



(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) 
1-0022552

(51)⁷ **C07J 71/00, A61K 31/58, A61P 5/44,**
11/06, 37/08

(13) **B**

(21) 1-2013-02866

(22) 14.03.2012

(86) PCT/EP2012/054439 14.03.2012

(87) WO2012/123482 20.09.2012

(30) 11158230.0 15.03.2011 EP

(45) 25.12.2019 381

(43) 25.12.2013 309

(73) CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. (IT)
Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy

(72) GHIDINI, Eleonora (IT), RIZZI, Andrea (IT)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **HỢP CHẤT ISOXAZOLIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng viêm và chống dị ứng mới thuộc loại glucocorticosteroid, phương pháp điều chế hợp chất này, dược phẩm chứa chúng, tổ hợp của chúng và việc sử dụng chúng trong trị liệu. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các glucocorticosteroid mà là dẫn xuất của isoxazolidin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng viêm và chống dị ứng mới thuộc loại glucocorticosteroid, phương pháp điều chế hợp chất này, dược phẩm chứa chúng, tổ hợp và việc sử dụng chúng trong trị liệu. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các glucocorticosteroid mà là dẫn xuất của isoxazolidin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Corticosteroid là chất có khả năng kháng viêm, có khả năng làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm.

Chúng thường được sử dụng để điều trị một phạm vi rộng lớn các tình trạng bệnh lý về viêm cấp tính và mãn tính bao gồm bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), viêm mũi dị ứng, viêm thấp khớp, bệnh viêm ruột và bệnh tự miễn.

Corticosteroid thể hiện các tác dụng của chúng thông qua thụ thể glucocorticoid (glucocorticoid receptor-GR). Sự liên kết của corticosteroid với GR gây ra sự chuyển vị vào nhân của nó mà, nói cách khác, tác động đến một số con đường xuôi chiều thông qua cơ chế phụ thuộc liên kết với ADN (ví dụ chuyển hoạt hóa) và cơ chế độc lập liên kết với ADN (ví dụ chuyển biểu hiện).

Ngày nay corticosteroid để điều trị tình trạng bệnh lý do viêm mãn tính ở phổi như bệnh hen và COPD đã được sử dụng thông qua cách hít. Một trong các ưu điểm của việc sử dụng corticosteroid dạng hít (inhaled corticosteroids-ICS) là có khả năng phân phối thuốc một cách trực tiếp vào vị trí tác động, hạn chế tác dụng phụ toàn thân, do đó gây ra đáp ứng lâm sàng nhanh hơn và mức độ trị liệu cao hơn.

Mặc dù việc điều trị bằng ICS có thể có các lợi ích quan trọng, cụ thể là ở trong bệnh hen, việc điều trị này làm tối thiểu hóa sự phơi nhiễm toàn thân với ICS mà gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng không mong muốn có thể do việc

sử dụng thường xuyên. Trong thực tiễn lâm sàng hiện nay, khoảng thời gian tác dụng của ICS bị giới hạn góp phần làm cho việc kiểm soát bệnh không được tối ưu. Trong khi kỹ thuật hít là điểm mấu chốt để đi đến phổi, sự điều chỉnh các phân tử thể trên khung phân tử corticosteroid là quan trọng để tối ưu hóa đặc tính dược động học và dược lực học để làm giảm tính khả dụng sinh học qua đường uống, hạn chế hoạt tính dược lý chỉ ở trong phổi (tiền chất thuốc và thuốc mềm) và tăng sự thanh thải toàn thân. Hơn nữa, hoạt tính của ICS kéo dài trong phổi có thể rất được mong muốn khi sử dụng ICS hàng ngày để cho phép làm giảm tần số sử dụng và, do đó gần như nâng cao được sự hài lòng của người bệnh và kết quả, nâng cao được sự kiểm soát và khống chế bệnh. Tóm lại, trong y học có nhu cầu cấp bách để phát triển ICS có đặc tính dược động học và dược lực học được nâng cao.

Ví dụ về dẫn xuất glucocorticoid isoxazolidin đã được mô tả trong WO 2006/005611, GB 1578446 và trong “Synthesis and topical anti-inflammatory activity of some steroidal [16 α ,17 α -d] isoxazolidins” (J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982).

Một số dẫn xuất glucocorticoid isoxazolidin cũng được mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent đang xét nghiệm WO 2011/029547.

Đáng ngạc nhiên, đã biết được rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện đặc tính dược động học hoặc dược lực học có thể phát triển được, như sự phơi nhiễm toàn thân, tính chọn lọc, hiệu quả và khoảng thời gian tác dụng.

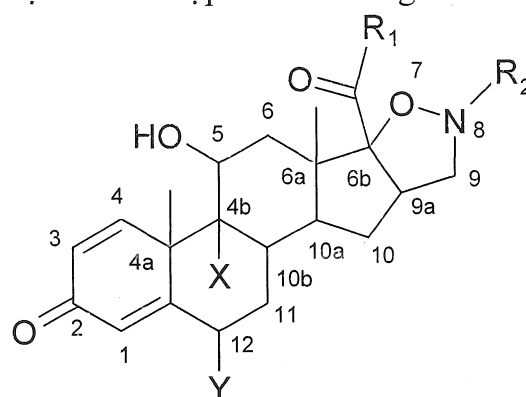
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng viêm và chống dị ứng thuộc loại glucocorticosteroid, đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này, chế phẩm chứa chúng, việc sử dụng chúng để trị liệu và tổ hợp của chúng với các thành phần có hoạt tính dược lý khác để điều trị các rối loạn đường hô hấp, đó là chất chủ vận-beta2, chất chống thụ thể muscarinic, corticosteroid, chất ức chế protein kinaza

hoạt hóa mitogen (P38 MAP kinaza), chất ức chế dưới đơn vị beta của kinaza yếu tố nhân kapa-B (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính ở người (human neutrophil elastase-HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (phosphodiesterase 4-PDE4), chất điều biến leukotrien, chất kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory agents-NSAIDs) và chất điều hòa chất nhầy.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức chung (I)



(I)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó mỗi n và n' độc lập với nhau là 0, 1 hoặc 2;

Z là liên kết đơn hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$, $-O-$ và $-OC(R_4R_5)-$;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm:

- H, halogen, CN, OH, $CONH_2$, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_4)alkenyl$, $(C_1-C_6)haloalkyl$, $(C_2-C_4)alkynyl$ và $(C_1-C_6)alkylsulfonyl$ và $(C_1-C_6)alkylcarbonyl$ ”
- NR_4R_5 , trong đó R_4 và R_5 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1-C_6)alkyl$ và $(C_1-C_6)alkoxy$;
- $(C_3-C_8)xyloalkyl$, $(C_3-C_8)heteroxyloalkyl$, aryl và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm

oxo hoặc nhóm CN; và

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm CN hoặc nguyên tử halogen;
- $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8) xycloalkyl, (C_3-C_8) heteroxycloalkyl, aryl, (C_1-C_6) arylalkyl, aryloxy, arylthio và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, OH, halogen, CN, NH_2 , $CONH_2$, NO_2 , $NHC(O)H$, (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) haloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) hydroxyalkoxy, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) alkylcarboxyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl và (C_1-C_6) alkylsulfanyl, (C_1-C_6) alkyloxysulfonyl, (C_1-C_6) haloalkylsulfonyloxy, aminosulfonyl, (C_3-C_8) xycloalkyl, (C_3-C_6) heteroxycloalkyl và heteroaryl trong đó m là 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và

X và Y độc lập với nhau là nguyên tử H hoặc halogen và muối được dụng của chúng,

miễn là khi R_1 là nhóm $-CH_2OH$ và R_2 là

(C_1-C_6) alkyl hoặc (C_3-C_8) xycloalkyl, thì X và Y là nguyên tử flo.

Trong bản mô tả này trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “halogen” bao gồm nguyên tử flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “mạch thẳng” và “mạch dài” có cùng nghĩa.

Thuật ngữ “ (C_1-C_6) alkyl”, “ (C_1-C_8) alkyl” hoặc “ (C_1-C_{15}) alkyl” đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó số nguyên tử cacbon lần lượt nằm trong khoảng từ 1 đến 6, từ 1 đến 8 hoặc từ 1 đến 15. Ví dụ về nhóm này là

metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, etyl-butyl, propyl-butyl, metyl-butyl, etyl-metyl-propyl, hexadexyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₂-C₆)alkenyl” đề cập đến chuỗi cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi, trong đó số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 2 đến 6. Ví dụ về nhóm này bao gồm etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₂-C₆)alkynyl” đề cập đến chuỗi cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba, trong đó số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Ví dụ về nhóm đã nói bao gồm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkylcarboxyl” đề cập đến nhóm alkyl-COO.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkoxy” đề cập đến nhóm alkyl-oxy (ví dụ alkoxy), là phần alkyl như đã xác định ở trên. Do đó ví dụ về các nhóm này có thể bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkoxycarbonyl” và “(C₁-C₆) hydroxyalkoxy” lần lượt đề cập đến nhóm alkoxy-CO- và (OH)alkoxy-.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)haloalkyl” và “(C₁-C₆)haloalkoxy” đề cập đến nhóm “(C₁-C₆)alkyl” và “(C₁-C₆)alkoxy” ở trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể giống hoặc khác nhau.

Do đó ví dụ về nhóm (C₁-C₆)haloalkyl và (C₁-C₆)haloalkoxy này có thể bao gồm nhóm alkyl và alkoxy được halogen hóa, polyhalogen hóa và halogen hóa hoàn toàn, trong đó tất cả các nguyên tử hydro đều được thay thế bằng nguyên tử halogen, ví dụ nhóm triflometyl hoặc triflometoxyl.

Thuật ngữ “(C₃-C₈)xycloalkyl” đề cập đến nhóm hydrocacbon một hoặc hai vòng béo có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này bao gồm

xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-yl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₃-C₈)heteroxycloalkyl” đề cập đến nhóm (C₃-C₈)xycloalkyl, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon trong vòng được thế bằng một nguyên tử khác loại hoặc một nhóm dị thơm (ví dụ N, NH, S hoặc O).

Thuật ngữ “aryl” đề cập đến hệ vòng có một hoặc hai hoặc ba vòng có từ 6 đến 20 nguyên tử trong vòng, tốt hơn có từ 6 đến 15 nguyên tử trong vòng và trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)arylalkyl” đề cập đến nhóm (C₁-C₆)alkyl được thế thêm bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “aryloxy” và “arylthio” lần lượt đề cập đến nhóm aryl-oxy- và aryl-S-, là phần aryl như đã xác định ở trên.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkylsulfanyl” và “(C₁-C₆)alkylsulfonyl” lần lượt đề cập đến nhóm alkyl-S- và alkyl-SO₂-.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)haloalkylsulfonyloxy” đề cập đến nhóm haloalkyl-SO₂(O)-.

Thuật ngữ “aminosulfonyl” đề cập đến nhóm NH₂S(O₂)-

Thuật ngữ “heteroaryl” đề cập đến hệ vòng có một, hai hoặc ba vòng có từ 5 đến 20 nguyên tử trong vòng, tốt hơn có từ 5 đến 15 nguyên tử trong vòng, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm và trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon trong vòng là nguyên tử khác loại hoặc nhóm dị thơm (ví dụ N, NH, S hoặc O).

Ví dụ về hệ một vòng aryl hoặc heteroaryl phù hợp bao gồm, ví dụ, nhóm thiophen, benzen, pyrol, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, pyridin, imidazolidin, furan và nhóm tương tự.

Ví dụ về hệ hai vòng aryl hoặc heteroaryl phù hợp bao gồm nhóm naphtalen, biphenylen, purin, pteridin, benzotriazol, quinolin, isoquinolin, indol, isoindol, benzothiophen, dihydrobenzo dioxin, dihydrobenzo dioxepin, thiazol, benzo oxazin và nhóm tương tự.

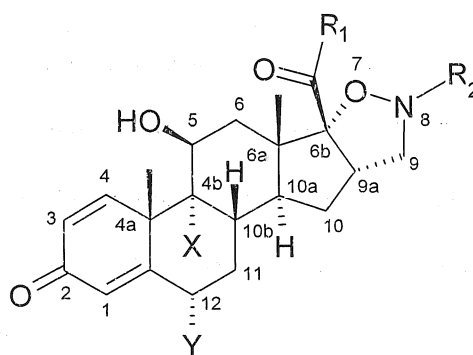
Ví dụ về hệ ba vòng aryl hoặc heteroaryl phù hợp bao gồm nhóm floren cũng như các dẫn xuất được ngưng tụ benzen của các hệ hai vòng heteroaryl đã đề cập ở trên.

Thuật ngữ “mạch thẳng” và “mạch dài” có cùng nghĩa.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ ràng rằng hợp chất có công thức chung (I) chứa tâm không đối xứng ít nhất ở các vị trí 4a, 4b, 5, 6a, 6b, 9a, 10a, 10b và do đó có thể tồn tại ở nhiều dạng đồng phân lập thể quang học và hỗn hợp của chúng.

Do đó sáng chế cũng đề xuất tất cả các dạng này và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất được ưu tiên là hợp chất có công thức chung (I) trong đó hóa học lập thể của nguyên tử cacbon không đối xứng được đưa ra trong công thức (I') dưới đây, cấu hình tuyệt đối được đưa ra trên cơ sở của danh pháp Cahn-Ingold-Prelog dựa trên đặc tính của nhóm



(I')

và trong đó nghĩa của R_1 và R_2 như đã xác định ở trên.

Theo một phương án được ưu tiên, với hợp chất có công thức (I'), cấu hình tuyệt đối ở tâm không đối xứng 4a là (S), ở 4b là (R), ở 5 là (S), ở 6a là (S), ở 6b là (R), ở 9a là (S), ở 10a là (S), ở 10b là (S) và ở 12 là (S).

Hợp chất có công thức chung (I) có thể tạo thành muối cộng axit, cụ thể là axit được dụng.

Do đó muối cộng axit được dụng của hợp chất có công thức (I), cũng bao gồm cả của hợp chất có công thức (I'), bao gồm hợp chất của axit vô cơ, ví dụ

axit hydrohalogenua như axit flohydric, clohydric, bromhydric hoặc hydroiodic; axit nitric, sulfuric, phosphoric; và axit hữu cơ, ví dụ axit monocarboxylic béo như axit formic, axetic, trifloaxetic và propionic; axit hydroxyl béo như axit lactic, xitric, tartaric hoặc malic; axit dicarboxylic như axit maleic, fumaric, oxalic hoặc succinic; axit carboxylic thơm như axit benzoic; axit hydroxy thơm và axit sulfonic.

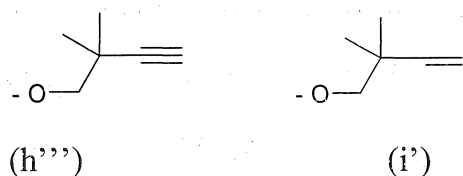
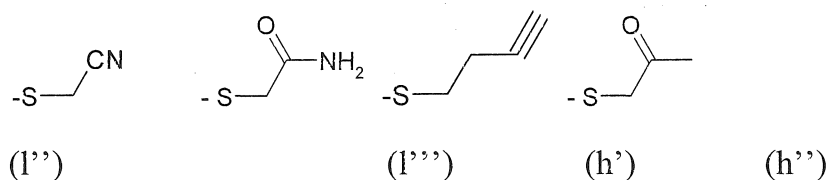
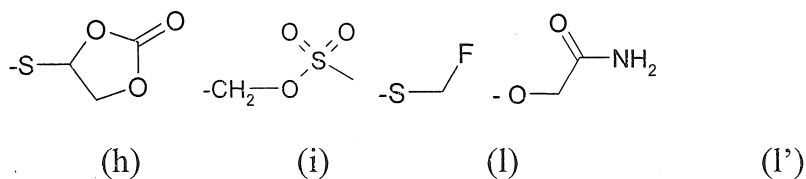
Các muối này cũng có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bằng quy trình tạo muối đã biết.

Theo một phương án được ưu tiên, trong hợp chất theo sáng chế ít nhất một trong số **X** và **Y** là nguyên tử halogen, **m** là 0 và **R₆** là aryl, (C₃-C₈)xycloalkyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, cả **X** và **Y** độc lập với nhau đều là nguyên tử halogen và **m** là 0 và **R₆** aryl, (C₃-C₈)xycloalkyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, cả **X** và **Y** đều là flo và **m** là 0 và **R₆** là aryl, (C₃-C₈)xycloalkyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Theo một phương án được ưu tiên, trong hợp chất theo sáng chế **m** là 0, **R₆** là aryl, (C₃-C₈)xycloalkyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, **R₁** là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó **n** là 1, **Z** là một liên kết đôi, **n'** là 0 và **R₃** là -OH, hoặc **R₁** là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó **n** là 0, **Z** là -S-, **n'** là 1, và **R₃** là nguyên tử halogen, hoặc **R₁** là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó **n** là 0, **Z** là một liên kết, **n'** là 1, và **R₃** được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, CN, CONH₂, (C₁-C₆)haloalkyl và (C₁-C₆)alkylcarbonyl. Theo phương án được ưu tiên hơn, **R₁** là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó **n** là 0, **Z** là -S-, **n'** là 1, và **R₃** là nguyên tử halogen, hoặc **R₁** là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó **n** là 0, **Z** là một liên kết, **n'** là 1 và **R₃** là nguyên tử halogen.

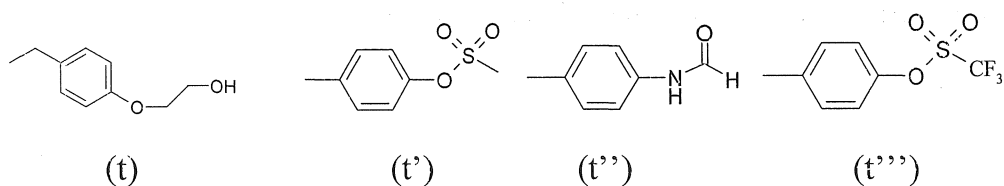
Theo một phương án được ưu tiên, trong hợp chất theo sáng chế, **R₁** được chọn từ nhóm bao gồm metyl, hydroxy, hydroxymetyl, N-metoxi-N-metyl-amino, N-metyl-N-xyanometyl, clometyl, flometyl, flometoxy,

floetoxy, clometoxy, xyanometyl, metylsulfanyl, metylsulfanylmetyl, xyclopropylmetoxy, floetysulfanyl, trifloetysulfanyl, xyclobutylsulfanyl, xyanometoxy và nhóm có công thức (h), (h'), (h'''), (i), (i'), (l), (l'), (l'') hoặc có công thức (l''') dưới đây



Theo một phương án được ưu tiên, trong hợp chất theo sáng chế, **R₂** được chọn từ nhóm bao gồm xyclohexyl, etyl-butyl, phenyl-propyl, phenoxy-etyl, amino-carbonyl-phenyl, amino-sulfonyl-phenyl, bromo-phenyl, xyano-phenyl, xyclopropyl-phenyl, metoxy-benzyl, propyl-butyl, metyl-butyl, tert-butyl-benzyl, metyl-benzyl, diclo-phenyl, clo-furan-2-yl-metyl, clo-thiophen-2-yl-metyl, phenylsulfanyl-etyl, xyclohexyl, xyclopentylmetyl, etyl-2-metyl-propyl, 4-clo-3-triflometyl-phenyl, 4-clo-3-metyl-phenyl, triflo-propyl, 3,3-dimetyl-butyl, flo-benzyl, thiophen-2-ylmetyl, furan-2-ylmetyl, etyl-metyl-propyl, etyl-butyl, metoxy-carbonyl-phenyl, metoxy-carbonyl-benzyl, xyclohexylmetyl, xyclohexylphenyl, metylsulfanyl-benzyl, metylsulfanylthiophenyl, sec-butyl, xyclopentylmetyl, tert-butoxy-benzyl, tert-butoxy-carbonyl-benzyl, pyridin, thiazol-4-yl, thiazol-2-yl-metyl, oxazol-2-yl, imidazol-1-yl-etyl, xyclohexyl-etyl, pyridin-3-yl-propyl, furan-3-yl, 1H-indol-3-ylmetyl, 1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl, quinolin-7-ylmetyl,

benzothiazol-2-ylmethyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-yl, propylbenzyl, quinolin-5-ylmethyl, benzofuran-3-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, methyl-1H-indol-2-yl, methyl-1H-indol-3-ylmethyl, methyl-sulfonyl-phenyl, methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl, 1H-imidazol-2-ylmethyl, clo-phenyl, tolyl, clo-benzyl, hydroxy-benzyl, thiophen-2-ylmethyl, furan-2-ylmethyl, methyl-benzyl, methoxy-benzyl, butoxy-benzyl, xyclopentylmethyl, clo-thiophen-2-ylmethyl, methyl-thiophen-2-yl-methyl, bixycloheptyl, imidazolyletyl, 4-piperidin-4-yl-methyl-phenyl và nhóm có công thức (t), (t'), (t'') hoặc (t''') dưới đây



Hợp chất ưu tiên có công thức chung (I) hoặc (I') có công thức (IA), trong đó **X** và **Y** là nguyên tử flo, **n** là 0 hoặc 1, **n'** là 0 hoặc 1; **Z** là một liên kết đôi, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -O- và -OC(R₄R₅); **R₃** được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, -CN, CONH₂, -NR₄R₅, (C₁-C₆) alkyl, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkynyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl và (C₃-C₈)heteroxycloalkyl vòng đơn tùy ý được thế; và các nhóm **R₂**, **R₄**, **R₅** như đã xác định ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (I') được ưu tiên khác có công thức (IB), trong đó **X** và **Y** là flo, **R₁** là -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_{n'}-R₃, trong đó **n** là 1, **Z** là một liên kết đôi, **n'** là 0 và **R₃** là s-OH; và nhóm **R₂** như đã xác định ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức chung (I) hoặc (I') được ưu tiên có công thức (IC), trong đó **X** và **Y** là nguyên tử flo, **m** là 0 và **R₆** là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, để **R₂** là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế; và **R₁** như đã xác định ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án được ưu tiên, trong hợp chất có công thức (IC), **R₂** là phenyl tùy ý được thế.

Theo một phương án được ưu tiên khác, trong hợp chất có công thức (IC),

R₂ là heteroaryl tùy ý được thế.

Theo các quy trình và phương pháp tương tự được mô tả trong đơn này, sáng chế có thể bao gồm các hợp chất có công thức (IC) sau đây:

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-pyridin-3-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiazol-4-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-oxazol-2-yl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-furan-3-yl-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-benzofuran-3-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-benzo[1,3]dioxol-5-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit -(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-
clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-p-tolyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-8-(4-metoxi-phenyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-o-tolyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

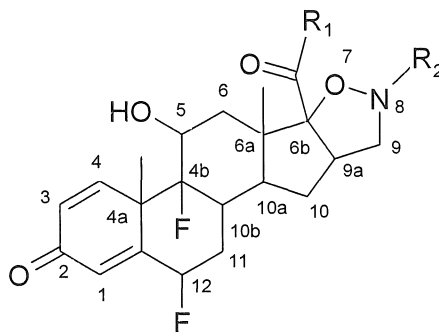
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-
clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-m-tolyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-8-(3-metoxi-phenyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (ID)



(ID)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó mỗi n và n' độc lập với nhau là 0, 1 hoặc 2;

Z là một liên kết đơn hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$ và $-O-$;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm:

- H, halogen, CN, $CONH_2$, OH, (C_1-C_{15}) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl và (C_1-C_6) alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- NR_4R_5 , trong đó R_4 và R_5 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6) alkyl và (C_1-C_6) alkoxy;
- (C_3-C_8) cycloalkyl, (C_3-C_8) heterocycloalkyl, aryl và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm oxo;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 là (C_3-C_8) cycloalkyl, trong đó m là 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và muối được dụng của chúng.

Ví dụ về hợp chất có công thức **(ID)** bao gồm:

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclopentylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

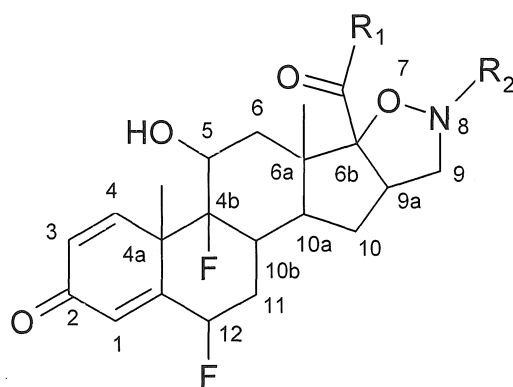
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic.

Theo các quy trình và phương pháp tương tự được mô tả trong đơn này, sáng chế có thể bao gồm các hợp chất có công thức **(ID)** sau đây:

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-xyclohexyl-etyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung **(IE)**



(IE)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó mỗi n và n' độc lập với nhau là 0, 1 hoặc 2;

Z là một liên kết đơn hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$ và $-O-$;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm:

- H, halogen, CN, OH, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl và (C_1-C_6) alkylsulfonyl;
- NR_4R_5 , trong đó R_4 và R_5 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6) alkyl và (C_1-C_6) alkoxy;
- (C_1-C_6) alkyl;
- (C_3-C_8) cycloalkyl, (C_3-C_8) heterocycloalkyl, aryl và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm oxo;

và

R_2 là (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và muối được dụng của chúng.

Ví dụ về hợp chất có công thức (IE) bao gồm:

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Etyl-butyl)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-

hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(1-propyl-butyl)-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

S-Flometyl este cúa axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-
hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

S-Flometyl este cúa axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-propyl-butyl)-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-
hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(1-propyl-butyl)-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-
a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-
hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-
a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(1-Etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-
hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-
a]phenanthren-2-on;

Axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-

dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic;

Axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-propyl-butyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic;

Axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-etyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic;

Axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(1-etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-propyl-butyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-etyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

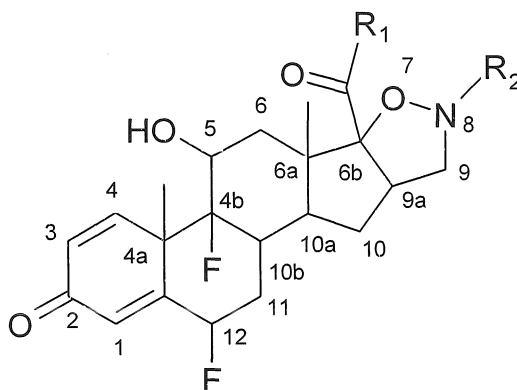
S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-((S)-1-etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic.

Theo các quy trình và phương pháp tương tự được mô tả trong đơn này,

sáng chế có thể bao gồm các hợp chất có công thức (IE) sau đây:

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(1-Etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (IF)



(IF)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó n là 1 và n' là 0;

- Z là một liên kết đơn;
- R_3 là nguyên tử flo;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm CN;
- $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8) xycloalkyl, (C_3-C_8) heteroxyxycloalkyl, aryl, aryloxy, arylthio và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, OH, halogen, CN, NH_2 , NO_2 , (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy, aryl, (C_1-C_6) hydroxyalkoxy, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $(C_1-$

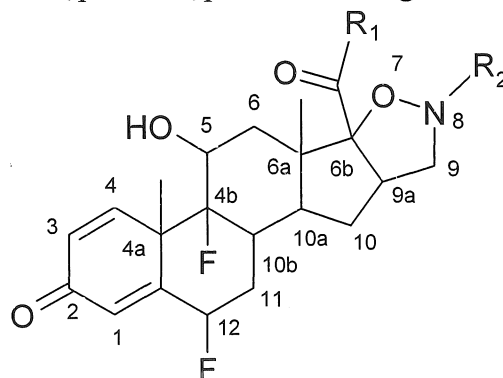
C_6 alkylcarboxyl, arylthio, và

(C_1-C_6) alkylsulfanyl, trong đó m là 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

miễn là R_2 không phải là 4-clo-benzyl;

và muối được dụng của chúng.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (IG)



(IG)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó n là 1 và n' là 0;

- Z là một liên kết đơn;
- R_3 là nguyên tử flo;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8) xycloalkyl, aryl và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl và (C_1-C_6) alkylsulfanyl trong đó m là 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

miễn là R_2 không phải là 4-clo-benzyl;

và muối được dụng của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, trong hợp chất có công thức (IG), R_2 là (C_1-C_8) alkyl hoặc $-(CH_2)_mR_6$, trong đó m là số 1 và R_6 là heteroaryl tùy ý được

thể.

