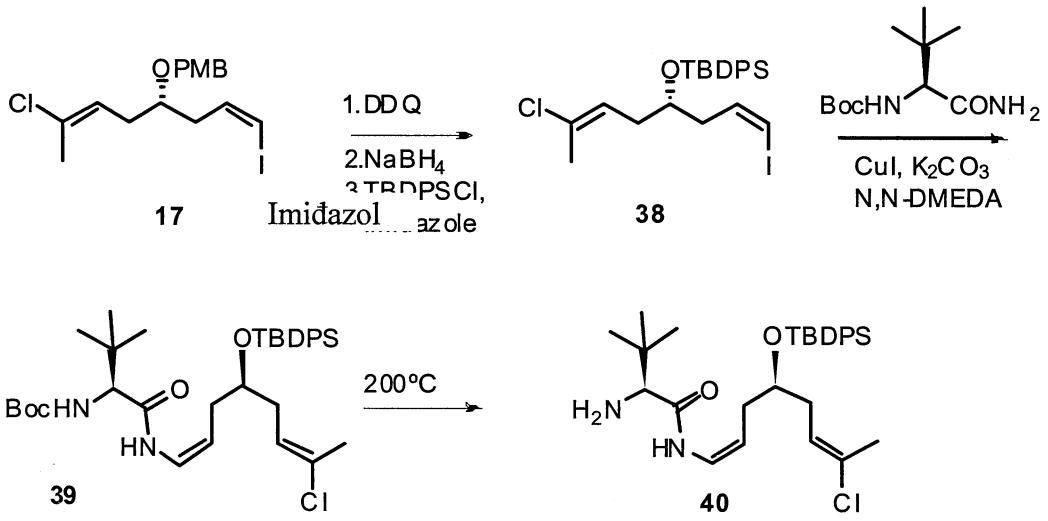


Cho dung dịch chứa axit (Z)-3-tributylstannylpropenoic (195mg, 0,54mmol) trong DCM khan vào dung dịch chứa amin có công thức **36** (221mg, 0,450mmol) trong DCM khan/DMF (4:1, 5ml), dưới khí quyển argon, và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Cho DIPEA (0,094ml, 0,54mmol), HOAt (73,5mg, 0,54mmol), và HATU (205mg, 0,54mmol) vào dung dịch này và sau 30 phút bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, rót vào nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 20:1 đến 15:1) để tạo ra amit có công thức **37** (288mg, hiệu suất: 77%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,70-7,66 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,42-7,38 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,77-6-70 (m, 2H), 6,28 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,82 (q, 1H, J = 8,4Hz), 4,36 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,89-3-86 (m, 1H), 2,39-2,24 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,50-1,41 (m, 6H), 1,30-1-23 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,92-0,84 (m, 15H).

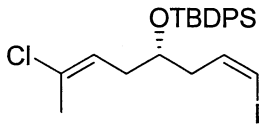
Ví dụ 6: Tổng đoạn phân tử có công thức 40.

Sơ đồ 6 mô tả một phương pháp tổng hợp đoạn phân tử có công thức 40.



Sơ đồ 6

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 38

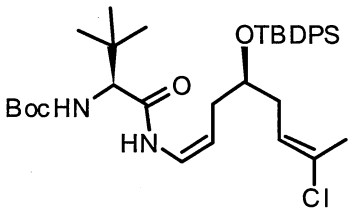


Cho 2,3-điclo-5,6-đixyano-*p*-benzoquinon (DDQ) (8,70g, 38mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **17** (12g; 30mmol) trong điclometan-H_2O (20:1) (236ml) trong khí argon ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1:30 h (khi phân tích bằng TLC hexan/EtOAc 4:1 cho thấy không còn nguyên liệu), dập tắt phản ứng bằng cách rót vào Et_2O (400ml) và rửa bằng dung dịch 1M NaOH trong nước (3 x 200ml) và nước muối (200ml). Pha hữu cơ này được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tạo thuận lợi cho quá trình tách bằng sắc ký *p*-metoxybenzalđehyt bằng cách khử bằng rượu *p*-metoxybenzyl. Để đạt được mục đích này, giữ dung dịch chứa phần còn lại thu được trong MeOH (236ml) cùng với $NaBH_4$ (1,5g, 38mmol) trong khí argon ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, làm dừng phản ứng này bằng cách rót vào Et_2O (400ml) và rửa bằng dung dịch 1 M HCl trong nước (200ml) và nước muối (200ml). Pha hữu cơ này được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế dầu thu được trên silicagel (hexan/EtOAc 10:1 đến 4:1) để tạo ra rượu bậc hai dưới dạng dầu không màu. (6g, hiệu suất 73%).

Cho imiđazol (3,3g, 48,6mmol) vào dung dịch chứa rượu bậc hai (6g; 21mmol) trong DMF khan (25ml), trong khí argon và ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cho thêm *tert*-butylđiphenylsilyl clorua (TBDPSCl) (7,6ml, 29,3mmol) và DMAP (77mg, 0,63mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm và vào thời điểm này làm dừng phản ứng tạo sản phẩm thô bằng nước (30ml) và chiết bằng Et_2O (3 x 30ml). Rửa lớp hữu cơ hỗn hợp một cách cẩn thận bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc. Tiến hành sắc ký nhanh (Hexan /EtOAc 100:1 đến 30:1) tạo ra hợp chất có công thức **38** (9,6g, 92%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,67 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 6H), 6,25 (m, 2H), 5,51 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,89 (m, 1H), 2,30 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,14 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,85 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

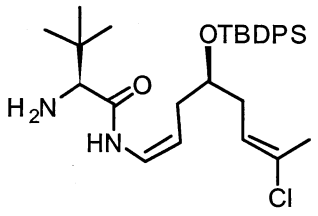
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 39



Nạp đồng (I) iođua (1,05g, 5,54mmol), kali cacbonat (7,65g, 55,4mmol) và Boc-*tert*-LeuCONH$_2$ (được điều chế theo quy trình đã được mô tả trong ấn phẩm: Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118) (6,8g, 29,6mmol) vào ống Schlenk có thể đóng đậy rồi mở ra được, hút chân không và bơm khí argon vào. Cho *N*,*N*'-đimetyletylenđiamin (DMEDA) (1,18ml, 11,1mmol), vinyl iođua **38** (9,7g, 18,5mmol) và DMF khan (92ml) vào dưới khí argon. Đậy kín ống Schlenk lại, gia nhiệt đến ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp thu được với EtOAc và làm dừng phản ứng bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Tách loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/ EtOAc, 20:1 đến 15:1) để tạo ra hợp chất có công thức **39** (5,8g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,67 (m, 4H), 7,47-7,37 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,67 (t, 1H, J = 9,4 Hz), 5,51 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,72 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 3,81 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 40

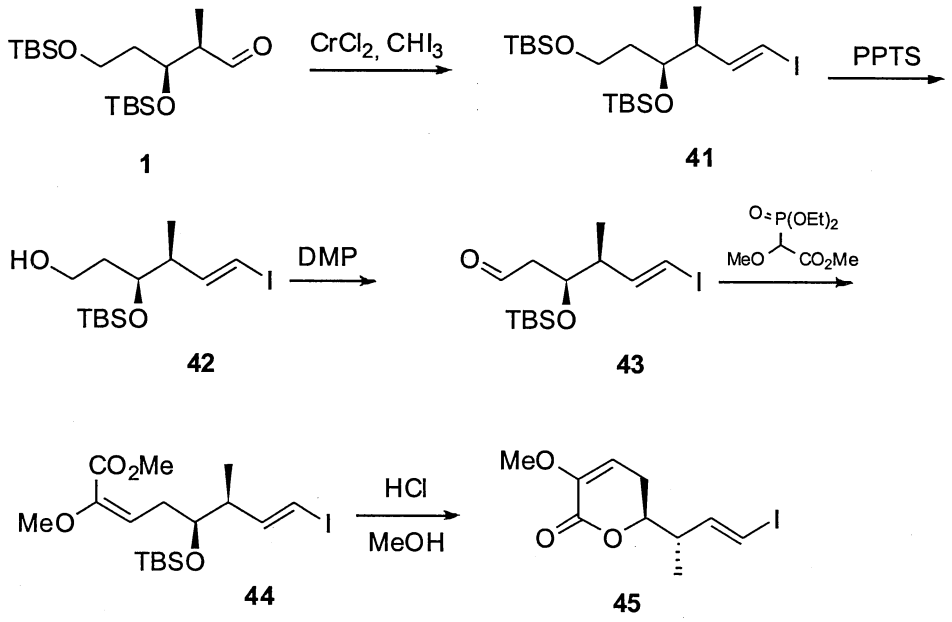


Gia nhiệt dung dịch chứa dẫn xuất được bảo vệ nhóm amino có công thức **39** (4,75g, 7,6mmol) trong etylen-glycol (140ml) ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng điclometan, làm dừng phản ứng bằng nước muối và rót nước vào. Cho một vài giọt dung dịch 3M NaOH vào cho đến khi dung dịch này đạt đến độ pH 14 và sau đó chiết một cách cẩn thận bằng điclometan. Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra amin bậc một có công thức **40** (3,8g, hiệu suất 95%) dưới dạng dầu thô màu vàng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,66 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,66 (m, 4H), 7,47-7,33 (m, 6H), 6,71 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 5,53 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 4,72 (q, 1H, J = 8,4 Hz), 3,83 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,22-2,05 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

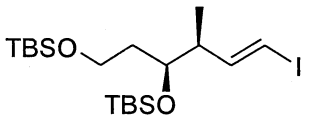
Ví dụ 7: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 45

Sơ đồ 7 mô tả ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 45.



Sơ đồ **7**

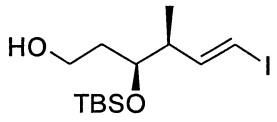
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 41



Cho dung dịch chứa alđehyt có công thức **1** (0,995g, 2,76mmol) và iođofom (2,17g, 5,52mmol) trong THF khan (10ml) vào dung dịch chứa $CrCl_2$ khan (2,03g, 16,55mmol) trong THF khan (30ml) ở nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 23°C, hỗn hợp này được pha loãng với Et_2O và lọc qua Xelit®. Cô đặc dịch lọc để tạo ra phần còn lại, phần này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silic đioxit (hexan/điclometan từ 50:1 đến 5:1) để tạo ra vinyl iođua có công thức **41** (0,79g, hiệu suất 57%) dưới dạng dầu thô màu vàng nhạt.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,58 (dd, 1H, J = 14,5, 6,7 Hz), 5,98 (dd, 1H, J = 14,5, 1,3 Hz), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,04 (m, 12H).

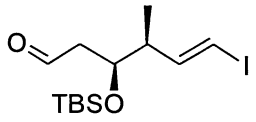
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 42



Cho pyriđini p-toluensulfonat (PPTS) (139mg, 0,55mmol) vào dung dịch chứa iođua có công thức **41** (786mg, 1,58mmol) trong EtOH (15ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ. Sau đó, tách loại dung môi này dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 4:1) để tạo ra 379,7mg rượu có công thức **42** (hiệu suất 63%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,56 (dd, 1H, J = 14,5, 6,7 Hz), 6,01 (dd, 1H, J = 14,5, 1,3 Hz), 3,78-3,3,69 (m, 3H), 2,45-2,39 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,00 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

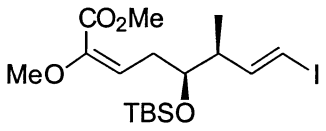
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 43



Cho Dess-Martin periođinan (644mg, 1,52mmol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **42** (389mg, 1,01mmol) trong DCM khan (10ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C và 30 phút ở nhiệt độ 23°C, tôi hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước. Lớp hữu cơ được lắng gạn, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 20:1 to 2:1) tạo ra 349,3mg alđehyt có công thức **43** (hiệu suất 90%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,77 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 14,7, 7,5 Hz), 6,05 (dd, 1H, J = 14,7, 1,2 Hz), 4,12-4,07 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,2,43-2,36 (m, 1H), 0,98 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

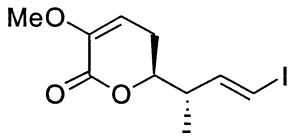
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 44



Cho từng giọt dung dịch 0,5M kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS) trong toluen (2,74ml, 1,37mmol) vào dung dịch chứa đietyl(metoxy[metoxycarbonyl]metyl)-phosphonat (348,4mg, 1,37mmol) và ete vòng hoa có công thức 18-crown-6 (722,3mg, 2,73mmol) trong THF khan (13ml) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ -78°C. Sau 15 phút, cho từng giọt alđehyt có công thức **43** (349,4mg, 0,91mmol) trong THF khan (9ml) vào trong thời gian 30 phút và khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước (20ml), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng điclometan (50ml). Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 30:1 to 5:1) tạo ra 410mg hợp chất có công thức **44** (hiệu suất 99%) dưới dạng hỗn hợp E/Z (chọn lọc vùng > 5:1 được xác định theo phương pháp ^{1}H NMR).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) cho (2*E*,7*E*)-**44** δ: 6,51 (dd, 1H, *J* = 14,4, 7,8 Hz), 5,97 (dd, 1H, *J* = 14,4, 1,2 Hz), 5,29 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,39-2,21 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 45



Cho dung dịch nước HCl 37% (160 µl) vào dung dịch chứa este có công thức **44** (410,9mg, 0,90mmol) trong MeOH (13,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 6 giờ. Sau đó, trung hoà hỗn hợp này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (pH 7-8) và làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Huyền phù thu được được chiết bằng điclometan (4 x 20ml), làm khô và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1 to

2:1) để tạo ra 192mg lacton có công thức **45** (hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

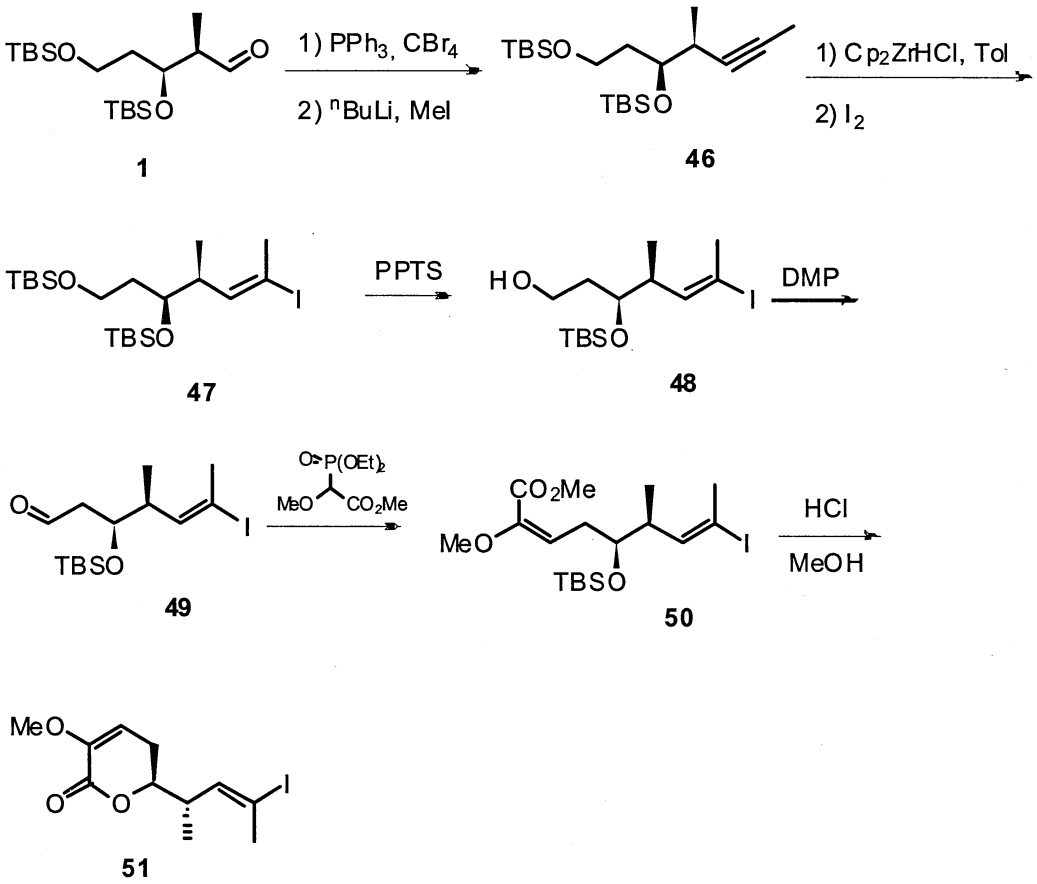
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,32 (dd, 1H, J = 14,7, 8,4 Hz), 6,21 (dd, 1H, J = 14,7, 1,2 Hz), 5,62 (dd, 1H, J = 6,6, 2,7 Hz), 4,27-4,19 (m, 1H),

3,64 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

MS (ES) [m/z]= 331,1 $[M+Na]^+$.

Ví dụ 8: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 51

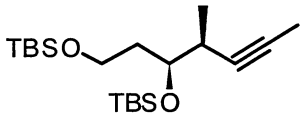
Sơ đồ 8 mô tả một ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 51.



1 **46** **47** **48** **49** **50** **51**

Sơ đồ **8**

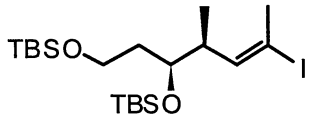
<u>Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 46</u>



Cho từng giọt dung dịch chứa triphenylphosphin (1,38g, 52,69mmol) trong DCM khan (50ml) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa cacbon tetrabromua (8,74g, 26,35mmol) trong điclometan khô (26ml). Làm lạnh dung dịch màu vàng sẫm xuống nhiệt độ -78°C và nhanh chóng cho alđehyt có công thức **1** (4,75g, 13,2mmol) trong DCM khan (13ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ -78°C (30 phút) và ở nhiệt độ 0°C (10 phút). Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với Et_2O và sau đó rửa bằng nước muối. Chiết lớp nước bằng Et_2O và các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (hexan/ điclometan 10:1) cho 4,37g vinyl đibromua (hiệu suất 66%) dưới dạng dầu không màu. Cho từng giọt dung dịch 2,5M n-butyllithi trong hexan (7,03ml) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch chứa đibromoolefin trong THF khan (80ml). Làm ấm lên hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ -25°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng lại được làm nguội trở lại xuống nhiệt độ -78°C và cho từng giọt metyl iođua (0,55ml, 8,79mmol) trong THF khan (9ml) vào. Làm ấm hỗn hợp thu được này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm trong thời gian 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, sau đó pha loãng bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan/ điclometan từ 50:1 đến 5:1) tạo ra 2,77mg alkyn có công thức **46** (hiệu suất 89%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 3,74-3,66 (m, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 47

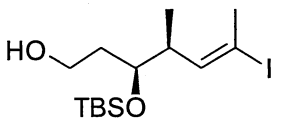


Cho bis(xyclopentađienyl)zirconi(IV) clorua hyđrua (432,3mg, 1,68mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **46** (200mg, 0,56mmol) trong toluen khan

(7ml), dưới môi trường khí Ar và ở nhiệt độ 23°C và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Trong khoảng thời gian này, dung dịch phản ứng được chuyển thành màu da cam. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 23°C và cho thêm iot (284,3mg, 1,12mmol) vào làm một lần. Tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và pha loãng hỗn hợp phản ứng với hexan và lọc qua Xelit[đ]. Cô đặc dịch lọc để tạo ra phần còn lại, phần này được tinh chế bằng sắc ký nhanh với rửa giải bằng hexan/ điclometan (từ 10:1 đến 1:2) để tạo ra vinyl iot có công thức **47** (140,4mg, hiệu suất 49%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,07 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,65-3,61 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 0,92 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).