Các hợp chất có công thức **(IG)** khác có thể thu được bằng quy trình tương tự như mô tả trong các ví dụ, là các hợp chất sau:

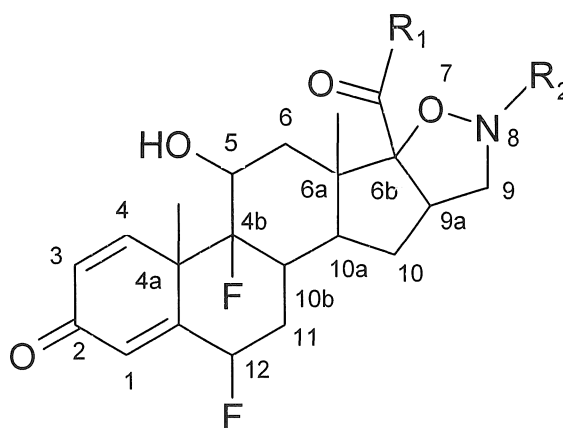
(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(4-metyl-benzyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Etyl-butyl)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl 4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-phenyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung **(IH)**



(IH)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó n là 0 và n' là 1;

- Z là $-S-$;

- R_3 là nguyên tử flo;

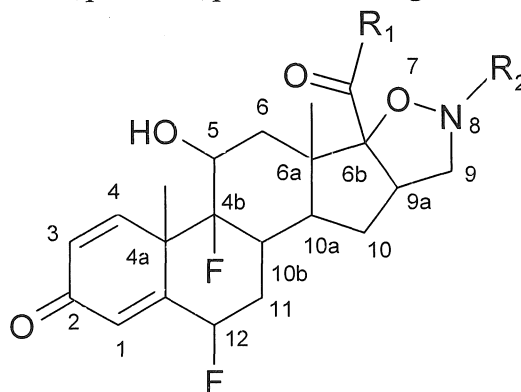
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) haloalkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm CN hoặc nguyên tử halogen;
- $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8) cycloalkyl, (C_3-C_8) heterocycloalkyl, aryl, aryloxy, arylthio và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo, OH, halogen, CN, NH_2 , NO_2 , (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C_1-C_6) hydroxyalkoxy, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) alkylcarboxyl, arylthio, và (C_1-C_6) alkylsulfanyl, trong đó m là 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

miễn là R_2 không phải là 4-clo-benzyl cũng không phải là propyl-benzen;

và muối được dụng của chúng.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (II)



(II)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó n là 0 và n' là số 1;

- Z là $-S-$;
- R_3 là nguyên tử flo;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;
- $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8) xycloalkyl, aryl, aryloxy, arylthio và heteroaryl, mỗi chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen,
- (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl và (C_1-C_6) alkylsulfanyl trong đó m là 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

miễn là R_2 không phải là 4-clo-benzyl cũng không phải là propyl-benzen; và muối được dụng của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, trong hợp chất có công thức (II), R_2 là $-(CH_2)_mR_6$, m là 1 và R_6 là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Các hợp chất khác thu được bằng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ các là hợp chất sau:

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-metyl-thiophen-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(4-metoxi-benzyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclopentylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(4-propyl-benzyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-((S)-Flometyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-clo-thiophen-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(4-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-butyl-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenylsulfanyl-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-propyl-butyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenoxy-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-clo-furan-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-metyl-thiophen-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(4-metoxi-benzyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclopentylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(4-propyl-benzyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-((S)-Flometyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]henanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-clo-thiophen-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(4-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-butyl-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenylsulfanyl-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-propyl-butyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenoxy-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-clo-furan-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-etyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-butoxy-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-butoxy-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(5-metyl-furan-2-ylmetyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-(5-metylsulfanyl-thiophen-2-ylmetyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-((S)-1-etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(3,3,3-triflo-propyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclopropylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-xyclohexyl-etyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-((S)-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-m-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-o-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-p-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-clophenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-((S)-Flometyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-phenyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-pyridin-3-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-((S)-Flometyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(3-flo-phenyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(4-triflometyl-phenyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic.

Theo quy trình và phương pháp tương tự được mô tả trong đơn này, sáng chế có thể bao gồm các hợp chất sau:

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(1-ethyl-2-metyl-propyl)-4b, 12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-propyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-pyridin-3-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiazol-4-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-oxazol-2-yl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiazol-2-ylmetyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-8-(2-imidazol-1-yl-etyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-
xyclohexyl-etyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(3-pyridin-3-yl-propyl)-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-8-furan-3-yl-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-8-(1H-indol-3-ylmetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-8-quinolin-7-ylmethyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-
benzothiazol-2-ylmethyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-
Bixyclo[2.2.1]hept-2-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-8-quinolin-5-ylmethyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-8-quinolin-2-ylmethyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-
benzofuran-3-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-
Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-metyl-1H-imidazol-4-ylmetyl)-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-8-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-
clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-p-tolyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-8-(4-metoxi-phenyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-8-o-tolyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-
clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-8-m-tolyl-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic;

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-8-(3-metoxi-phenyl)-4a,6a-dimethyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic.

Các hợp chất khác thu được bằng quy trình tương tự như mô tả trong các ví
dụ là các hợp chất sau:

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-
hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimethyl-8-(1-propyl-butyl)-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-Butyl-benzyl)-4b,12-
diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimethyl-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-
hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimethyl-8-(4-propyl-benzyl)-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

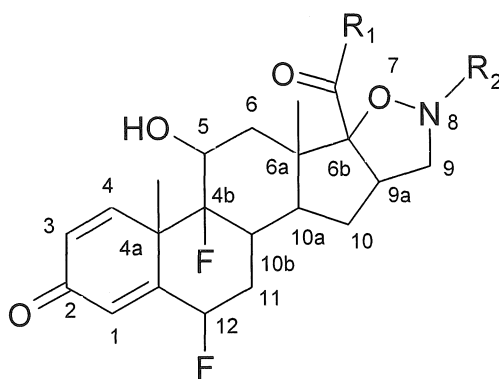
(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xcyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (IM)



(IM)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó n là 0 và n' là số 1;

Z là một liên kết đơn;

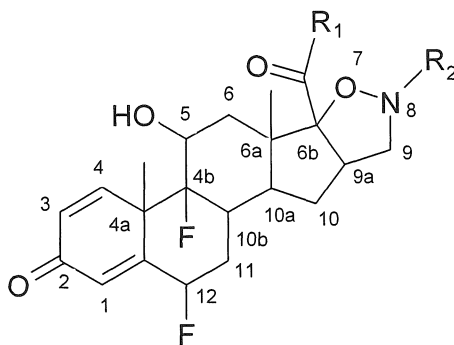
R_3 là $-OH$;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;
- $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8) xycloalkyl, trong đó m là 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và

muối được dụng của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (IN)



(IN)

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó n là 0 và n' là 1;

Z là một liên kết đơn;

R_3 là $-OH$;

R_2 là $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, CONH₂, NHC(O)H, (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)haloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxysulfonyl, (C₁-C₆)haloalkylsulfonyloxy, (C₃-C₈)xycloalkyl, (C₃-C₆)heteroxycloalkyl, aminosulfonyl, heteroaryl và m là 0 và muối được dụng của chúng.

Các hợp chất khác thu được bằng quy trình tương tự như mô tả trong các ví dụ là các hợp chất sau:

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(1-propyl-butyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-p-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-m-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-phenyl)-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-triflometyl-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(3-flo-phenyl)-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-o-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-

tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-3-metyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-3-triflometyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,4-Diclo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Bromo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-4b-Flo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzonitril;

4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzamid;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-triflometoxy-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-

hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-phenyl este của axit metansulfonic;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Xyclohexyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-thiophen-2-yl-phenyl) 4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

Metyl este của axit 4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzoic;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-(4-metansulfonyl-phenyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

3-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzonitril;

4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzen sulfonamit;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Xyclopropyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-Butyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-2-on;

N-{4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-phenyl}-formamit;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-triflometyl-phenyl)-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-triflometoxy-phenyl)-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Bromo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Benzothiazol-6-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-(4-hydroxy-phenyltriflometansulfonate)-4a,6a-dimetyl-

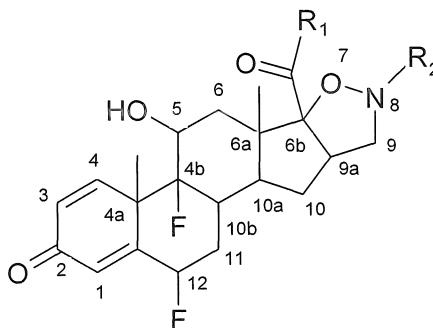
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Xyclopropyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-piperidin-4-ylmetyl-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (IN')



(IN')

trong đó

R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó n là 0 và n' là 1;

Z là một liên kết đơn;

R_3 là $-OH$;

R_2 là $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 là heteroaryl và m là 0 và muối được dùng của chúng.

Các hợp chất khác thu được bằng quy trình tương tự như mô tả trong các ví dụ là các hợp chất sau:

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-quinolin-6-yl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-pyridin-3-yl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Benzothiazol-6-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on.

Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả sự kết hợp của các nhóm và phương án cụ thể và ưu tiên như mô tả ở trên.

Sau đây, hợp chất có công thức (I), (I'), (IA), (IB), (IC), (ID), (IF), (IG), (IH), (IL), (IM), (IN) và muối được dụng và solvat của chúng được đề cập đến là “hợp chất theo sáng chế”.

Ví dụ về hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là:

Hợp chất	Tên hóa học
10	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,3-dimetyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
11	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-benzyl)-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
12	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-thiophen-2-ylmetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
13	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
14	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-etyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
15	metyl este của axit 3-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-ylmetyl]-benzoic
16	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclohexylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
17	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-metylsulfanyl-benzyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
18	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-((R,S)-sec-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
19	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclopentylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
20	tert-butyl este của axit 4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-ylmetyl]-benzoic
21	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
23	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(1-propyl-butyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
24	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-Butyl-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
25	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-propyl-benzyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
26	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on

27	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
28	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(5-metylsulfanyl-thiophen-2-ylmetyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
29	(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(1-Etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
30	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Butoxy-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
31	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Xyclohexyl-etyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
32	(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
33	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Bixyclo[2.2.1]hept-2-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
34	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-pyridin-3-yl-propyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
35	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3,3,3-triflo-propyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
36	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-(2-imidazol-1-yl-etyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
37	(4aS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b-(R)-Flo-12-flo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-quinolin-5-ylmetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
38	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-thiazol-2-ylmetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
39	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit metansulfonic
40	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-axetyl-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
41	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
42	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,3-dimetyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
43	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-benzyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
44	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiophen-2-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
45	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
46	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(5-metyl-thiophen-2-ylmetyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
47	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(4-metoxo-benzyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
48	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
49	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclopentylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
50	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(4-propyl-benzyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
51	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
52	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(5-Clo-thiophen-2-ylmetyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
53	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(4-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
54	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-Butyl-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
55	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenylsulfanyl-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
56	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-propyl-butyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
57	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenoxy-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
58	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(5-Clo-furan-2-ylmetyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
59	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
60	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Etyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
61	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-Butoxy-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-

	2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
62	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Butoxy-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
63	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(5-metyl-furan-2-ylmetyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
64	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(5-metylsulfanyl-thiophen-2-ylmetyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
65	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(1-etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
66	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(3,3,3-triflo-propyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
67	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclopropylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
68	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-xyclohexyl-etyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
(69)	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
70	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
71	S-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl) este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
72	metoxy-metyl-amit của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
73	flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiophen-2-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
74	flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-benzyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
75	xyanometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-benzyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
76	xyanometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiophen-2-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
77	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
78	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-benzyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
79	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiophen-2-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
80	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,3-dimetyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
81	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-metyl-thiophen-2-ylmetyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
82	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(4-metoxi-benzyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
83	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-butyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
84	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xyclopentylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
85	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(4-propyl-benzyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
86	S-((S)-flometyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(3-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
87	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-clo-thiophen-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
88	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(4-metyl-benzyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
89	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-butyl-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
90	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenylsulfanyl-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
91	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-propyl-butyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
92	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(2-phenoxy-etyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
93	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(5-clo-furan-2-yl-metyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
94	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclohexyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
95	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Etyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-

	2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
96	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-Butoxy-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
97	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Butoxy-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
98	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(5-metyl-furan-2-ylmetyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
99	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-(5-metylsulfanyl-thiophen-2-ylmetyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
100	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-((S)-1-Etyl-2-metyl-propyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
101	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(3,3,3-triflo-propyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
102	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Xyclopropylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
103	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Xyclohexyl-etyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
104	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Bixyclo[2.2.1]hept-2-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
105	S-flometyl este c�a axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-((S)-1-metyl-1H-indol-3-yl-metyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
107	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(4-metyl-benzyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on

108	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-thiophen-2-ylmetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
109	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-8-(4-flo-benzyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
110	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-8-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
111	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-8-(4-metoxi-benzyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
112	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-xylopentylmetyl-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
113	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,3-dimetyl-butyl)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
114	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(5-clo-thiophen-2-ylmetyl)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
116	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-[4-(2-hydroxy-etoxy)-benzyl]-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
122	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-phenyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
123	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on

124	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-p-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
125	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-quinolin-6-yl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
126	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-pyridin-3-yl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
127	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-m-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
128	(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-phenyl)-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
129	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
130	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-triflometyl-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
131	(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(3-flo-phenyl)-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
132	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-o-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
133	(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-3-metyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
134	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-3-triflometyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
135	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,4-Diclo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
136	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Bromo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
137	4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b-Flo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzonitril
138	4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzamid
140	4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-phenyl este của axit metansulfonic
141	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cyclohexyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
142	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-thiophen-2-yl-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
143	metyl este của axit 4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzoic
144	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-(4-metansulfonyl-phenyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
145	3-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzonitril
146	4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzen sulfonamid
147	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cyclopropyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
148	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-butyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

	4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
149	N-{4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-phenyl}-formamit
150	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-triflometyl-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
151	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-triflometoxy-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
152	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Bromo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
153	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Benzothiazol-6-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
154	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-(4-hydroxy-phenyltriflometansulfonate)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
155	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-xyclopropyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
156	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-piperidin-4-ylmetyl-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
158	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-phenyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
159	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
160	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic

161	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-m-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
162	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-o-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
163	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-p-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
164	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
165	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-phenyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
166	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-pyridin-3-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
167	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(3-flo-phenyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
168	axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(4-triflometyl-phenyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
169	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-phenyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
170	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
171	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-m-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
172	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-o-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
173	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-p-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
174	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
175	S-((S)-flometyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-phenyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
176	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-pyridin-3-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
177	S-((S)-flometyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(3-flo-phenyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
178	S-flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(4-triflometyl-phenyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
179	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-phenyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
180	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
181	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit metansulfonic
182	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Clo-axetyl)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
183	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-6b-(2-metylsulfanyl-axetyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on

184	clometyl thioeste của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
185	xyclopropylmetyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
186	xyanometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
187	carbamoymetyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
188	2,2,2-triflo-etyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
189	2-flo-etyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
190	S-xyanometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
191	S-(2-flo-etyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
192	S-(2,2,2-triflo-etyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
193	S-carbamoymetyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
194	S-prop-2-ynyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-

	2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
195	S-xyclobutyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
196	S-(2-oxo-propyl) este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
197	metyl este của axit 4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
198	xyanometyl-metyl-amit của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
199	S-metyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
201	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-Axetyl-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
202	1,1-dimetyl-prop-2-ynyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
203	1,1-dimetyl-allyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic

Các hợp chất khác có công thức chung (I), mà thu được bằng quy trình tương tự như đã mô tả trong các ví dụ, là các hợp chất sau:

Tên hóa học
Dimetylamit của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(3-phenyl-propyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
Xyanometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,3-dimetyl-butyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic
(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Etyl-butyl)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on
Xyanometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(3-phenyl-propyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic

Theo quy trình và phương pháp tương tự như mô tả trong đơn này, sáng chế có thể bao gồm các hợp chất được ưu tiên trong danh sách đưa ra dưới đây:

Tên hóa học
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-propyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-pyridin-3-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiazol-4-yl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-oxazol-2-yl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiazol-2-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(2-imidazol-1-yl-etyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(3-pyridin-3-yl-propyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-furan-3-yl-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(1H-indol-3-ylmetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-quinolin-7-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Benzothiazol-2-ylmetyl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-quinolin-5-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-quinolin-2-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Benzofuran-3-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-benzo[1,3]dioxol-5-yl-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-(1-metyl-1H-imidazol-4-ylmetyl)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic

S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clophenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-p-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(4-metoxi-phenyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-o-tolyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic
S-Flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-8-(3-metoxi-phenyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối được dụng, và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá được dụng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng một hoạt chất riêng lẻ hoặc ở dạng kết hợp với các thành phần có hoạt tính dược lý khác bao gồm các chất thường được sử dụng trong điều trị các rối loạn đường hô hấp, ví dụ chất chủ vận-beta2, chất chống thụ thể muscarinic, corticosteroid, chất ức chế protein kinaza hoạt hóa mitogen (P38 MAP kinaza), chất ức chế dưới đơn vị beta của kinaza yếu tố nhân kappa-B (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính ở người (human neutrophil elastase - HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (phosphodiesterase 4 - PDE4), chất điều biến leukotrien, chất kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory agents-NSAIDs) và chất điều hòa chất nhầy.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm hợp chất theo sáng chế, ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối được dụng, và chất chủ vận-β2 được chọn từ nhóm bao gồm

carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalin, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol và ASF-1020 và muối của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm hợp chất theo sáng chế, ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối được dụng, và chất chống thụ thể muscarinic được chọn từ nhóm bao gồm muối aclidini, tiotropi, ipratropi, trospi, glycopyroni và oxitropi.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm hợp chất theo sáng chế, ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối được dụng, và chất ức chế PDE4 được chọn từ nhóm bao gồm AN-2728, AN-2898,

CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779,

IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfyllin, cilomilast, roflumilast,

BAY19-8004 và SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 và RPL-554.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm hợp chất theo sáng chế, ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối được dụng, với chất ức chế P38 MAP kinaza được chọn từ nhóm bao gồm semapimod, talmapimod, pirfenidon, PH-797804, GSK-725, minokin và losmapimod và muối của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất tổ hợp gồm hợp chất theo sáng chế và chất ức chế IKK2.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp của hợp chất theo sáng chế và chất ức chế HNE được chọn từ nhóm bao gồm AAT, ADC-7828, Aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafin, SPHD-400, prolantin C và prolantin dạng hít.

Sáng chế cũng đề xuất hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế, ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối được dụng, và chất điều biến leukotrien được chọn từ nhóm bao gồm montelukast, zafirlukast và pranlukast.

Sáng chế cũng đề xuất hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế, ở dạng như

vậy hoặc ở dạng muối được dụng, và NSAID được chọn từ nhóm bao gồm ibuprofen và ketoprofen.

Sáng chế cũng đề xuất hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế, ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối được dụng, chất điều hòa chất nhầy được chọn từ nhóm bao gồm INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 và gefitinib.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm *in vitro* và/hoặc *in vivo*.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc ngăn chặn hoặc điều trị bệnh bất kỳ bằng cách làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để ngăn chặn và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ bằng cách làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế, ở dạng một mình và/hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, có thể được sử dụng để ngăn chặn và/hoặc điều trị bệnh về đường hô hấp đặc trưng bởi bệnh tắc nghẽn đường hô hấp như bệnh hen và COPD.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc ngăn chặn và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ bằng cách làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm.

Hơn nữa sáng chế đề xuất phương pháp ngăn chặn và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ bằng cách làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất theo sáng chế với lượng có tác dụng chữa bệnh.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế phù hợp để sử dụng qua đường hít, tiêm, đường uống hoặc sử dụng trong mũi.

Chế phẩm có thể hít bao gồm bột hít, sol khí định lượng chứa chất đẩy hoặc chế phẩm hít không chứa chất đẩy.

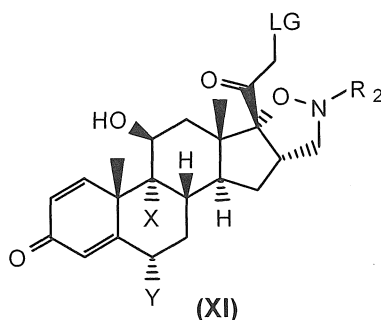
Sáng chế cũng đề cập đến dụng cụ có thể là ống hít bột khô liều đơn hoặc đa liều, ống hít định lượng liều hoặc ống phun cụ thể là ống phun sương mù nhẹ chứa hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm dược phẩm chỉ chứa hợp chất theo sáng chế hoặc chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với hoặc trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng và dụng cụ có thể là ống hít bột khô liều đơn hoặc đa liều, ống hít định lượng liều hoặc ống phun.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều bước tổng hợp mà được thực hiện theo các phương pháp và kỹ thuật thông thường hoặc theo như mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian của nó.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I'), trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, n và $n' = 0$, Z và R_3 như đã xác định ở trên, bao gồm bước biến đổi nhóm hydroxyl trong gốc 2-hydroxy axetyl ở vị trí 6b của hợp chất có công thức chung (VI) thành nhóm rời chuyển (leaving group-LG) của hợp chất có công thức chung (XI)

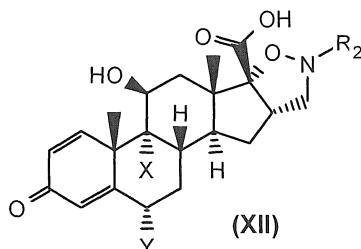


trong đó LG có thể được thay thế bằng một nhóm ái nhân hoặc trong đó, sau khi đưa LG vào gốc C21 hydroxy, phản ứng redox có thể được thực hiện để thu được methyl keton tương ứng.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I'), trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, n và $n' = 0$, Z và R_3 như đã xác định ở trên,

bao gồm:

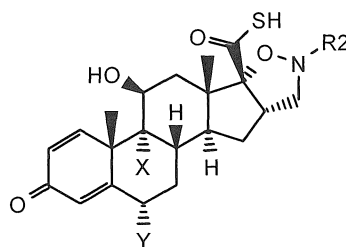
- phản ứng của hợp chất có công thức (VI) để thu được hợp chất có công thức chung (XII)



- xử lý hợp chất có công thức (XII) bằng một hoặc nhiều đương lượng của chất hoạt hóa axit và sau đó bằng một nhóm ái nhân.

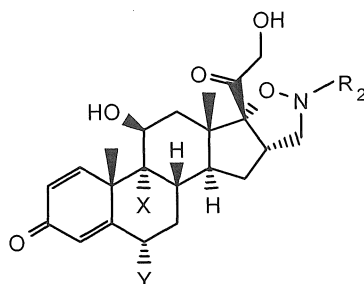
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó $n=n'=0$, $Z=S$ và R_3 như đã xác định ở trên, bao gồm:

- phản ứng của hợp chất có công thức (VI) dưới các điều kiện oxy hóa để thu được chất trung gian có công thức chung (XII)
- chuyển hóa chất trung gian này thành hợp chất có công thức chung (XIII)



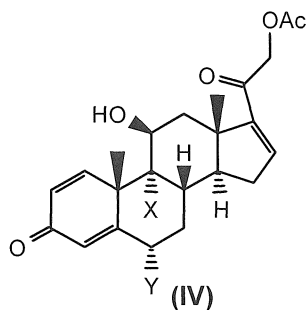
- alkyl hóa hợp chất có công thức (XIII).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (VI)

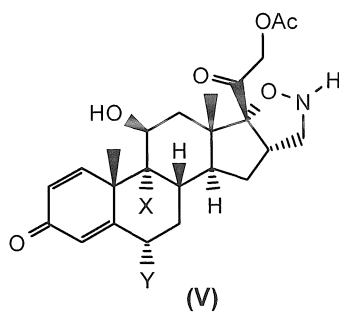


bao gồm:

- phản ứng của hợp chất có công thức chung (IV)



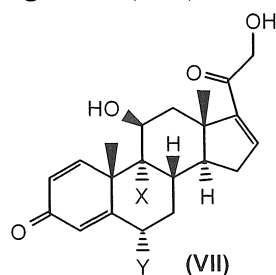
với N-tetrahydropyranyl hydroxylamin (HO-NH-THP), để điều chế hợp chất có công thức (V)



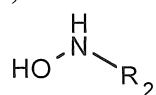
- tùy ý tạo chức thêm hợp chất có công thức (V) và
- khử bảo vệ.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (VI), bao gồm:

- phản ứng của hợp chất có công thức (VII)



với hợp chất có công thức (X)

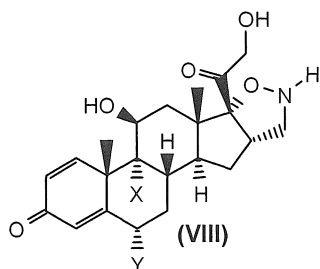


(X)

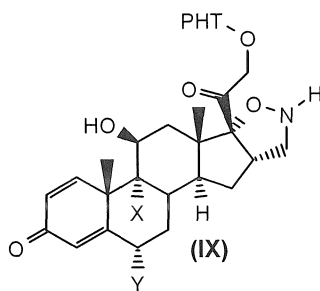
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung

(VI), bao gồm:

- phản ứng của hợp chất có công thức (VII) với N-tetrahydropyranyl hydroxylamin (HO-NH-THP) để thu được hợp chất có công thức (VIII)



- bảo vệ hợp chất có công thức (VIII) để thu được hợp chất có công thức (IX)

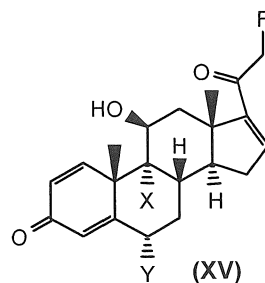


- tùy ý tạo chức thêm hợp chất có công thức (IX) và
- khử bảo vệ.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I'), trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, n và $n' = 0$, $Z = O$ và $R_3 = Ac$, bao gồm phản ứng của chất trung gian có công thức chung (IV) với hydroxylamin có công thức (X).

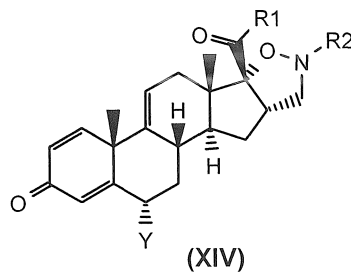
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I'), trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, $n = 0$, $n' = 1$, $R_3 = F$, bao gồm

- phản ứng của hợp chất (VII) với mesyl clorua và DIPEA trong axetonitril nguyên chất;
- bổ sung tetra-n-butylamoni florua (tetra-n-butylammonium fluoride-TBAF) và KI vào tại chỗ và
- phản ứng thêm vòng của chất trung gian (XV) thu được



với HO-NH-THP.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$ trong đó $n=1$, $n'=0$, $Z=O$, $R_3=H$ và $X=Cl$ như đưa ra trong sơ đồ, bằng cách cho hợp chất có công thức (I') trong đó $n=1$, $n'=0$, $Z=O$, $R_3=Ac$ và $X=H$ phản ứng với metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức (XIV)



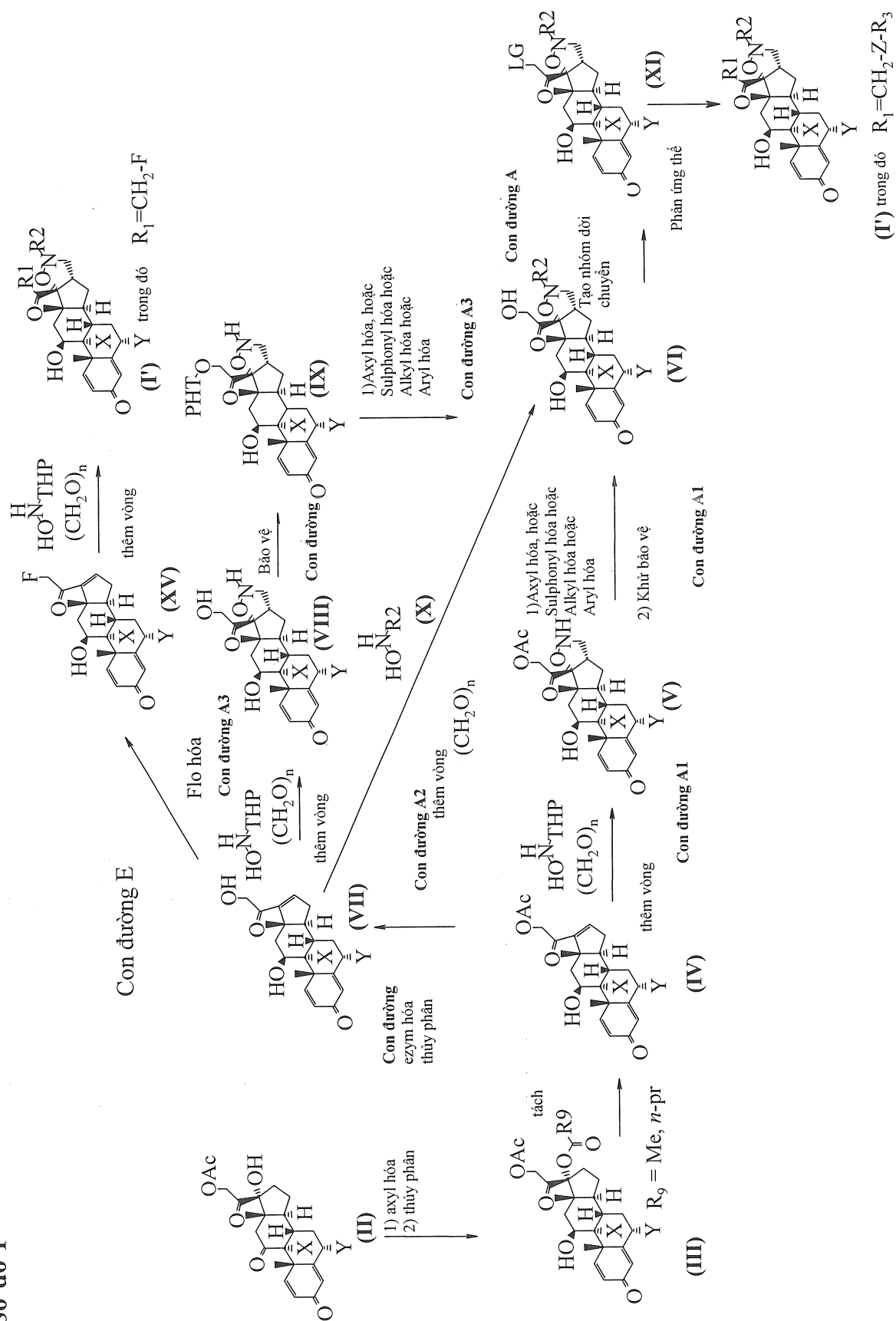
Hợp chất tạo ra này được phản ứng với chất clo hóa và, sau khi thủy phân axetyl este bằng cách xử lý bazơ, thu được hợp chất có công thức chung (I') đã đề cập ở trên.

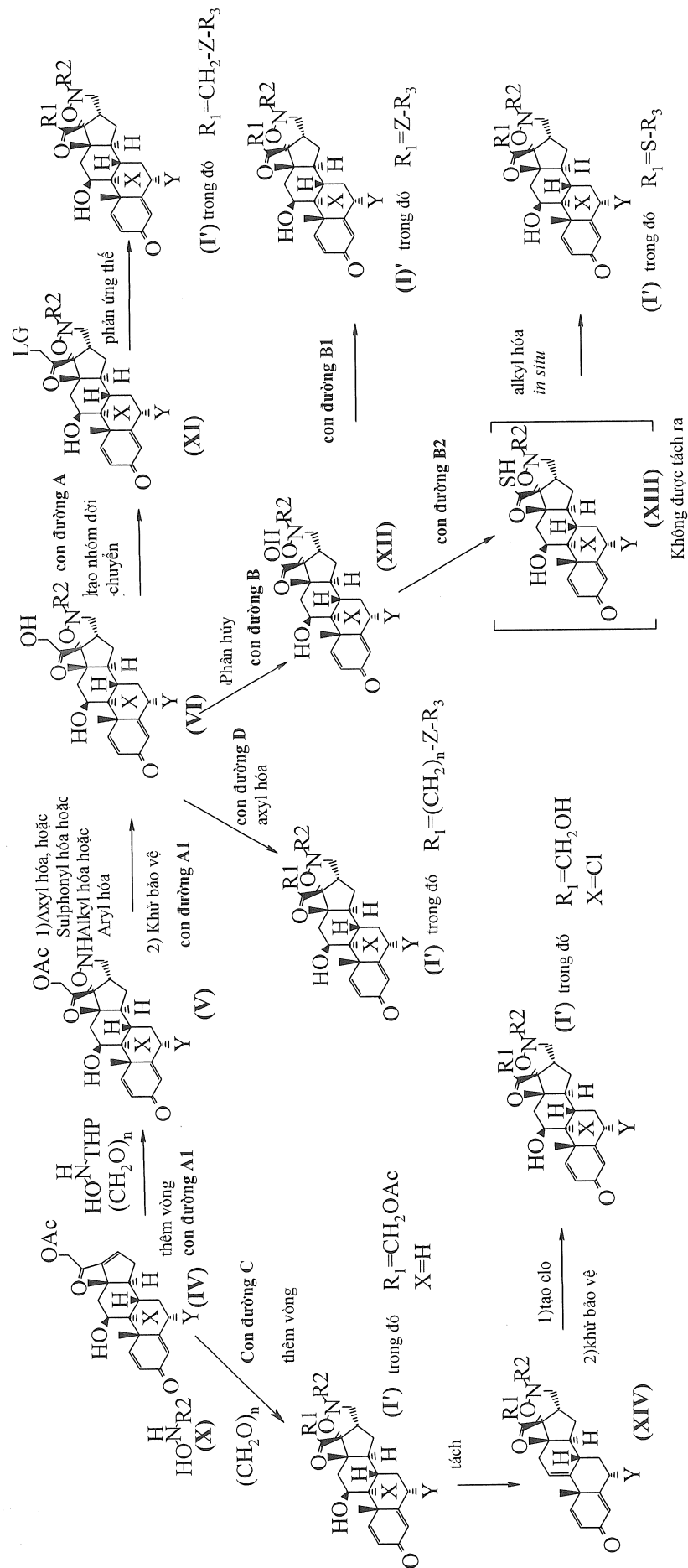
Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, tất cả các quy trình mô tả ở đây đều được thực hiện với các hợp chất và chất trung gian mà trong đó X và Y đều là nguyên tử flo.

Từ toàn bộ phần mô tả ở trên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ được rằng việc lựa chọn nguyên liệu ban đầu với cấu hình hóa học lập thể phù hợp, có thể thu được chất đồng phân lập thể bất kỳ có công thức (I).

Một số quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I'), như mô tả trong sơ đồ 1, cũng có thể được áp dụng để điều chế hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 1





Quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế

Theo các phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các con đường khác nhau được mô tả trong sơ đồ 1, phụ thuộc vào đặc điểm của phần tử thế R_1 và R_2 .

Con đường A1 - phản ứng của hợp chất có công thức chung (IV) với N-tetrahydropyranyl hydroxylamin (HO-NH-THP), để điều chế hợp chất có công thức (V), có thể được thực hiện dễ dàng trong dung môi sinh proton như EtOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C. Nhóm bảo vệ THP được tách trực tiếp ra trong điều kiện phản ứng.

Các hợp chất ban đầu có thể được tạo chức thêm bằng alkyl halogenua, axyl halogenua, isoxyanat, carbamoyl clorua hoặc sulphonyl clorua bằng cách sử dụng phương pháp thông thường (J. Med. Chem., 379-388, 1995; J. C. S. Chem. Comm., 256-257, 1985), để cho ra hợp chất có công thức chung (VI). Các phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như diclometan (dichloromethane-DCM) hoặc tetrahydrofuran (tetrahydrofuran-THF) và được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (room temperature-RT) đến nhiệt độ hồi lưu. Bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin có thể được yêu cầu để thúc đẩy phản ứng. Phản ứng với aryl halogenua có thể được thực hiện dưới sự N-aryl hóa isoxazolidin được xúc tác bằng đồng đã biết (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2834, 2005). Axetyl este có thể dễ dàng được thủy phân bằng cách sử dụng các điều kiện chuẩn để khử axetyl rượu, ví dụ xử lý hợp chất này bằng bazơ như natri hoặc kali hydroxit hoặc kali carbonat trong dung môi phù hợp (ví dụ metanol hoặc etanol). Phản ứng này thường được thực hiện ở RT trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ để cho ra hợp chất có công thức chung (VI).

Hợp chất có công thức chung (IV) có thể được điều chế dễ dàng theo quy trình chuẩn đã đưa ra trong tài liệu. Ví dụ chúng có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức chung (III) với bazơ như kali axetat. Phản ứng này

thường được thực hiện trong dung môi sinh proton phù hợp như dimethylformamit (dimethylformamide-DMF) và thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 110°C, trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 4 giờ.

Hợp chất có công thức (III) có thể dễ dàng được điều chế từ các hợp chất đã biết bằng các phương pháp đã biết, bắt đầu từ hợp chất có công thức chung (II) (*J. Med. Chem.* 1982, 25, 1492-1495).

Con đường A2 – ngoài ra, hợp chất có công thức chung (VI) có thể được điều chế bắt đầu từ phản ứng của hợp chất có công thức (VII) với hợp chất có công thức (X) với sự có mặt của paraformaldehyt, bằng cách sử dụng các quy trình đã biết để tạo thành isoxazolidin, bằng cách thêm vòng nitron vào (*J. Med. Chem.*, 25, 1492-1495, 1982). Phản ứng được thực hiện dễ dàng trong dung môi cho proton, như etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C. Hydroxyl amin có công thức (X) ở dạng có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế dễ dàng bằng quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ, ví dụ bằng cách khử oxim bằng chất khử, như phức hợp boran pyridin (*J. Med. Chem.*, 40, 1955-1968, 1997) hoặc bằng phản ứng của O-tetrahydropyranyl hydroxylamin với chất alkyl hóa phù hợp như alkyl halogenua (*Chem. Pharm. Bull.*, 46, 966-972, 1998).

Hợp chất có công thức (VII) có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất có công thức (IV). Phản ứng này ưu tiên được thực hiện bằng cách cho hợp chất (IV) chịu tác động của enzym, như Lipaza cố định của *Candida Antarctica* (Sigma Aldrich) (*Tetrahedron*, 50, 13165-13172, 1994).

Con đường A3 - hợp chất có công thức chung (VIII) có thể được điều chế bắt đầu từ phản ứng của hợp chất có công thức (VII) với HO-NH-THP. Phản ứng này có thể được thực hiện dễ dàng trong dioxan hoặc dung môi sinh proton như EtOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C. Nhóm bảo vệ THP được tách ra ngay trong điều kiện phản ứng này. Hợp chất (VIII) thu được có thể được bảo vệ dễ dàng và chọn lọc bằng cách xử lý với dihydropyran trong dung môi phù

hợp như DCM hoặc THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến RT, để thu được hợp chất có công thức (IX). Phản ứng này hoàn toàn nằm trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 3 giờ. Hợp chất có công thức (IX) có thể được tạo chức thêm bằng alkyl halogenua, axyl halogenua, isoxyanat, carbamoyl clorua hoặc sulphonyl clorua như đã mô tả trong con đường A1. Nhóm bảo vệ THP có thể được lấy ra một cách dễ dàng bằng cách xử lý chất trung gian được bảo vệ bằng HCl trong dung môi phù hợp, như THF hoặc dioxan. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ RT trong khoảng thời gian từ 1 đến 15 giờ để cho ra hợp chất có công thức chung (VI).

Con đường A – sự biến đổi nhóm hydroxyl của gốc 2-hydroxy axetyl ở vị trí 6b của hợp chất có công thức chung (VI) thành nhóm rời chuyển (leaving group-LG) của hợp chất có công thức chung (XI) có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất có công thức (VI) với metansulfonyl clorua hoặc p-toluensulphonyl clorua (March's, "Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience), trong dung môi phù hợp, như pyridin. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ RT trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ.

LG của hợp chất có công thức chung (XI) có thể dễ dàng được thay thế bằng nhóm ái nhân như anion halogenua, rượu, thiol, thioaxit, amin, amit và carbanion (J. Org. Chem., 1042, 1999; J.Steroid.Biochem.13, 311-322, 1980), để thu được hợp chất có công thức chung (I) và (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}$ - R_3 , n và $n'=0$, Z và R_3 như đã xác định ở trên. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi phù hợp, như DCM, THF hoặc DMF, trong khoảng nhiệt độ từ 0 đến 80°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ và có thể được thúc đẩy bằng bazơ như natri hoặc kali carbonat hoặc natri hydrua. Sau khi đưa LG (ví dụ mesylat) vào gốc C21 hydroxy, phản ứng oxy hóa-khử có thể được thực hiện, ví dụ bằng lượng dư natri iodua, để thu được metyl keton tương ứng. Sản phẩm thu được có thể được tạo chức thêm bằng cách biến đổi gốc đưa và bằng phản ứng thế gốc ái nhân đã mô tả.

Con đường B - phản ứng của hợp chất có công thức (VI) dưới điều kiện oxy hóa đã biết rõ để thu được chất trung gian có công thức chung (XII). Phản ứng này thường được thực hiện ngoài trời ở nhiệt độ RT trong khoảng thời gian từ 12 đến 48 giờ, trong dung môi phù hợp như THF với sự có mặt của dung dịch nước bazơ vô cơ, như natri hoặc kali hydroxit.

Con đường B1 – sự biến đổi chất trung gian có công thức (XII) thành hợp chất có công thức chung (I) và (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, n và $n'=0$, Z và R_3 như đã xác định ở trên, được thực hiện bằng cách xử lý axit (XII) với một hoặc nhiều đương lượng chất hoạt hóa axit như carbonyldiimidazol hoặc HATU. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi phân cực phù hợp như DMF, trong nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ. Axit đã hoạt hóa này có thể được phản ứng với chất ái nhân, như rượu, thiol, thioaxit và amin. Phản ứng có thể được thúc đẩy bằng bazơ như natri hoặc kali carbonat, natri hydrua và được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ.

Ngoài ra, chất trung gian có công thức (XII) có thể được biến đổi thành axyl clorua tương ứng dưới các điều kiện đã biết rõ, bằng cách sử dụng oxalyl clorua trong dung môi phù hợp như DCM. Chất trung gian đã hoạt hóa có thể được phản ứng với chất ái nhân như rượu, thiol, thioaxit, amin và carbanion như alkyl, aryl và heteroaryl cuprat hoặc các hợp chất cơ kim khác đã được đưa ra trong tài liệu, để phù hợp cho sự biến đổi axyl clorua thành các keton tương ứng.

Chất trung gian có công thức (XII) cũng có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức chung (I) và (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, n và $n'=0$, $Z = O$ và R_3 như đã xác định ở trên, bằng phản ứng của axit (XII) với bazơ như kali natri hoặc xesi carbonat và trietylamin, trong dung môi phù hợp như DMF hoặc axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C. Đôi khi các phản ứng alkyl hóa này có thể được thúc đẩy bằng muối đồng như đồng iodua, với sự có mặt của KI. Sản phẩm thu được có thể được tạo chức thêm bằng cách biến đổi

gốc đưa vào bằng phản ứng thế gốc ái nhân mong muốn.

Con đường B2 - sự biến đổi chất trung gian có công thức (XII) thành hợp chất có công thức chung (XIII), thu được từ phản ứng của axit (XII) với carbonyldiimidazol hoặc HATU, sau đó là phản ứng với muối natri của axit thioaxetic và/hoặc hydro sulfua khan. Phản ứng này thường được thực hiện bằng cách bổ sung dung dịch muối đã tạo ra trước trong dung môi phản ứng vào dung dịch chứa axit đã hoạt hóa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C hoặc bổ sung trực tiếp natri hydro sulfua rắn khan vào. Chất trung gian thioaxit (XIII) vừa tạo ra được cho phản ứng tại chỗ (in situ) với chất alkyl hóa, như bromoalkan, tạo ra các thioeste có công thức chung (I) và (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, n và $n'=0$, $Z=S$ và R_3 như đã xác định ở trên. Việc lựa chọn bromoalkan phù hợp, như bromo-clometan, có thể cho phép điều chế ra hợp chất có công thức (I) và (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, n và $n'=0$, $Z=S$ và R_3 như đã xác định ở trên, có thể được biến đổi thêm. Ví dụ, phản ứng của các hợp chất này trong đó R_3 là clometyl với kali iodua, sau đó là xử lý với bạc florua, có thể cho phép điều chế ra hợp chất có công thức (I) và (I') trong đó $R_3 = \text{flometyl}$. Các phản ứng này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (J. Med. Chem., 37, 3717-3729, 1994). Ngoài ra, chất trung gian thioaxit (XIII) có thể được phản ứng tại chỗ với dung dịch DMF chứa bromoflometan để dễ dàng cho ra hợp chất có công thức (I) và (I') trong đó $R_3 = \text{flometyl}$.

Con đường C – phản ứng của chất trung gian có công thức chung (IV) với hydroxylamin có công thức (X) với sự có mặt của paraformaldehyt bằng cách sử dụng các quy trình đã biết để tạo thành isoxazolidin bằng các thêm vòng nitron. Phản ứng này được thực hiện dễ dàng trong dung môi cho proton, như etanol. Phản ứng được thực hiện dễ dàng ở nhiệt độ cao, ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 85°C và cho ra hợp chất có công thức chung (I) và (I') trong đó $R_1 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó $n=1$, $n'=0$, $Z=O$ và $R_3 = \text{Ac}$.

Chất trung gian có công thức chung (XIV) có thể được điều chế ra bằng cách

xử lý hợp chất có công thức chung (I) và (I') trong đó $R_1=-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó $n=1$, $n'=0$, $Z=O$, $R_3=Ac$ và $X=H$, với metansulfonyl clorua trong dung môi phù hợp, như DMF, với sự có mặt của bazơ, như pyridin. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ.

Phản ứng của hợp chất có công thức (XIV) dưới các điều kiện đã được biết rõ để điều chế clohydrin bắt đầu từ alken tương ứng, thu được hợp chất có công thức chung (I') trong đó $R_1=-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó $n=1$, $n'=0$, $Z=O$, $R_3=H$ và $X=Cl$. Phản ứng này sử dụng chất clo hóa, như N-closucxinimit hoặc diclo-5,5-dimetylhydantoin, và được thúc đẩy bằng axit như axit percloric. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi phân cực như THF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 4 giờ. Axetyl este của hợp chất có công thức (XIV) có thể được thủy phân dễ dàng bằng cách sử dụng các điều kiện chuẩn cho sự khử axetyl hóa rượu, ví dụ xử lý hợp chất này bằng bazơ như natri hoặc kali carbonat trong dung môi như metanol hoặc etanol. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp, nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C, trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 2 giờ.

Con đường D – phản ứng của chất trung gian có công thức chung (VI) với axyl clorua, sử dụng các quy trình đã biết. Phản ứng này thường được thực hiện trong DCM là dung môi với sự có mặt của bazơ như trietylamin, ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 20 đến 50 giờ. Quy trình này cho ra hợp chất có công thức (I') trong đó $R_1=-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, $n=1$, $n'=0$, $Z=O$, R_3 như đã xác định ở trên.

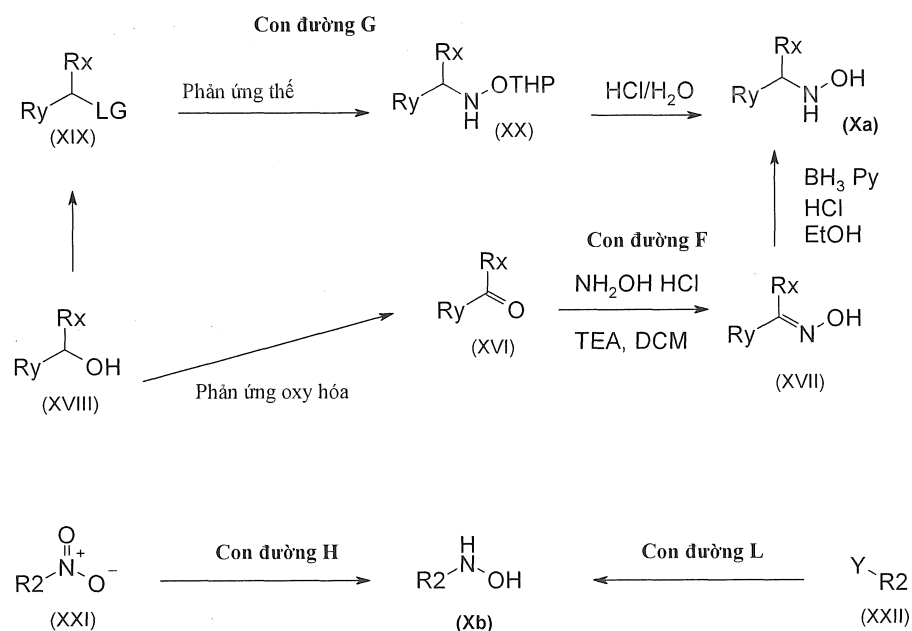
Con đường E – phản ứng của hợp chất (VII) với mesyl clorua và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) trong axetonitril nguyên chất. Sau đó, việc đưa nguyên tử flo vào có thể được thực hiện bằng cách bổ sung tetra-n-butylamoni florua (tetra-n-butylammonium fluoride-TBAF) và KI vào tại chỗ và gia nhiệt trong khoảng thời gian từ 8 đến 20 giờ. Phản ứng thêm vòng của chất trung gian

(XV) thu được với hydroxylamin có công thức (X) với sự có mặt của paraformaldehyt, dưới các điều kiện đã biết rõ như mô tả trong con đường C, cho ra hợp chất có công thức chung (I'), trong đó $R_1=-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, $n=0$, $n'=1$, $R_3=F$ và R_2 như đã xác định ở trên.

Hydroxylamin có công thức (X) ở dạng có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo con đường tổng hợp khác, một số con đường tổng hợp này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, con đường tổng hợp để điều chế hydroxylamin có công thức (X) được đề xuất như mô tả trong sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



Con đường F - phản ứng của hợp chất có công thức chung (XVI) với hydroxylamin hydroclorua ($NH_2OH \cdot HCl$) với sự có mặt của trietyl amin, để điều chế oxim có công thức (XVII) có thể được thực hiện dễ dàng trong DCM là dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ RT đến $50^\circ C$.

Hợp chất này [oxim có công thức chung (XVII)] có thể được khử thành hydroxylamin có công thức chung (Xa), trong đó R_x và R_y có thể có nghĩa khác nhau trong phạm vi của sáng chế, về chất khử ví dụ như, phức hợp boran pyridin và HCl trong dung môi phân cực như etanol ở nhiệt độ RT (*Tetrahedron* **1992**, Vol. 47, N° 17, 3557-3570; *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1955-1968). Hợp chất có

công thức chung (XVI) có thể được bán trên thị trường hoặc có thể thu được bằng sự oxy hóa hợp chất có công thức chung (XVIII) bằng các quy trình đã biết rõ (ví dụ Swern oxidation: *J.A.C.S.*, **2005**, 127, 29, 10396).

Con đường G – Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (Xa) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức chung (XIX) đã được hoạt hóa, trong đó LG là nhóm rời chuyển phù hợp, ví dụ như halogenua (Cl, Br hoặc I), mesylat, tosylat hoặc nhóm rời chuyển khác, với O-tetrahydropyranyl hydroxylamin (NH₂OTHP) để cho ra chất trung gian có công thức (XX), bằng cách sử dụng các quy trình đã biết rõ (*J.A.C.S.* **2000**, 122, 18, 4522; *Tetrahedron* **1999**, 55, 41, 12069), và sau đó khử bảo vệ nhóm bảo vệ THP. Phản ứng thể được thực hiện dễ dàng trong DMF, etanol hoặc axetonitril là dung môi, với sự có mặt của các loại bazơ khác nhau như K₂CO₃ hoặc DIPEA và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ RT đến 80°C. Hợp chất có công thức chung (XIX) có thể có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ rượu có công thức chung (XVIII) và biến đổi nhóm hydroxyl thành nhóm rời chuyển phù hợp bằng quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ. Ví dụ, có thể thu được mesylat dễ dàng từ rượu (XVIII) và mesyl clorua và TEA trong DCM (*Organic Letters* **2002**, vol. 4, N° 15, 2485).

Con đường H –Hydroxylamin có công thức chung (Xb), trong đó R₂ là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, có thể được điều chế ra từ các hợp chất nitro-aryl hoặc nitro-heteroaryl tương ứng. Ví dụ, hợp chất nitro (XXI) có thể được khử dễ dàng thành hydroxylamin (*Synthetic Communications* **1997**, Vol. 27, N° 20, 3497-3504) và BiCl₃ và KBH₄ trong dung môi chứa H⁺, như etanol ở nhiệt độ RT. Ngoài ra, có thể dễ dàng thu được aryl hoặc heteroaryl hydroxylamin (Xb) bằng cách khử hợp chất nitro (XXI) bằng hydrazin với sự có mặt của Raney niken trong hỗn hợp dung môi phù hợp, như etanol và diclometan (*Synthesis* **1984**, 11, 938-941). Trong quy trình này, cần kiểm soát nhiệt độ giữa 0 và 10°C. Cuối cùng, là phương pháp khử dễ dàng khác để thu được hợp chất có công thức chung (Xb),

phải khử hợp chất (XXI) bằng Zn và NH_4Cl (*Tetrahedron Letters* **2005**, Vol.46, N° 35, 5913-5918; *Joc* **1982**, 47, 7, 1171), trong các dung môi phân cực khác nhau như axeton hoặc etanol.

Con đường L – Ngoài ra, aryl hoặc heteroaryl hydroxylamin có công thức chung (Xb) như đã xác định ở trên, có thể được điều chế ra bằng phản ứng thế nhóm ái nhân thơm clorua hoặc florua nghèo electron aryl hoặc heteroaryl bằng hydroxylamin, bằng cách sử dụng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức chung (XXII), trong đó Y là nhóm dời chuyển phù hợp như clo hoặc flo, với dung dịch nước hydroxylamin trong etanol (*J. Med. Chem.* **2009**, 52, 19, 5974) có thể cho ra hydroxylamin có công thức chung (Xb). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian từ 6 đến 10 giờ. Các phương pháp khác (WO2006/74187; (2006); (A2) English) cần phải có phản ứng của clorua hoặc florua nghèo electron aryl hoặc heteroaryl phù hợp với hydroxylamin hydroclorua trong dung môi sinh proton phân cực phù hợp, như isopropanol. Phản ứng có thể được thực hiện dễ dàng dưới sự gia nhiệt vi sóng ở nhiệt độ 130°C , trong thời gian từ 15 đến 25 giờ.

Ưu tiên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ví dụ, ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000 mg/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 mg/ngày.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường hít, liều lượng hợp chất theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 10 mg/ngày.

Tốt hơn, hợp chất theo sáng chế ở dạng một mình hoặc ở dạng tổ hợp với các thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng để ngăn chặn và/hoặc điều trị bệnh tắc nghẽn đường hô hấp bất kỳ như bệnh hen, viêm phế quản mãn tính và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD).

Tuy nhiên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn chặn và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ bằng cách làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di

chuyển của tế bào viêm.

Ví dụ về các bệnh này bao gồm: bệnh do viêm như bệnh hen và các rối loạn do dị ứng khác, COPD, viêm mũi cấp tính; loại bỏ cơ quan cấy ghép cấp tính ngược lại và tăng mức trầm trọng cấp tính của của các rối loạn tự miễn dịch được lựa chọn, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ trong cấy ghép tủy xương, rối loạn tự miễn dịch như viêm khớp dạng thấp và viêm khớp khác, tình trạng bệnh lý về da như lupus đỏ hệ thống, viêm da cơ toàn thân, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, các bệnh viêm mắt, rối loạn huyết học tự miễn dịch, và tăng mức độ trầm trọng cấp tính của bệnh đa xơ cứng; các bệnh trong cấy ghép thận, gan, tim, và các cơ quan khác, bệnh Hodgkin và không Hodgkin; hội chứng Behçet cấp tính ở mắt, viêm màng bồ đào nội sinh, viêm da dị ứng, viêm ruột, hội chứng thận hư và u lympho Hodgkin, đa u tủy và bệnh bạch cầu mãn tính (chronic lymphocytic leukemia-CLL), thiếu máu tan huyết tự miễn và giảm tiểu cầu kết hợp với CLL; bệnh bạch cầu và u lympho ác tính.

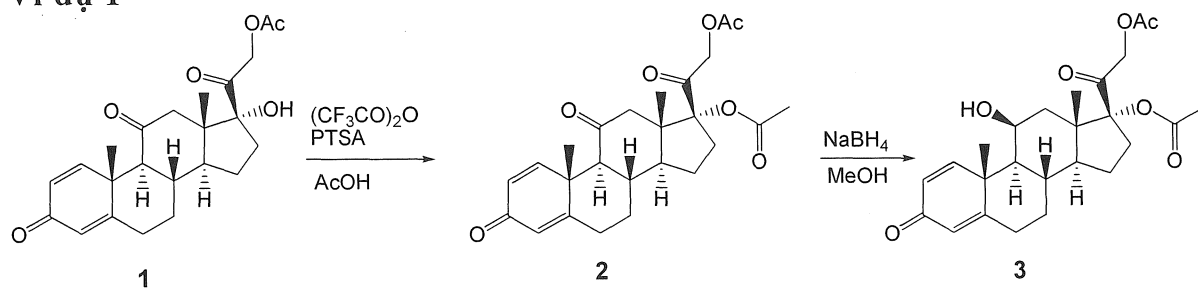
Tốt hơn hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn chặn và/hoặc điều trị các bệnh về đường hô hấp như bệnh hen và bệnh COPD ở tình trạng từ nhẹ đến cực kỳ cấp tính.

Sáng chế sẽ được mô tả thêm qua các ví dụ không giới hạn dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các quy trình thử nghiệm đã báo cáo, các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng: TEA = triethylamin; DCM = diclometan; RT = nhiệt độ trong phòng; AcOEt = etyl axetat; DMF = N,N- dimetylformamit; DMSO = dimetylsulfoxit; HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat.

Ví dụ 1



Điều chế (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-(2-axetoxy-axetyl)-10,13-dimetyl-3,11dioxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl este của axit axetic (chất trung gian 2)

Bổ sung từ từ (2g, 4,99mmol) và axit p-toluen sulphonic (p-toluene sulphonic acid-PTSA) (200mg, 1,051mmol) trong axit axetic (5ml) vào huyền phù chứa 2-((10R,13S,17R)-17-hydroxy-10,13-dimetyl-3,11-dioxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxo-etyl este của axit axetic (chất trung gian 1) trong thời gian 10 phút. Sau khi khuấy ở 0°C trong 20 phút, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ RT trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá/nước (130ml) và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng DCM (2 x 100ml) và AcOEt (2 x 100ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong sự giải hấp gradien từ DCM đến DCM AcOEt 50: 50 để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,64g, hiệu suất định lượng).

LC-MS (ESI POS): 445,2 (MH⁺)

Điều chế (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-(2-axetoxy-axetyl)-11-hydroxy-10,13-dimetyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl este của axit axetic (chất trung gian 3)

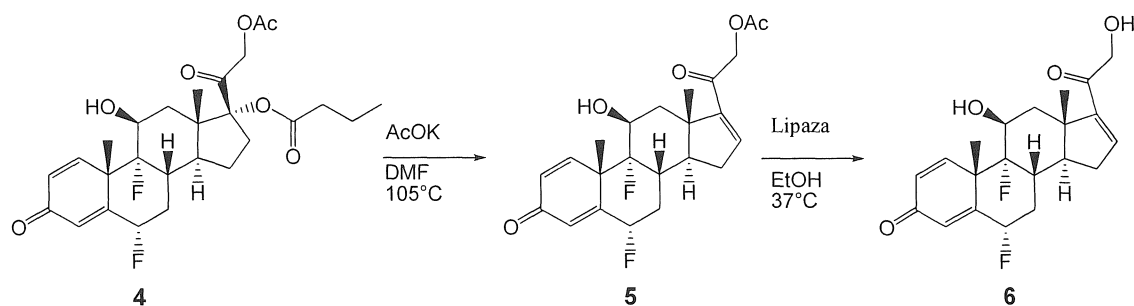
Bổ sung từng phần natri borohydrua (221mg, 5,84mmol) vào dung dịch đã làm lạnh đá chứa chất trung gian 2 (2,64g, 5,97mmol) trong THF (15ml) và MeOH (15,00ml) trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 1N HCl và đá (150ml). Chất kết tủa tạo thành được chiết bằng AcOEt (3 x 100ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong sự giải hấp gradien từ DCM đến DCM/AcOEt 40: 60 để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,21g, hiệu suất 45,6%).