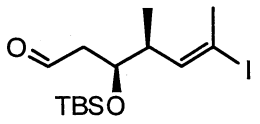
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 48



Cho pyriđini p-toluensulfonat (PPTS) (24mg, 0,09mmol) vào dung dịch chứa iođua có công thức **47** (140,4mg, 0,27mmol) trong EtOH (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ. Sau đó, tách loại dung môi này dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 4:1) để tạo ra 90,3mg rượu **48** (hiệu suất 83%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6,01 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 3,78-3,67 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 49

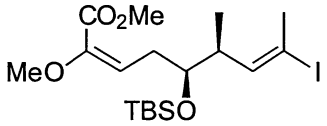


Cho Dess-Martin periođinan (140mg, 0,33mmol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **48** (87mg, 0,22mmol) trong DCM khan (2ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C và trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 23°C, làm dừng phản ứng này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước. Lớp hữu cơ được lắng gạn, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 20:1 đến 2:1) tạo ra 76,6mg alđehyt có công thức **49** (hiệu suất 86%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,79 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 5,98 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 4,02-3,97 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 201,5, 143,5, 95,1, 71,3, 49,3, 41,9, 28,3, 26,0, 18,2, 15,8, -4,2, -4,4.

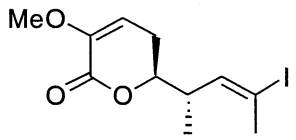
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 50



Cho từng giọt dung dịch 0,5M kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS) trong toluen (0,58ml, 0,29mmol) vào dung dịch chứa đietyl(metoxy[metoxycarbonyl]metyl)-phosphonat (73,7mg, 0,29mmol) và ete vòng hoa có công thức 18-crown-6 (153,4mg, 0,58mmol) trong THF khan (3ml) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ -78°C. Sau 15 phút, cho từng giọt alđehyt có công thức **49** (76,6mg, 0,19mmol) vào trong THF khan (2ml) trong thời gian 10 phút và khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng điclometan. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 30:1 đến 5:1) tạo ra 89,0mg (hiệu suất 100%) hợp chất có công thức **50** dưới dạng hỗn hợp E/Z (chọn lọc vùng > 2,5:1 được xác định theo phương pháp ^{1}H NMR) dưới dạng hỗn hợp dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) cho (2*E*,7*E*)-**50** δ: 6,28 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 5,33 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,96 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 51

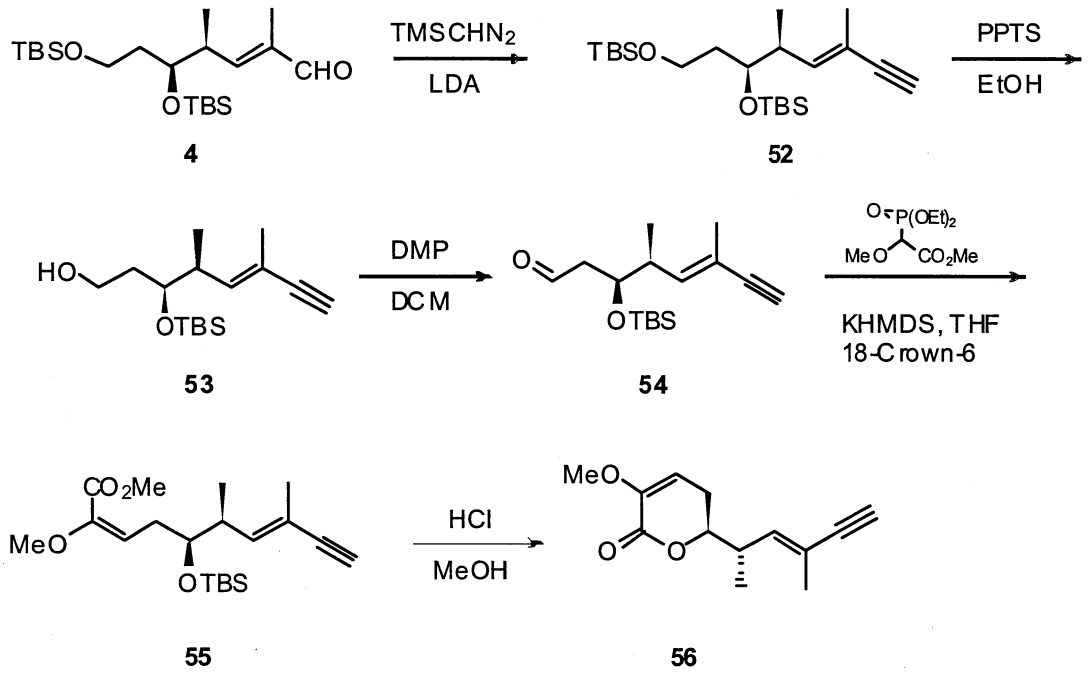


Cho dung dịch nước HCl 37% (34µl) vào dung dịch chứa este có công thức **50** (90,8mg, 0,19mmol) trong MeOH (3ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 6 giờ. Sau đó, trung hoà hỗn hợp này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (độ pH 7-8) và làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Huyền phù thu được được chiết bằng điclometan, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1 đến 2:1) để tạo ra 34mg lacton có công thức **51** (hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5,99 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,2 Hz), 5,62 (dd, 1H, *J* = 5,1, 4,2 Hz), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,11 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz).

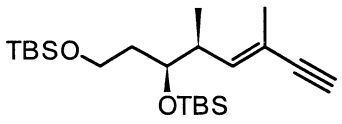
Ví dụ 9: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 56

Sơ đồ 9 mô tả ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 56.



Sơ đồ 9

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 52

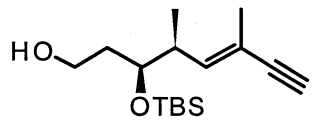


Pha loãng dung dịch 1,8M lithi điisopropylamit trong heptan/THF/etylbenzen (8,96ml, 16,13mmol) trong 88ml THF khan. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ –78°C, cho trimetylsilylđiazometan (8,06ml, 2M trong THF, 16,13mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 30 phút. Cho dung dịch chứa hợp chất có công thức **4** (4,377g, 10,75mmol) trong THF khan (35ml) vào và duy trì khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C và trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 23°C. Cho hỗn hợp phản ứng này vào nước được làm lạnh bằng đá, và chiết bằng Et_2O. Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp được (Na_2SO_4 khan) và tách loại dung môi này. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh để tạo ra 2,38g hợp chất có công thức **52** (hiệu suất 55%) dưới dạng dầu thô màu vàng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5,86 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,73-3,63 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 0,93 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,88 (m, 18H), 0,04 (m, 12H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 143,3, 116,3, 87,1, 73,7, 72,8, 60,0, 38,6, 38,0, 26,1, 26,1, 18,5, 18,3, 17,4, 15,3, -4,2, -5,1.

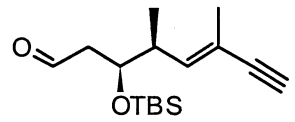
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 53



Cho pyriđini p-toluensulfonat (PPTS) (511,7mg, 2,04mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **52** (2,05g, 5,17mmol) trong EtOH (50ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ. Sau đó, tách loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế dầu thu được bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 4:1) để tạo ra 1,055g rượu có công thức **53** (hiệu suất 72%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5,76 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 3,73-3,63 (m, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,24 (bs, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,95 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 54

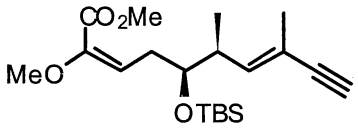


Cho Dess-Martin periođinan (308,5mg, 0,73mmol) vào dung dịch rượu có công thức **53** (140mg, 0,48mmol) trong DCM khan (5ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút khuấy ở nhiệt độ 0°C và 60 phút khuấy ở nhiệt độ 23°C, làm dừng phản ứng này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước. Lớp hữu cơ được lắng gạn, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/ điclometan 5:1 đến 1:1) tạo ra 100mg alđehyt có công thức **54** (hiệu suất 73%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,79 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 5,72 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,02-3,96 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 1,80 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 201,7, 141,2, 117,9, 86,6, 74,5, 71,8, 49,4, 39,7, 26,0, 18,2, 17,6, 16,2, -4,3, -4,4.

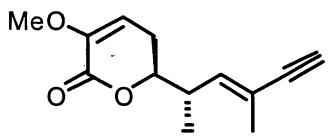
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 55



Cho từng giọt 0,5M dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS) trong toluen (6,1ml, 3,05mmol) vào dung dịch chứa đietyl(metoxy[metoxycarbonyl]metyl)phosphonat (768,6mg, 3,02mmol) và ete vòng hoa có công thức 18-crown-6 (1,60g, 6,06mmol) trong THF khan (30ml) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ -78°C . Sau 15 phút, cho từng giọt alđehyt có công thức **54** (578mg, 2,02mmol) trong THF khan (20ml) vào trong thời gian 10 phút và khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng điclometan. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 30:1 đến 5:1) tạo ra 839,4mg hợp chất có công thức **55** (hiệu suất >100%) hỗn hợp dưới dạng dầu không màu E/Z (chọn lọc vùng > 4:1 được xác định theo phân tích ^{1}H NMR).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) cho (2*E*,7*E*)-**55** δ: 5,73 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,33 (dd, 1H, J = 7,8, 6,9 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,73 (bs, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), 1,72 (bs, 3H), 0,95 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 56



Cho dung dịch nước HCl 37% (766µl, 9,16mmol) vào dung dịch chứa este có công thức **55** (839,4mg, 2,29mmol) trong MeOH (30ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 4 giờ. Sau đó, trung hoà hỗn hợp này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (pH 7-8) và làm bay hơi dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Huyền phù thu được được chiết bằng điclometan, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1 đến 1:3) để tạo ra 312,7mg lacton có công thức **56** (hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

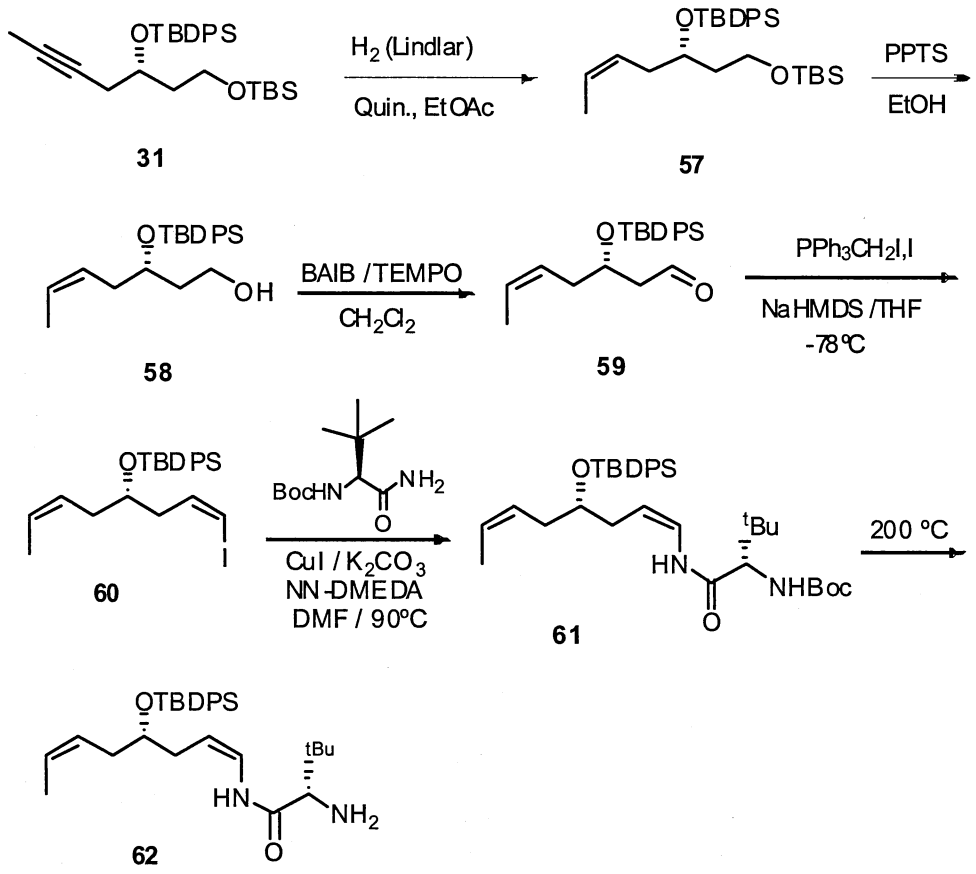
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5,72 (dd, 1H, J = 10,2, 1,8 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,1, 4,2 Hz), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,85-2,2,77 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 161,3, 145,1, 138,6, 118,9, 108,0, 85,9, 81,3, 74,8, 55,4, 37,2, 26,2, 17,5, 16,2.

MS (ES) [m/z]= 243,2 $[M+Na]^+$.

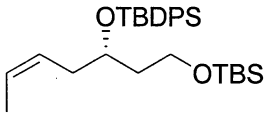
Ví dụ 10: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 62

Sơ đồ 10 mô tả ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 62.



Sơ đồ 10

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 57

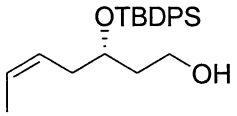


Hút chân không bình thót cổ chứa hỗn hợp gồm hợp chất có công thức **31** (4,73g, 9,85mmol), quinolin (0,582ml, 4,92mmol) và chất xúc tác Lindlar (2,18g) trong etyl axetat và sục khí H_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng dưới khí H_2 (1 atm) trong thời gian 2 giờ và sau đó lọc qua nút xelit. Rửa nút này bằng etyl axetat và rửa dịch lọc kết hợp bằng 0,1% HCl. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất trung gian có công thức **57** (4,27g, hiệu suất: 90%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,70-7,67 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 5,48 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 2,16 (dd, 2H, J = 6,9, 6,3 Hz), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,41 (dd, 3H, J = 6,6, 1,2 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ:136,2, 134,8, 129,8, 127,8, 126,4, 125,8, 70,9, 60,4, 39,6, 34,8, 27,3, 26,2, 19,7, 18,5, 13,1, -5,1.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 58

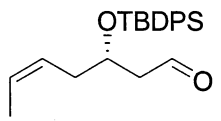


Cho PPTS (837,7mg, 3,33mmol) làm một lần vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **57** (4g, 8,33mmol) trong etanol (80ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ và sau đó cô đặc. Pha loãng phần còn lại trong DCM và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà. Lớp hữu cơ được chiết, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tiến hành sắc ký nhanh (Hex/EtOAc, 95:1) cho ete silyl có công thức **58** (2,12g, hiệu suất: 69%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,73-7,69 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,07 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 136,2, 134,1, 130,0, 127,8, 126,3, 125,9, 72,3, 60,1, 37,7, 34,3, 27,2, 19,5, 13,0.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 59



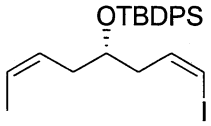
Cho BAIB (1,97g, 6,11mmol) vào dung dịch chứa rượu có công thức **58** (2,05g, 5,56mmol) và TEMPO (86,87mg, 0,56mmol) trong 25ml DCM. Khuấy hỗn

hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16-18 giờ cho đến khi không thể phát hiện được rượu (bằng TLC), và sau đó làm dừng phản ứng này bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (Hexan/DCM 5:1 to 1:2) để tạo ra hợp chất có công thức **59** (1,733mg, hiệu suất: 79%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,72 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 7,74-7,67 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,32-5,23 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 2H), 1,43 (dd, 3H, J = 6,9, 1,5 Hz), 1,06 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 202,3, 136,1, 134,0, 130,1, 127,9, 127,4, 125,1, 69,4, 50,1, 35,1, 27,2, 19,5, 13,1.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 60

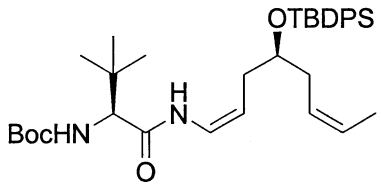


Cho từ từ 6,83ml dung dịch 1M NaHMDS (6,38mmol) trong THF vào huyền phù của iođometyltriphenylphosphoran (3,32g, 6,38mmol) trong THF khan (60ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 2 phút, hỗn hợp có màu vàng này được làm nguội xuống –78°C và sau đó cho thêm dung dịch chứa hợp chất có công thức **59** (1,67g, 4,56mmol) trong THF khan (40ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 90 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, pha loãng bằng hexan và lọc qua nút xelit/SiO_2. Rửa nút này bằng hexan/EtOAc (10:1 đến 5:1) để tạo ra hợp chất có công thức **60** (2g, hiệu suất: 89%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,70-7,66 (m, 4H), 7,45-7,34 (m, 6H), 6,21-6,31 (m, 2H), 5,49-5,43 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,06 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 138,2, 136,2, 134,3, 129,9, 127,8, 126,4, 126,0, 84,1, 71,9, 41,6, 34,5, 27,2, 19,6, 13,2.

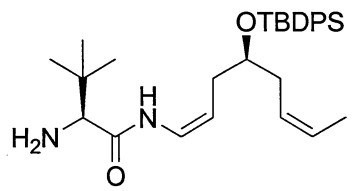
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 61



Nạp đồng (I) iođua (232,4mg, 1,22mmol), kali cacbonat (1,688g, 12,23mmol) và Boc-*tert*-LeuCONH$_2$ (2,474g, 6,12mmol) vào ống Schlenk có thể đóng đậy rồi mở ra được, hút chân không và bơm khí argon vào. Cho *N,N'*-đimetyletylenđiamin (0,26ml, 2,45mmol), vinyl iođua có công thức **60** (2g, 4,08mmol) và DMF khan (35ml) vào dưới khí argon. Đậy kín ống Schlenk lại, gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp thu được với EtOAc và làm dừng phản ứng bằng nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Tách loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/ EtOAc, 20:1 đến 15:1). Thu được hợp chất trung gian có công thức **61** (1,06g, hiệu suất: 44%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,70-7,67 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 6H), 7,13 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 10,2, 9,6 Hz), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 2H), 4,86-4,78 (m, 2H), 3,88-3,77 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 62



Gia nhiệt dung dịch chứa dẫn xuất được bảo vệ nhóm amino có công thức **61** (847mg, 1,43mmol) trong etylenglycol (50ml) ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 10-20 phút. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng với

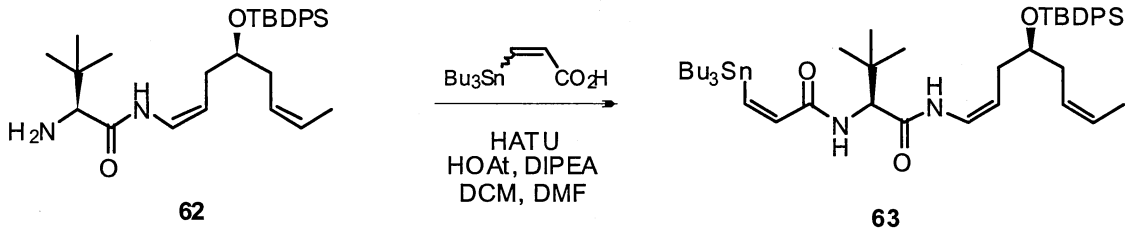
DCM, làm dừng phản ứng bằng nước muối và rót vào nước. Cho một vài giọt dung dịch 3M NaOH vào cho đến khi dung dịch này đạt đến độ pH 14 và sau đó chiết một cách cẩn thận bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để tạo ra amin bậc một có công thức **62** (435mg, 62%) dưới dạng bọt màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 10:1 đến 1:2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,50 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,70-7,66 (m, 4H), 7,45-7,33 (m, 6H), 6,67 (dd, 1H, J = 11,1, 9,3 Hz), 5,48-5,40 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,79 (dd, 1H, J = 16,2, 7,5 Hz), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,22-2,14 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 171,0, 136,1, 134,5, 129,8, 127,8, 126,3, 126,2, 122,1, 107,6, 72,6, 64,4, 34,0, 34,4, 32,8, 27,2, 26,9, 19,6, 13,2.