¹H NMR (300 MHz, CLOFORM-d) ppm 7,28 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,05 (t, 1 H), 4,92 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 4,48 - 4,58 (m, 1 H), 2,75 - 2,91 (m, 1 H),

2,61 (m, 1 H), 2,37 (ddd, 1 H), 2,18 - 2,21 (m, 3 H), 2,09 - 2,28 (m, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,74 - 1,98 (m, 3 H), 1,51 - 1,70 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,26 - 1,39 (m, 2 H), 1,11 - 1,19 (m, 1 H), 1,05 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 445,2 (MH⁺)

Ví dụ 2



Điều chế 2-((6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S)-6,9-diflo-11-hydroxy-10,13-dimetyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxo-etyl este của axit axetic (chất trung gian 5)

Bổ sung kali axetat (3,83g, 39,0mmol) vào dung dịch chứa axit butyric (9R,10S,11S,13S,17R)-17-(2-axetoxo-axetyl)-9-clo-11-hydroxy-10,13-dimetyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl este (chất trung gian 4) (2,48g, 4,88mmol) trong DMF khan (60ml), trong môi trường khí nitơ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng lạnh được rót vào nước đá và nước muối (200ml) và lớp nước được chiết bằng AcOEt (3 x 150ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc để cho ra 2,55g sản phẩm thô hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): ppm 7,29 (dd, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 5,98 - 6,15 (m, 1 H), 5,68 (dddd, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,10 (d, 1 H), 4,92 (d, 1 H), 3,98 - 4,23 (m, 1 H), 2,56 - 2,83 (m, 1 H), 2,26 - 2,44 (m, 3 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,71 - 1,87 (m, 1 H), 1,55 - 1,65 (m, 2

H), 1,53 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 421,97 (MH⁺)

Điều chế (6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S)-6,9-diflo-11-hydroxy-17-(2-hydroxy-axetyl)-10,13-dimetyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahydro-xyclopenta[a]phenanthren-3-on (chất trung gian 6)

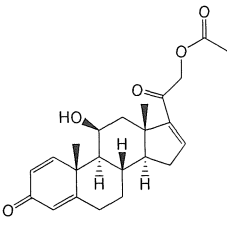
Bổ sung Candida Antarctica Lipaza (2U/mg) (510mg, 6,06mmol) vào dung dịch (chất trung gian 5) (2,55g, 6,06mmol) trong etanol (100ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 37°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng metanol, và phân cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong sự giải hấp gradien từ DCM/AcOEt 90:10 đến DCM/AcOEt 50:50, để cho ra 1,62g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 70,6%).

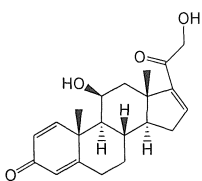
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): ppm 7,29 (dd, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 - 6,17 (m, 1 H), 5,67 (dddd, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 4,77 (t, 1 H), 4,44 (dd, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 2,56 - 2,79 (m, 1 H), 2,39 (dd, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,09 - 2,25 (m, 1 H), 1,76 (td, 1 H), 1,55 - 1,66 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 379,99 (MH⁺)

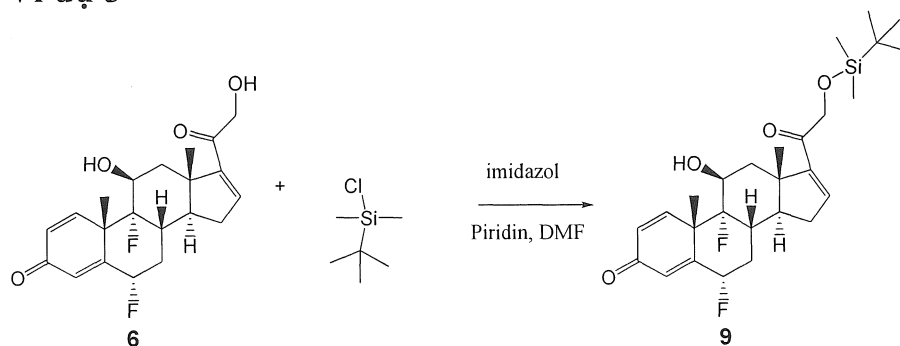
Chất trung gian 7 và 8 liệt kê trong bảng 1 được điều chế theo cách tương tự như đã mô tả cho chất trung gian 5 và 6, bắt đầu từ chất trung gian 3.

Bảng 1

Chất trung gian	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
7		50%	LC-MS (ESI POS): 385,45 (MH ⁺) ¹ H NMR (300 MHz, CLOFORM- <i>d</i>) ppm 7,32 (d, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,03 (t, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,36 - 4,51 (m, 1 H), 2,55 - 2,73 (m, 1 H), 2,21 - 2,54 (m, 5 H), 2,19 (s, 3 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 1,66 (dd, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,04 - 1,44 (m, 4 H)

8		94%	LC-MS (ESI POS): 343,2 (MH ⁺) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,34 (d, 1 H), 6,83 (dd, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,92 (t, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,74 (t, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,15 - 4,23 (m, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 1 H), 2,43 (dd, 1 H), 1,94 - 2,39 (m, 5 H), 1,42 - 1,48 (m, 1 H), 1,39 (dd, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 0,74 - 1,33 (m, 5 H)
---	---	-----	--

Ví dụ 3



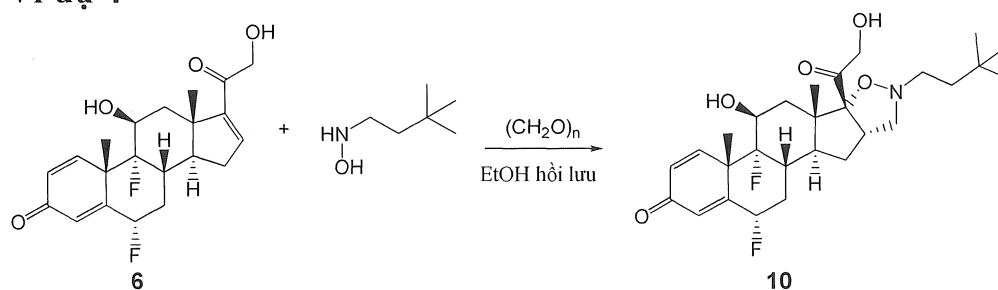
Điều chế (6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S)-17-(2-(tert-butylldimethylsilyloxy)axetyl)-6,9-diflo-11-hydroxy-10,13-dimetyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-3-on (chất trung gian 9)

Bổ sung imidazol (135mg, 1,982mmol) và pyridin (0,321ml, 3,96mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6 (300mg, 0,793mmol) trong DMF khan (12ml), sau đó bổ sung tert-butylclodimethylsilan (263mg, 1,744mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sự chuyển hóa được hoàn thành.

Phản ứng được pha loãng bằng AcOEt và được rửa bằng nước, lớp nước được chiết hai lần bằng AcOEt, và sau đó các phần chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và được bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM, DCM/AcOEt 8 : 1) để cho ra 365mg (hiệu suất 93%).

LC-MS (ESI POS): 493,1 (MH⁺)

Ví dụ 4



Điều chế (4a*S*,4b*R*,5*S*,6a*S*,6b*R*,9a*S*,10a*S*,10b*S*,12*S*)-8-(3,3-dimethylbutyl)-4b,12-difluoro-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimethyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 10)

Hỗn hợp chứa (1,3g, 3,44mmol), N-(3, 3-dimethylbutyl) hydroxylamin (826mg, 7,05mmol) và paraformaldehyt (0,650g, 21,64mmol) trong etanol (50ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Dung môi được bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH 98: 2) để cho ra hợp chất 9 (1,56g, 3,07 mmol, hiệu suất 89%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.25 (dd, 1 H) 6.29 (dd, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 5,49 - 5,79 (m, 1 H) 5,44 (d, 1 H) 4,77 (t, 1 H) 4,48 (dd, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 1 H) 4,12 (dd, 1 H) 3,43 - 3,60 (m, 1 H) 3,31 - 3,43 (m, 1 H) 2,54 - 2,72 (m, 3 H) 2,08 - 2,34 (m, 2 H) 1,80 - 2,01 (m, 2 H) 1,51 - 1,71 (m, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,18 - 1,46 (m, 3 H) 0,86 (s, 9 H) 0,81 (s, 3 H)

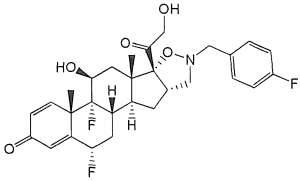
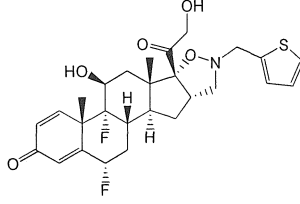
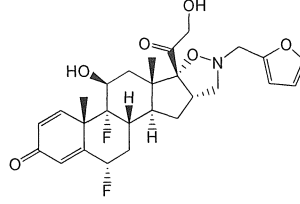
LC-MS (ESI POS): 508,26 MH $^+$

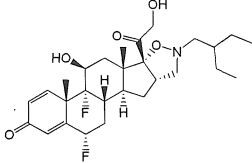
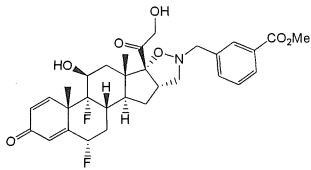
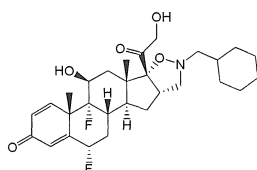
$[\alpha]_D^{25} = +131,4$ (c 0,213; CHCl $_3$)

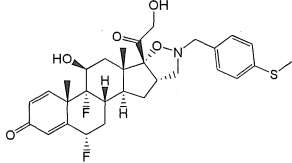
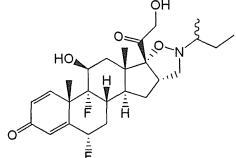
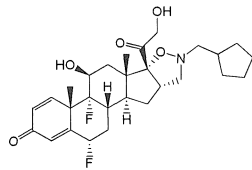
Các hợp chất được liệt kê trong bảng 2 được điều chế tương tự như mô tả cho hợp chất 10, bằng cách thêm vòng vào chất trung gian 6, 8 hoặc 9 bằng hydroxylamin hoặc hydroxylamin hydroclorua phù hợp.

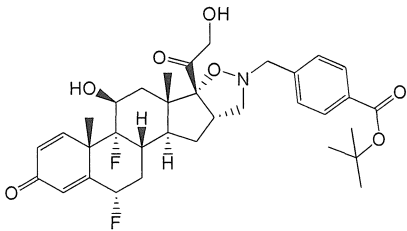
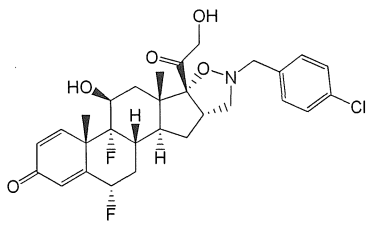
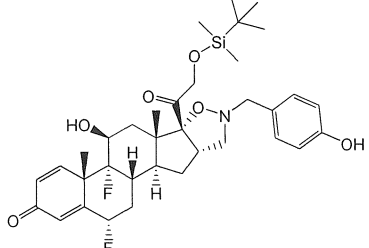
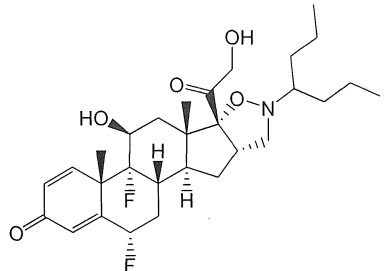
Hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel hoặc HPLC điều chế.

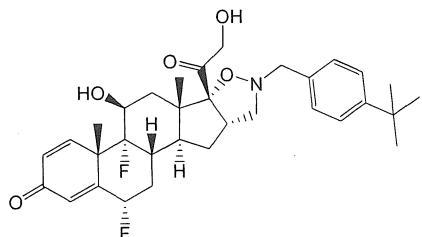
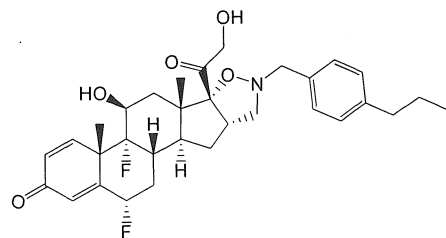
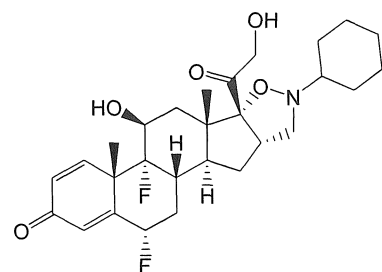
Bảng 2

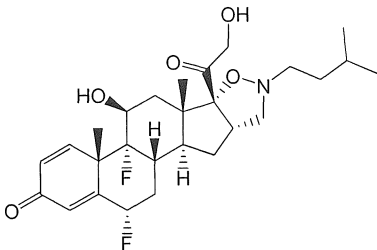
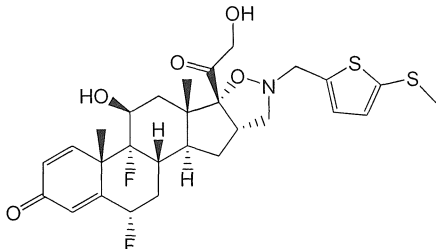
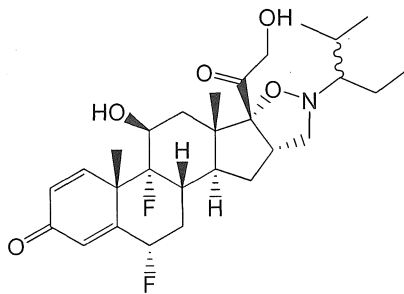
Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
11		88%	LC-MS (ESI POS): 532,03 (MH⁺) $[\alpha]_D^{25} = +175,3$ (c=0,22, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ppm 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,01 - 7,18 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,78 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,57 - 4,77 (m, 1 H), 3,99 - 4,26 (m, 2 H), 3,89 (d, 1 H), 3,83 - 3,95 (m, 1 H), 3,75 (d, 1 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,04 - 2,36 (m, 3 H), 1,78 - 1,99 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
12		43%	LC-MS (ESI POS): 519,98 (MH⁺) $[\alpha]_D^{25} = + 129,9^\circ$ (c = 0,63, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ppm 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,83 - 7,03 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,80 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,72 (br, s, 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 4,09 - 4,24 (m, 2 H), 3,88 - 4,07 (m, 2 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,04 - 2,39 (m, 3 H), 1,90 - 2,03 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
13		59%	LC-MS (ESI POS): 504,02 (MH⁺) $[\alpha]_D^{25} = + 133,1^\circ$ (c = 0,30, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ppm 7,55 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,22 - 6,35 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,78 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,71 (s br, 1H), 4,27 (d, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 3,92 (d,

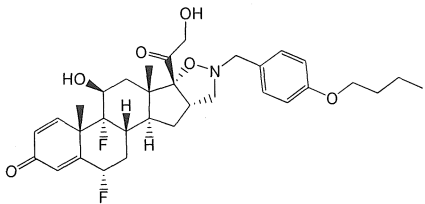
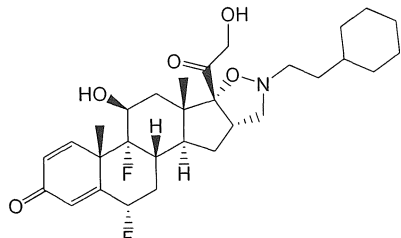
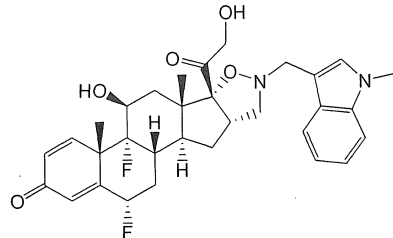
			1 H), 3,82 (d, 1 H), 3,35 - 3,54 (m, 3 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,01 - 2,31 (m, 3 H), 1,84 - 1,98 (m, 1 H), 1,51 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
14		10%	LC-MS (ESI POS): 508,45 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 126,4$ (c 0,135, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,81 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,42 - 3,60 (m, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,06 - 2,34 (m, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 2 H), 1,50 - 1,71 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,12 - 1,46 (m, 8 H), 0,62 - 0,92 (m, 9 H)
15		41%	LC-MS (ESI POS): 572,42 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 148,3$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,90 (s, 1 H), 7,87 (dt, 1 H), 7,55 (dt, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,48 - 5,81 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,67 (br, s, 1 H), 3,84 - 4,26 (m, 5 H), 3,83 (s, 3 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 2,05 - 2,36 (m, 3 H), 1,81 - 1,97 (m, 1 H), 1,51 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,46 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
16		71%	LC-MS (ESI POS): 520,45 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 150,2$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,82 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,80 (t, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 3,32 - 3,40 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 2,05 - 2,33 (m, 2 H),

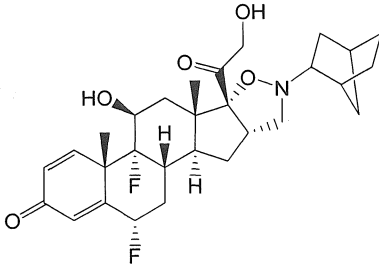
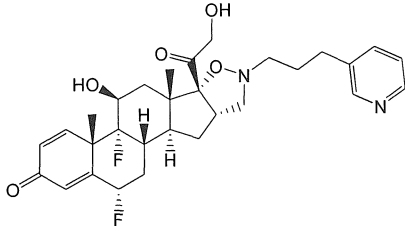
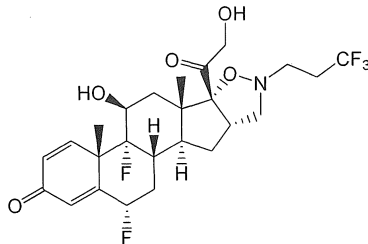
			1,85 – 2,05 (m, 2 H), 1,75 (dd, 1 H), 1,51 – 1,70 (m, 7 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 (dd, 1 H), 1,03 – 1,31 (m, 5 H), 0,83 – 1,00 (m, 3 H), 0,81 (s, 3 H)
17		70%	LC-MS (ESI POS): 560,3 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 203,5$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,07 – 7,36 (m, 5 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,48 – 5,77 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,48 – 4,82 (m, 1 H), 4,02 – 4,29 (m, 2 H), 3,87 – 3,98 (m, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 3,32 – 3,54 (m, 2 H), 2,55 – 2,67 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,01 – 2,31 (m, 3 H), 1,91 (d, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,33 – 1,73 (m, 4 H), 0,80 (s, 3 H)
18		23%	LC-MS (ESI POS): 480,34 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 84,1$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,04 – 6,19 (m, 1 H), 5,49 – 5,77 (m, 1 H), 5,37 – 5,49 (m, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 4,16 – 4,21 (m, 1 H), 4,12 (d, 1 H), 3,25 – 3,42 (m, 2 H), 2,57 – 2,68 (m, 1 H), 1,87 – 2,25 (m, 4 H), 1,50 – 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,22 – 1,47 (m, 4 H), 0,90 và 1,05 (d, 3 H), 0,76 – 0,87 (m, 6 H)
19		82%	LC-MS (ESI POS): 506,25 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 151,5$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,48 – 5,75 (m, 1 H), 5,38 – 5,46 (m, 1 H), 4,71 – 4,86 (m, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,15 – 4,23 (m, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 3,42 – 3,58 (m, 1 H), 3,32 – 3,42 (m, 1 H), 2,57 (d, 2 H), 2,35 – 2,45 (m, 1 H), 1,86 – 2,19 (m, 6 H), 1,51 – 1,78 (m, 6 H), 1,49 (s, 3 H), 1,34 –

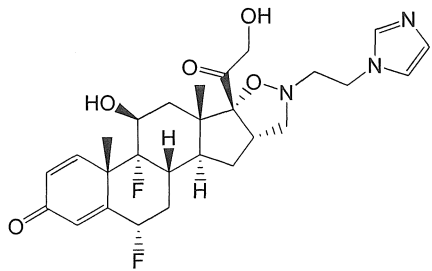
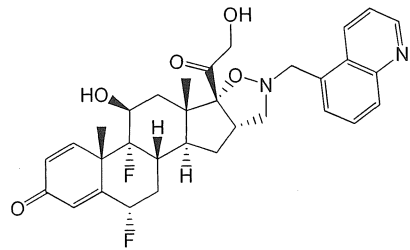
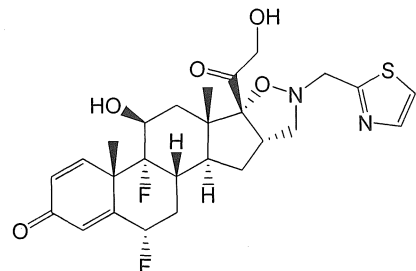
			1,45 (m, 2 H), 1,03 - 1,22 (m, 3 H), 0,82 (s, 3 H)
20		39%	LC-MS (ESI POS): 614,29 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 208,5$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,76 - 7,90 (m, 2 H), 7,32 - 7,48 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,48 - 5,82 (m, 1 H), 5,42 (dd, 1 H), 4,63 - 4,77 (m, 1 H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 3,71 - 4,10 (m, 4 H), 3,46 - 3,62 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 2,57 - 2,70 (m, 1 H), 2,06 - 2,36 (m, 2 H), 1,79 - 1,96 (m, 1 H), 1,57 - 1,67 (m, 4 H), 1,54 (s, 9 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,51 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
21		84%	LC-MS (ESI POS): 547,99 (MH⁺) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,20 - 7,43 (m, 5 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,81 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,54 - 4,78 (m, 1 H), 4,00 - 4,23 (m, 2 H), 3,81 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 (d, 1 H), 3,33 - 3,59 (m, 2 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 2,01 - 2,35 (m, 3 H), 1,77 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,46 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
22		86%	LC-MS (ESI POS): 644,0 (MH ⁺)
23		40%	LC-MS (ESI POS): 522,13 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 133,6$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,07 - 6,17 (m, 1 H), 5,48 - 5,79 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,79 (t, 1 H), 4,44 (dd, 1 H), 4,16 - 4,22 (m, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,31 - 3,49 (m, 2 H), 2,55 - 2,66 (m, 1 H), 2,41

			- 2,47 (m, 1 H), 1,83 - 2,32 (m, 5 H), 1,50 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,11 - 1,46 (m, 8 H), 0,85 (t, 6 H), 0,81 (s, 3 H)
24		68%	LC-MS (ESI POS): 570,18 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 122,4$ (C 0,149, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,48 - 5,79 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,57 - 4,82 (m, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 3,98 (dd, 1 H), 3,87 (d, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,31 - 3,51 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,01 - 2,32 (m, 3 H), 1,82 - 1,98 (m, 1 H), 1,51 - 1,74 (m, 2 H), 1,48 (s, 3 H), 1,29 - 1,44 (m, 2 H), 1,25 (s, 9 H), 0,80 (s, 3 H)
25		71%	LC-MS (ESI POS): 556,25 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 151,3$ (c 0,147, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 7,14 - 7,20 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,77 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,66 (br, s, 1 H), 4,08 - 4,31 (m, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,33 - 3,51 (m, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,44 - 2,48 (m, 2 H), 1,99 - 2,33 (m, 3 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H), 1,50 - 1,70 (m, 5 H), 1,47 (s, 3 H), 1,31 - 1,45 (m, 1 H), 0,87 (t, 3 H), 0,80 (s, 3 H)
26		69%	LC-MS (ESI POS): 506,29 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 97,8$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,74 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,76 (t, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,41 - 3,61 (m, 1

			H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 2,54 - 2,69 (m, 1 H), 2,31 - 2,44 (m, 1 H), 1,82 - 2,31 (m, 5 H), 1,50 - 1,76 (m, 6 H), 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,46 (m, 1 H), 0,97 - 1,30 m, 6 H), 0,81 (s, 3 H)
27		77%	LC-MS (ESI POS): 494,17 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 242,2$ (c 0,09, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,48 - 5,80 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,78 (dd, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,41 - 3,58 (m, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 3 H), 2,03 - 2,37 (m, 2 H), 1,83 - 2,03 (m, 2 H), 1,50 - 1,72 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,27 - 1,46 (m, 3 H), 0,85 (d, 3 H), 0,85 (d, 3 H), 0,81 (s, 3 H)
28		66%	LC-MS (ESI POS): 566,13 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 140,2$ (c 0,119, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,48 - 5,79 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,38 (d, 1 H), 4,08 - 4,25 (m, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,38 - 3,51 (m, 2 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,03 - 2,32 (m, 3 H), 1,89 - 2,04 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,34 - 1,45 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
29		58%	LC-MS (ESI POS): 508,22 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 118,8$ (c 0,26, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (d, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,46 - 5,81 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,81 và 4,83 (t, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 4,10 và 4,13 (dd, 1 H), 3,31 - 3,53 (m, 2 H), 2,53 - 2,70 (m, 2 H),

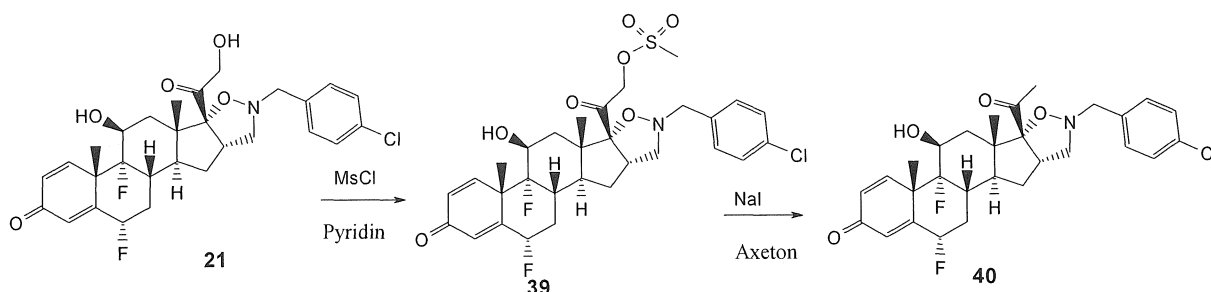
			2,27 (dt, 2 H), 2,02 - 2,21 (m, 3 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 1,36 - 1,68 (m, 4 H), 0,88 và 0,95 (t, 3 H), 0,84 và 0,85 (d, 3 H), 0,82 (s, 3 H), 0,75 và 0,82 (d, 3 H)
30		69%	LC-MS (ESI POS): 596,09 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 154,9$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,84 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,47 - 5,79 (m, 1 H), 5,42 (d, 1 H), 4,50 - 4,77 (m, 1 H), 4,05 - 4,26 (m, 2 H), 3,94 (m, 3 H), 3,59 - 3,86 (m, 2 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 1,98 - 2,31 (m, 3 H), 1,93 (d, 1 H), 1,51 - 1,79 (m, 5 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,47 (m, 3 H), 0,93 (t, 3 H), 0,80 (s, 3 H)
31		65%	LC-MS (ESI POS): 534,28 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 152,3$ (c 0,23, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,48 - 5,78 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,78 (t, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,12 - 4,24 (m, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,42 - 3,57 (m, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 2,56 - 2,74 (m, 3 H), 2,02 - 2,33 (m, 2 H), 1,83 - 1,97 (m, 2 H), 1,51 - 1,72 (m, 8 H), 1,49 (s, 3 H), 1,04 - 1,46 (m, 7 H), 0,83 - 0,97 (m, 2 H), 0,81 (s, 3 H)
32		8%	LC-MS (ESI POS): 567,23 M⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 110$ (c 0,26, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,55 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,13 (ddd, 1 H), 7,00 (ddd, 1 H), 6,32 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,49 - 5,81 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,65 (br, s, 1 H), 3,83 - 4,38 (m, 5 H), 3,72 (s,

			3 H), 3,30 - 3,49 (m, 2 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 1,95 - 2,36 (m, 4 H), 1,52 - 1,71 (m, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,41 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
33		80%	LC-MS (ESI POS): 518,11 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 108,5$ (c 0,24, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (d, 1 H), 6,29 (dt, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,48 - 5,86 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,76 và 4,83 (t, 1 H), 4,30 - 4,67 (m, 1 H), 4,05 - 4,24 (m, 1 H), 4,08 (dd, 1 H), 3,35 - 3,60 (m, 2 H), 2,55 - 2,75 (m, 2 H), 2,18 - 2,37 (m, 1 H), 2,10 (br, s, 2 H), 1,81 - 2,05 (m, 2 H), 1,32 - 1,68 (m, 5 H), 1,48 (s, 3 H), 1,12 - 1,32 (m, 4 H), 0,93 - 1,12 (m, 3 H), 0,79 và 0,82 (s, 3 H), 0,58 - 0,90 và 0,84 - 0,96 (m, 1 H)
34		34%	LC-MS (ESI POS): 543,24 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 136,9$ (c 0,3, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,33 - 8,48 (m, 2 H), 7,60 (dt, 1 H), 7,29 (ddd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,80 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,83 (t, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,14 - 4,23 (m, 1 H), 4,13 (dd, 1 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 2,57 - 2,81 (m, 5 H), 2,06 - 2,33 (m, 2 H), 1,86 - 2,03 (m, 2 H), 1,69 - 1,85 (m, 2 H), 1,51 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
35		16%	LC-MS (ESI POS): 520,17 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 123,8$ (c 0,27, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,50 - 5,80 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,43 (dd, 1 H), 4,14 - 4,24 (m, 1 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,47 - 3,64 (m, 1 H), 3,33

			- 3,47 (m, 1 H), 2,89 - 3,10 (m, 1 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 2,58 - 2,70 (m, 2 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,85 - 2,35 (m, 4 H), 1,53 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,43 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
36		62%	LC-MS (ESI POS): 518,25 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 122,2$ (c 0,1435; MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,57 (s, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,83 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,86 (t, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,01 - 4,24 (m, 4 H), 3,35 - 3,51 (m, 2 H), 3,03 - 3,21 (m, 1 H), 2,87 - 3,03 (m, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 1,86 - 2,30 (m, 4 H), 1,52 - 1,76 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
37		18%	LC-MS (ESI POS): 565,27 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 193,2$ (c 0,25, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,89 (dd, 1 H), 8,55 (dt, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,32 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,49 - 5,80 (m, 1 H), 5,42 (dd, 1 H), 4,53 (br, s, 1 H), 4,38 (d, 1 H), 4,29 (d, 1 H), 4,09 - 4,22 (m, 1 H), 3,66 - 3,91 (m, 2 H), 3,53 (br, s, 1 H), 3,37 (br, s, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 1 H), 2,15 - 2,35 (m, 3 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,46 (m, 1 H), 0,78 (s, 3 H)
38		29%	LC-MS (ESI POS): 521,22 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 172,7$ (c 0,33, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,73 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,79 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,38 (dd, 1

			H), 4,07 - 4,23 (m, 1 H), 4,06 - 4,39 (m, 2 H), 3,99 (dd, 1 H), 3,53 - 3,74 (m, 1 H), 3,41 - 3,53 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 2,07 - 2,36 (m, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 1,51 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
--	--	--	--

Ví dụ 5



Điều chế 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit metansulfonic (hợp chất 39)

Bổ sung metansulfonyl clorua (0,057ml, 0,730mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 21 (200mg, 0,365mmol) trong pyridin khan (8ml) trong môi trường khí nito. Sau khi khuấy 3 giờ, bổ sung thêm metansulfonyl clorua (0,057ml, 0,730mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian thêm 1 giờ nữa.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào 2N HCl (80ml) và đá và chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng 1N HCl lạnh và nước; Sau đó, chất rắn đã lọc ra được hòa tan trong DCM. Pha hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulphat khan và được cô đặc để cho ra 222mg hợp chất mong muốn 74 (hiệu suất 97%).