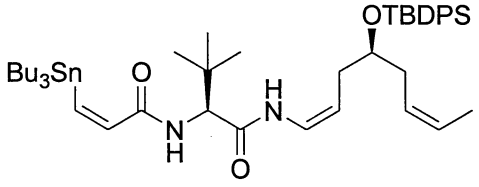
Ní dụ 11: Tổng hợp đoạn phân tử có công thức 63

Sơ đồ 11 mô tả ví dụ tổng hợp đoạn phân tử có công thức 63.



Sơ đồ 11

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 63



Cho dung dịch chứa axit (Z)-3-tributylstannylpropenoic (505,6mg, 1,4mmol) trong DCM khan vào dung dịch chứa amin có công thức **62** (575mg, 1,17mmol) trong DCM khan/DMF (4:1, 12,5ml) dưới khí quyển argon, và sau đó được làm lạnh xuống

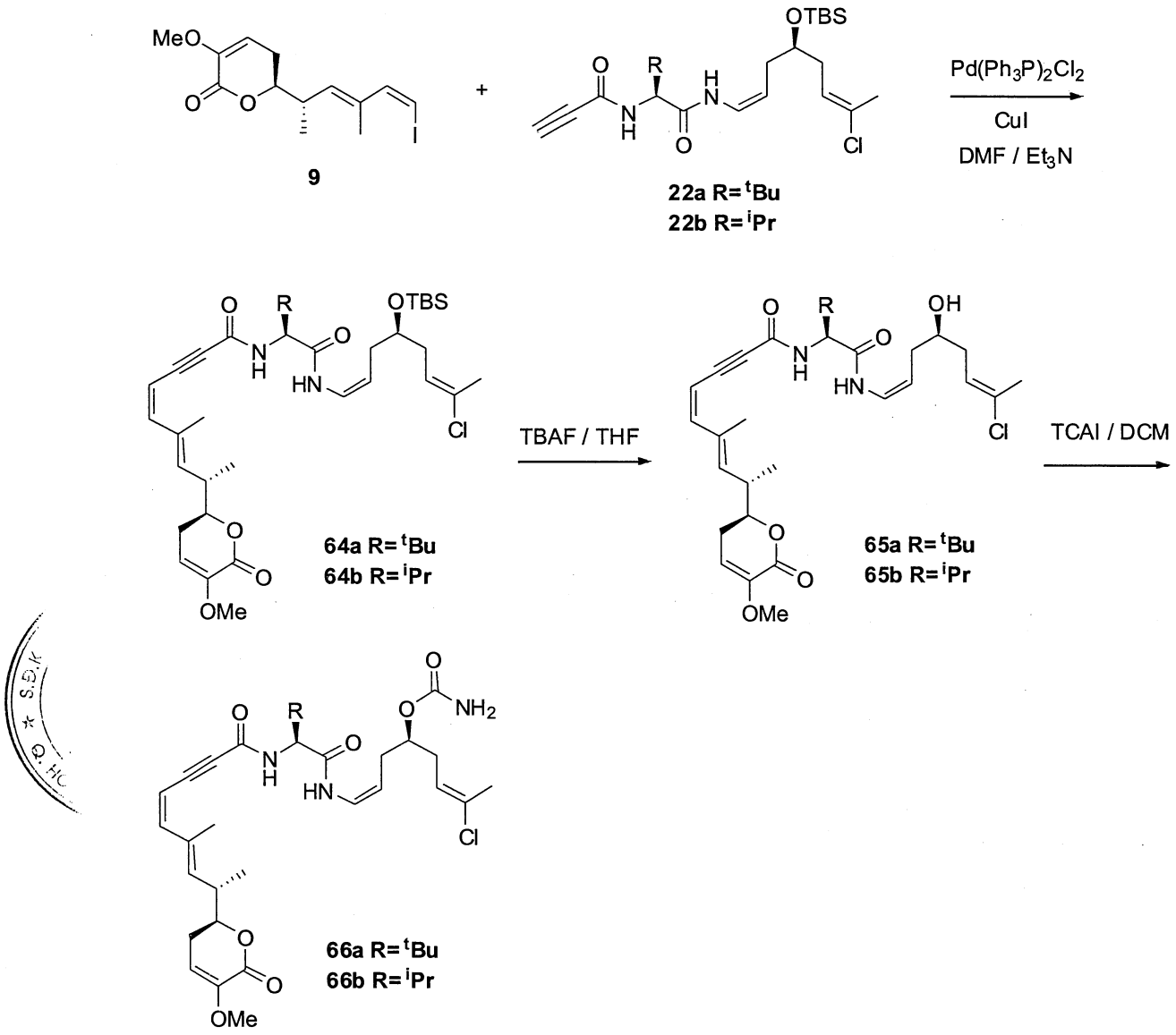
nhiệt độ 0°C. Cho DIPEA (0,243ml, 1,76mol), 7-hyđroxybenzotriazol (HOBt) (189,2mg, 1,4mmol), và HATU (532,28mg, 1,4mmol) vào dung dịch này, và sau 30 phút bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, rót vào nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 20:1 đến 15:1) để tạo ra amit có công thức **63** (780,4 mg; hiệu suất: 77%) dưới dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,70-7,68 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,66 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 5,57-5,34 (m, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 4,83 (dd, 1H, J = 16,5, 7,8 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,26-2,02 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 6H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,33-1,20 (m, 6H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,95-0,83 (m, 15H).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,0, 166,2, 153,8, 136,3, 136,1, 134,3, 130,0, 127,8, 126,7, 126,0, 121,6, 109,0, 72,6, 60,7, 35,7, 34,0, 32,7, 29,5, 27,7, 27,2, 26,7, 19,5, 14,0, 13,2, 11,8.

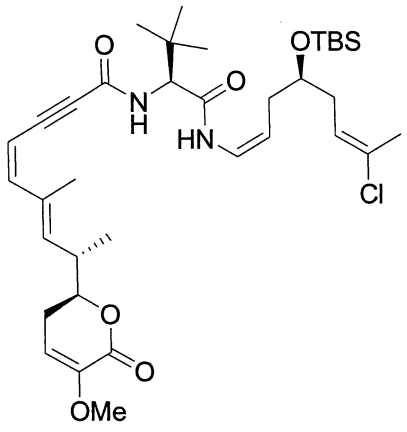
Ví dụ 12

Sơ đồ 12 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế.



Sơ đồ **12**

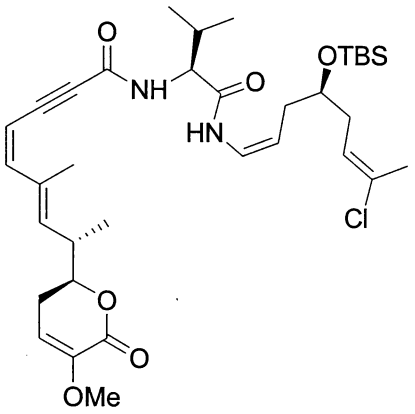
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 64a



Cho $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (2,3mg, 0,0033mmol) và CuI (1,9mg, 0,01mmol) vào dung dịch chứa hợp chất iođo có công thức **9** (11mg, 0,033mmol) trong DMF/Et_3N (0,25 ml và 0,05ml) dưới khí N_2 ở nhiệt độ -20°C. Sau đó, cho thêm hợp chất có công thức **22a** (15mg, 0,03mmol trong 0,1 ml DMF) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -20°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô bằng H_2O và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hỗn hợp etyl axetat/hexan) tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **64a** (10mg, hiệu suất: 46%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,75 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 6,50 (d, 1H J = 9,3 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,87 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,21 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

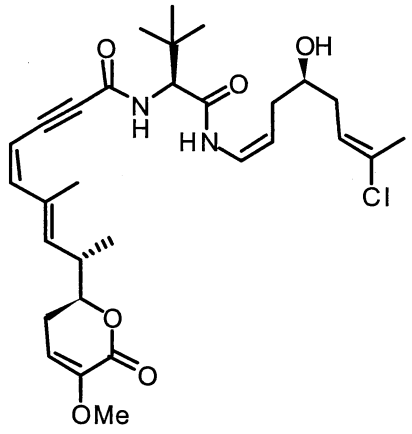
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 64b



Cho $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (7,9mg, 0,113mmol) và CuI (6,5mg, 0,034mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **9** (40mg, 0,113mmol) trong DMF/Et_3N (1 ml và 0,19ml) ở nhiệt độ -20°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **22b** (50mg, 0,113mmol trong 0,4 ml DMF) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -20°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hỗn hợp etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **64b** (40mg, hiệu suất: 54%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,77 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 6,41-6,36 (m, 2H), 5,64-5,56 (m, 3H), 5,46 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,86 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,31 (dd, 1H, J = 8,4; 6,6 Hz), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,99 (dd, 6H, J = 9,3; 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,0080 (s, 3H), 0,0064 (s, 3H).

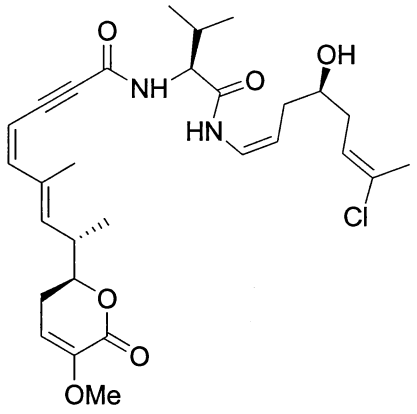
Tổng hợp hợp chất 65a



Cho TBAF 1M trong THF (0,044ml, 0,044mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **64a** (15mg, 0,022mmol) trong THF khan (0,5ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 3:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **65a** (5 mg; hiệu suất: 42%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,78 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,77 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,57 (d, 1H J = 9,0 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,90 (q, 1H, J = 8,7 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,23 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,66 (bs, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

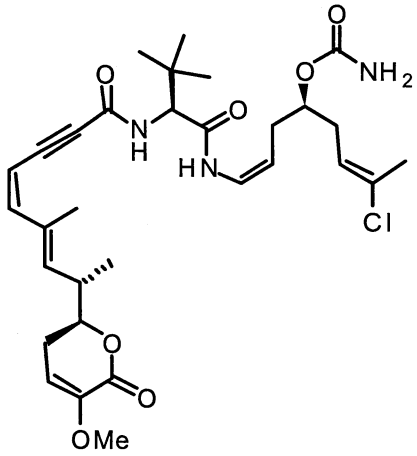
Tổng hợp hợp chất 65b



Cho TBAF 1M trong THF (0,12ml, 0,067mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **64b** (40mg, 0,06mmol) trong THF khan (0,9ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó làm dừng phản ứng bằng NH_4Cl và chiết bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hỗn hợp etyl axetat/hexan) tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **65b** (15mg, hiệu suất: 45%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,95 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,77 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 5,64-5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,88 (q, 1H, J = 8,4 Hz), 4,34 (dd, 1H, J = 8,7; 7,2 Hz), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 5H), 1,57-1,45 (m, 6H), 1,28-1,23 (m, 3H), 1,15 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Tổng hợp hợp chất 66a

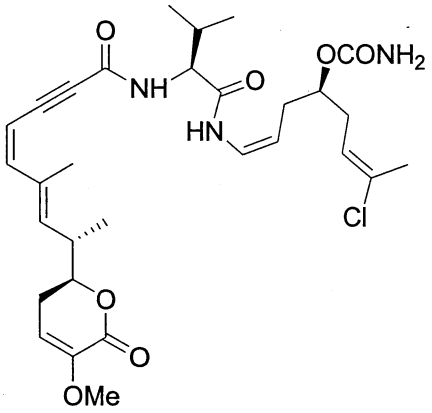


Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (1 µl, 0,0075mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **65a** (3,5mg, 0,0062mmol) trong DCM khan (0,45ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào (100 mg). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút và sau đó được ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sản phẩm này bằng hỗn hợp gồm DCM/MeOH theo tỷ lệ 50:1. Làm bay hơi trong chân không dịch lọc để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 2:1 đến 1:2) để tạo ra hợp chất có công thức **66a** (2,5mg, hiệu suất: 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8,72 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,84 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,66 (d, 1H J = 10,0 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,60 (m, 3H), 5,46 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,82 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 4,42 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,05 (s, 9H).

MS (ES) (*m/z*) 604,2 $[M+1]^+$, 626,2 $(M+Na^+)$.

Tổng hợp hợp chất 66b



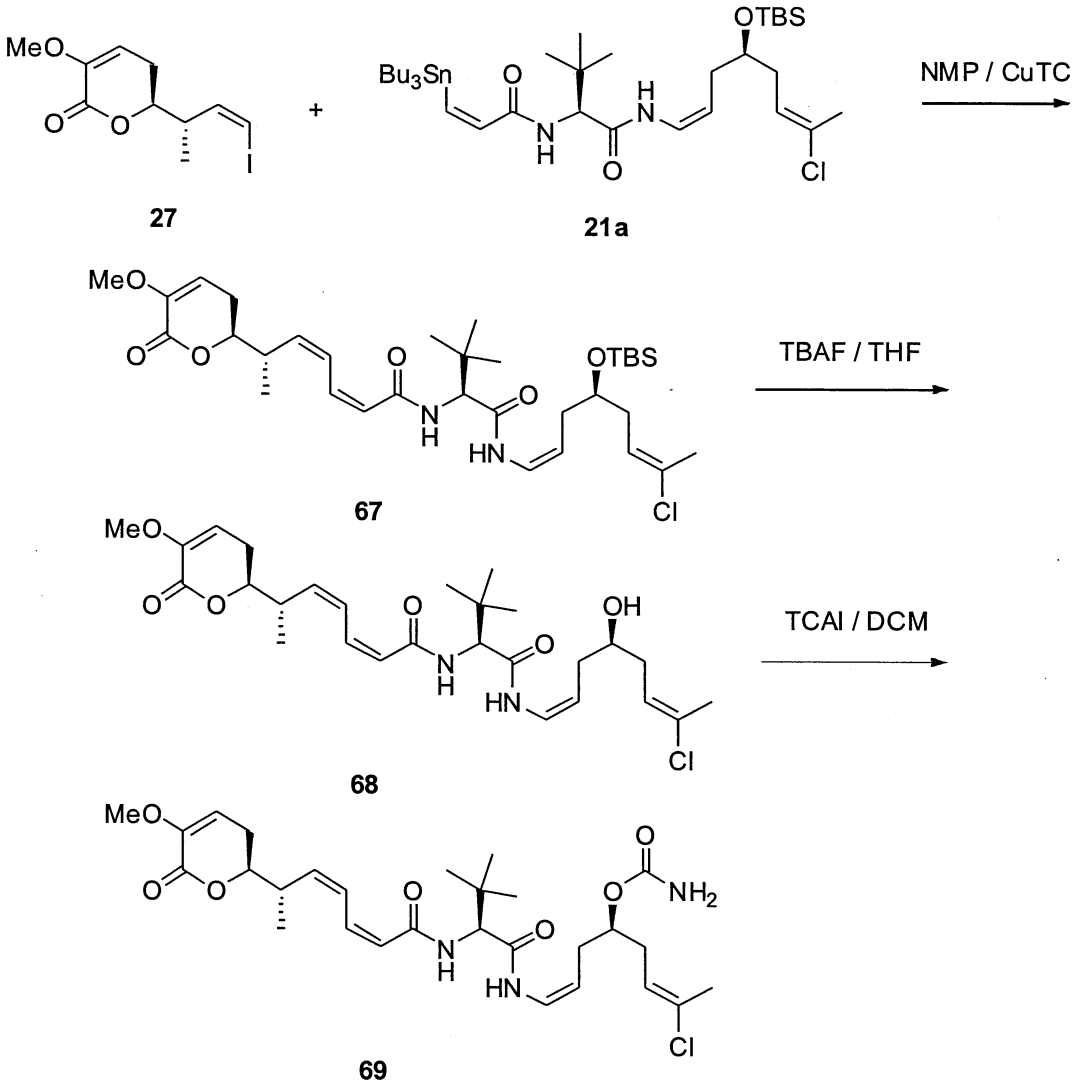
Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (8,5 **µl**, 0,072mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **65b** (32mg, 0,06mmol) trong CH_2Cl_2 (4,2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cho alumin trung tính vào (450 mg) đồng thời khuấy thêm 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng này trên alumin bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 /MeOH theo tỷ lệ 1:1 và sau làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mà sẽ được

tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hỗn hợp Hexan/EOAct) để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **66b** (12mg, hiệu suất: 35%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,90 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,84 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,64-5,58 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,38 (br s, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 5H), 2,18-2,04 (m, 6H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,00-0,96 (m, 6H).

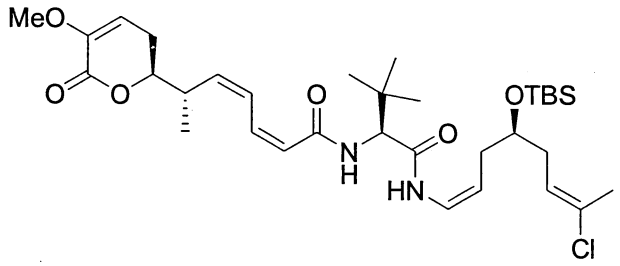
Ví dụ 13

Sơ đồ 13 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế.



Sơ đồ 13

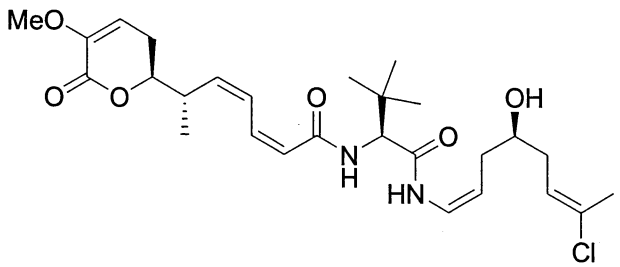
Tổng hợp hợp chất 67



Cho đồng thiophencarboxylat (CuTC) (19,2mg, 0,1mmol) vào dung dịch chứa alkenylstanan có công thức **21a** (50mg, 0,07mmol) và iođua có công thức **27** (24,8mg, 0,08mmol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (NMP) (1ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 45 phút và 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thô này được lọc qua nút alumin trung tính, rửa bằng EtOAc/ete 50:50 và rửa dịch lọc kết hợp bằng HCl 0,5N (3x5ml). Dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 10:1 to 6:1) để tạo ra trien có công thức **67** (19mg, hiệu suất: 44%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,73 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 11,7, 11,1 Hz), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,61-5,52 (m, 3H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,79-3,72(m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất 68

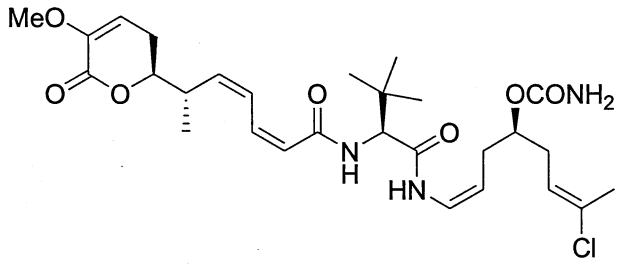


Cho TBAF 1M trong THF (0,05ml, 0,05mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **67** (18mg, 0,03mmol) trong THF khan (0,42ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt

độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 3:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **68** (16mg, hiệu suất: 80%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,90 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 11,7, 11,1 Hz), 6,78-6,69 (m, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,64-5,53 (m, 3H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất 69



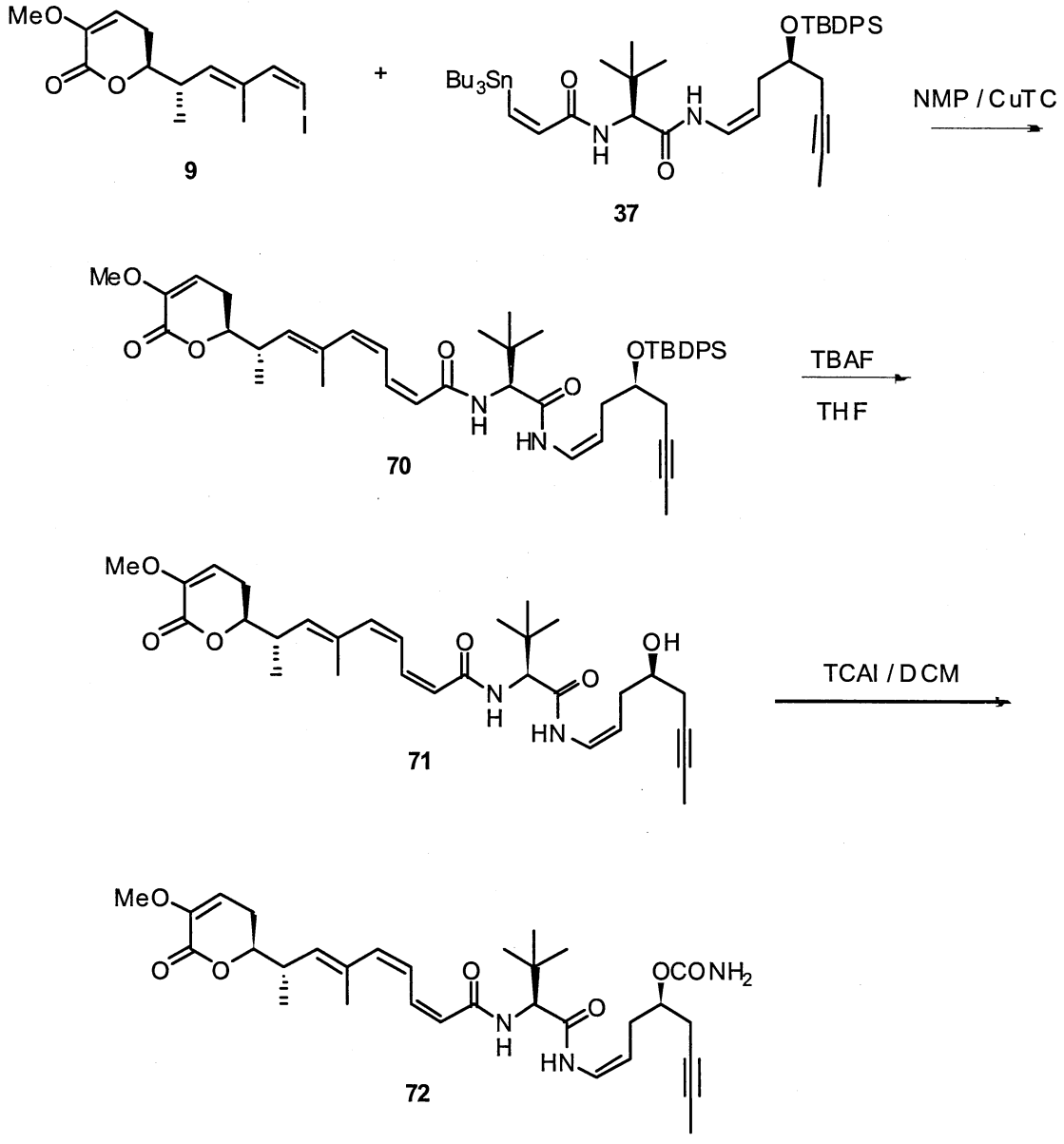
Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (4,1 µl, 0,64mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **68** (15mg, 0,02mmol) trong DCM khan (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào (450 mg). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút và sau đó ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sản phẩm này bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm DCM/MeOH 50:1. Làm bay hơi dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 3:1 đến 2:1) để tạo ra hợp chất có công thức **69** (14mg, hiệu suất: 86%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,89 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,45 (m, 1H), 6,87-6-71 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 5,75 (m, 2H), 5,60-5,57 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 2H), 4,19(dd, 1H, J = 9,3, 9,5 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 5H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 1,04 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75,5 MHz) δ: 168,1, 165,9, 161,4, 157,7, 145,2, 138,3, 135,2, 132,0, 125,9, 124,5, 122,3, 121,8, 108,1, 105,2, 81,4, 75,1, 60,7, 55,4, 36,1, 35,0, 32,9, 30,8, 26,7, 26,3, 21,0, 17,0

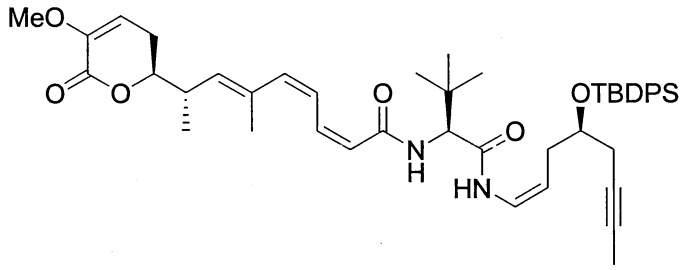
Ví dụ 14

Sơ đồ 14 mô tả quá trình tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế



Sơ đồ 14

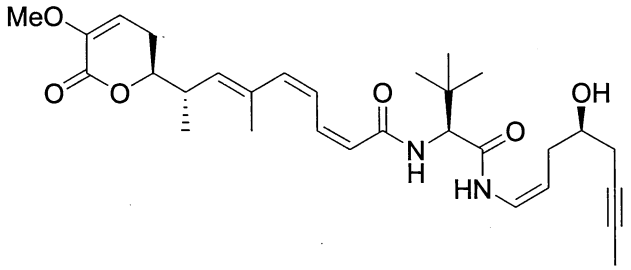
<u>Tổng hợp hợp chất có công thức 70</u>



Cho đồng thiophencarboxylat (CuTC) (32,2mg, 0,168mmol) vào dung dịch chứa alkenylstanan có công thức **37** (94mg, 0,112mmol) và hợp chất có công thức **9** (47mg, 0,135mmol trong 1-metyl-2-pyroliđinon (NMP) (1,1ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 45 phút và 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thô này được lọc qua nút alumin trung tính, rửa bằng EtOAc/ete 50:50 và rửa dịch lọc kết hợp bằng HCl 0,5N (3x15ml). Dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 2:1 to 1:1) để tạo ra trien có công thức **70** (81,4mg, hiệu suất: 79%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,74 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,66-7,64 (m, 4H), 7,44-7,38 (m, 6H), 7,22 (dd, 1H, J = 12,3, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,3 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 3H), 2,28-2,20 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 71

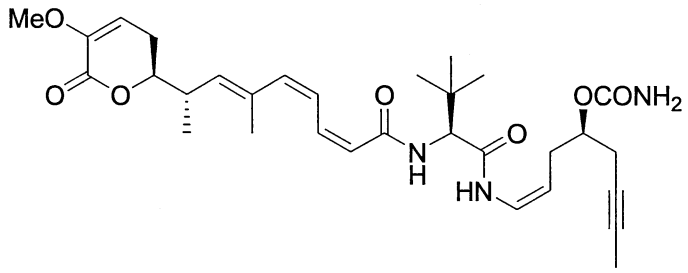


Cho TBAF 1M trong THF (0,2ml, 0,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **70** (77,2mg, 0,106mmol) trong THF khan (7,5ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ

trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 1:2) để tạo ra rượu có công thức **71** (25mg, hiệu suất: 44%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,79 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,68-5,61 (m, 2H), 5,26 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,86 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (br s, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,14 (m, 6H), 1,82 (s, 6H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 72



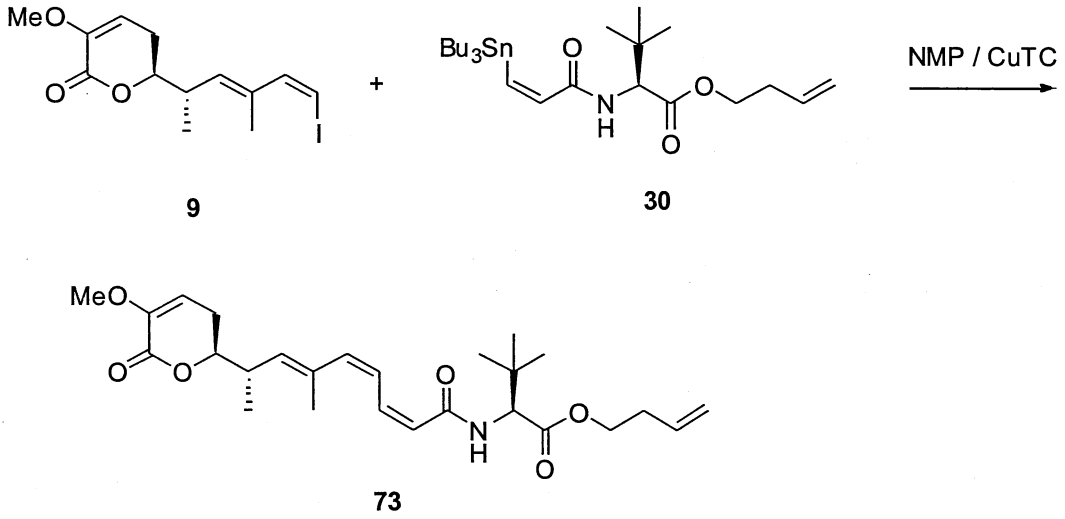
Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (6,4 µl, 0,053mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **71** (21,6mg, 0,0443mmol) trong DCM khan (3,1ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 5-30 phút và sau đó được ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sản phẩm này bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm DCM/MeOH 50:1. Làm bay hơi dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 1:2). Thu được hợp chất có công thức **72** (19,1mg, hiệu suất: 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8,61 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 6,92-6,78 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,69 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,62-5,61 (m, 1H), 5,45 (br s, 2H), 5,28 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,87-

4,78 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,44-2,17 (m, 6H), 1,81 (s, 6H), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,04 (s, 9H).

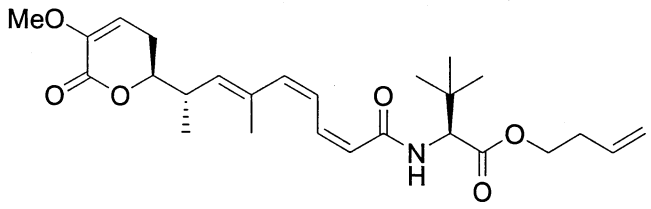
Ví dụ 15

Sơ đồ 15 mô tả phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức 73.



Sơ đồ 15

Tổng hợp hợp chất có công thức 73

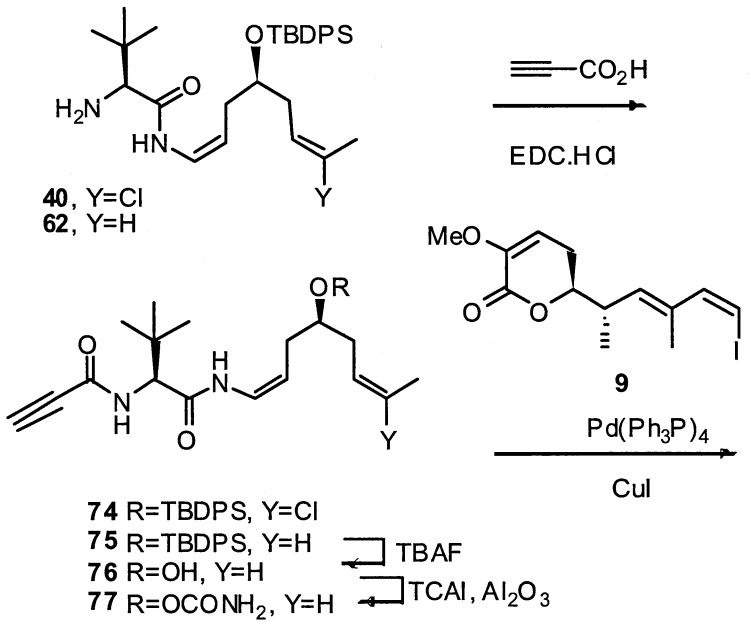


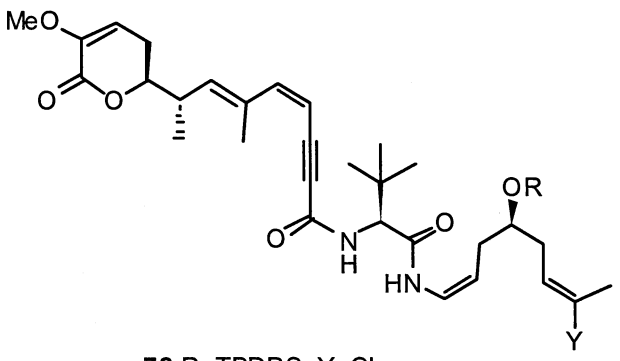
Cho đồng thiophencarboxylat (CuTC, 22mg, 0,11mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **30** (40mg, 0,076mmol) và **9** (31mg, 0,09mmol) trong NMP (0,8ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 45 phút và một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thô này được lọc qua nút alumin trung tính, rửa bằng EtOAc/ete 50:50 (20ml) và rửa dịch lọc kết hợp bằng HCl 0,5N (3x10ml). Sau khi làm khô và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/hexan, 5:1 đến 2:1) để tạo ra sản phẩm tinh khiết có công thức **73** (6mg, hiệu suất:17%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,27 (t, 1H, J=11,46 Hz), 6,90 (t, 1H, *J* = 11,52Hz), 6,16 (d, 1H, *J* = 11,7), 6,03 (d, 1H, *J* = 9,55 Hz), 5,84-5,70 (m, 1H), 5,67-5,60 (m, 2H), 5,28 (d, 1H, *J* = 10,66 Hz), 5,14-5,06 (m, 2H), 4,53 (d, 1H, *J* = 9,41 Hz), 4,22-4,10 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, *J* = 6,65Hz), 0,99 (s, 9H).

Ví dụ 16

Sơ đồ 16 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế.

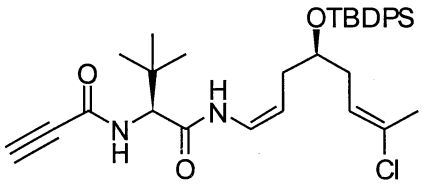




78 R=TBDPS, Y=Cl
79 R=TBDPS, Y=H
80 R=OH, Y=H
81 R=$OCONH_2$, Y=H

Sơ đồ 16

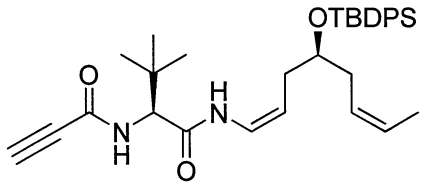
Tổng hợp hợp chất 74



Cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbođiimit hyđroclorua EDC (1,23g, 6,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **40** (2,7g, 5,12mmol) và axit propiolic (0,41ml, 6,66mmol) trong DCM khan (51ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng nước và chiết bằng điclometan. Rửa dịch lọc kết hợp bằng H_2O. Sau khi làm khô và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (hỗn hợp EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **74** (2,25g, 85% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,66 (m, 4H), 7,47-7,36 (m, 6H), 6,96 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 5,52 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,79 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 4,27 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 3,83 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,19-2,04 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 75

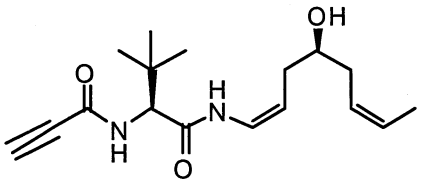


Làm nguội dung dịch chứa axit propiolic (45µl, 0,726mmol), amin có công thức **62** (275mg, 0,56mmol) trong DCM khan (5,6ml) xuống nhiệt độ 0°C dưới khí

argon và cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbođiimit hyđroclorua, EDC (134mg, 0,7mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và sau đó ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 3 giờ, làm dừng phản ứng bằng nước và chiết bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp (Na_2SO_4 khan), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 1:10 đến 3:1) để tạo ra hợp chất có công thức **75** (260mg, hiệu suất 85%) dưới dạng bọt rắn không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,69-7,67 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 7,08 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,67-6,61 (m, 2H), 5,53-5,45 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,26 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,26-2,05 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, J = 7,8 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 76

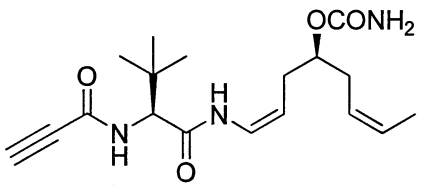


Cho TBAF 1M trong THF (0,54ml, 0,54mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **75** (244,3mg, 0,45mmol) trong THF khan (5ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 4:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **76** (94,1mg, 69% hiệu suất) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,02 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,9 Hz), 5,65-5,57 (m, 1H), 5,43-5,35 (m, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,61 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 167,7, 152,4, 127,7, 126,0, 123,5, 109,4, 77,3, 74,9, 72,1, 61,3, 35,4, 34,7, 33,2, 26,8, 13,3.

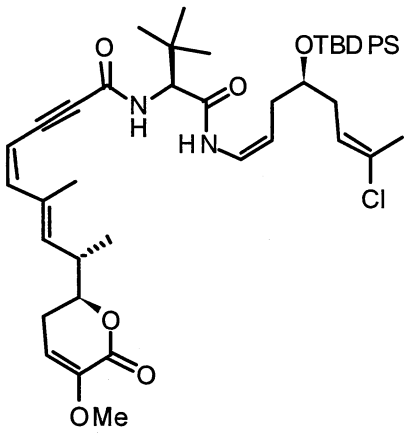
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 77



Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (23,0 µl, 0,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **76** (48,6mg, 0,159mmol) trong DCM khan (1,6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào (250 mg). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 60 phút và sau đó ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sạch sản phẩm bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm điclometan /MeOH 50:1. Làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 3:1 đến 1:100) để tạo ra hợp chất có công thức **77** (43mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,02 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,12 (bs, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,98 (bs, 1H), 6,80 (t, 1H, J = 9,7 Hz), 5,63-5,53 (m, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,86 (q, 1H, J = 8,3 Hz), 4,48-4,30 (m, 1H), 4,39 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,87 (s, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,61 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,00 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 78

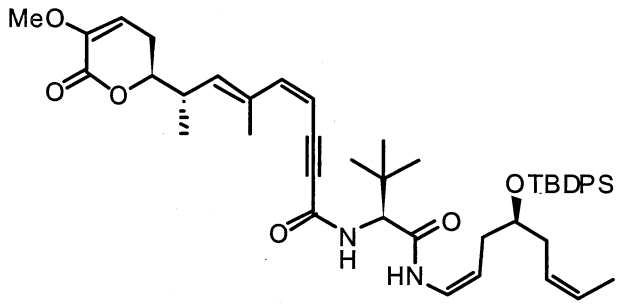


Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (20mg, 0,017mmol) và CuI (6,4mg, 0,034mmol) vào dung dịch chứa hợp chất iođo có công thức **9** (300mg, 0,86mmol) trong điisopropylamin (4,3ml)

dưới khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cho từng phần hợp chất có công thức **74** (500mg, 0,86mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm dừng phản ứng tạo sản phẩm thô bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 3:1 đến 1:1) tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức **78** (580mg, hiệu suất:85%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,67 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,75 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 6,46 (d, 1H J = 9,2 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,64-5,48 (m, 3H), 5,43 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,78 (q, 1H, J = 7,7 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 79



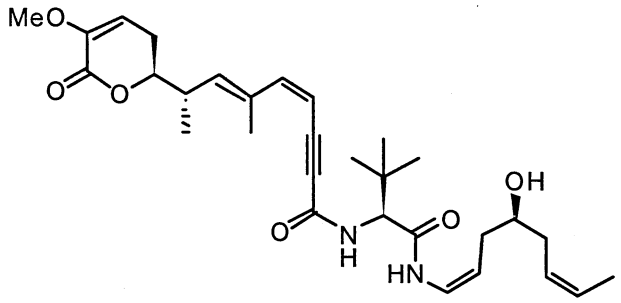
Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (7mg, 0,006mmol) và CuI (2,5mg, 0,013mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **9** (113mg, 0,325mmol) trong DIPA (1,6ml) ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **75** (195mg, 0,358mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 3 giờ. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 1:3 đến 1:1) để tạo ra hợp chất có công thức **79** tinh khiết (180mg, hiệu suất 70%) dưới dạng bọt rắn không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,67-7,64 (m, 4H), 7,60 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,46-7,35 (m, 6H), 6,66 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 9,9 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 5,62-5,54 (m, 2H), 5,42-5,37 (m, 1H), 5,32 (d, 1H, J =12,0 Hz), 5,30-5,23

(m, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,39 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ:167,5, 161,7, 153,3, 148,2, 145,4, 138,2, 136,1, 135,7, 134,4, 129,9, 127,8, 127,8, 126,5, 126,1, 121,6, 109,5, 108,5, 103,1, 88,2, 85,1, 81,7, 72,6, 60,8, 55,6, 37,2, 35,6, 34,1, 32,6, 27,2, 26,7, 26,6, 19,5, 16,4, 15,5, 13,1. (Một Csp^2 không được định vị).