LC-MS (ESI POS): 626,3 (MH⁺)

Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-Axetyl-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 40)

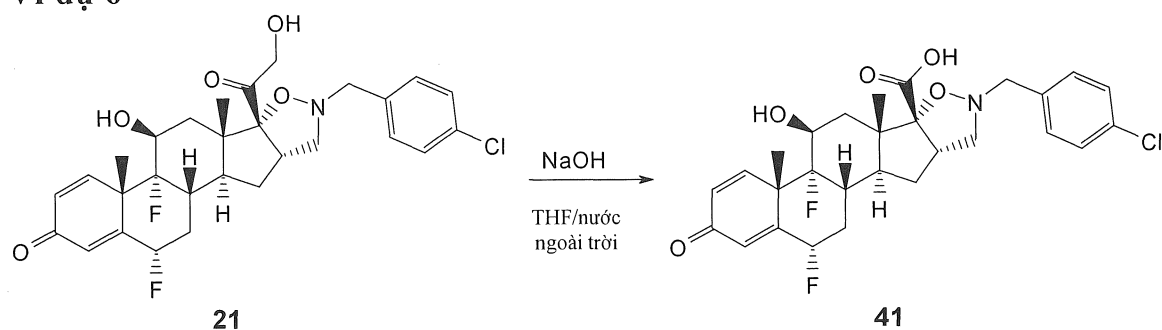
Hợp chất 39 (308mg, 0,492mmol) được hòa tan trong axeton (12ml) và natri iodua (738mg, 4,92mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 65°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng AcOEt (80ml), được rửa bằng Na₂S₂O₃ bão hòa cho đến khi không còn iot, sau đó rửa bằng NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được bay hơi, để cho ra 224mg nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế, để cho ra 65mg hợp chất thô 75 (hiệu suất 25%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,48 - 5,80 (m, 1 H), 5,43 (br, s, 1 H), 4,07 - 4,27 (m, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 2,56 - 2,76 (m, 1 H), 2,05 - 2,36 (m, 3 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,88 (s, 3 H), 1,52 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,43 (dd, 1 H), 0,79 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 532,28 (MH⁺)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +285,8 \text{ (c } 0,11, \text{CHCl}_3)$$

Ví dụ 6



**Điều chế axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-
benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 41)**

Bổ sung từng giọt 6N natri hydroxit (1,414ml, 8,49mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 21 (1,55g, 2,83mmol) trong tetrahydrofuran (60ml) và nước (30,0ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút và ở nhiệt độ phòng trong thời gian 56 giờ.

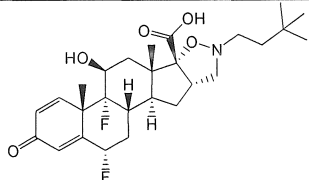
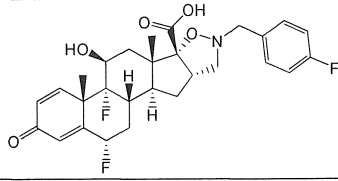
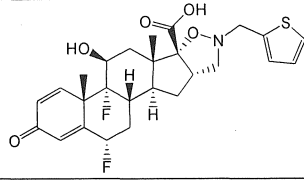
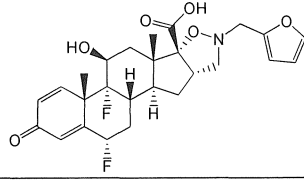
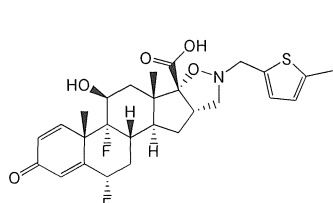
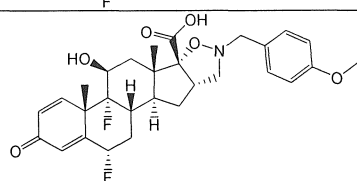
Tetrahydrofuran được bay hơi, lớp nước được axit hóa đến pH = 1 và được chiết bằng AcOEt (100ml x 3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel trong DCM/AcOEt/HCO₂H 60: 39,5: 0,5, để cho ra 1,11g hợp chất thô ($R_f = 0,34$ trong DCM/AcOEt/HCO₂H 50: 49,5 : 0,5).

LC-MS (ESI POS): 534,2 (MH⁺)

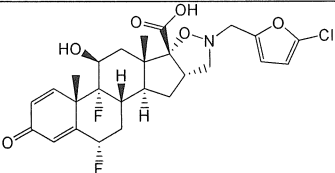
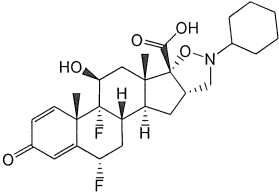
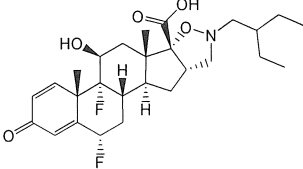
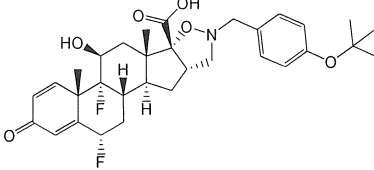
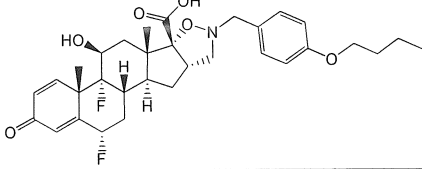
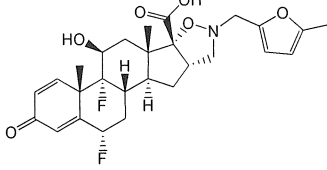
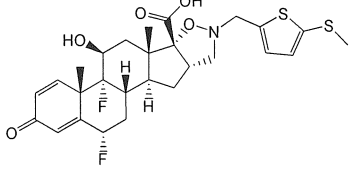
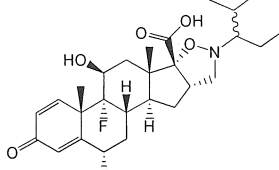
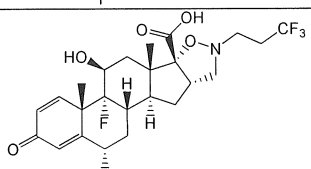
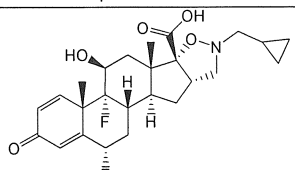
Các hợp chất liệt kê trong bảng 3 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất

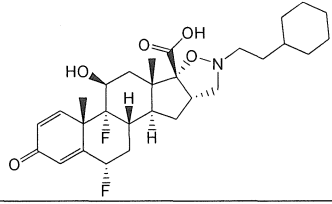
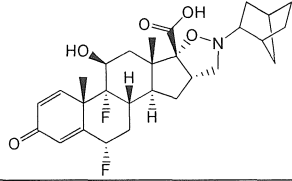
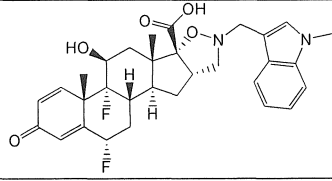
41:

Bảng 3

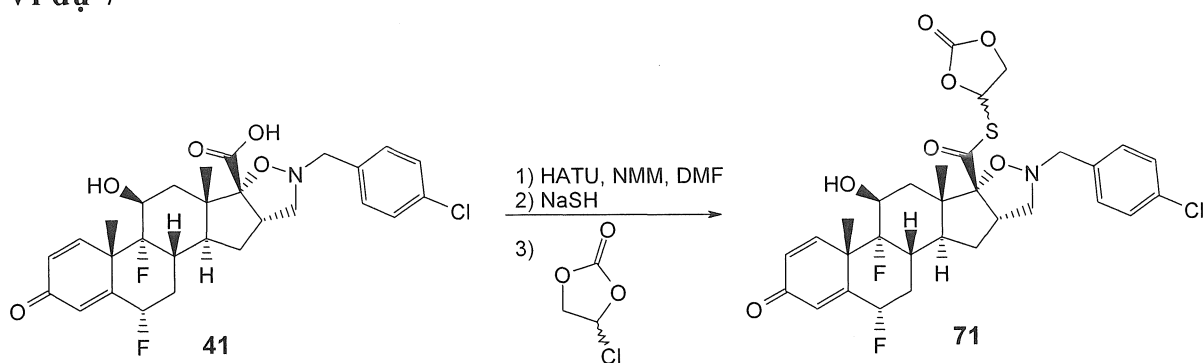
Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
42		89%	LC_MS (ESI POS): 494,2 (MH ⁺)
43		62%	LC_MS (ESI POS): 518,1 (MH ⁺)
44		55%	LC_MS (ESI POS): 506,1 (MH ⁺)
45		41%	LC_MS (ESI POS): 490,1 (MH ⁺)
46		20%	LC_MS (ESI POS): 520,1 (MH ⁺)
47		99%	LC_MS (ESI POS): 530,1 (MH ⁺)

48		96%	LC_MS (ESI POS): 480,1 (MH ⁺)
49		71%	LC_MS (ESI POS): 492,1 (MH ⁺)
50		43%	LC_MS (ESI POS): 542,1 (MH ⁺)
51		98%	LC_MS (ESI POS): 514,1 (MH ⁺)
52		97%	LC_MS (ESI POS): 540,0 (MH ⁺)
53		97%	LC_MS (ESI POS): 514,2 (MH ⁺)
54		50%	LC_MS (ESI POS): 556,2 (MH ⁺)
55		59%	LC_MS (ESI POS): 546,1 (MH ⁺)
56		78%	LC_MS (ESI POS): 508,1 (MH ⁺)
		99%	LC_MS (ESI POS): 530,1 (MH ⁺)

58		31%	LC_MS (ESI POS): 524,0 (MH ⁺)
59		63%	LC_MS (ESI POS): 492,1 (MH ⁺)
60		68%	LC_MS (ESI POS): 494,1 (MH ⁺)
61		44%	LC_MS (ESI POS): 572,2 (MH ⁺)
62		79%	LC_MS (ESI POS): 572,2 (MH ⁺)
63		91%	LC_MS (ESI POS): 504,0 (MH ⁺)
64		95%	LC_MS (ESI POS): 552,1 (MH ⁺)
65		99%	LC_MS (ESI POS): 494,1 (MH ⁺)
66		60%	LC_MS (ESI POS): 506,0 (MH ⁺)
67		88%	LC_MS (ESI POS): 464,1 (MH ⁺)

68		72%	LC_MS (ESI POS): 520,2 (MH ⁺)
69		97%	LC_MS (ESI POS): 504,1 (MH ⁺)
70		96%	LC_MS (ESI POS): 553,2 (MH ⁺)

Ví dụ 7



Điều chế S-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl) este của axit

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic (hợp chất 71)

Bổ sung HATU (235mg, 0,618mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 41 (300mg, 0,562mmol) trong DMF khan (11,2ml), giữ trong môi trường khí nitơ, sau đó bổ sung N-metylmorpholin (0,062ml, 0,562mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 40 phút, sau thời gian đó sự chuyển hóa thành este hoạt tính được hoàn thành. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung NaSH (94mg, 1,685mmol) vào. Dung dịch, quay lại màu xanh thẫm, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó 4-clo-1,3-dioxolan-2-on (206mg, 1,685mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, sau đó bổ sung KI (46,6mg, 0,281mmol) vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua

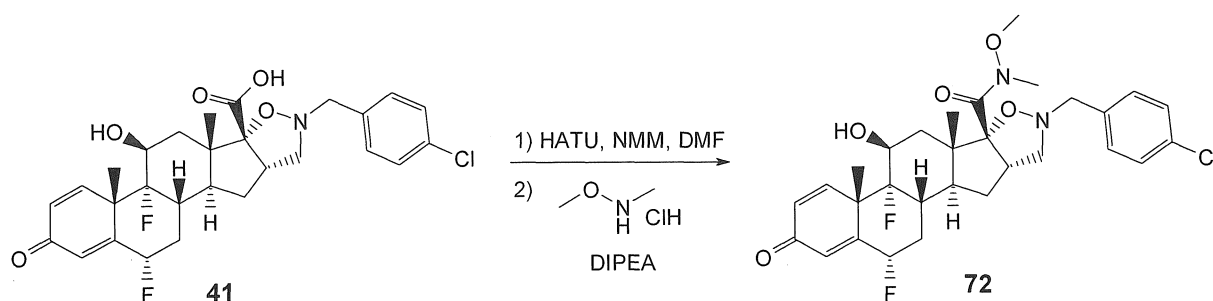
đêm. AcOEt (70ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa bằng nước muối; lớp nước được chiết bằng AcOEt (2 x 70ml) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch 1N HCl và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ được bay hơi, cho ra 940mg sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel trong sự giải hấp gradien từ DCM/AcOEt 30 : 1 đến DCM/AcOEt 5 : 1, để cho ra

320mg hợp chất mong muốn. Hợp chất tạo thành được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (pha động: nước/ACN không có chất phụ gia axit) để cho ra 140mg chất rắn (hiệu suất 39%). Phân tích ¹H-NMR thể hiện sự có mặt của aldehyt xuất hiện từ sự thủy phân carbonat.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,18 - 7,42 (m, 5 H), 6,26 - 6,38 (m, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 5,45 - 5,80 (m, 2 H), 4,88 và 4,92 (t, 1 H), 4,33 và 4,42 (dd, 1 H), 4,09 - 4,24 (m, 1 H), 3,99 và 4,02 (d, 1 H), 3,84 và 3,85 (d, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 1,97 - 2,34 (m, 4 H), 1,52 - 1,91 (m, 4 H), 1,48 và 1,49 (s, 3 H), 0,90 và 0,92 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 636,35 (MH⁺)

Ví dụ 8



Điều chế metoxy-metyl-amit của axit

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-benzyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 72)

Bổ sung HATU (235mg, 0,618mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 41 (300mg, 0,562mmol) trong DMF khan (10,6ml), giữ trong môi trường khí nitơ, sau

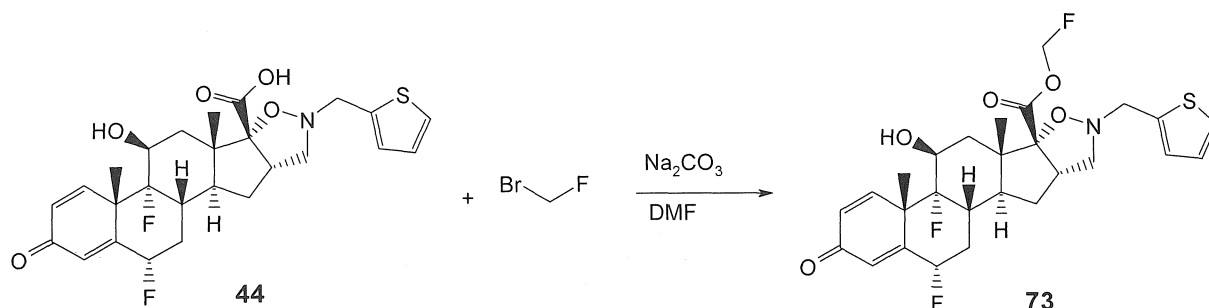
đó bổ sung N-metylmorpholin (0,062ml, 0,562mmol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 40 phút, sau thời gian này sự chuyển hóa thành este hoạt tính được hoàn thành. Phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và N, O-dimetyl hydroxylamin hydroclorua (164mg, 1,685mmol) được bổ sung vào, sau đó TEA (0,313ml, 2,247mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm N, O-dimetyl hydroxylamin hydroclorua (164mg, 1,685mmol) và TEA (0,313ml, 2,247mmol) vào, và hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C trong 5 giờ. Sự chuyển hóa được hoàn thành. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt (60ml) và được rửa bằng nước muối (60ml). Lớp nước được chiết bằng AcOEt (2 x 60ml), và sau đó các phần chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch 1N HCl, được làm khô bằng Na₂SO₄ được bay hơi. Sản phẩm thô (700mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha động trung tính), thu được 96mg chất rắn thô (hiệu suất 30%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 - 7,39 (m, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,46 - 5,75 (m, 1 H), 5,36 (d, 1 H), 4,02 - 4,21 (m, 1 H), 3,72 - 3,97 (m, 3 H), 3,38 - 3,63 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,98 (br, s, 3 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 2,03 - 2,34 (m, 3 H), 1,69 - 2,01 (m, 2 H), 1,51 - 1,68 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,31 - 1,46 (m, 1 H), 0,87 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 577,29 MH⁺

$\alpha_D^{25} = +122,1$ (c 0,134, CHCl₃)

Ví dụ 9



Điều chế flometyl este của axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-thiophen-2-ylmetyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-

a]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 73)

Bổ sung natri carbonat (157mg, 1,483mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 44 (150mg, 0,297mmol) trong DMF khan (3ml) trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, hỗn hợp được làm mát xuống 0°C và bromoflometan (0,371ml, 0,742mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở nhiệt độ RT trong 1 giờ; Sau đó, thêm 2M dung dịch bromoflometan (0,371ml, 0,742mmol) trong DMF được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ RT trong 46 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl lạnh (1ml 1N HCl và 19ml nước) và pha nước được chiết bằng AcOEt (3 x 40ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô (162 mg) được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel trong sự giải hấp gradien từ DCM/AcOEt 97 : 3 đến DCM/AcOEt 84 : 16 để cho ra 92mg sản phẩm tinh khiết (hiệu suất 58%; $R_f = 0,39$ tron AcOEt/DCM 20 : 80).

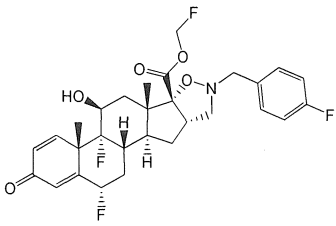
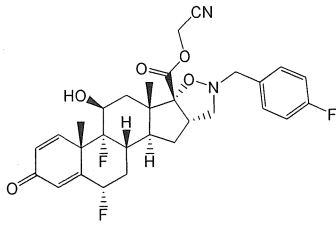
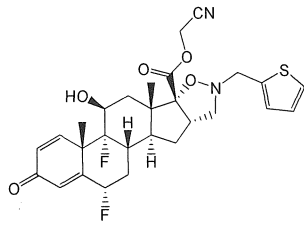
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,39 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,76 - 7,02 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 5,89 (dd, 3 H), 5,53 - 5,73 (m, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 4,12 - 4,28 (m, 1 H), 4,10 (br, s, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,04 - 2,33 (m, 2 H), 1,83 - 2,04 (m, 1 H), 1,54 - 1,83 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 0,94 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 538,28 MH⁺

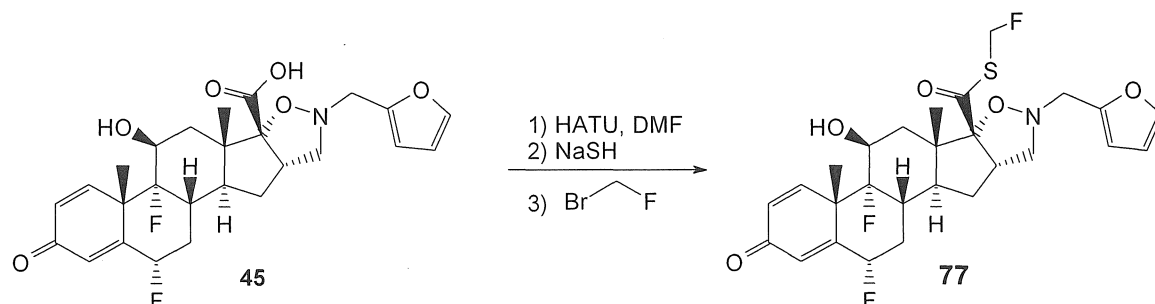
$[\alpha]_D^{25} = +46,49$ (c 0,111; CHCl_3)

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 4 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 73 bằng cách sử dụng chất alkyl hóa phù hợp:

Bảng 4

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
74		64%	LC-MS (ESI POS): 550,31MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 222,5$ (c 0,064; CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,98 - 7,16 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,52 - 5,76 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,09 - 4,24 (m, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,42 - 3,69 (m, 2 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,05 - 2,36 (m, 2 H), 1,77 - 1,92 (m, 1 H), 1,53 - 1,77 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,94 (s, 3 H)
75		75%	LC-MS (ESI POS): 557,3 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 112,3$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,20 - 7,39 (m, 3 H), 7,09 (t, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,54 - 5,79 (m, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 5,11 (d, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 3,82 (d, 1 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 2,53 - 2,63 (m, 1 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 2,22 - 2,36 (m, 2 H), 2,04 - 2,21 (m, 1 H), 1,59 - 1,91 (m, 3 H), 1,33 - 1,59 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H)
76		37%	LC-MS (ESI POS): 545,04 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 74,80$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,84 - 6,99 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,55 - 5,80 (m, 1 H), 5,50 - 5,55 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,12 - 4,28 (m, 1 H), 3,93 - 4,12 (m, 2 H), 3,45 - 3,68 (m, 2 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 2,02 - 2,33 (m, 3 H), 1,81 - 2,02 (m, 1 H), 1,59 - 1,81 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,32 - 1,47 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H)

Ví dụ 10



Điều chế S-flometyl este của axit

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-furan-2-ylmetyl-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic (hợp chất 77)

Hỗn hợp chứa hợp chất 45 (453mg, 0,925mmol), HATU (387mg, 1,018mmol) và N-metylmorpholin (0,102ml, 0,925mmol) trong DMF khan (15ml) trong môi trường khí nitơ ở 70°C trong 1,5 giờ và LC-MS thể hiện sự tạo thành este hoạt tính mong muốn (chuyển hóa 93%). Dung dịch được làm mát đến RT và natri hydro sulfua, khan (156mg, 2,78mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ RT trong 25 phút, sau đó dung dịch 2M bromoflometan (1,388ml, 2,78mmol) trong DMF được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Thêm bromoflometan (0,463ml, 0,925mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng AcOEt (130ml) và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc. Hỗn hợp thô thu được (561 mg) được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel trong sự giải hấp gradien từ AcOEt/ ete dầu mỏ 5 : 95 đến AcOEt/ete dầu mỏ 30 : 70 và sau đó bằng DCM để cho ra 184mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 37%; R_f = 0,79 trong AcOEt/DCM 30 : 70).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,54 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,26 -

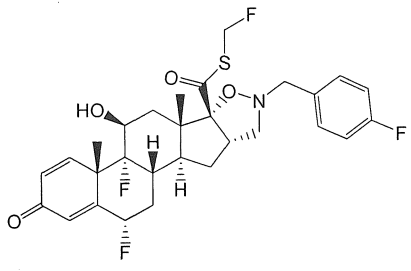
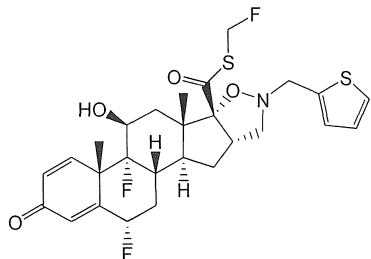
6,41 (m, 3 H), 6,12 (s, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 5,51 - 5,75 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,10 - 4,26 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,42 - 3,55 (m, 1 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,02 - 2,37 (m, 3 H), 1,90 (dt, 1 H), 1,50 - 1,77 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,40 - 1,48 (m, 1 H), 0,88 (s, 3 H)

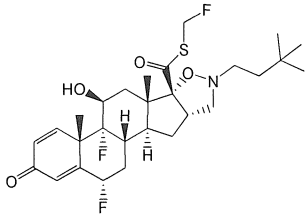
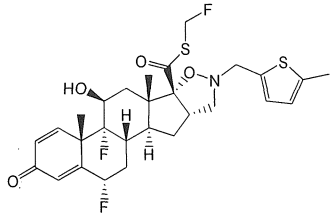
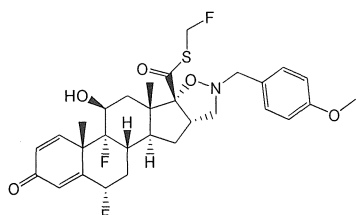
LC-MS (ESI POS): 538,4 (MH⁺)

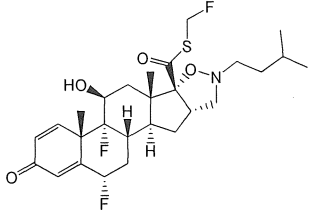
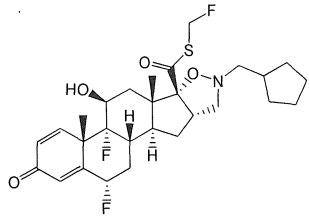
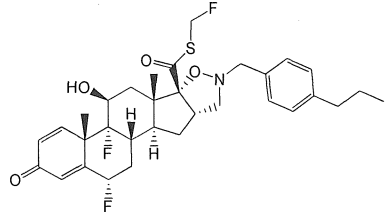
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +112,4$ (c 0,145; CHCl₃)

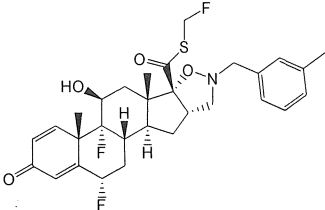
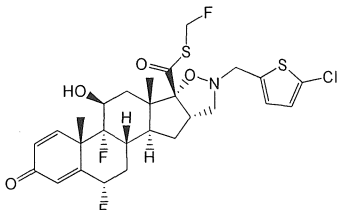
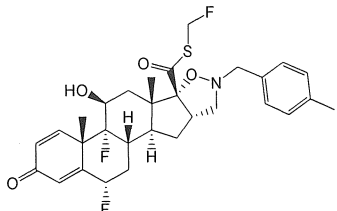
Các hợp chất được liệt kê trong bảng 5 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 77, bắt đầu từ dẫn xuất axit phù hợp:

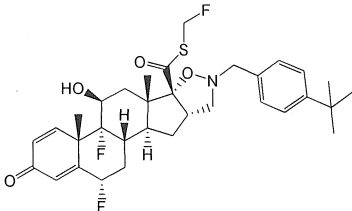
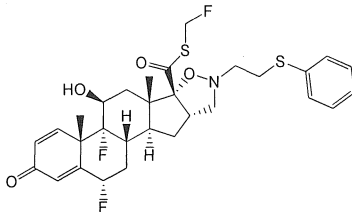
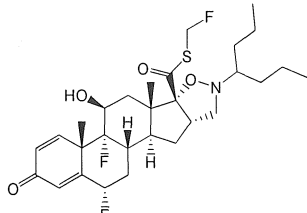
Bảng 5