Tổng hợp hợp chất có công thức 80



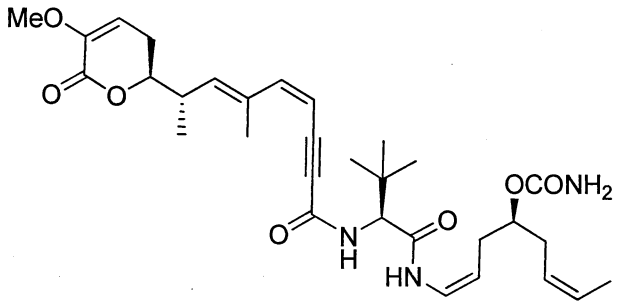
Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (3,5mg, 0,003mmol) và CuI (1,14mg, 0,006mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **9** (52mg, 0,15mmol) trong DIPA (0,6ml) ở nhiệt độ 23°C . Sau đó, cho hợp chất có công thức **76** (45,5mg, 0,15mmol) trong 0,4ml DIPA vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 120 phút. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (điclometan /MeOH 100:1 đến 20:1) để tạo ra hợp chất có công thức **80** tinh khiết (59,5mg, hiệu suất 75%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,94 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,68-5,57 (m, 3H), 5,44 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,43-5,35 (m, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,63 (bs, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,32-2,11 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,01 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167,5, 161,5, 153,2, 147,9, 145,1, 137,8, 135,4, 127,8, 125,5, 123,6, 109,0, 108,3, 103,0, 88,0, 84,7, 81,4, 72,0, 61,1, 55,4, 37,0, 35,2, 34,5, 32,8, 26,6, 26,4, 16,2, 15,3, 13,0.

MS (ES) [m/z]= 549,2 $[M+Na]^+$.

Tổng hợp hợp chất 81

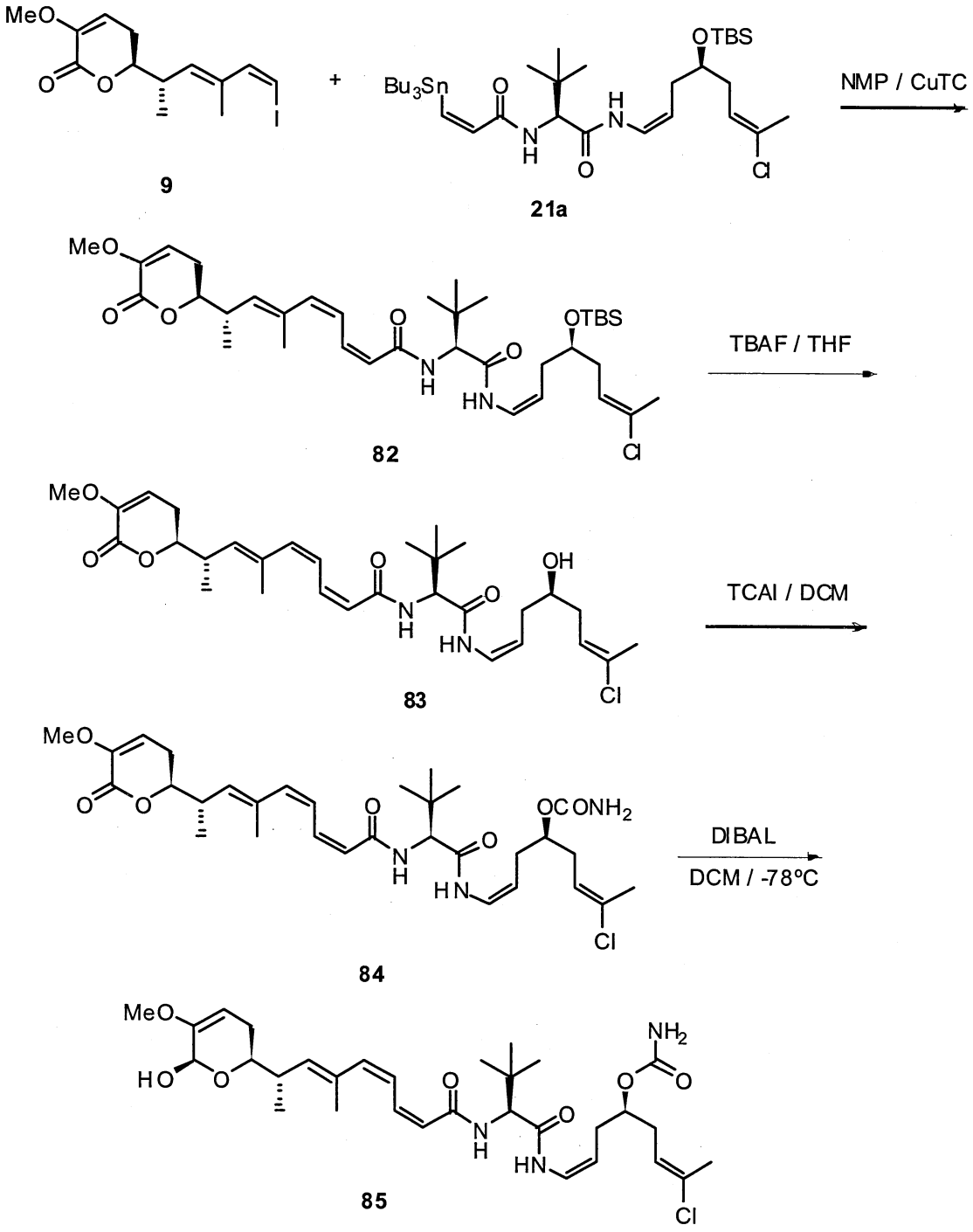


Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (2,8mg, 0,0025mmol) và CuI (1,0mg, 0,005mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **9** (43mg, 0,123mmol) trong DIPA (0,6ml) ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **77** (43mg, 0,123mmol) trong 0,4ml DIPA vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 120 phút. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (điclometan /MeOH 100:1 đến 20:1) để tạo ra hợp chất có công thức **81** tinh khiết (38mg, hiệu suất 54%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,63-5,56 (m, 5H), 5,45 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,43-5,36 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,01 (s, 9H).

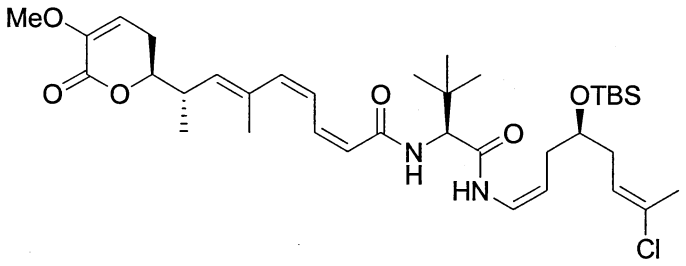
Ví dụ 17

Sơ đồ 17 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế



Sơ đồ 17

Tổng hợp hợp chất có công thức 82

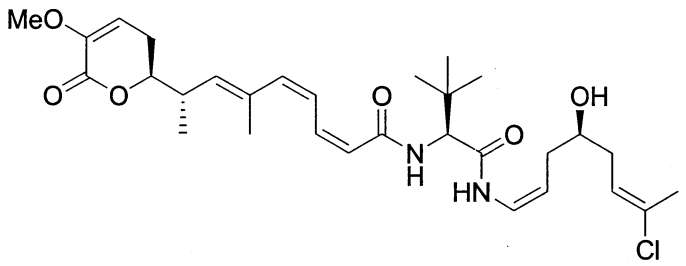


Cho đồng thiophencarboxylat (CuTC) (422mg, 2,2mmol) vào dung dịch chứa alkenylstanan có công thức **21a** (1,1g, 1,47mmol) và hợp chất có công thức **9** (0,62g, 1,77mmol trong 1-metyl-2-pyroliđinon (NMP) (14,7ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 45 phút và 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thô này được lọc qua nút alumin trung tính, rửa bằng EtOAc/ete 50:50 và rửa dịch lọc kết hợp bằng HCl 0,5N (3x15ml). Dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, sau đó tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 5:1 đến 1:1) để tạo ra trien có công thức **82** (0,66g, hiệu suất: 66%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,89 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 12,3, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,35 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,55 (br t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,3 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,4 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,5, 166,4, 161,8, 145,4, 140,3, 137,3, 134,4, 134,3, 131,0, 124,3, 124,1, 122,4, 121,2, 108,7, 108,4, 82,0, 71,6, 60,6, 55,6, 37,5, 36,5, 35,1, 33,8, 26,5, 26,0, 21,3, 18,3, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

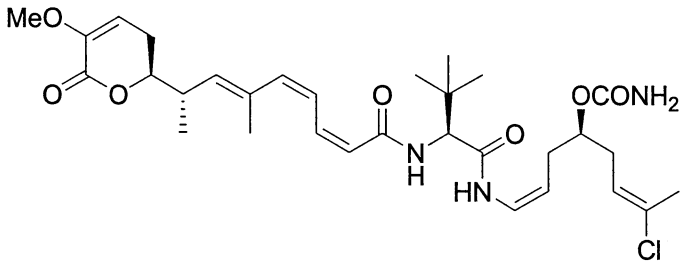
Tổng hợp hợp chất có công thức 83



Cho TBAF 1M trong THF (0,82ml, 0,82mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **82** (275mg, 0,41mmol) trong THF khan (6ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 3:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **83** (175 mg; hiệu suất: 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 12,0, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 9,6, 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,68 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,63-5,58 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 9,3Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (br s, 1H), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 84



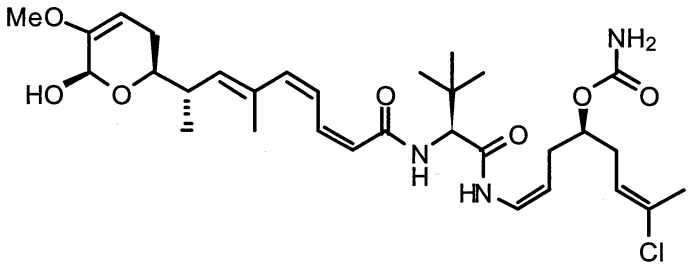
Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (76 µl, 0,64mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **83** (300mg, 0,53mmol) trong DCM khan (7,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 5-30 phút và sau đó

ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sạch sản phẩm bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm DCM/MeOH 50:1. Làm bay hơi dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 2:1 đến 1:2) để tạo ra hợp chất có công thức **84** (0,26g, hiệu suất: 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,78 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 11,6, 11,6 Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 11,6, 11,6 Hz), 6,84 (br dd, 1H, J = 10,8, 9,7 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 5,70 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 6,5, 2,6 Hz), 5,61 (br t, 1H, J = 6,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 4,80 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,24 (ddd, 1H, J = 11,5, 7,1, 4,1 Hz), 3,66 (s, 3H), 2,85 (ddq, 1H, J = 9,8, 7,1, 6,7 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,45 (ddd, 1H, J = 17,3, 11,5, 2,6 Hz), 2,37 (ddd, 1H, J = 17,3, 6,5, 4,1 Hz), 2,33 (m, 2H), 2,09 (ddd, 1H, J = 14,1, 8,4, 8,1 Hz), 2,06 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, J = 6,7Hz), 1,04 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,2, 166,3, 161,6, 157,2, 145,2, 140,2, 137,6, 134,1, 133,7, 132,0, 124,6, 124,5, 122,4, 120,7, 108,2, 105,0, 81,9, 74,9, 60,8, 55,4, 37,1, 34,7, 33,0, 30,7, 26,7, 26,1, 21,0, 17,1, 16,3.

Tổng hợp hợp chất có công thức 85



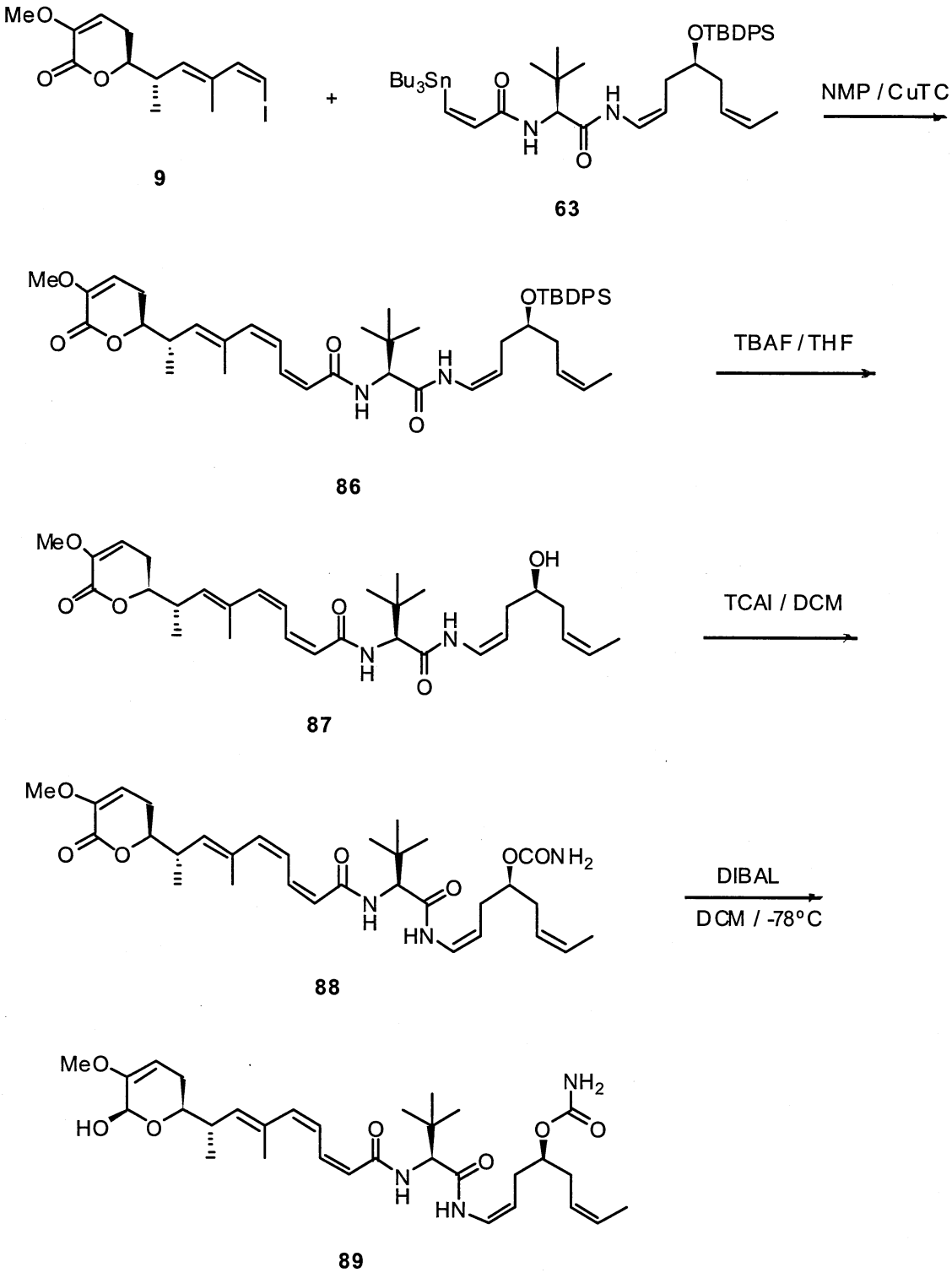
Cho điisobutyl-nhôm hyđrua (DIBAL) 1M trong toluen (0,02ml, 0,02 mol) vào dung dịch được làm lạnh trên nhiệt độ -78°C chứa hợp chất có công thức **84** (10mg, 0,016mmol) trong điclometan khan (0,3ml) dưới khí quyển argon và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -78°C. Sau 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và pha loãng bằng điclometan (2ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó lắng gạn lớp hữu cơ. Chiết phần còn lại trong nước bằng phần điclometan nữa (2 x 4ml) và làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp

sắc ký cột (hexan/EtOAc 2:1 to 1:2) để tạo ra hợp chất có công thức **85** (5mg, hiệu suất 50%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,57 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 11,3 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,64 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 5,60 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 4,81 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 3,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 2,61 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,05 (s, 9H).

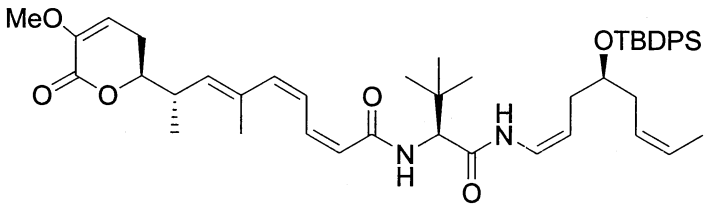
Ví dụ 18

Sơ đồ 18 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế



Sơ đồ 18

<u>Tổng hợp hợp chất có công thức 86</u>

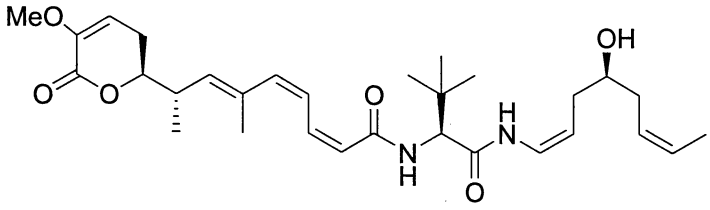


Cho đồng thiophencarboxylat (258,5mg, 1,36mmol) vào dung dịch chứa alkenylstanan có công thức **63** (780,4mg, 0,904mmol) và công thức **9** (377,4mg, 1,085mmol) trong NMP (9ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 45 phút và 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thô này được lọc qua nút alumin trung tính, rửa bằng EtOAc/ete 50:50 và rửa dịch lọc kết hợp bằng HCl 0,5N (3 x 10ml). Dung dịch hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc 5:1 đến 1:1) để tạo ra trien **86** (459,7mg, hiệu suất: 66%) dưới dạng chất dầu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,66-7,64 (m, 4H), 7,43-7,32 (m, 7H), 7,23 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,7, 5,1 Hz), 5,49-5,41 (m, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 5,25 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,3, 166,3, 161,8, 145,4, 140,2, 137,3, 136,1, 134,8, 134,4, 134,3, 129,9, 127,8, 126,4, 126,1, 124,4, 121,7, 121,2, 108,4, 109,1, 82,0, 72,6, 60,6, 55,6, 37,5, 35,2, 32,7, 31,1, 27,2, 26,8, 26,5, 19,5, 17,4, 16,9, 13,1.

<u>Tổng hợp hợp chất có công thức 87</u>

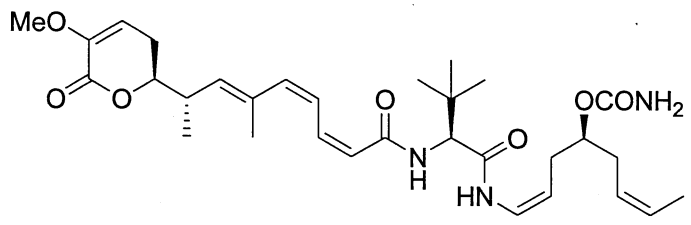


Cho TBAF 1M trong THF (1,53ml, 2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **86** (586mg, 0,76mmol) trong THF khan (7,5ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 3:1 to 1:2) để tạo ra rượu có công thức **87** (320mg, hiệu suất: 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,95 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 11,7 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,67 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,61 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,63-5,58 (m, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,86 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 4H), 1,82 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,7, 166,6, 161,8, 145,4, 140,3, 137,5, 134,4, 134,3, 127,7, 126,0, 124,4, 123,7, 121,1, 108,9, 108,4, 82,0, 72,1, 60,9, 55,7, 37,6, 35,0, 34,8, 33,2, 26,9, 26,5, 17,4, 16,9, 13,3.

Tổng hợp hợp chất có công thức 88



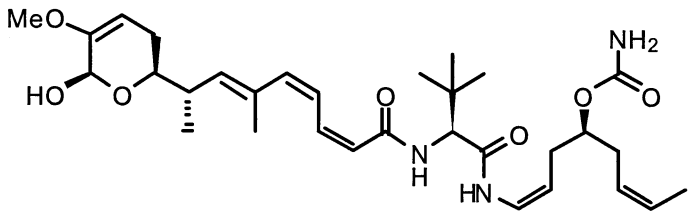
Cho tricloaxetyl isoxyanat (15µl, 0,126mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **87** (56mg, 0,105mmol) trong DCM khan (1ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 5-30 phút và sau đó ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sạch sản phẩm bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm DCM/MeOH theo tỷ lệ 50:1. Làm bay hơi dịch lọc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sau đó tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc

3:1 đến 1:2) để tạo ra hợp chất có công thức **88** (57,6mg, hiệu suất: 96%) dưới dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,69 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 11,6, 11,6 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 11,6, 11,6 Hz), 6,82 (ddd, 1H, J = 10,4, 9,1, 0,9 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 5,72 (br d, 1H, J = 11,6 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 6,6, 2,7 Hz), 5,60 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,29 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,82 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,25 (ddd, 1H, J = 11,3, 7,0, 4,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 2,85 (ddq, 1H, J = 9,9, 7,0, 6,7 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,12 (ddd, 1H, J = 14,1, 8,0, 8,0 Hz), 1,82 (s, 3H), 1,63 (dd, 3H, J = 6,8, 1,0 Hz), 1,15 (d, 3H, J = 6,7Hz), 1,04 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,2, 166,3, 161,6, 157,6, 145,2, 140,2, 137,5, 134,1, 133,8, 127,1, 124,9, 124,4, 124,2, 120,8, 108,2, 105,8, 81,9, 75,6, 60,7, 55,4, 37,1, 34,8, 31,4, 30,9, 26,7, 26,1, 17,1, 16,4, 13,0.

Tổng hợp hợp chất có công thức 89

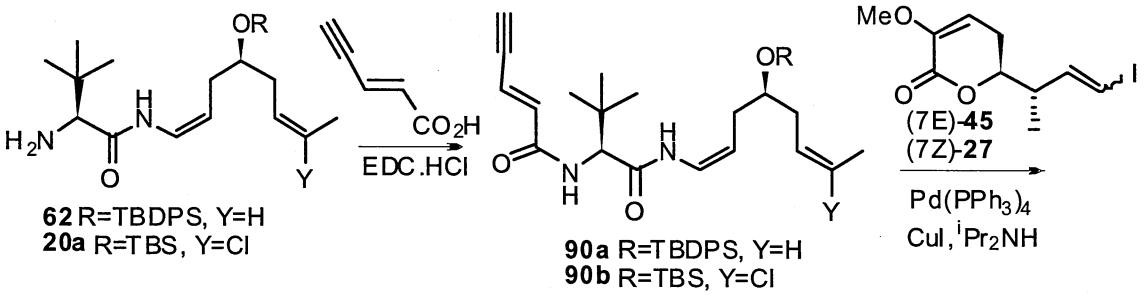


Cho điisobutyl-nhôm hyđrua (DIBAL) 1M trong toluen (0,03ml, 0,034 mol) vào dung dịch đã được làm lạnh sâu hơn -78°C chứa hợp chất có công thức **88** (15mg, 0,0262mmol) trong điclometan khan (0,5ml) dưới khí quyển argon và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -78°C. Sau 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và pha loãng bằng điclometan (2ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó lắng gạn lớp hữu cơ. Chiết phần còn lại trong nước bằng phần điclometan nữa (2 x 4ml) và làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dung môi để tạo ra hợp chất có công thức **89** (12mg, hiệu suất 80%) mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8,67 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 7,17 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,65 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,59 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 5,27 (s, 1H), 4,83 (q, 1H, J = 8,3 Hz), 4,80 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,63 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H).

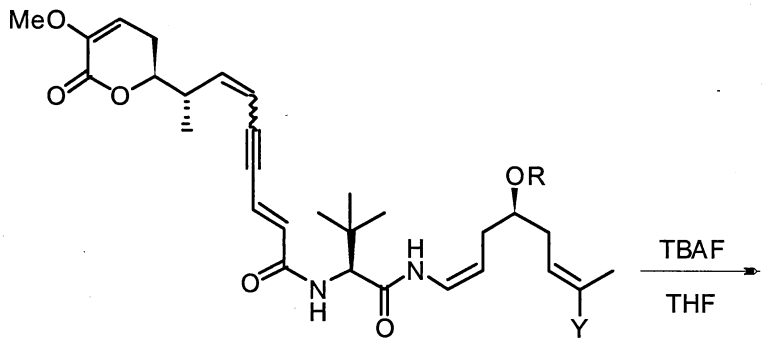
Ví dụ 19

Sơ đồ 19 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế

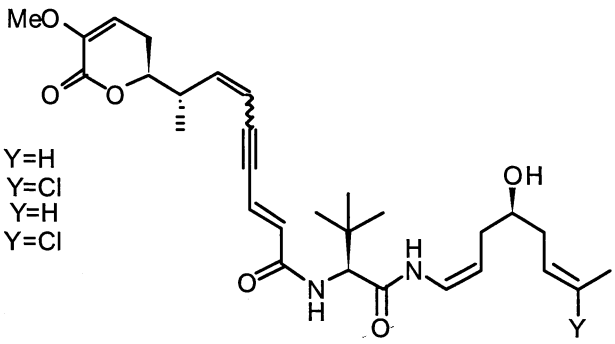


62 R=TBDPS, Y=H
20a R=TBS, Y=Cl

90a R=TBDPS, Y=H
90b R=TBS, Y=Cl



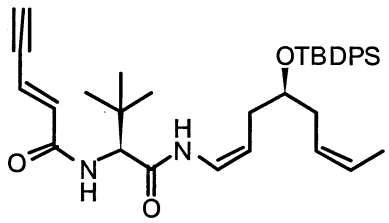
(7E,11E)-**91a**, R=TBDPS, Y=H
(7E,11E)-**91b**, R=TBS, Y=Cl
(7Z,11E)-**91c**, R=TBDPS, Y=H
(7Z,11E)-**91d**, R=TBS, Y=Cl



(7E,11E)-**92a**, Y=H
(7E,11E)-**92b**, Y=Cl
(7Z,11E)-**92c**, Y=H
(7Z,11E)-**92d**, Y=Cl

Sơ đồ 19

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 90a



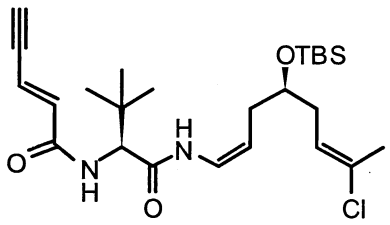
Làm lạnh dung dịch chứa axit (*E*)-pent-2-en-4-ynoic (52mg, 0,54mmol), amin có công thức **62** (232mg, 0,47mmol) trong DCM khan (5ml) xuống nhiệt độ 0°C dưới khí argon và cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbođiimit hyđroclorua, EDC (100mg, 0,52mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và sau đó ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 90 phút, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp (Na_2SO_4 khan), lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất có công thức **90a** (223mg, hiệu suất 83%) dưới dạng bọt rắn không màu, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,69-7,67 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 7,11 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,72-6,60 (m, 2H), 6,42 (d, 1H J = 8,1 Hz), 6,41 (d, 1H J = 15,6 Hz), 5,54-5,45 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,25 (bs, 1H), 2,25-2,02 (m, 4H), 1,45 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

MS (ES) [m/z]= 593,3 $[M+Na]^+$.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167,7, 164,1, 135,8, 134,4, 134,1, 129,7, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 121,4, 121,1, 109,2, 84,6, 80,5, 72,3, 60,7, 35,3, 33,8, 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 19,3, 12,9.

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 90b

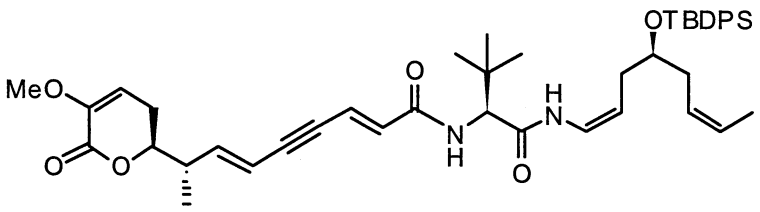


Cho DIPEA (0,049ml, 0,28mmol), HOAt (38,11mg, 0,28mmol), và HATU (106,4mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa amin có công thức **20a** (96,04mg, 0,24mmol) và axit (*E*)-pent-2-en-4-ynoic (27,4mg, 0,28mmol) trong điclometan khô /DMF (10:1, 3,3ml), dưới khí quyển argon và ở nhiệt độ 0°C và sau 30 phút, bỏ ra khỏi bể làm lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước, rót vào nước và chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 20:1 đến 10:1) để tạo ra amit có công thức **90b** (81,9mg, hiệu suất 71%) dưới dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,91 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,74-6,63 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 5,58-5,53 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,25 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 2,18-2,09 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,3, 164,4, 134,7, 131,7, 133,9, 122,5, 121,3, 109,1, 84,8, 80,8, 71,6, 61,0, 36,5, 35,4, 33,8, 26,8, 26,0, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Tổng hợp hợp chất có công thức 91a



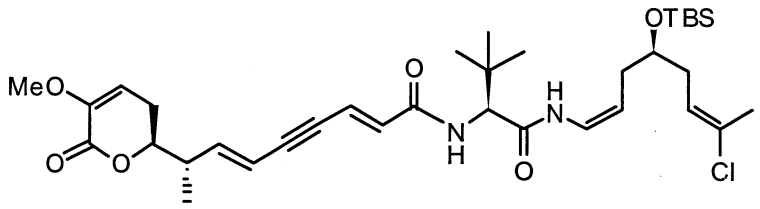
Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (15,7mg, 0,014mmol) và CuI (5,2mg, 0,028mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **45** (56,2mg, 0,182mmol) trong DIPA (1,6ml) ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **90a** (114,6mg, 0,200mmol) trong 0,4ml DIPA vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 90 phút.

Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 1:4 đến 6:1) để tạo ra hợp chất có công thức **91a** tinh khiết (96mg, hiệu suất 70%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,68-7,66 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,11 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 15,3, 2,1 Hz), 6,30 (dd, 1H, J = 10,2, 9,3 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,15 6,32 (dd, 1H, J = 15,9, 8,4 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,62 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,54-5,46 (m, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,18 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ:167,7, 164,3, 161,3, 145,5, 145,2, 135,2, 134,1, 131,8, 129,8, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 122,2, 121,4, 111,3, 109,1, 108,0, 95,1, 86,7, 80,8, 72,3, 60,7, 55,4, 41,5, 35,2, 33,8, 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 25,9, 19,3, 15,5, 12,9.

Tổng hợp hợp chất có công thức 91b

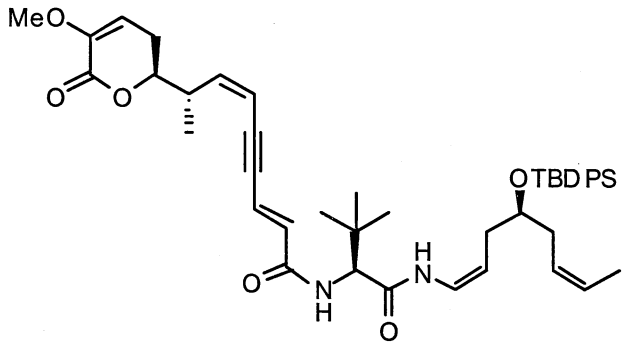


Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (8mg, 0,007mmol) và CuI (3mg, 0,014mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **45** (30,2mg, 0,098mmol) trong DIPA (0,5ml) ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **90b** (47,6mg, 0,098mmol) trong 0,5ml DIPA vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 90 phút. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 1:4 đến 1:1) để tạo ra hợp chất có công thức **91b** tinh khiết (41,2mg, hiệu suất 64%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,70 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 15,3, 2,4 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,28 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 6,15 (dd, 1H, J = 15,9, 8,1 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168,1, 164,6, 161,5, 145,7, 145,4, 132,1, 131,2, 123,9, 122,4, 111,5, 108,9, 108,2, 95,4, 86,9, 81,0, 71,7, 61,0, 55,7, 41,7, 36,5, 35,4, 33,8, 29,9, 26,8, 26,2, 26,1, 21,3, 18,3, 15,7, -4,3, -4,4.

Tổng hợp hợp chất có công thức 91c



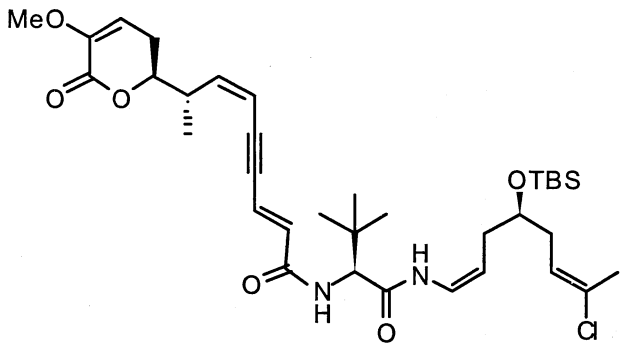
Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (16,3mg, 0,014mmol) và CuI (5,3mg, 0,028mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **27** (58mg, 0,188mmol) trong DIPA (1,6ml) ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **90a** (118,2mg, 0,207mmol) trong 0,4ml DIPA vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 90 phút. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 1:4 đến 6:1) để tạo ra hợp chất có công thức **91c** tinh khiết (92mg, hiệu suất 65%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,68-7,66 (m, 4H), 7,46-7,35(m, 6H), 7,15 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 15,3, 2,1 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,88 (t, 1H, J = 10,5 Hz), 5,71 (dd, 1H, J = 10,5, 2,1 Hz), 5,69-5,61 (m, 1H), 5,53-5,47 (m, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,88-4,80

(m, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,18 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 167,9, 164,5, 161,7, 145,5, 145,4, 136,1, 134,3, 132,4, 130,0, 129,9, 127,9, 127,8, 126,7, 126,1, 122,2, 121,6, 110,7, 109,4, 108,4, 93,2, 91,8, 81,0, 72,6, 61,0, 55,6, 39,6, 35,4, 34,0, 32,7, 29,8, 27,2, 26,8, 23,5, 19,5, 15,8, 13,2.

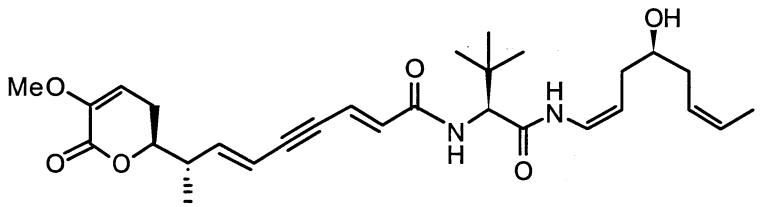
Tổng hợp hợp chất có công thức 91d



Cho $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (6mg, 0,0085mmol) và CuI (5mg, 0,025mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **27** (26,2mg, 0,085mmol) trong DIPEA (4ml) ở nhiệt độ -20°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **90b** (45mg, 0,094mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 90 phút. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (EtOAc/hexan 1:10 đến 2:1) để tạo ra hợp chất có công thức **91d** (44,5mg, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,75 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 15,6, 2,4 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,87 (t, 1H, J = 10,8 Hz), 5,70 (dd, 1H, J = 10,8, 2,4 Hz), 5,62-5,57 (m, 2H), 4,85 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

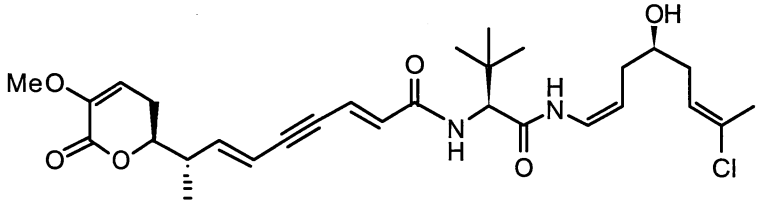
Tổng hợp hợp chất có công thức 92a



Cho TBAF 1M trong THF (0,2ml, 0,208mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **91a** (78,2mg, 0,104mmol) trong THF khan (2ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 4:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **92a** (17,9mg, hiệu suất 34%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8,89 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 15,0, 2,0 Hz), 6,75 (dd, 1H, *J* = 10,0, 9,0 Hz), 6,50 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 6,28 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz), 6,14 (dd, 1H, *J* = 15,5, 8,0 Hz), 5,74 (dd, 1H, *J* = 16,0, 2,5 Hz), 5,68-65 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H, *J* = 6,5, 2,5 Hz), 5,42-5,39 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,34-2,15 (m, 4H), 1,64 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,18 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,01 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 92b

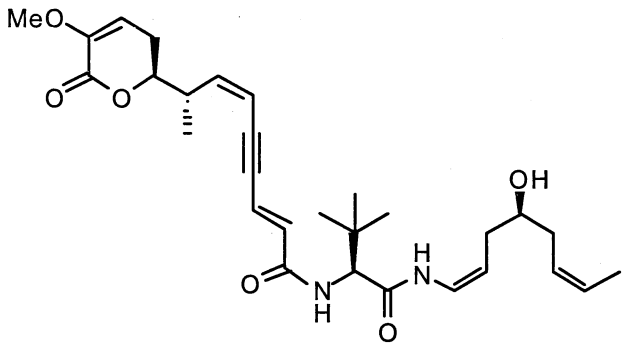


Cho TBAF 1M trong THF (0,12ml, 0,122mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **91b** (41,2mg, 0,061mmol) trong THF khan (1ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế

phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 4:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **92b** (14,7mg, hiệu suất 65%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8,85 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,84-6,73 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,15 (dd, 1H, J = 15,9, 8,4 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,63-5,60 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,10 (bs, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,02 (s, 9H).