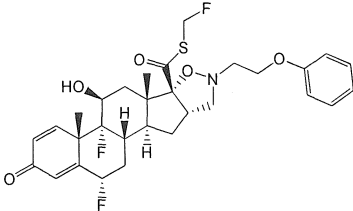
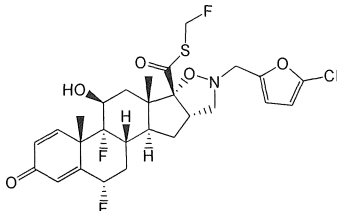
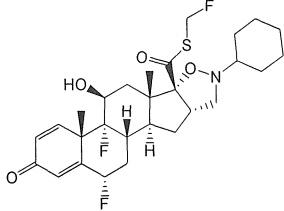
Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
78		86%	LC-MS (ESI POS): 566,46 MH ⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +163,3$ (c 0,174, CHCl ₃) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,04 - 7,16 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 5,52 - 5,74 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,07 - 4,28 (m, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,46 - 3,61 (m, 1 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 - 2,76 (m, 1 H), 2,04 - 2,31 (m, 3 H), 1,78 - 1,95 (m, 1 H), 1,51 - 1,74 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H)
79		39%	LC-MS (ESI POS): 554,42 MH ⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +123,9$ (c 0,108, CHCl ₃) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,42 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 5,53 - 5,76 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,18 - 4,21 (m, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 4,12 (d, 1 H), 3,44 - 3,58 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 2,58 - 2,75 (m, 1 H), 2,03 - 2,37 (m, 3 H), 1,86 - 2,03 (m, 1 H), 1,52 - 1,79 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1

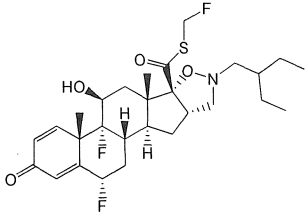
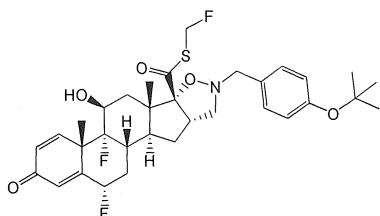
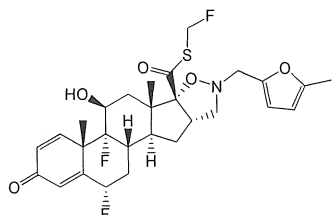
			H), 0,89 (s, 3 H)
80		16%	LC-MS (ESI POS): 542,37 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 134,9$ (0,23, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (d, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 5,53 - 5,73 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,07 - 4,24 (m, 1 H), 3,46 - 3,67 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 2,55 - 2,78 (m, 3 H), 1,95 - 2,33 (m, 3 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,51 - 1,80 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,29 - 1,47 (m, 2 H), 0,89 (s, 3 H), 0,86 (s, 9 H)
81		11%	LC-MS (ESI POS): 568,14 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 57,09$ (c 0,27, DMF) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,61 (dq, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,09 - 6,14 (m, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 5,51 - 5,75 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,14 - 4,26 (m, 1 H), 4,10 (d, 1 H), 4,04 (d, 1 H), 3,31 - 3,50 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,34 (d, 3 H), 2,02 - 2,30 (m, 3 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 1,72 (d, 1 H), 1,51 - 1,67 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,31 - 1,48 (m, 2 H), 0,89 (s, 3 H)
82		20%	LC-MS (ESI POS): 578,11 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 131,6$ (c 0,25, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 6,75 - 6,90 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,87 (dd, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,51 - 5,73 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,08 - 4,28 (m, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,39 - 3,52 (m, 1 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,03 - 2,37 (m, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 1,52 - 1,75 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,40 - 1,48 (m, 1 H), 0,88 (s, 3 H)

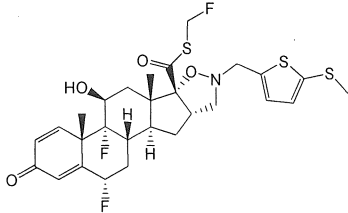
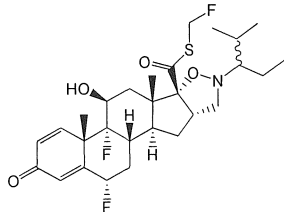
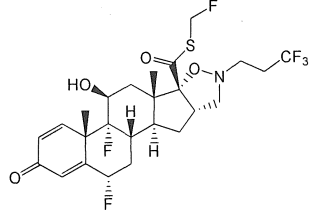
			H)
83		37%	LC-MS (ESI POS): 528,2 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 132,9$ (c 0,1145 CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 - 6,18 (m, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 5,51 - 5,73 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,05 - 4,26 (m, 1 H), 3,45 - 3,66 (m, 1 H), 3,31 - 3,45 (m, 1 H), 2,55 - 2,81 (m, 3 H), 2,19 - 2,36 (m, 1 H), 1,95 - 2,19 (m, 2 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H), 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 1,51 - 1,67 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,43 - 1,48 (m, 1 H), 1,40 (q, 2 H), 0,89 (s, 3 H), 0,84 (d, 3 H), 0,84 (d, 3 H)
84		10%	LC-MS (ESI POS): 540,2 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 149,8$ (C 0,145, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (d, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 5,55 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 3,99 - 4,28 (m, 1 H), 3,44 - 3,65 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,19 - 2,34 (m, 1 H), 1,98 - 2,19 (m, 3 H), 1,82 - 1,98 (m, 1 H), 1,56 - 1,82 (m, 4 H), 1,37 - 1,56 (m, 6 H), 1,48 (s, 3 H), 0,98 - 1,24 (m, 2 H), 0,89 (s, 3 H)
85		43%	LC-MS (ESI POS): 590,18 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 84,95$ (c 0,109, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 7,05 - 7,14 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,50 - 5,74 (m, 1 H), 5,48 (dd, 1 H), 4,08 - 4,24 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,32 - 3,51 (m, 2 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,43 - 2,48 (m, 2 H), 2,01 - 2,33 (m, 3 H), 1,82 - 1,94 (m, 1 H), 1,69 (d, 1 H), 1,50 -

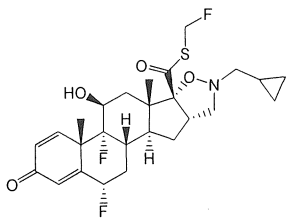
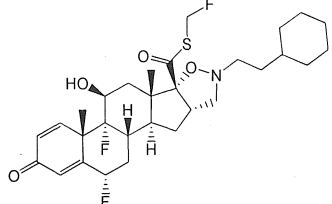
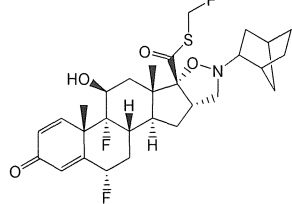
			1,65 (m, 4 H), 1,48 (s, 3 H), 1,36 - 1,46 (m, 1 H), 0,88 (s, 3 H), 0,86 (t, 3 H)
86		14%	LC-MS (ESI POS): 562,15 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 181,2$ (c 0,37, DMF) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,51 - 5,76 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,07 - 4,28 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,02 - 2,24 (m, 3 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H), 1,51 - 1,73 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H)
87		31%	LC-MS (ESI POS): 588,11 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 155,6$ (c 0,43, DMF) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 5,53 - 5,76 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 1 H), 4,18 (d, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,05 - 2,31 (m, 3 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 1,68 - 1,78 (m, 1 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,89 (s, 3 H)
88		10%	LC-MS (ESI POS): 562,16 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 145,2$ (c 0,34, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 2 H), 7,02 - 7,13 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,09 - 6,15 (m, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 5,51 - 5,76 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,41 - 3,54 (m, 1 H), 3,34 - 3,42 (m,

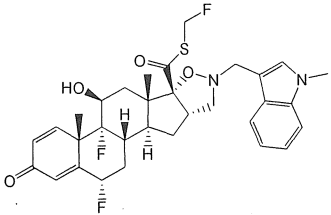
			1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,01 - 2,25 (m, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 - 1,76 (m, 4 H), 0,88 (s, 3 H)
89		5%	LC-MS (ESI POS): 604,18 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 94,6$ (c 0,0905, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,90 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 5,52 - 5,69 (m, 1 H), 4,07 - 4,28 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,31 - 3,52 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 1 H), 1,81 - 2,37 (m, 5 H), 1,69 (d, 1 H), 1,53 - 1,65 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,34 - 1,46 (m, 2 H), 1,23 (s, 9 H), 0,88 (s, 3 H)
90		38%	LC-MS (ESI POS): 594,2 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 80,97$ (c 0,103, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,05 - 7,41 (m, 6 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 5,53 - 5,73 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,01 - 4,36 (m, 1 H), 3,46 - 3,63 (m, 1 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 3,13 - 3,23 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 2,94 - 3,03 (m, 1 H), 2,80 - 2,94 (m, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,01 - 2,36 (m, 3 H), 1,81 - 2,01 (m, 1 H), 1,53 - 1,81 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 0,90 (s, 3 H)
91		15%	LC-MS (ESI POS): 556,26 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 137,9$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,90 (dd, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 5,51 - 5,71 (m, 1 H), 5,49 (dd, 0 H), 4,04 - 4,27 (m, 1 H), 3,42 - 3,59 (m, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 1,97 - 2,32 (m, 4 H), 1,82 - 1,96 (m, 1 H), 1,69

			- 1,80 (m, 1 H), 1,51 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,13 - 1,47 (m, 8 H), 0,88 (s, 3 H), 0,85 (t, 3 H), 0,83 (t, 3 H)
92		14%	LC-MS (ESI POS): 578,2 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 131,1$ (c 0,28, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,17 - 7,34 (m, 3 H), 6,82 - 7,01 (m, 3 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 5,53 - 5,74 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,15 - 4,31 (m, 1 H), 4,14 (t, 2 H), 3,51 - 3,71 (m, 1 H), 3,33 - 3,51 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,96 - 3,13 (m, 1 H), 2,55 - 2,76 (m, 1 H), 2,04 - 2,35 (m, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 1H), 1,51 - 1,80 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
93		32%	LC-MS (ESI POS): 572,13 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 148,7$ (c 0,33, DMF) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,87 (dd, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,51 - 5,76 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,07 - 4,27 (m, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 2,57 - 2,71 (m, 1 H), 1,98 - 2,32 (m, 3 H), 1,83 - 1,94 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 - 1,76 (m, 4 H), 0,88 (s, 3 H)
94		21%	LC-MS (ESI POS): 540,27 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 126,8$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 5,51 - 5,75 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,01 - 4,26 (m, 1 H), 3,43 - 3,64 (m, 1 H), 3,31 - 3,42 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 2 H), 2,19 - 2,35 (m, 1 H), 1,95 - 2,19 (m, 3 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 1,52 - 1,78 (m, 7

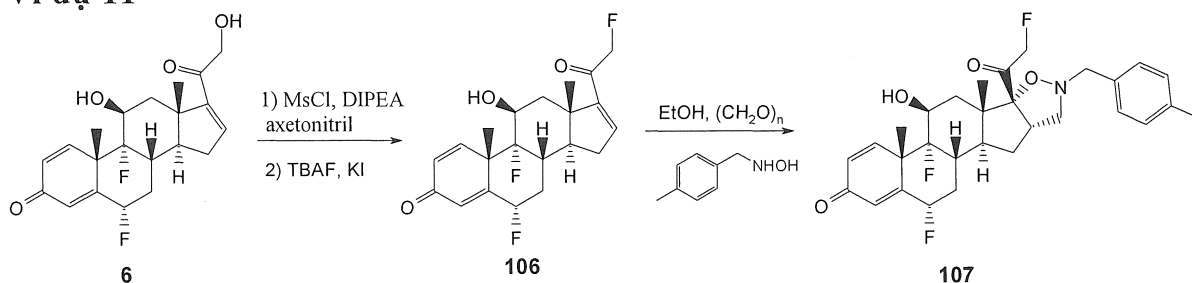
			H), 1,49 (s, 3 H), 1,40 - 1,48 (m, 1 H), 1,01 - 1,36 (m, 5 H), 0,89 (s, 3 H)
95		23%	LC-MS (ESI POS): 542,05 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 167,0$ (c 0,2, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 5,50 - 5,72 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,08 - 4,26 (m, 1 H), 3,43 - 3,59 (m, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 2,61 - 2,70 (m, 1 H), 2,58 (t, 2 H), 1,98 - 2,36 (m, 3 H), 1,80 - 1,94 (m, 1 H), 1,51 - 1,77 (m, 5 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 1 H), 1,13 - 1,36 (m, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,81 (t, 3 H), 0,78 (t, 3 H)
96		16%	LC-MS (ESI POS): 620,19 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 128,8$ (c 0,105, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 6,81 - 6,90 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 5,49 - 5,75 (m, 1 H), 5,48 (dd, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 1 H), 3,94 (d, 1 H), 3,87 (d, 1 H), 3,31 - 3,50 (m, 2 H), 2,54 - 2,72 (m, 1 H), 1,95 - 2,32 (m, 3 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,51 - 1,75 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,34 - 1,46 (m, 1 H), 1,24 (s, 9 H), 0,88 (s, 3 H)
98		18%	LC-MS (ESI POS): 552,2 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 104,3$ (c 0,6, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,18 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,96 (dq, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 5,51 - 5,76 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,40 - 3,52 (m, 1 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 2,57 - 2,70 (m, 1 H), 2,20 - 2,26 (m, 1 H), 2,18

			(d, 3 H), 2,01 - 2,16 (m, 2 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 1,52 - 1,77 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,48 (m, 1 H), 0,88 (s, 3 H)
99		16%	LC-MS (ESI POS): 599,88 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 115,9$ (c 0,162, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 5,52 - 5,72 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 4,15 - 4,21 (m, 1 H), 4,08 (d, 1 H), 3,33 - 3,52 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,04 - 2,30 (m, 3 H), 1,89 - 2,03 (m, 1 H), 1,68 - 1,79 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,47 (m, 2 H), 0,89 (s, 3 H)
100		19%	LC-MS (ESI POS): 542,18 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 143,9$ (c 0,25, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,79 - 6,03 (m, 1 H), 5,71 - 5,94 (m, 1 H), 5,51 - 5,73 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,18 (dd, 1 H), 3,51 (t, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 2,01 - 2,35 (m, 5 H), 1,83 - 2,01 (m, 1 H), 1,56 - 1,83 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,43 - 1,56 (m, 2 H), 0,97 (t, 3 H), 0,80 - 0,93 (m, 7 H), 0,75 (d, 2 H)
101		18%	LC-MS (ESI POS): 554,02 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 129,0$ (c 0,111, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,90 (dd, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 5,56 (m, 1 H), 5,51 (m, 1 H), 3,98 - 4,30 (m, 1 H), 3,49 - 3,73 (m, 1 H), 3,34 - 3,47 (m, 1 H), 2,96 - 3,17 (m, 1 H), 2,76 - 2,93 (m, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 2,02 - 2,20 (m, 2 H), 1,89

			(dt, 1 H), 1,54 - 1,80 (m, 4 H), 1,43 - 1,53 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
102		17%	LC-MS (ESI POS): 512,12 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 129,6$ (c 0,25, MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,24 (d, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,90 (dd, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,51 - 5,77 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 3,46 - 3,66 (m, 1 H), 3,31 - 3,46 (m, 1 H), 2,60 - 2,80 (m, 2 H), 2,60 - 2,75 (m, 1 H), 2,19 - 2,36 (m, 1 H), 2,01 - 2,19 (m, 2 H), 1,81 - 1,96 (m, 1 H), 1,55 - 1,81 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,34 - 1,55 (m, 2 H), 0,78 - 0,99 (m, 1 H), 0,90 (s, 3 H), 0,27 - 0,59 (m, 2 H), - 0,06 - 0,27 (m, 2 H)
103		29%	LC-MS (ESI POS): 568,23 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 172,6$ (c 0,21, MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 5,51 - 5,71 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,02 - 4,26 (m, 1 H), 3,45 - 3,66 (m, 1 H), 3,31 - 3,45 (m, 1 H), 2,55 - 2,82 (m, 3 H), 2,17 - 2,33 (m, 1 H), 1,95 - 2,17 (m, 2 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 1,52 - 1,78 (m, 8 H), 1,49 (s, 3 H), 1,26 - 1,47 (m, 4 H), 1,00 - 1,24 (m, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,70 - 0,86 (m, 2 H)
104		19%	LC-MS (ESI POS): 552,22 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 150,4$ (c 0,24, MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,24 (d, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 5,83 (dd, 1 H), 5,51 - 5,75 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 3,51 - 3,69 (m, 1 H), 3,41 (q, 1 H), 2,54 - 2,87 (m, 2 H), 1,51 - 2,36 (m, 11 H), 1,49 (s, 3 H), 0,95 - 1,46 (m, 7 H), 0,87 (s, 3 H), 0,51 -

			0,75 (m, 1 H)
			LC-MS (ESI POS): 601,08 MH ⁺
			$[\alpha]_D^{25} = + 76,63$ (c 0,16 DMF)
105		7%	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,55 (dt, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,12 (ddd, 1 H), 6,98 (ddd, 1 H), 6,32 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 5,53 - 5,77 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,10 - 4,38 (m, 2 H), 3,84 - 4,03 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,33 - 3,41 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,10 - 2,34 (m, 3 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 1,53 - 1,86 (m, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 0,90 (s, 3 H)

Ví dụ 11



Điều chế (6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S)-6,9-diflo-17-(2-flo-axetyl)-11-hydroxy-10,13-dimetyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahydro-xyclopenta[a]phenanthren-3-on (chất trung gian 106)

Bổ sung DIPEA (0,396ml, 2,246mmol) và Ms-Cl (0,155ml, 1,982mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6 (0,5g, 1,321mmol) trong axetonitril nguyên chất (20ml), trong môi trường khí nitơ và Ms-Cl (0,155ml, 1,982mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, TBAF (2,64ml, 2,64mmol) 1M trong THF và kali florua (0,077g, 1,321mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt và pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong

sự giải hấp gradien từ ete dầu mỏ/AcOEt 8: 2 đến AcOEt, để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này.

(Hiệu suất 98%).

LC-MS (ESI POS): 381,3 MH

Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-(4-metyl-benzyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 107)

Thu được hợp chất 107 trong phản ứng có hiệu suất 48% của chất trung gian 40 với N-(4-Metyl-benzyl)-hydroxylamin, như đã mô tả cho hợp chất 10 (ví dụ 4).

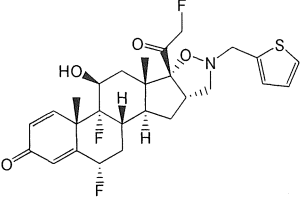
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,27 (dd, 1 H), 7,03 - 7,22 (m, 4 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,49 - 5,79 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,89 (d, 2 H), 4,07 - 4,29 (m, 1 H), 3,87 (d, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,40 - 3,61 (m, 1 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,02 - 2,27 (m, 3 H), 1,74 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,73 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,46 (dd, 1 H), 0,84 (s, 3 H)

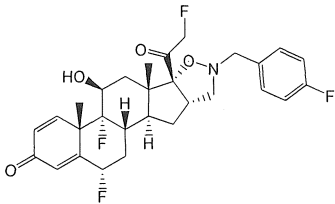
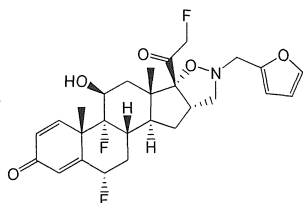
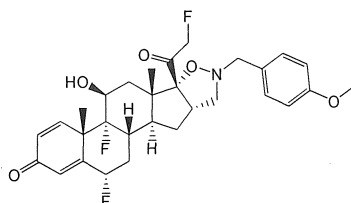
LC-MS (ESI POS): 530,25 MH+

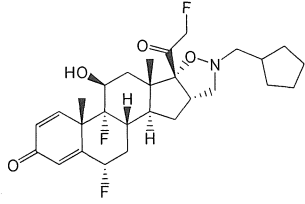
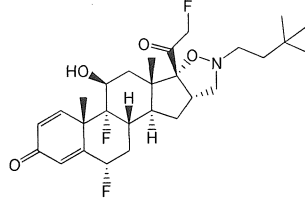
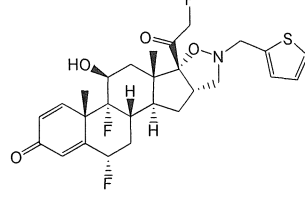
$[\alpha]_D^{25} = + 176,3$ (c = 0,1715, CHCl_3)

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 6 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 41 107, bằng cách thêm vòng vào chất trung gian 106 bằng hydroxylamin hoặc hydroxylamin hydroclorua phù hợp.

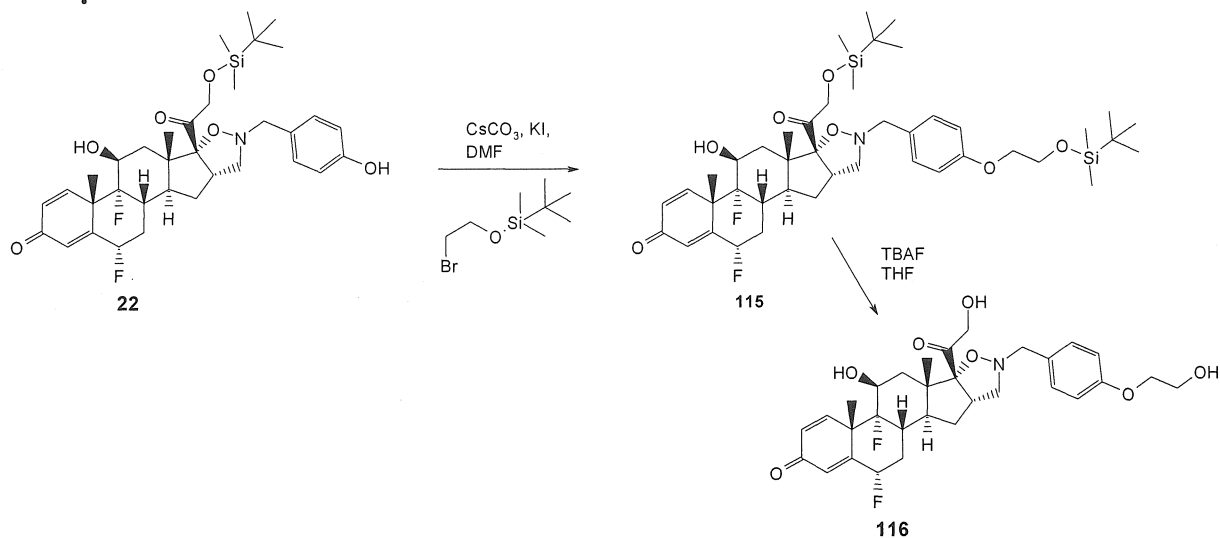
Bảng 6

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
108		43%	LC-MS (ESI POS): 506,19 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 180,8$ (c 0,2 MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 6,25 - 6,35 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H),

			5,49 - 5,80 (m, 1 H), 5,46 (dd, 1 H), 5,00 (d, 2 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,41 - 3,61 (m, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,03 - 2,33 (m, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 1 H), 1,50 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,44 (dd, 1 H), 0,85 (s, 3 H)
109		30%	LC-MS (ESI POS): 534,27 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 157,4$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,07 - 7,21 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,48 - 5,83 (m, 1 H), 5,45 (m, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,80 (dd, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,44 - 3,60 (m, 1 H), 3,25 - 3,43 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,10 - 2,32 (m, 3 H), 1,79 - 1,97 (m, 1 H), 1,52 - 1,71 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,40 - 1,47 (m, 1 H), 0,84 (s, 3 H)
110		79%	LC-MS (ESI POS): 506,19 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 180,8$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 6,25 - 6,35 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,80 (m, 1 H), 5,46 (dd, 1 H), 5,00 (d, 2 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,41 - 3,61 (m, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,03 - 2,33 (m, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 1 H), 1,50 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,44 (dd, 1 H), 0,85 (s, 3 H)
111		54%	LC-MS (ESI POS): 546,23 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 189,2$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 (dd, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 2 H), 6,79 - 6,94 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,50 - 5,79 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,89 (d, 2 H), 4,12 - 4,25 (m, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,75 (d, 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 1 H), 3,30 - 3,38 (m, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,04 - 2,33 (m,

			3 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,45 (dd, 1 H), 0,84 (s, 3 H)
112		33%	LC-MS (ESI POS): 508,3 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 147,6$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,82 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 5,29 (dd, 1 H), 5,17 (dd, 1 H), 4,00 - 4,28 (m, 1 H), 3,53 (dt, 1 H), 3,31 - 3,43 (m, 1 H), 2,56 - 2,68 (m, 3 H), 1,83 - 2,43 (m, 6 H), 1,51 - 1,77 (m, 6 H), 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,47 (m, 3 H), 1,06 - 1,29 (m, 2 H), 0,86 (s, 3 H)
113		27%	LC-MS (ESI POS): 510,31 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 118,3$ (c 0,25, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,79 (m, 1 H), 5,46 (d, 1 H), 5,30 (dd, 1 H), 5,17 (dd, 1 H), 4,04 - 4,29 (m, 1 H), 3,54 (t, 1 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 2,55 - 2,86 (m, 3 H), 2,06 - 2,34 (m, 2 H), 1,82 - 2,03 (m, 2 H), 1,52 - 1,75 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 1 H), 0,86 (s, 9 H), 0,86 (s, 3 H)
114		42%	LC-MS (ESI POS): 556,14 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 185,0$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,79 (m, 1 H), 5,47 (d, 1 H), 5,15 (dd, 1 H), 5,04 (dd, 1 H), 4,15 - 4,21 (m, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,44 - 3,58 (m, 1 H), 3,31 - 3,44 (m, 1 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,05 - 2,25 (m, 3 H), 1,84 - 1,98 (m, 1 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 2 H), 0,85 (s, 3 H)

Ví dụ 12



Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-tert-butyl-dimetyl-sililoxy-axetyl)-8-[4-(2-tert-butyl-dimetyl-sililoxy-etoxy)-benzyl]-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (chất trung gian 115)

Bổ sung xesi carbonat (223mg, 0,683mmol), (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (135μl, 0,621mmol) và kali iodua (10mg, 0,066mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 22 (200mg, 0,311mmol) trong DMF khan (8ml), trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C qua đêm, và thêm xesi carbonat (0,056g, 0,171mmol) và (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (0,033ml, 0,155mmol) được bổ sung vào. Sau đó hỗn hợp này được khuấy thêm ở 50°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng AcOEt và pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong sự giải hấp gradien từ DCM đến DCM/AcOEt 7:3 cho ra 256mg, (hiệu suất 92%).