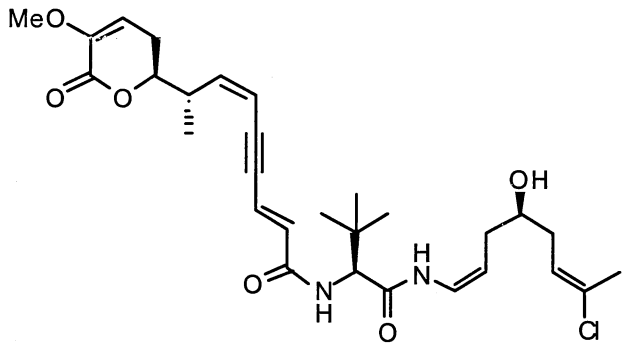
Tổng hợp hợp chất có công thức 92c



Cho TBAF 1M trong THF (0,19ml, 0,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **91c** (71,5mg, 0,095mmol) trong THF khan (2ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại phương pháp sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 4:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **92c** (18,1mg, hiệu suất 37%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,94 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 15,3, 2,1 Hz), 6,75 (t, 1H J = 9,6 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,88 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,74-5,70 (m, 1H), 5,67-5,62 m, 2H), 5,44-5,36 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,59-2,11 (m, 6H), 1,63 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,19 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 92d

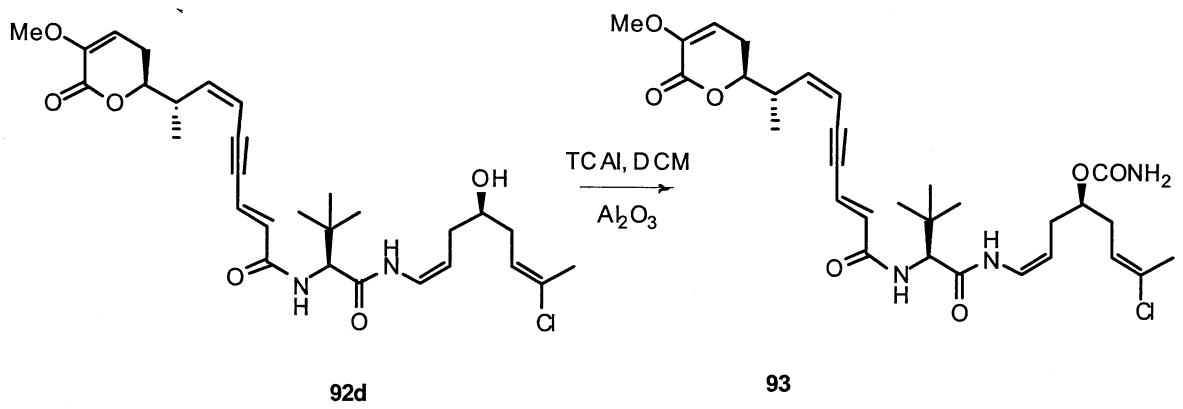


Cho TBAF 1M trong THF (0,12ml, 0,12mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **91d** (40mg, 0,06mmol) trong THF khan (0,6ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 4:1 đến 1:2) để tạo ra rượu có công thức **92d** (20mg, hiệu suất 61%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,90 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 15,6, 2,4 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,88 (t, 1H, J = 10,5 Hz), 5,71 (dd, 1H, J = 10,8, 2,4 Hz), 5,64-5,59 (m, 2H), 4,84 (q, 1H, J = 7,8 Hz), 4,40 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,02 (s, 9H).

Ví dụ 20

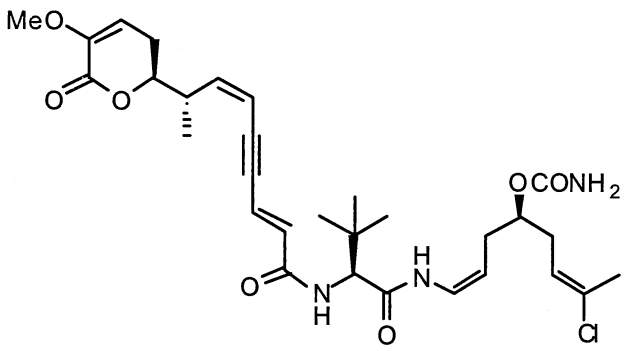
Sơ đồ 20 mô tả một phương pháp tổng hợp hợp chất theo sáng chế sau.



92d **93**

Sơ đồ 20

Tổng hợp hợp chất có công thức 93



Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (1,7 µl, 0,014mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **92d** (6,5mg, 0,012mmol) trong DCM khan (0,2ml) ở nhiệt độ 23°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào (120 mg). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút và sau đó ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sạch sản phẩm bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm điclometan /MeOH theo tỷ lệ 50:1. Làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký cột (điclometan /MeOH 100:1 đến 40:1) để tạo ra hợp chất có công thức **93** (3mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,83 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 5,87 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 5,73 (dd, 1H, J = 10,5, 2,4 Hz), 5,65-5,57 (m, 2H), 5,38 (bs, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,19-3,10 (m,

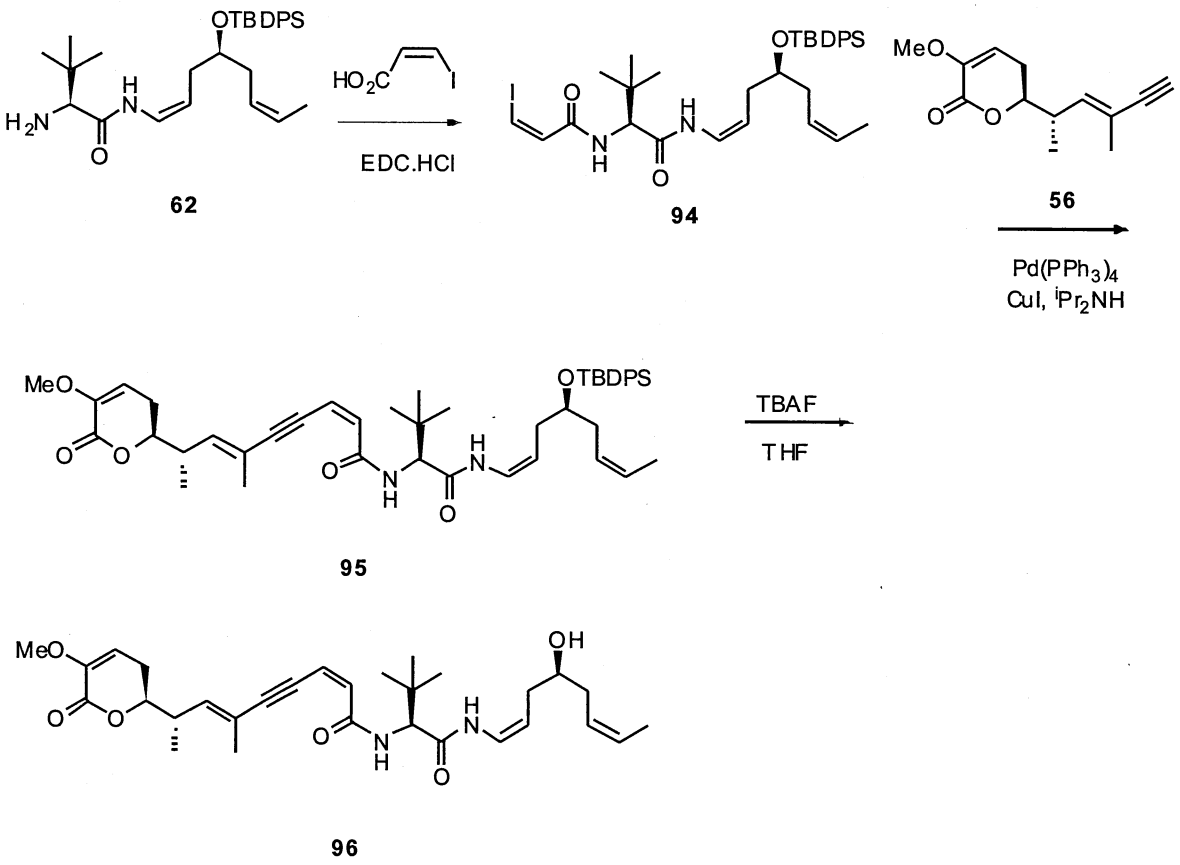
1H), 2,58-2,42 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167,9, 164,3, 161,4, 157,6, 145,1, 145,0 132,3, 132,0, 124,5, 122,3, 121,9, 110,6, 108,3, 104,9, 92,9, 91,7, 80,8, 75,1, 61,2, 55,5, 39,3, 35,0, 32,9, 30,9, 26,7, 26,4, 21,0, 15,9.

MS (ES) [m/z]= 590,2 $[M+H]^+$.

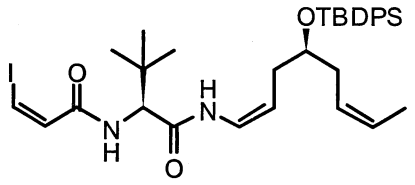
Ví dụ 21

Sơ đồ 21 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế.



Sơ đồ **21**

Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 94



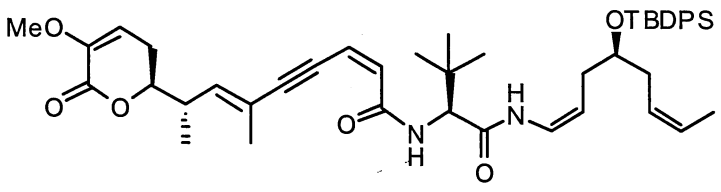
Làm nguội dung dịch chứa axit (*Z*)-iođoacrylic (365mg, 1,84mmol) (được điều chế theo phương pháp mô tả trong ấn phẩm: Takeuchi, R. Tanabe, K., Tanaka, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1558-1561), amin có công thức **62** (700mg, 1,42mmol) trong DCM khan (12ml) xuống nhiệt độ 0°C dưới khí argon và cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbođiimit hyđroclorua, EDC (340,8mg, 1,78mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và sau đó ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 3 giờ, làm dừng phản ứng bằng dung dịch NaCl bão hoà trong nước và chiết bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ hỗn hợp thu được (Na_2SO_4 khan), lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 1:10 đến 1:1) để tạo ra hợp chất có công thức **94** (675mg, hiệu suất 71%) dưới dạng bọt rắn không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,69-7,66 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 6H), 7,24 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,90 (d, 1H J = 9,0 Hz), 6,68-6,61 (m, 2H), 5,55-5,43 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,88-3,80 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167,4, 164,3, 135,8, 134,1, 133,0, 129,7, 129,6, 127,6, 127,5, 126,4, 125,8, 121,4, 109,1, 88,3, 72,3, 60,4, 35,1, 33,8, 32,5, 27,0, 26,7, 19,3, 12,9.

MS (ES) [m/z]= 695,2 $[M+Na]^+$.

Tổng hợp hợp chất có công thức 95

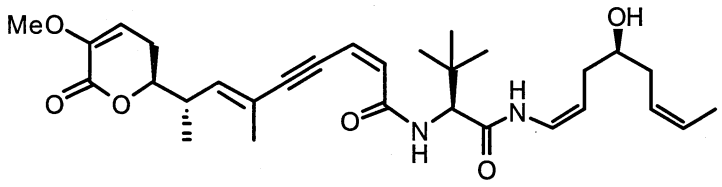


Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (39,3mg, 0,034mmol) và CuI (12,9mg, 0,068mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **94** (304,4mg, 0,45mmol) trong DIPA (5,5ml) ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, cho hợp chất có công thức **56** (100mg, 0,45mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 45 phút. Làm dừng phản ứng hỗn hợp thô này bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (EtOAc/hexan 1:4 đến 3:1) để tạo ra hợp chất có công thức **95** tinh khiết (300mg, hiệu suất 87%) dưới dạng bọt rắn không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,82 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,68-7,65 (m, 4H), 7,46-7,29 (m, 7H), 6,62 (dd, 1H, J = 10,2, 9,3 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,08 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,52-5,43 (m, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,24-4,23 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,54-2,34 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 4H), 1,92 (s, 3H), 1,42 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167,9, 164,6, 161,7, 145,5, 136,1, 134,3, 132,5, 129,9, 127,8, 126,7, 126,1, 121,7, 118,9, 116,4, 108,9, 108,4, 104,5, 98,8, 82,8, 81,6, 72,6, 60,9, 55,7, 38,0, 35,5, 34,0, 32,7, 27,2, 26,9, 26,5, 19,5, 17,3, 16,5, 13,1.

Tổng hợp hợp chất có công thức 96

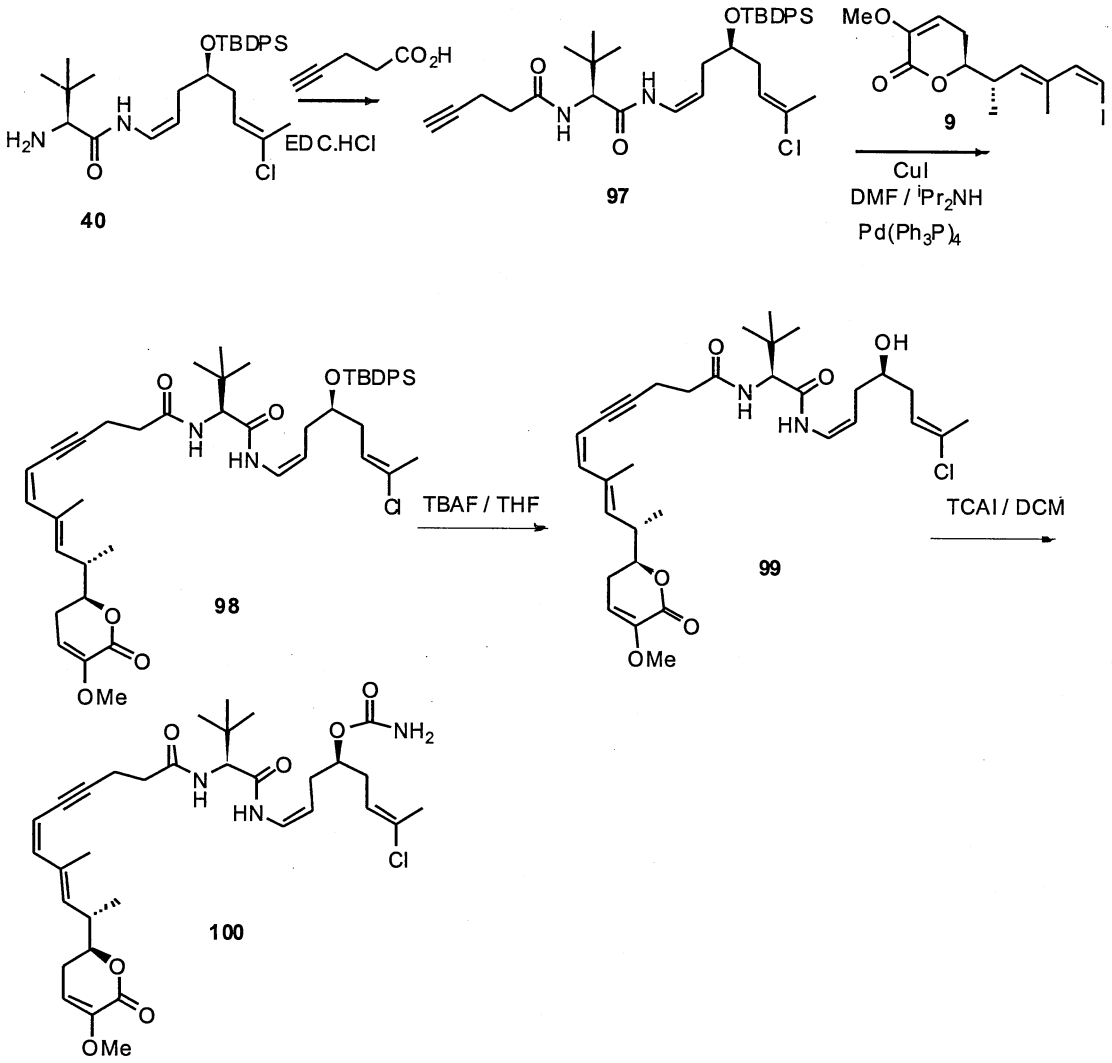


Cho TBAF 1M trong THF (0,65ml, 0,65mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **95** (250mg, 0,326mmol) trong THF (3,3ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 4:1 đến 1:3) để tạo ra rượu có công thức **96** (150mg, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,76 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,15-6,09 (m, 1H), 6,07 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,74-5,60 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,44-5,37 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,55-2,11 (m, 6H), 1,93 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,01 (s, 9H).

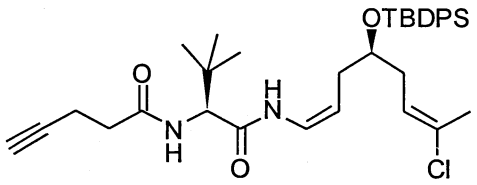
Ví dụ 22

Sơ đồ 22 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế.



Sơ đồ 22

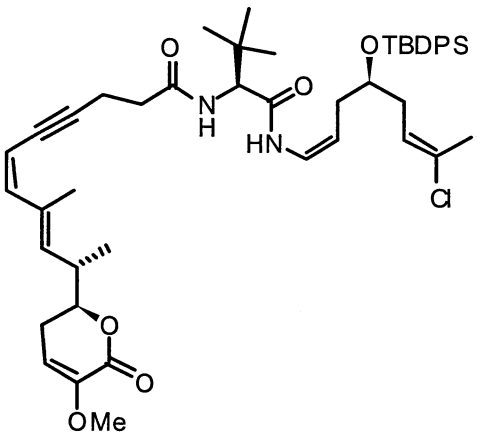
Tổng hợp hợp chất trung gian có công thức 97



Cho EDC (91mg, 0,47mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **40** (200mg, 0,38mmol) và axit 4-pentynoic (48mg, 0,49mmol) trong DCM khan (3,8ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thuỷ phân hỗn hợp thô này bằng nước và chiết bằng điclometan (3 x 5ml). Sau khi làm khô và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc, 6:1) để tạo ra hợp chất có công thức **97** tinh khiết (105mg, hiệu suất 47%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,66 (m, 4H), 7,43 (m, 6H), 7,14 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,52 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,75 (q, 1H, J = 7,6 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,81 (m, 1H), 2,63-2,40 (m, 4H), 2,19-2,03 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 98

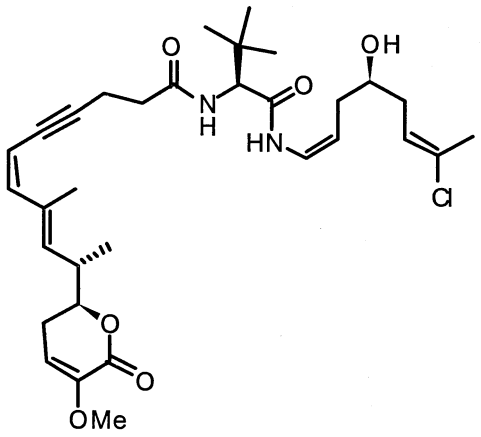


Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (2,3mg, 0,002mmol) và CuI (1,0mg, 0,005mmol) vào dung dịch chứa hợp chất iođo có công thức **9** (52mg, 0,148mmol) trong điisopropylamin (0,75ml) dưới khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cho từng phần hợp chất có công thức **97** (90mg, 0,148mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm dừng phản ứng tạo sản phẩm thô bằng H_2O và chiết

bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 3:1 đến 1:2) tạo ra hợp chất có công thức **98** tinh khiết (105mg, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,66 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 7,26 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 6,64 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 6,42 (d, 1H J = 9,3 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,61 (m, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,35 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,74 (q, 1H, J = 8,3 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 4H), 2,18-2,06 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất có công thức 99



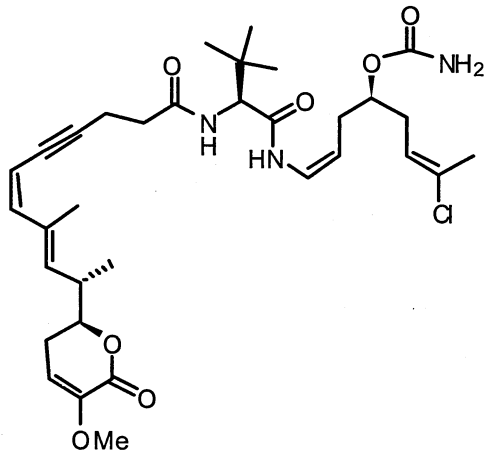
Cho TBAF 1M trong THF (0,18ml, 0,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **98** (75mg, 0,09mmol) trong THF khan (1,5ml) dưới khí N_2 và ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (hexan/EtOAc 3:1 đến 1:3) để tạo ra rượu có công thức **99** (35mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,92 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,62 (m, 2H), 5,47 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 5,34 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,84 (q, 1H, J = 8,5 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,18 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 2,82 (m, 1H), 2,66

(m, 2H), 2,49-2,36 (m, 4H), 2,24-2,14 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,00 (s, 9H).