LC-MS (ESI POS): 802,4 (MH⁺)

Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-[4-(2-hydroxy-etoxy)-benzyl]-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

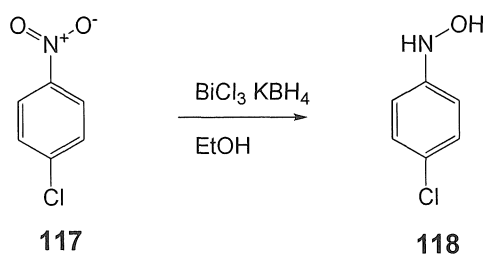
pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 116)

Bổ sung tetrabutylamoni florua (0,670ml, 0,670mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 115 (0,256g, 0,319mmol) trong THF khan (8ml), ở 0°C trong môi trường khí nitơ và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Dung môi được bay hơi và sản phẩm thô (535mg) được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong sự giải hấp gradien từ DCM/AcOEt 9: 1 đến AcOEt/EtOH 9: 1. Tinh chế lại sản phẩm thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong sự giải hấp gradien từ DCM/AcOEt 6: 4 đến AcOEt/EtOH 97: 3 thu được 46mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 25%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26 (dd, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 6,76 - 6,91 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,50 - 5,74 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,80 (t, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,04 - 4,25 (m, 1 H), 3,92 - 4,01 (m, 2 H), 3,60 - 3,90 (m, 5 H), 3,32 - 3,56 (m, 2 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 1,83 - 2,44 (m, 5 H), 1,51 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 574,39 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = +155,8$ (c 0,2 MeOH)

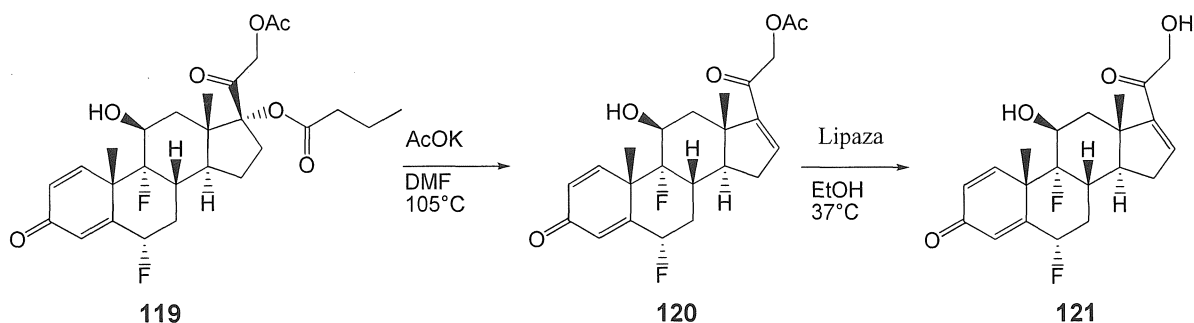
Ví dụ 13**Điều chế N-(4-clophenyl) hydroxylamin (chất trung gian 118)**

Bổ sung bismuth(III)clorua (0,400g, 1,269mmol) vào hệ phân tán chứa 1-clo-4-nitrobenzen 117 (1g, 6,35mmol) trong etanol (32ml) tuyệt đối và nước (10,24ml); Sau đó, kali borohydrua (0,514g, 9,52mmol) được bổ sung vào từ từ cùng với khuấy trong bể nước, trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp trở lại màu đen và chất kết tủa đen được tạo thành. Sau khi khuấy 20 phút ở nhiệt độ RT, trong môi trường khí nitơ, hỗn hợp được axit hóa bằng 0,5N HCl đến pH = 7 và

được chiết ngay bằng etyl ete. Các phân chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc để cho ra hydroxylamin mong muốn (959mg), mà được sử dụng như vậy luôn mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (ESI POS): 126,9 (MH⁺)

Ví dụ 14



Điều chế 2-((6S,9R,10S,11S,13S)-6,9-diflo-11-hydroxy-10,13-dimetyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxo-etyl este của axit axetic (chất trung gian 120)

Bổ sung kali axetat (3,83g, 39,0mmol) vào dung dịch chứa (9R, 10S, 11S, 13S,17R)-17-(2-axetoxy-axetyl)-9-clo-11-hydroxy-10,13-dimetyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl este của axit butyric (chất trung gian 119) (2,48g, 4,88mmol) trong DMF khan (60ml), trong môi trường khí nitơ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng lạnh được rót vào nước đá và nước muối (200ml) và lớp nước này được chiết bằng AcOEt (3 x 150ml). Các phân chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc để cho ra 2,55g sản phẩm thô hợp chất nêu ở đề mục này mà được sử dụng trong bước tiếp theo luôn mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): ppm 7,29 (dd, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 5,98 - 6,15 (m, 1 H), 5,68 (dddd, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,10 (d, 1 H), 4,92 (d, 1 H), 3,98 - 4,23 (m, 1 H), 2,56 - 2,83 (m, 1 H), 2,26 - 2,44 (m, 3 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,71 - 1,87 (m, 1 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H),

LC-MS (ESI POS): 421,97 (MH⁺)

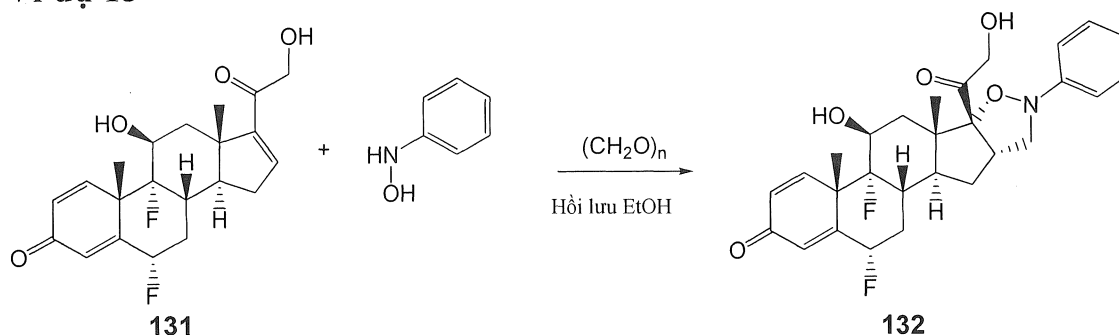
Điều chế (6S,9R,10S,11S,13S)-6,9-diflo-11-hydroxy-17-(2-hydroxy-axetyl)-10,13-dimetyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahydro-xyclopenta[a]phenanthren-3-on (chất trung gian 121)

Bổ sung Candida Antarctica Lipaza (2U/mg) (510mg, 6,06mmol) vào dung dịch chứa (chất trung gian 120) (2,55g, 6,06mmol) trong etanol (100ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 37°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng metanol, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, trong sự giải hấp gradien từ DCM/AcOEt 90:10 đến DCM/AcOEt 50:50, để cho ra 1,62g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 70,6%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): ppm 7,29 (dd, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 - 6,17 (m, 1 H), 5,67 (dddd, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 4,77 (t, 1 H), 4,44 (dd, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 2,56 - 2,79 (m, 1 H), 2,39 (dd, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,09 - 2,25 (m, 1 H), 1,76 (td, 1 H), 1,55 - 1,66 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H),

LC-MS (ESI POS): 379,99 (MH⁺)

Ví dụ 15



Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-phenyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 122)

Hỗn hợp chứa 121, N-phenyl hydroxylamin (57,7mg, 0,529mmol) và paraformaldehyt (47,6mg, 1,586mmol) trong etanol (6ml) được khuấy ở 100°C

trong 19 giờ. Phản ứng chưa hoàn thành. N-phenyl hydroxylamin (20mg, 0,183mmol) và paraformaldehyt (27mg, 0,899mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ nữa. Dung môi được bay hơi và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel trong sự giải hấp gradien từ DCM đến AcOEt/MeOH/DCM 9.8 : 0.2 : 90, đến AcOEt/MeOH/DCM 29.8 : 0.2 : 70, cho ra 83mg hợp chất thô (hiệu suất 63%; $R_f = 0,24$ trong AcOEt/MeOH/DCM 29 : 1 : 70).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,19 - 7,36 (m, 3 H), 6,90 - 7,04 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,79 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,92 (t, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,17 - 4,24 (m, 1 H), 4,13 (t, 1 H), 3,50 - 3,66 (m, 1 H), 2,61 - 2,71 (m, 1 H), 2,57 (dd, 1 H), 2,01 - 2,35 (m, 3 H), 1,51 - 1,82 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)

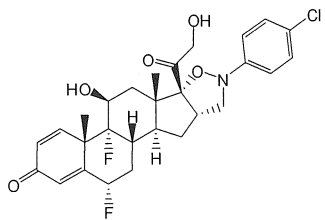
LC-MS (ESI POS): 500,17 MH+

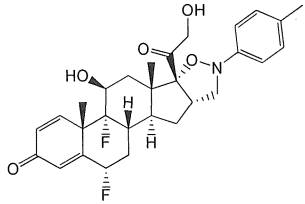
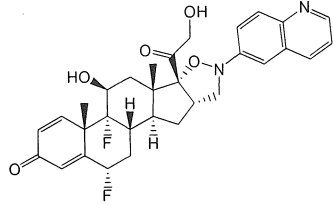
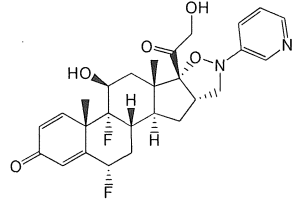
$[\alpha]_D^{25} = + 71,09$ (c 0,092; CHCl_3)

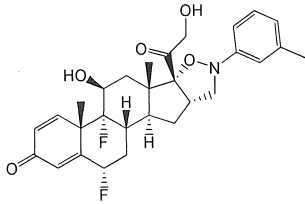
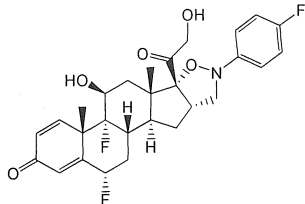
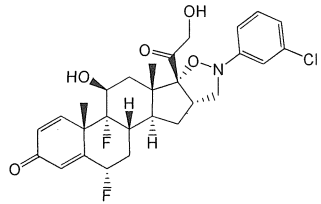
Các hợp chất liệt kê trong bảng 7 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 122, bằng cách thêm vòng cho chất trung gian 121 bằng hydroxylamin, hydroxylamin hydroclorua hoặc hydroxylamin được bảo vệ phù hợp. Trong trường hợp cuối cùng, phản ứng khử bảo vệ được thực hiện trên sản phẩm cuối cùng.

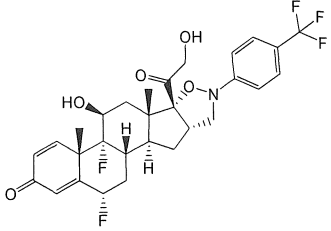
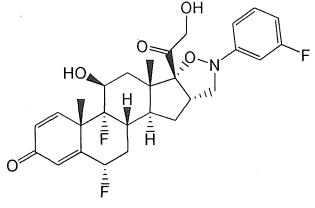
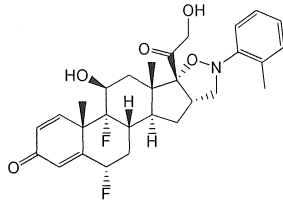
Hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel hoặc HPLC điều chế.

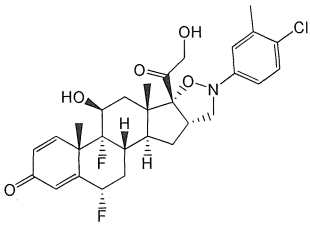
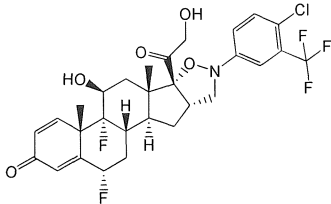
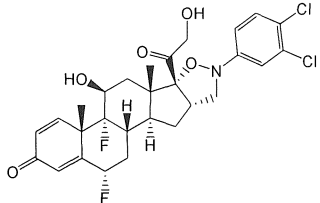
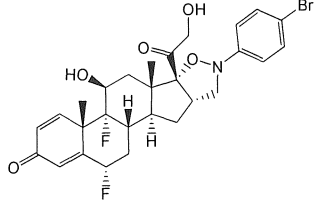
Bảng 7

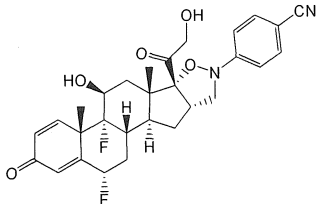
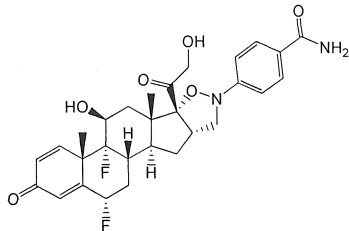
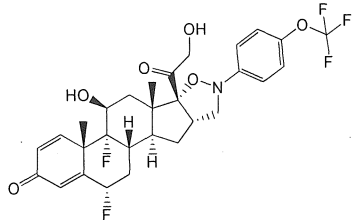
Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
123		83%	LC-MS (ESI POS): 534,19 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 72,74$ (c 0,19; CHCl_3) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,93 - 7,05 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,77 (m, 1 H), 5,51 (d, 1 H),

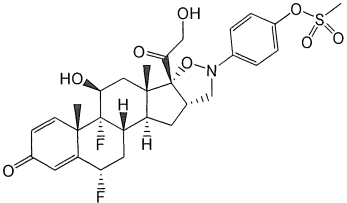
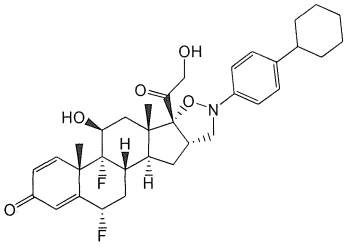
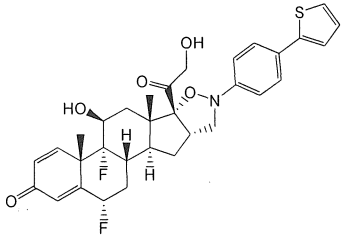
			4,94 (t, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,17 - 4,24 (m, 1 H), 4,13 (t, 1 H), 3,59 (q, 1 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,59 (dd, 1 H), 2,00 - 2,32 (m, 3 H), 1,51 - 1,83 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
124		60%	LC-MS (ESI POS): 514,22 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 81,8$ (c 0,125, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (d, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 6,87 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,51 - 5,78 (m, 1 H), 5,31 - 5,52 (m, 1 H), 4,39 - 4,60 (m, 1 H), 4,14 - 4,36 (m, 2 H), 4,07 (t, 1 H), 3,57 (q, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,97 - 2,34 (m, 4 H), 1,59 - 1,85 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,59 (m, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
125		51%	LC-MS (ESI POS): 551,22 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 57,3$ (c 0,3, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,74 (dd, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,53 - 5,78 (m, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 4,97 (t, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,28 (t, 1 H), 4,14 - 4,25 (m, 1 H), 3,57 - 3,77 (m, 1 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,10 - 2,31 (m, 3 H), 1,54 - 1,90 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H)
126		10%	LC-MS (ESI POS): 501,14 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 78,05$ (c 0,0925; CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,29 (dd, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 7,38 (ddd, 1 H), 7,31 (ddd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,53 - 5,74 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,12 - 4,24 (m, 2 H), 3,53 - 3,71 (m, 1 H), 2,55 - 2,75 (m, 2 H), 1,98 - 2,33 (m, 3 H), 1,51 - 1,86 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,91

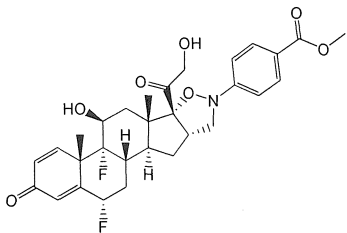
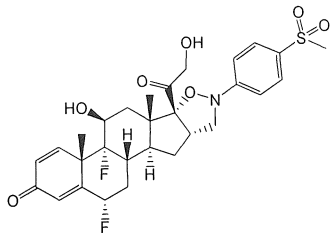
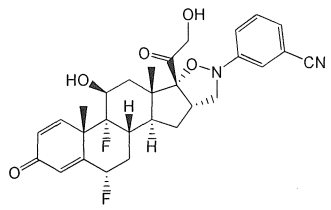
			(s, 3 H)
127		79%	LC-MS (ESI POS): 514,09 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 70,69$ (c 0,26, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,58 - 6,95 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,82 (m, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 4,91 (t, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,16 - 4,28 (m, 1 H), 4,10 (t, 1 H), 3,58 (dd, 1 H), 2,54 - 2,68 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,03 - 2,34 (m, 3 H), 1,62 - 1,90 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,62 (m, 2 H), 0,90 (s, 3 H)
128		5%	LC-MS (ESI POS): 518,12 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 87,67$ (c 0,24, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 7,07 - 7,20 (m, 2 H), 6,91 - 7,07 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,76 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 4,10 (t, 1 H), 3,59 (q, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 2 H), 2,10 - 2,33 (m, 2 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 - 1,81 (m, 4 H), 0,90 (s, 3 H)
129		87%	LC-MS (ESI POS): 534,1 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 69,70$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 (t, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 6,93 (ddd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,55 - 5,81 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,18 - 4,25 (m, 1 H), 3,51 - 3,69 (m, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,02 - 2,34 (m, 3 H), 1,62 - 1,88 (m, 3 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)

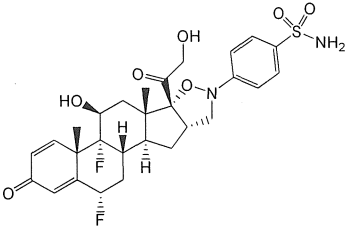
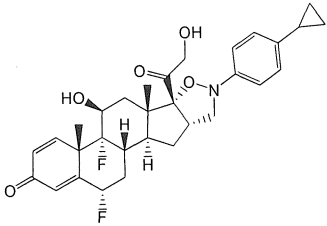
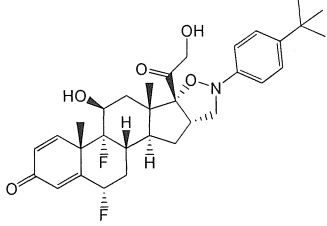
130		68%	LC-MS (ESI POS): 568,21 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 49,5$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,53 - 7,74 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,03 - 7,20 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,55 - 5,85 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,97 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 2 H), 3,56 - 3,73 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 2 H), 2,04 - 2,30 (m, 3 H), 1,64 - 1,86 (m, 2 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)
131		95%	LC-MS (ESI POS): 518,2 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 69,15$ (c = 0,26, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,28 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,73 - 6,92 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 - 5,77 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,18 - 4,24 (m, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 3,51 - 3,66 (m, 1 H), 2,63 (dd, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,02 - 2,26 (m, 3 H), 1,63 - 1,86 (m, 2 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)
132		24%	LC-MS (ESI POS): 514,23 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 54,83$ (c 0,24, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 (dd, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 7,05 (td, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,53 - 5,84 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,88 (t, 1 H), 4,39 (dd, 1 H), 4,19 - 4,30 (m, 1 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,85 (t, 1 H), 3,53 - 3,72 (m, 1 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 2,41 (dd, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 1 H), 1,53 - 1,73 (m, 3 H), 1,51 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)

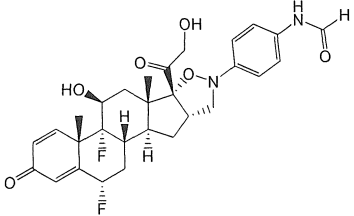
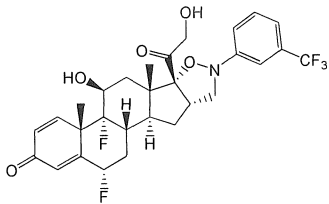
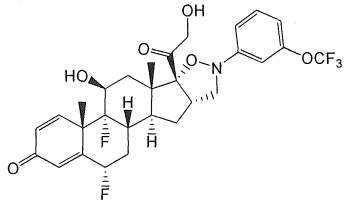
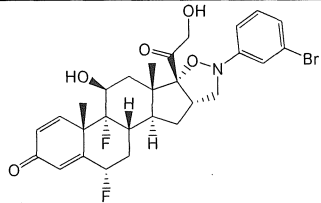
133		38%	LC-MS (ESI POS): 548,21 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 54,96$ (c 0,25, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 (d, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,82 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,78 (m, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 4,11 (t, 1 H), 3,59 (q, 1 H), 2,54 - 2,69 (m, 2 H), 1,97 - 2,36 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,41 - 1,81 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
134		36%	LC-MS (ESI POS): 602,17 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 48,8$ (c 0,25, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,62 (d, 1 H), 7,11 - 7,40 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,55 - 5,76 (m, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,14 - 4,28 (m, 2 H), 3,52 - 3,72 (m, 1 H), 2,73 (dd, 1 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 2,01 - 2,34 (m, 3 H), 1,63 - 1,87 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)
135		68%	LC-MS (ESI POS): 568,18 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 53,21$ (c 0,28, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,52 (d, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 - 5,74 (m, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 4,96 (t, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,19 - 4,24 (m, 1 H), 4,18 (t, 1 H), 3,50 - 3,68 (m, 1 H), 2,65 (dd, 1 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 2,01 - 2,31 (m, 3 H), 1,62 - 1,84 (m, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
136		52%	LC-MS (ESI POS): 578,19 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 56,2$ (c 0,2, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,39 - 7,50 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,86

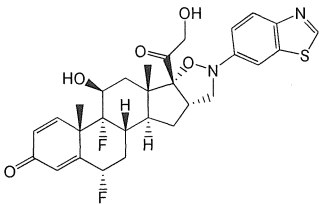
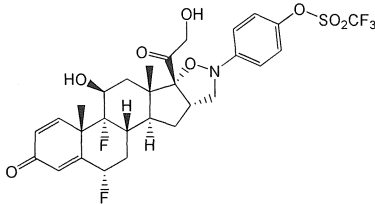
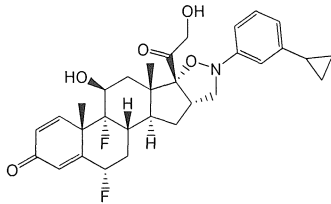
			- 7,02 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,53 - 5,77 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,17 - 4,23 (m, 1 H), 4,14 (t, 1 H), 3,59 (q, 1 H), 2,54 - 2,68 (m, 2 H), 2,01 - 2,25 (m, 3 H), 1,61 - 1,85 (m, 2 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
137		39%	LC-MS (ESI POS): 525,32 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 19,35$ (c 0,55, DMF) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,59 - 7,86 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,99 - 7,18 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 5,46 - 5,75 (m, 1 H), 4,99 (t, 1 H), 4,44 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H), 3,55 - 3,73 (m, 1 H), 2,77 (dd, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 1 H), 2,00 - 2,25 (m, 3 H), 1,65 - 1,90 (m, 2 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)
138		18%	LC-MS (ESI POS): 543,35 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 52,38$ (c 0,21, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,78 - 7,89 (m, 2 H), 7,78 (br, s, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,15 (br, s, 1 H), 6,89 - 7,04 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 - 5,77 (m, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,13 - 4,25 (m, 2 H), 3,50 - 3,72 (m, 1 H), 2,57 - 2,76 (m, 2 H), 1,98 - 2,39 (m, 3 H), 1,64 - 1,91 (m, 2 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)
139		15%	LC-MS (ESI POS): 584,26 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 63,04$ (c 0,25, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 (m, 3 H), 7,07 (d, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,49 - 5,78 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,11 - 4,23 (m, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 3,48 - 3,75 (m, 1 H), 2,56 -

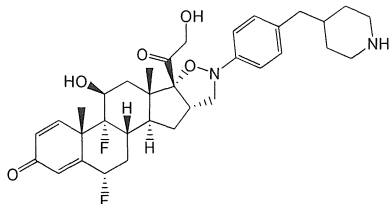
			2,70 (m, 2 H), 1,99 - 2,25 (m, 3 H), 1,60 - 1,82 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,28 - 1,60 (m, 2 H), 0,91 (s, 3 H)
140		52%	LC-MS (ESI POS): 594,18 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 50,7$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,16 - 7,35 (m, 3 H), 6,93 - 7,11 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 - 5,87 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,17 - 4,23 (m, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 3,50 - 3,69 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 2,02 - 2,27 (m, 3 H), 1,63 - 1,86 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)
141		61%	LC-MS (ESI POS): 582,34 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 64,4$ (c 0,2, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 2 H), 6,81 - 6,93 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,83 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,90 (t, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,15 - 4,23 (m, 1 H), 4,07 (t, 1 H), 3,50 - 3,64 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 2 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,02 - 2,30 (m, 3 H), 1,51 - 1,88 (m, 8 H), 1,49 (s, 3 H), 1,12 - 1,44 (m, 6 H), 0,90 (s, 3 H)
142		15%	LC-MS (ESI POS): 582,22 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 12,6$ (c 0,4, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,52 - 7,62 (m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,94 - 7,05 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 - 5,77 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,20 - 4,25 (m, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 3,52 - 3,69 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 2 H), 1,99 - 2,32 (m, 3 H), 1,62 - 1,89 (m, 2 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)

143		30%	LC-MS (ESI POS): 558,33 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 49,3$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,73 - 7,96 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,93 - 7,11 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 - 5,81 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,98 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,17 - 4,26 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,54 - 3,70 (m, 1 H), 2,55 - 2,85 (m, 2 H), 2,01 - 2,26 (m, 3 H), 1,64 - 1,87 (m, 2 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)
144		50%	LC-MS (ESI POS): 578,32 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 44,0$ (c 0,2, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,72 - 7,87 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 5,46 - 5,85 (m, 1 H), 4,91 - 5,05 (m, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,26 (t, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 3,56 - 3,72 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,77 (dd, 1 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 2,02 - 2,32 (m, 3 H), 1,64 - 1,86 (m, 2 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)
145		16%	LC-MS (ESI POS): 525,16 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 90,32$ (c 0,25; DCM) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,49 (t, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,30 (ddd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,74 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 4,21 (t, 1 H), 3,49 - 3,71 (m, 1 H), 2,67 (dd, 1 H), 2,56 - 2,63 (m, 1 H), 1,98 - 2,27 (m, 3 H), 1,63 - 1,88 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)

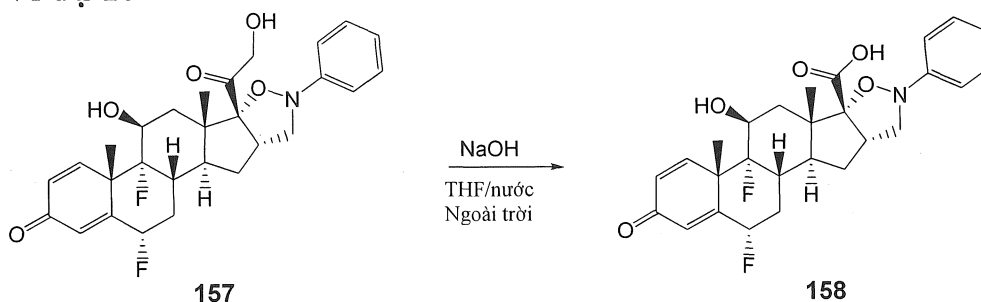
146		25%	LC-MS (ESI POS): 579,25 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 45,41$ (c 0,0925; MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,60 - 7,79 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,80 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 4,30 (d, 1 H), 4,21 (t, 1 H), 4,12 - 4,23 (m, 1 H), 3,56 - 3,71 (m, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,01 - 2,33 (m, 3 H), 1,63 - 1,87 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)
147		68%	LC-MS (ESI POS): 540,28 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 78,53$ (c 0,3; MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 6,94 - 7,07 (m, 2 H), 6,76 - 6,93 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,79 (m, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 4,90 (t, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,14 - 4,21 (m, 1 H), 4,06 (t, 1 H), 3,44 - 3,68 (m, 1 H), 2,53 - 2,70 (m, 2 H), 1,97 - 2,30 (m, 3 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H), 1,60 - 1,79 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 - 1,49 (m, 1 H), 0,90 (s, 3 H), 0,78 - 0,88 (m, 2 H), 0,50 - 0,65 (m, 2 H)
148		41%	LC-MS (ESI POS): 556,38 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 71,25$ (c 0,4, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,78 - 6,98 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,53 - 5,75 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,90 (t, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,16 - 4,23 (m, 1 H), 4,08 (t, 1 H), 3,49 - 3,69 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 2 H), 1,98 - 2,32 (m, 3 H), 1,61 - 1,84 (m, 2 H), 1,52 - 1,61 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,40 - 1,48 (m, 1 H), 1,24 (s, 9 H), 0,90 (s, 3 H)

149		17%	LC-MS (ESI POS): 543,24 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 32,5$ (c 0,0415; MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 10,04 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,78 - 7,02 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,51 - 5,79 (m, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 4,92 (t, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 4,07 (t, 1 H), 3,44 - 3,67 (m, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 2 H), 1,96 - 2,32 (m, 3 H), 1,60 - 1,81 (m, 2 H), 1,41 - 1,58 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
150		34%	LC-MS (ESI POS): 568,23 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 57,8$ (c 0,2, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,43 - 7,64 (m, 1 H), 7,12 - 7,39 (m, 4 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,44 - 5,79 (m, 1 H), 5,53 (d, 1 H), 4,96 (t, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,15 - 4,31 (m, 2 H), 3,62 (q, 1 H), 2,55 - 2,79 (m, 3 H), 1,96 - 2,25 (m, 2 H), 1,63 - 1,93 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,27 - 1,63 (m, 2 H), 0,92 (s, 3 H)
151		15%	LC-MS (ESI POS): 584,2 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 76,6$ (c 0,22, DCM) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,41 (t, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,90 - 7,02 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,50 - 5,77 (m, 1 H), 5,50 - 5,54 (m, 1 H), 4,92 - 4,98 (m, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 4,07 - 4,24 (m, 1 H), 3,61 (q, 1 H), 2,67 (dd, 2 H), 2,04 - 2,28 (m, 3 H), 1,65 - 1,82 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,55 (dd, 2 H), 0,91 (s, 3 H)
152		71%	LC-MS (ESI POS): 578,04 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 65,8$ (c 0,0900, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm

			7,19 - 7,33 (m, 2 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 6,97 (ddd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,53 - 5,78 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,47 - 3,75 (m, 1 H), 2,63 (dd, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 1,98 - 2,37 (m, 3 H), 1,60 - 1,88 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H)
153		46%	LC-MS (ESI POS): 557,1 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 71,16$ (c 0,6, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 9,21 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,54 - 5,77 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 4,22 (t, 1 H), 3,51 - 3,79 (m, 1 H), 2,69 (dd, 1 H), 2,54 - 2,65 (m, 1 H), 2,02 - 2,31 (m, 3 H), 1,64 - 1,89 (m, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)
154		82%	LC-MS (ESI POS): 647,97 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 56,0$ (c 0,24, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,31 - 7,52 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,95 - 7,18 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,44 - 5,77 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,11 - 4,24 (m, 1 H), 4,18 (t, 1 H), 3,62 (q, 1 H), 2,55 - 2,72 (m, 2 H), 1,98 - 2,30 (m, 3 H), 1,44 - 1,83 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H)
155		19%	LC-MS (ESI POS): 540,1 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 43,6$ (c 0,3; MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 6,75 (ddd, 1 H), 6,55 - 6,70 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,54 - 5,79 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,91 (t, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,17 - 4,23 (m, 1 H), 4,11

			(t, 1 H), 3,49 - 3,66 (m, 1 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,56 (dd, 1 H), 2,00 - 2,25 (m, 3 H), 1,88 (tt, 1 H), 1,61 - 1,81 (m, 2 H), 1,51 - 1,59 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,91 - 0,97 (m, 2 H), 0,90 (s, 3 H), 0,49 - 0,71 (m, 2 H)
156		21%	LC-MS (ESI POS): 597,16 MH ⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 54,6$ (c 0,29, MeOH) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,26 (d, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,88 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,37 - 5,82 (m, 1 H), 5,51 (br, s, 1 H), 4,74 - 5,03 (m, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,07 (t, 1 H), 3,57 (q, 1 H), 2,77 - 2,98 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 2,13 - 2,43 (m, 7 H), 2,03 - 2,12 (m, 1 H), 1,59 - 1,87 (m, 2 H), 1,38 - 1,59 (m, 5 H), 1,49 (s, 3 H), 0,80 - 1,08 (m, 2 H), 0,90 (s, 3 H)

Ví dụ 16



Điều chế axit (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-phenyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 158)

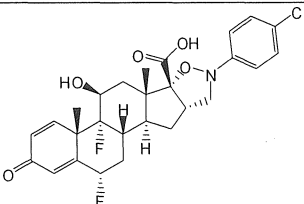
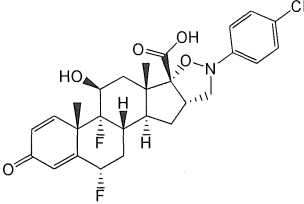
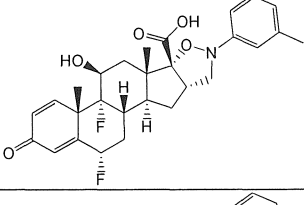
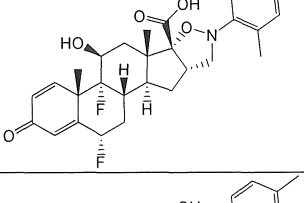
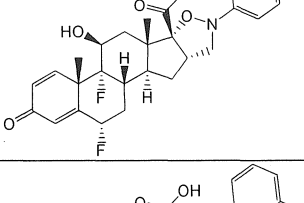
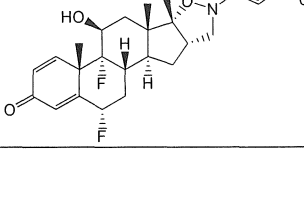
Thổi không khí vào dung dịch chứa hợp chất 157 (733mg, 1,461mmol) trong Tetrahydrofuran (12ml), ở 0°C, trong 15 phút; sau đó, 6N natri hydroxit (0,974ml, 5,85mmol) được nhỏ giọt từ từ vào và không khí được thổi vào trong 5 phút nữa ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH = 1 và tetrahydrofuran được bay hơi. Lốp nước được chiết bằng AcOEt (100ml x 3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa

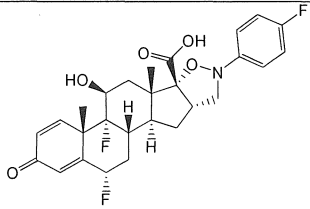
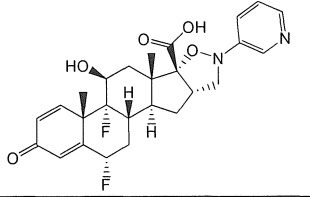
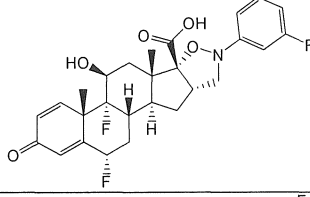
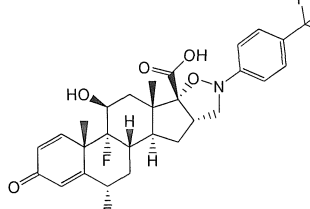
bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel trong DCM/AcOEt/HCO₂H 39,5: 0,5: 50, cho ra 396mg hợp chất nêu ở đề mục này (56%).