^{13}C NMR($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 171,3, 168,4, 161,7, 145,1, 142,1, 135,5, 134,4, 131,7, 123,6, 123,4, 108,4, 108,2, 106,1, 94,3, 81,8, 80,2, 71,4, 60,9, 36,7, 36,1, 35,3, 34,5, 33,0, 29,6, 26,5, 26,3, 21,0, 16,4, 16,1, 15,5.

Tổng hợp hợp chất có công thức 100

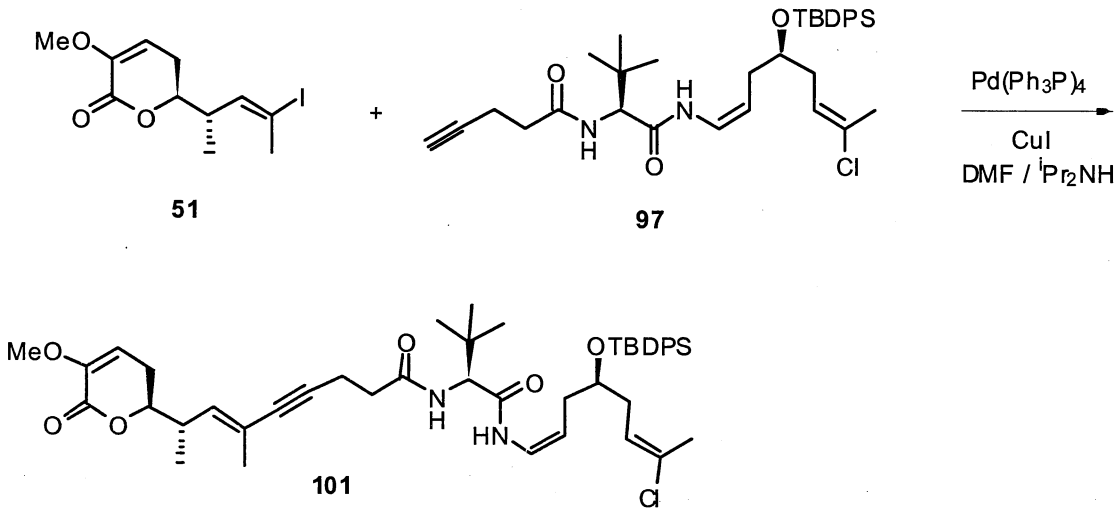


Cho tricloaxetyl isoxyanat (TCAI) (6 µl, 0,06mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **99** (30mg, 0,05mmol) trong DCM khan (3,15ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cho nhôm oxit trung tính vào (375 mg). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ và sau đó ngâm vào miếng đệm nhôm oxit. Rửa sạch sản phẩm bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm điclometan /MeOH theo tỷ lệ 50:1. Làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sau đó tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký cột (hexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất có công thức **100** (26mg, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,87 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 6,81 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,75 (bs, 2H), 5,61 (m, 2H), 5,45 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,80 (q, 1H, J = 8,4 Hz), 4,37 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,18 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 8H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,99 (s, 9H).

Ví dụ 23

Sơ đồ 23 mô tả phương pháp tổng hợp một số hợp chất theo sáng chế.



Sơ đồ 23

Tổng hợp hợp chất có công thức 101

Cho $Pd(Ph_3P)_4$ (5mg, 0,004mmol) và CuI (1,7mg, 0,008mmol) vào dung dịch chứa hợp chất iođo có công thức **51** (70mg, 0,217mmol) trong điisopropylamin (1,1ml) dưới khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cho từng phần hợp chất có công thức **97** (132mg, 0,217mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm dừng phản ứng tạo sản phẩm thô bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4 khan) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc 3:1 to 1:2) tạo ra hợp chất tinh khiết **101** (80mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7,66 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 7,25 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 6,44 (d, 1H J = 9,3 Hz), 5,63- 5,48 (m, 3H), 4,78 (q, 1H, J = 8,3 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,14 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,18-2,05 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

Ví dụ 24: Thử nghiệm sinh học phát hiện hoạt tính chống khối u

Mục đích của thử nghiệm này là đánh giá khả năng kìm hãm tế bào *in vitro* (khả năng làm chậm lại hoặc ngừng sự sinh trưởng tế bào khối u) hoặc hoạt tính gây độc tế bào (khả năng giết tế bào khối u) của các mẫu này thử nghiệm.

Dòng tế bào

Tên	Số ATCC	Đối tượng	Kiểu mô	Đặc trưng cho
A549	CCL-185	người	phổi	caxinom phổi (NSCLC)
HT29	HTB-38	người	ruột kết	ung thư tuyến ruột kết thẳng
MDA-MB-231	HTB-26	người	vú	ung thư tuyến vú

Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào bằng cách sử dụng thử nghiệm so màu SBR

Trên cơ sở phép thử nghiệm so màu đã được biến đổi thích hợp, bằng cách sử dụng phản ứng sulforođamin B (SRB) để đo định lượng sự sinh trưởng tế bào và khả năng sống (theo kỹ thuật được mô tả trong ấn phẩm: Skehan P et al. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112).

Dạng thử nghiệm này sử dụng vi đĩa nuôi cấy 96 lỗ tế bào tiêu chuẩn SBS (Faircloth et al. Methods in cell science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et al, Journal of Immunological. Methods, 1983, 65(1-2), 55-63). Tất cả các dòng tế bào được dùng trong nghiên cứu này, có nguồn gốc từ khác nhau các dạng ung thư người khác nhau, được lấy từ Bộ sưu tập giống cấy Mỹ - American Type Culture Collection (ATCC).

Các tế bào được nuôi duy trì trong môi trường DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium - DMEM) được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò (FBS), 2mM L-glutamin, 100 U/ml penixilin và 100 U/ml streptomyxin ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 và độ ẩm không khí 98%. Để dùng cho các thử nghiệm này, thu nhận tế bào từ nuôi cấy chưa đến mức độ hợp lưu bằng cách sử dụng trypsin hoá và tái tạo huyền phù trong môi trường mới trước khi đếm và dàn mỏng.

Cấy tế bào vào các đĩa vi chuẩn 96 giếng ở mật độ 5×10^3 tế bào cho mỗi lỗ thành các phần phân ước 150 µl, và được để cho gắn vào bề mặt đĩa trong thời gian 18 giờ trong môi trường không chứa thuốc. Một đĩa đối chứng (không xử lý) của mỗi

dòng tế bào được được đặt vào (như được mô tả sau đây) và được dùng làm mẫu tham chiếu thời điểm 0. Sau đó, cho các mẫu thử nghiệm vào môi trường nuôi cấy theo mười lần pha loãng liên tiếp, với các phần phân ước 50 µl, trong khoảng từ 10 đến 0,00262 µg/ml. Sau khi tiếp xúc trong thời gian 48 giờ, đánh giá tác dụng chống khối u theo phương pháp SRB: nói ngắn gọn là, các tế bào được rửa hai lần bằng PBS, được gắn vào trong thời gian 15 phút trong dung dịch 1% glutaralđehyt, rửa hai lần trong PBS, và nhuộm màu trong dung dịch 0,4% SRB trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó rửa các tế bào một số lần bằng dung dịch axit axetic 1% và làm khô bằng không khí. Tiếp theo, chiết SRB vào dung dịch 10mM bazơ trizma và đo mức hấp thụ trong đầu đọc đĩa phổ quang kế tự động ở bước sóng 490 nm. Tỷ lệ tế bào sống được đo là phần trăm so với sinh trưởng tế bào của mẫu đối chứng. Ảnh hưởng cuối của mẫu thử nghiệm 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 công thức trung bình $\pm$ SD của ba mẫu nuôi cấy, xây dựng tự động đường cong đáp ứng liều lượng bằng phép phân tích hồi quy phi tuyến tính. Tính toán ba thông số đối chứng tham khảo (thuật toán NCI) bằng phép nội suy tự động: GI_{50} = nồng độ tạo ra mức ức chế sự phát triển 50%; TGI = ức chế hoàn toàn sự phát triển (tác dụng kìm hãm tế bào) và LC_{50} = nồng độ gây ras 50% tỷ lệ chết tế bào thực (tác dụng gây độc tế bào).

Bảng 1 minh hoạ số liệu về hoạt tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế.

Bảng 1. Thử nghiệm độc tính tế bào - Số liệu hoạt tính (Mol)

		Hợp chất 64a	Hợp chất 65a	Hợp chất 66a	Hợp chất 64b
MDA-MB-231	GI_{50}	4,89E-06	3,56E-06	4,47E-08	1,33E-06
	TGI	>1,48E-05	9,98E-06	7,78E-07	>1,51E-05
	LC_{50}	>1,48E-05	>1,78E-05	>1,66E-05	>1,51E-05
A549	GI_{50}	4,44E-06	3,39E-06	3,31E-08	6,80E-07
	TGI	>1,48E-05	6,24E-06	3,97E-07	3,33E-06
	LC_{50}	>1,48E-05	1,18E-05	> 1,66E-05	>1,51E-05
HT29	GI_{50}	2,22E-06	1,78E-06	1,21E-08	4,23E-07
	TGI	4,29E-06	3,03E-06	5,13E-08	6,50E-07
	LC_{50}	>1,48E-05	7,31E-06	2,81E-06	2,42E-06

Bảng 1 (tiếp theo)

		Hợp chất 65b	Hợp chất 66b	Hợp chất 67	Hợp chất 68
MDA-MB-231	GI_{50}	5,48E-07	2,71E-08	9,10E-07	7,84E-07
	TGI	>1,83E-05	3,73E-07	1,04E-06	1,49E-06
	LC_{50}	>1,83E-05	4,58E-06	1,21E-06	6,50E-06
A549	GI_{50}	3,11E-07	2,54E-08	1,57E-06	1,47E-06
	TGI	1,81E-06	8,13E-08	2,82E-06	4,21E-06
	LC_{50}	> 1,83E-05	> 1,69E-05	4,86E-06	> 1,91E-05
HT29	GI_{50}	1,83E-07	2,20E-08	1,88E-06	4,59E-07
	TGI	4,94E-07	2,88E-08	2,35E-06	7,07E-07
	LC_{50}	> 1,83E-05	4,24E-08	3,14E-06	> 1,91E-05

Bảng 1 (tiếp theo)

		Hợp chất 69	Hợp chất 70	Hợp chất 71	Hợp chất 72
MDA-MB-231	GI50	3,36E-07	1,70E-06	2,09E-07	2,46E-10
	TGI	1,63E-06	2,48E-06	2,85E-06	1,93E-09
	LC50	8,13E-06	3,53E-06	> 1,90E-05	> 1,76E-07
A549	GI50	2,30E-07	2,09E-06	2,66E-07	1,76E-10
	TGI	> 1,77E-05	2,61E-06	1,84E-06	2,81E-09
	LC50	> 1,77E-05	3,27E-06	8,54E-06	> 1,76E-07
HT29	GI50	1,73E-07	1,96E-06	5,89E-08	5,79E-11
	TGI	4,24E-07	2,74E-06	1,75E-07	1,25E-10
	LC50	> 1,77E-05	4,05E-06	> 1,90E-05	> 1,76E-07

Bảng 1 (tiếp theo)

		Hợp chất 78	Hợp chất 79	Hợp chất 80	Hợp chất 81	Hợp chất 85
MDA-MB-231	GI_{50}	>1,25E-5	>1,31E-5	1,52E-7	2,98E-6	1,02E-9
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	1,81E-9
	LC_{50}	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	>1,64E-8
A549	GI_{50}	>1,25E-5	>1,31E-5	9,30E-8	2,28E-6	7,23E-10
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	3,04E-7	8,43E-6	1,64E-9
	LC_{50}	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	>1,64E-8
HT29	GI_{50}	>1,25E-5	5,10E-6	4,94E-8	1,26E-6	3,45E-10
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	9,49E-8	2,98E-6	6,25E-10
	LC_{50}	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	1,97E-9

Bảng 1 (tiếp theo)

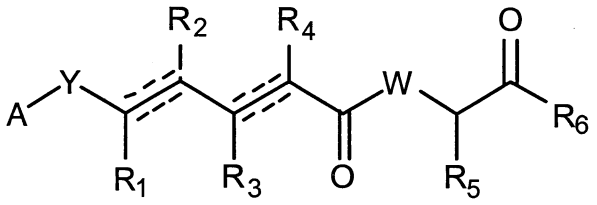
		Hợp chất 89	Hợp chất 96	Hợp chất 98	Hợp chất 99
MDA-MB-231	GI50	2,96E-10	1,31E-5	1,04E-7	2,72E-6
	TGI	>1,74E-9	>1,90E-5	1,81E-7	6,11E-6
	LC50	>1,74E-9	>1,90E-5	>1,21E-5	1,32E-5
A549	GI50	1,38E-10	7,78E-6	1,11E-7	3,06E-6
	TGI	2,79E-10	>1,90E-5	4,95E-7	6,62E-6
	LC50	8,19E-10	>1,90E-5	>1,21E-5	1,22E-5
HT29	GI50	8,02E-11	5,89E-6	5,32E-8	9,00E-7
	TGI	1,27E-10	8,92E-6	7,01E-8	2,21E-6
	LC50	2,27E-10	>1,90E-5	1,69E-7	5,77E-6

Bảng 1. (tiếp theo)

		Hợp chất 100
MDA-MB-231	GI_{50}	3,48E-7
	TGI	>1,58E-5
	LC_{50}	>1,58E-5
A549	GI_{50}	3,95E-7
	TGI	2,21E-6
	LC_{50}	>1,58E-5
HT29	GI_{50}	5,38E-8
	TGI	3,01E-7
	LC_{50}	7,59E-6

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung **I**:



(I)

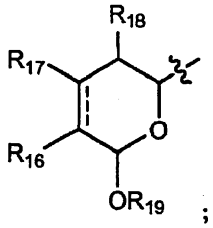
trong đó Y được chọn từ $–CHR_{ay}-$, $–CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $–CR_{ay}=CR_{by}-$, -C=C-, $–CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $–CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, và $–CHR_{ay}-C=C-$;

mỗi R_{ay}, R_{by}, và R_{cy} độc lập được chọn từ hyđro, 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;

mỗi R_1, R_2, R_3, R_4, và R_5 độc lập được chọn từ hyđro, 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;

R_6 được chọn từ NR_8R_9, và OR_{10};

A là



;

W được chọn từ O và NR_7;

R_7 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, hoặc R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế;

R_8 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ hyđro, 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;

mỗi đường kẻ chấm thể hiện một liên kết tuỳ ý nữa, nhưng khi có liên kết ba giữa các nguyên tử C mà R_1 và R_2 gắn vào thì R_1 và R_2 là vắng mặt, và khi có liên kết ba giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 gắn vào thì R_3 và R_4 là vắng mặt;

R_9 được chọn từ hyđro, COR_a, $COOR_a$, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế,

mỗi R_{16}, R_{17} và R_{18} độc lập được chọn từ hyđro, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b, và $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 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;

R_{19} được chọn từ hydro, COR_a, $COOR_a$, $CONR_aR_b$, $S(O)R_a$, SO_2R_a, $P(O)(R_a)OR_b$, $SiR_aR_bR_c$, 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; và

mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập được chọn từ hyđro, 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; hoặc

các muối, chất hỗ biến, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{19} được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế và COR_a, và trong đó R_a là C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R_{19} là hydro.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_{16} được chọn từ hyđro, OR_a và $OCOR_a$, trong đó R_a được chọn từ hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R_{16} được chọn từ hyđro, OH và metoxy.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó có thêm một liên kết nữa giữa các nguyên tử C mà R_{16} và R_{17} gắn vào.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_{17} và R_{18} là hyđro.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_1, R_2, R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R_1, R_2, R_3 và R_4 là hyđro.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó Y được chọn từ $–CHR_{ay}$-, $–CR_{ay}=CR_{by}$- và $–CHR_{ay}$-$CR_{by}=CR_{cy}$-, và trong đó R_{ay}, R_{by} và R_{cy} độc lập được chọn từ hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_{ay}, R_{by} và R_{cy} độc lập được chọn từ hyđro và metyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_5 được chọn từ hyđro và C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_5 được chọn từ metyl, isopropyl và tert-butyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó W là NR_7 và trong đó R_7 là như được xác định theo điểm 1.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R_7 là hyđro.

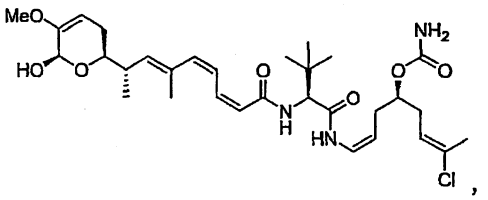
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó W là NR_7 và trong đó R_7 và R_5 cùng với nguyên tử N và nguyên tử C tương ứng mà chúng đính vào tạo thành nhóm pyroliđin được thế hoặc không được thế.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_6 là NR_8R_9 và trong đó R_8 là hyđro và R_9 được chọn từ hyđro, 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, và C_4-C_{12} alkenynyl được thế hoặc không được thế.

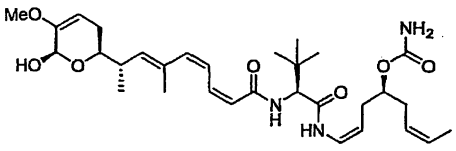
18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó R_9 được chọn từ C_2-C_{12} alkenyl được thế và C_4-C_{12} alkenynyl được thế được thế ở một hoặc nhiều vị trí bằng halogen, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R' và OH được bảo vệ, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R' độc lập được chọn từ hyđro, C_1-C_{12} 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 và aryl được thế hoặc không được thế.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó có thêm một liên kết nữa giữa các nguyên tử C mà R_1 và R_2 được gắn vào và có một hoặc hai mối liên kết nữa giữa các nguyên tử C mà R_3 và R_4 được gắn vào.

20. Hợp chất theo điểm 1, có công thức sau đây:



hoặc



hoặc muối, chất hỗ biến, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối, chất hỗ biến, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của chúng, và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.