LC-MS (ESI POS): 486,1 (MH⁺)

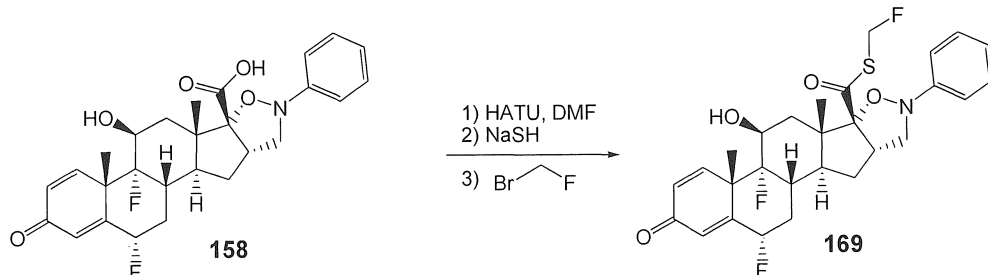
Các hợp chất nêu trong bảng 8 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 158:

Bảng 8

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
159		90%	LC_MS (ESI POS): 519,9 (MH ⁺)
160		60%	LC_MS (ESI POS): 520,0 (MH ⁺)
161		53%	LC_MS (ESI POS): 500,1 (MH ⁺)
162		97%	LC_MS (ESI POS): 500,1 (MH ⁺)
163		16%	LC_MS (ESI POS): 500,2 (MH ⁺)
164		84%	LC_MS (ESI POS): 520,0 (MH ⁺)

165		93%	LC_MS (ESI POS): 504,1 (MH+)
166		Sử dụng sản phẩm thô	LC_MS (ESI POS): 487,0 (MH+)
167		93%	LC_MS (ESI POS): 504,1 (MH+)
168		46%	LC_MS (ESI POS): 534,1 (MH+)

Ví dụ 17



Điều chế S-flometyl este của axit

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-8-phenyl-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic (hợp chất 169)

Hỗn hợp chứa hợp chất 158 (396mg, 0,816mmol), HATU (341mg, 0,897mmol) và N-metylmorpholin (90μl, 0,816mmol) trong DMF khan (5ml) được khuấy trong môi trường khí nitơ ở 70°C trong 4 giờ và LC-MS thể hiện sự tạo thành este hoạt tính mong muốn. Dung dịch được làm mát đến RT và natri hydro sulfua khan (137mg, 2,447mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ RT trong 25 phút, sau đó dung dịch 2M bromoflometan (1,223ml, 2,447mmol) trong DMF được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ RT trong 2 giờ qua đêm.

Nước (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất kết tủa tạo thành được lọc. Chất kết tủa thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel trong sự giải hấp gradien từ AcOEt/DCM 5 : 95 đến AcOEt/DCM 10 : 90 và sau đó thực hiện HPLC điều chế để cho ra 39mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 9%).

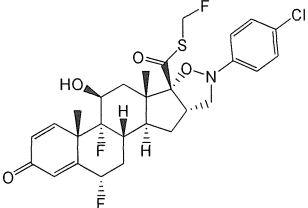
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,27 – 7,36 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,93 – 7,09 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,47 – 5,74 (m, 1 H), 4,22 (t, 1 H), 4,14 – 4,23 (m, 1 H), 3,59 (q, 1 H), 2,64 (dd, 1 H), 2,54 – 2,71 (m, 1 H), 2,07 – 2,33 (m, 2 H), 1,94 – 2,07 (m, 1 H), 1,84 (d, 1 H), 1,68 – 1,80 (m, 1 H), 1,52 – 1,66 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H)

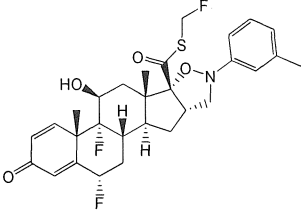
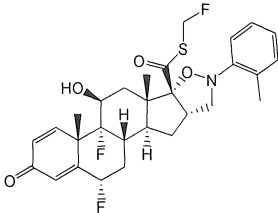
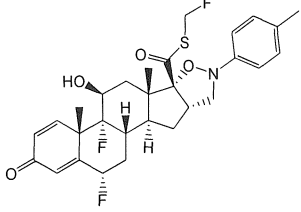
LC-MS (ESI POS): 534,17 (MH⁺)

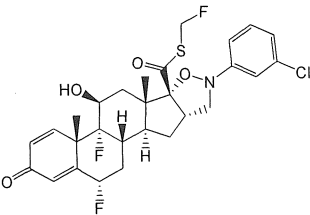
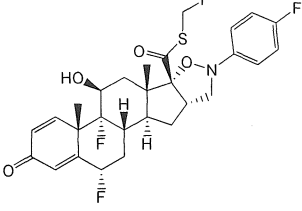
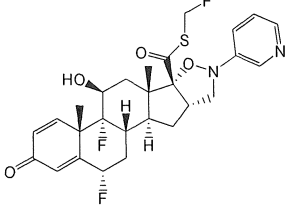
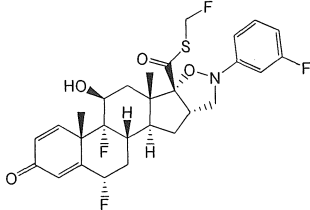
$[\alpha]_D^{25} = + 87,4$ (c 0,114; CHCl_3)

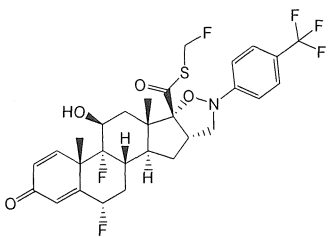
Các hợp chất trong bảng 9 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 169, bắt đầu từ dẫn xuất axit phù hợp:

Bảng 9

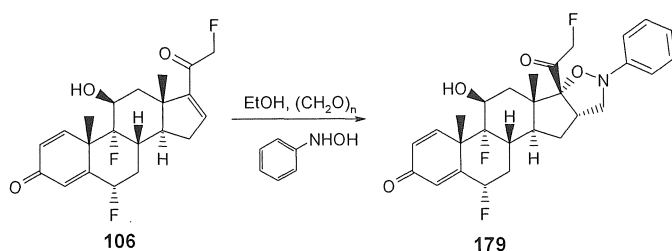
Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
170		42%	LC-MS (ESI POS): 568,09 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 55,80$ (c 0,157; CHCl_3) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,29 – 7,43 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,89 – 7,11 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 5,54 – 5,62 (m, 1 H), 5,47 – 5,74 (m, 1 H), 4,04 – 4,34 (m, 2 H), 3,50 – 3,68 (m, 1 H), 2,65 (t, 2 H), 2,05 – 2,31 (m, 2 H), 1,92 – 2,05 (m, 1 H), 1,68 – 1,89 (m, 2 H), 1,52 – 1,66 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H),

			0,98 (s, 3 H)
171		50%	LC-MS (ESI POS): 548,23 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 64,0$ (c 0,24, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,74 – 6,89 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,46 – 5,74 (m, 1 H), 4,17 – 4,29 (m, 1 H), 4,19 (t, 1 H), 3,58 (q, 1 H), 2,55 – 2,67 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,95 – 2,25 (m, 3 H), 1,83 (d, 1 H), 1,68 – 1,79 (m, 1 H), 1,52 – 1,66 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H)
172		37%	LC-MS (ESI POS): 547,91 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 77,1$ (c 0,2 dmso) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,35 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,17 – 7,24 (m, 1 H), 7,12 – 7,17 (m, 1 H), 7,07 (td, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,09 – 6,19 (m, 1 H), 5,90 (dd, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 5,57 – 5,79 (m, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 4,15 – 4,35 (m, 1 H), 3,92 (t, 1 H), 3,54 – 3,66 (m, 1 H), 2,22 – 2,47 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 1,95 – 2,10 (m, 1 H), 1,55 – 1,87 (m, 4 H), 1,51 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H)
173		14%	LC-MS (ESI POS): 548,11 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 66,4$ (c 0,103, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,04 – 7,16 (m, 2 H), 6,82 – 7,02 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 5,49 – 5,73 (m, 1 H), 4,17 – 4,29 (m, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 3,58 (q, 1 H), 2,62 – 2,79 (m, 1 H), 2,53 – 2,62 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,93 – 2,22 (m, 3 H), 1,67 – 1,88 (m, 2 H), 1,50 – 1,66 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H)

174		29%	LC-MS (ESI POS): 568,07 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 55,0$ (c 0,2, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,33 (t, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,01 – 7,09 (m, 2 H), 6,97 (ddd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,07 – 6,12 (m, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 5,48 – 5,72 (m, 1 H), 4,27 (t, 1 H), 4,14 – 4,25 (m, 1 H), 3,48 – 3,68 (m, 1 H), 2,56 – 2,71 (m, 2 H), 1,94 – 2,24 (m, 4 H), 1,52 – 1,93 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H)
175		24%	LC-MS (ESI POS): 552,15 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 76,56$ (c 0,25, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,10 – 7,20 (m, 2 H), 7,00 – 7,10 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,93 (dd, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,41 – 5,73 (m, 1 H), 4,11 – 4,31 (m, 2 H), 3,52 – 3,69 (m, 1 H), 2,57 – 2,72 (m, 2 H), 2,06 – 2,34 (m, 2 H), 1,93 – 2,05 (m, 1 H), 1,67 – 1,89 (m, 2 H), 1,52 – 1,67 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H)
176		12%	LC-MS (ESI POS): 535,1 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 29,84$ (c 0,0925; MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,33 (d, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 7,42 (ddd, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,93 (dd, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,55 – 5,60 (m, 1 H), 5,47 – 5,75 (m, 1 H), 4,30 (t, 1 H), 4,10 – 4,25 (m, 1 H), 3,55 – 3,71 (m, 1 H), 2,66 – 2,78 (m, 1 H), 2,59 – 2,66 (m, 1 H), 2,02 – 2,35 (m, 3 H), 1,52 – 1,90 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H)
177		24%	LC-MS (ESI POS): 552,11 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 68,31$ (c 0,26, DCM) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm

			7,29 - 7,49 (m, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,69 - 6,91 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 5,49 - 5,74 (m, 1 H), 4,25 (t, 1 H), 4,14 - 4,22 (m, 1 H), 3,50 - 3,67 (m, 1 H), 2,57 - 2,81 (m, 2 H), 2,07 - 2,34 (m, 2 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H), 1,68 - 1,92 (m, 2 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H)
178		35%	LC-MS (ESI POS): 602,21 MH ⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 42,6$ (c 0,2, MeOH) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,53 - 7,84 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 5,42 - 5,74 (m, 1 H), 4,35 (t, 1 H), 4,07 - 4,29 (m, 1 H), 3,50 - 3,76 (m, 1 H), 2,59 - 2,86 (m, 2 H), 1,96 - 2,35 (m, 3 H), 1,69 - 1,94 (m, 2 H), 1,53 - 1,69 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H)

Ví dụ 18



Điều chế (4a*S*,4b*R*,5*S*,6a*S*,6b*R*,9a*S*,10a*S*,10b*S*,12*S*)-4b,12-diflo-6b-(2-flo-axetyl)-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-8-phenyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 179)

Hỗn hợp chứa hợp chất 106 (150mg, 0,394mmol), N-phenyl hydroxylamin (86mg, 0,789mmol) và paraformaldehyt (71,0mg, 2,366mmol) trong etanol (13ml) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. N-phenyl hydroxylamin (47,3mg, 0,434mmol) và paraformaldehyt (52,1mg, 1,735mmol) được bổ sung thêm vào và

hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Dung môi được bay hơi và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel trong sự giải hấp gradien từ AcOEt/MeOH/DCM 4,8 : 0,2 : 95, đến AcOEt/MeOH/DCM 9,8 : 0,2 : 90, cho ra 144mg hợp chất mong muốn ($R_f = 0,22$ trong AcOEt/MeOH/DCM 9,8 : 0,2 : 90). Hợp chất được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh silicagel trong sự giải hấp gradien từ DCM, đến DCM/AcOEt 87 : 13 để cho ra 122mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 62%).

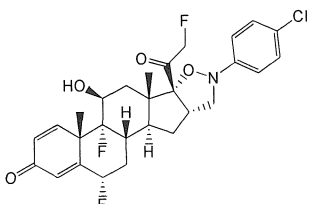
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,93 - 7,07 (m, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 5,49 - 5,74 (m, 1 H), 5,37 (dd, 1 H), 5,30 (dd, 1 H), 4,17 - 4,27 (m, 1 H), 4,19 (t, 1 H), 3,56 (q, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 1 H), 2,59 (dd, 1 H), 2,11 - 2,32 (m, 2 H), 2,07 (ddd, 1 H), 1,80 (d, 1 H), 1,63 - 1,77 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 502,15 MH+

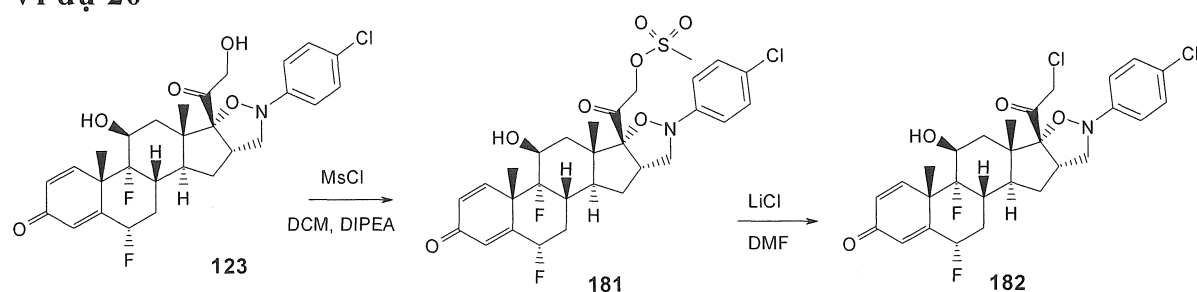
$[\alpha]_D^{25} = + 68,72$ (c 0,094; CHCl_3)

Các hợp chất được liệt kê trong bảng 10 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 179, bằng cách thêm vòng vào chất trung gian 106 bằng hydroxylamin hoặc hydroxylamin hydroclorua phù hợp.

Bảng 10

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
180		65%	LC-MS (ESI POS): 536,07 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 50,85$ (c 0,0885; CHCl_3) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,30 - 7,43 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,93 - 7,08 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 5,47 - 5,80 (m, 1 H), 5,36 (dd, 1 H), 5,29 (dd, 1 H), 4,14 - 4,25 (m, 1 H), 4,19 (t, 1 H), 3,44 - 3,65 (m, 1 H), 2,58 - 2,73 (m, 1 H), 2,60 (dd, 1 H), 1,97 - 2,30 (m, 3 H), 1,63 - 1,87 (m, 2 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H)

Ví dụ 20



Điều chế 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit metansulfonic (hợp chất 181)

Ở 0°C trong môi trường khí nitơ, metansulfonyl clorua (79μL, 1,011mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 123 (450mg, 0,843mmol) và DIPEA (221μL, 1,264mmol) trong DCM (được làm khô bằng CaCl₂, 20ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ RT trong 2 giờ.

Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM, và được rửa bằng 2,5% dung dịch nước NaHCO₃. Pha nước được chiết bằng DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được lọc. Dung môi được bay hơi.

LC-MS (ESI POS): 612,2 (MH⁺)

Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Clo-axetyl)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 182)

Hỗn hợp chứa hợp chất 181 (195mg, 0,319mmol) và lithi clorua (162mg, 3n82mmol) trong DMF khan (6ml) được khuấy trong khí nitơ ở 70°C trong 2 giờ.

Hỗn hợp được phân chia giữa AcOEt và nước muối, và sau đó pha nước được chiết bằng AcOEt. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được lọc. Dung môi được bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (chất rửa giải: DCM: MeOH 99: 1). Thu được

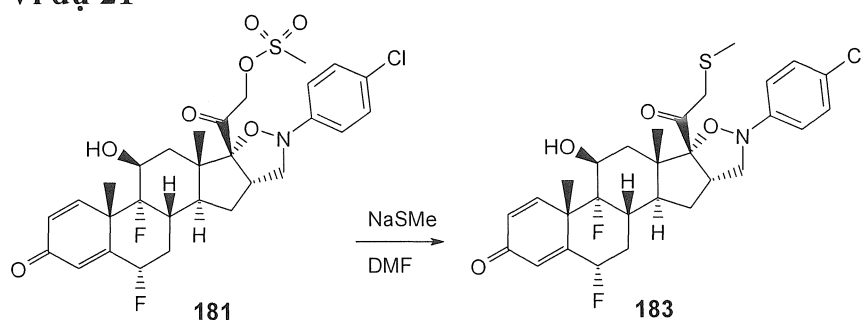
chất rắn, được nghiền với Et₂O/EtOH (95:5) để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 33%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,95 - 7,12 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,33 - 5,80 (m, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,96 - 4,33 (m, 2 H), 3,60 (q, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 2 H), 2,00 - 2,36 (m, 3 H), 1,83 (d, 1 H), 1,63 - 1,78 (m, 1 H), 1,28 - 1,63 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 552,21 (MH⁺)

[α]_D²⁵ = + 81,85 (c 0,26, CHCl₃)

Ví dụ 21



Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-6b-(2-metylsulfanyl-axetyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 183)

Hỗn hợp chứa hợp chất 181 (175mg, 0,286mmol) và natri metanthiolat (24,05mg, 0,343mmol) trong DMF khan (4ml) được khuấy ở nhiệt độ RT trong môi trường khí nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa AcOEt và nước muối, và pha nước được chiết bằng AcOEt. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được lọc. Dung môi được bay hơi và chất cặn được nghiền với axetonitril. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (DCM: MeOH 99: 1) và sau đó được nghiền bằng Et₂O để cho ra hợp chất mong muốn (hiệu suất 16%).

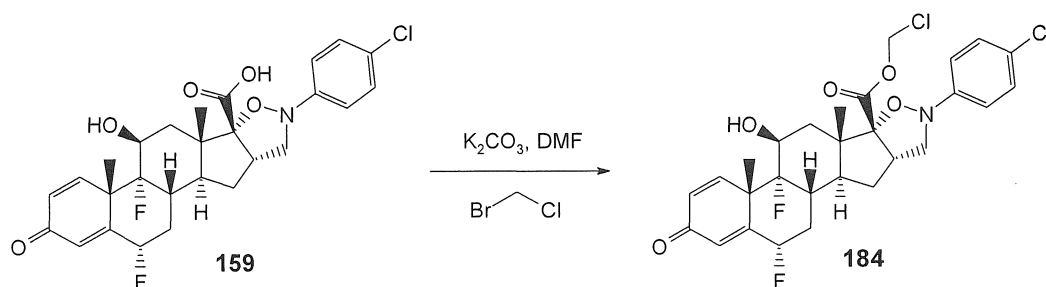
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,29 - 7,48 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,89 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,53 - 5,78 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,17 -

4,30 (m, 1 H), 4,13 (t, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 2,61 (dd, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,06 - 2,25 (m, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 1,88 (d, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 564,24 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = + 85,92$ (c 0,24, CHCl₃)

Ví dụ 22



Điều chế clometyl thioeste của axit

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 184)

Hợp chất 159 được hòa tan trong DMF (4ml) trong khí nitơ; kali carbonat (106mg, 0,769mmol) và bromoclometan (0,125ml, 1,923mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước và AcOEt. Pha hữu cơ được tách ra và dung môi được lấy ra. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (chất rửa giải DCM/AcOEt từ 95/5 đến 9/1) cho ra chất rắn mà được nghiền thêm trong Et₂O, cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 23%).

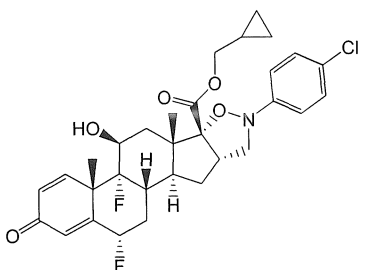
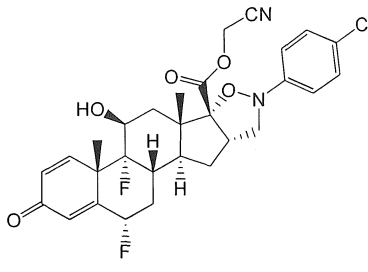
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,83 - 7,04 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 5,93 (d, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 5,47 - 5,78 (m, 1 H), 4,20 - 4,35 (m, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 3,63 - 3,81 (m, 1 H), 2,77 (dd, 1 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 1,96 - 2,26 (m, 3 H), 1,68 - 1,93 (m, 2 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H)

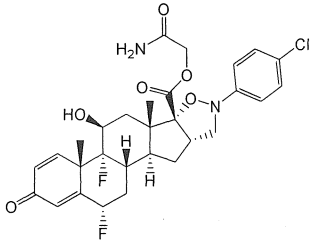
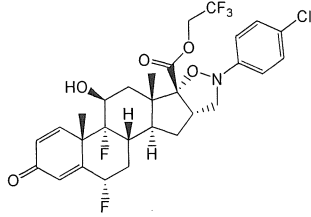
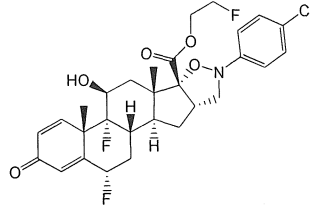
LC-MS (ESI POS): 568,17 (MH⁺)

$$[\alpha]_D^{25} = + 56,2 \text{ (c 0,3, MeOH)}$$

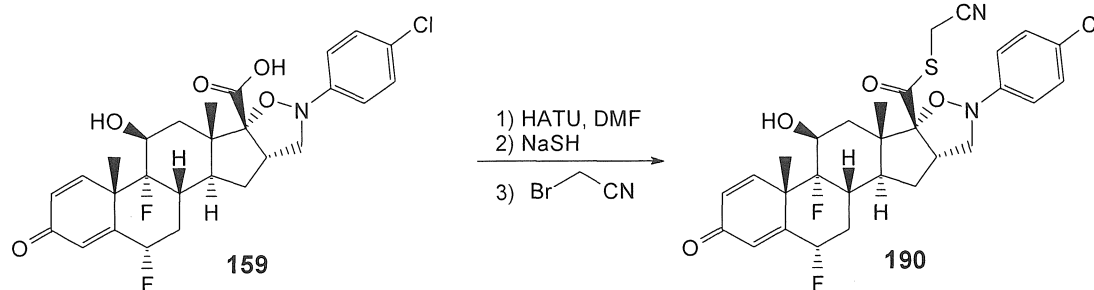
Các hợp chất nêu trong bảng 11 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 184, bắt đầu từ axit 159, chất alkyl hóa phù hợp và bazơ như Na_2CO_3 , K_2CO_3 hoặc triethylamin với dung môi phù hợp:

Bảng 11

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
185		33%	LC-MS (ESI POS): 574,3 MH ⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 59,5 \text{ (c 0,2, MeOH)}$ ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 5,48 - 5,77 (m, 1 H), 4,16 - 4,34 (m, 1 H), 4,11 (t, 1 H), 3,95 (dd, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,60 - 3,75 (m, 1 H), 2,81 (dd, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 1,95 - 2,31 (m, 3 H), 1,82 - 1,94 (m, 1 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,04 - 1,22 (m, 1 H), 1,00 (s, 3 H), 0,43 - 0,60 (m, 2 H), 0,20 - 0,37 (m, 2 H)
186		25%	LC-MS (ESI POS): 559,14 MH ⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 78,96 \text{ (c 0,25, DCM)}$ ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,87 - 7,03 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 5,43 - 5,78 (m, 1 H), 5,11 (d, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,19 - 4,38 (m, 1 H), 4,18 (t, 1 H), 3,66 - 3,81 (m, 1 H), 2,78 (dd, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 1,96 - 2,26 (m, 3 H), 1,66 - 1,88 (m, 2 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H)

187		24%	LC-MS (ESI POS): 577,13 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 51,0$ (c 0,22, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 - 7,40 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 2 H), 6,85 - 7,07 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,47 - 5,80 (m, 1 H), 5,56 (d, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,16 - 4,26 (m, 1 H), 4,11 (t, 1 H), 3,60 - 3,82 (m, 1 H), 2,82 (dd, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 1,86 - 2,25 (m, 4 H), 1,65 - 1,86 (m, 1 H), 1,50 (s, 3 H), 1,33 - 1,63 (m, 2 H), 1,06 (s, 3 H)
188		20%	LC-MS (ESI POS): 602,26 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 57,6$ (c 0,3, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,90 - 7,03 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 5,46 - 5,81 (m, 1 H), 4,71 - 4,96 (m, 2 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,16 (t, 1 H), 3,50 - 3,81 (m, 1 H), 2,79 (dd, 1 H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 1,94 - 2,25 (m, 3 H), 1,66 - 1,85 (m, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H)
189		38%	LC-MS (ESI POS): 566,18 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 55$ (c 0,21, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,19 - 7,37 (m, 3 H), 6,86 - 7,04 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,43 - 5,81 (m, 1 H), 4,63 (dt, 2 H), 4,02 - 4,49 (m, 4 H), 3,55 - 3,76 (m, 1 H), 2,82 (dd, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 1,96 - 2,35 (m, 3 H), 1,86 (d, 1 H), 1,68 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H)

Ví dụ 23



Điều chế S-xyanometyl este của axit

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carbothioic (hợp chất 190)

Hợp chất 159 (218mg, 0,419mmol) được hòa tan trong DMF (5ml) trong môi trường khí nitơ; HATU (175mg, 0,461mmol) và 4-metylmorpholin (50,9mg, 0,503mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó natri hydro sulfua (47,0mg, 0,839mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp trở lại màu xanh đậm. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ RT trong 1 giờ, 2-bromoaxetonitril (0,117ml, 1,677mmol) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy trong lọ kín ở nhiệt độ RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng AcOEt và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (chất rửa giải DCM/AcOEt 95/5 to 9/1) cho ra chất rắn mà được nghiền thêm với Et₂O, cho ra hợp chất mong muốn (hiệu suất 22%).

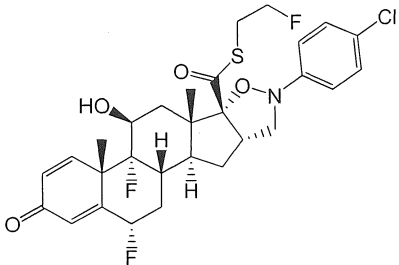
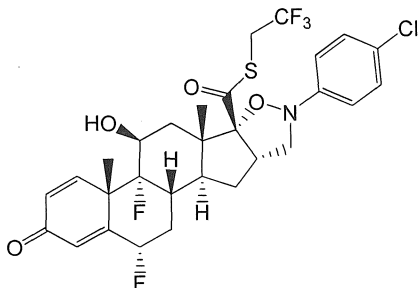
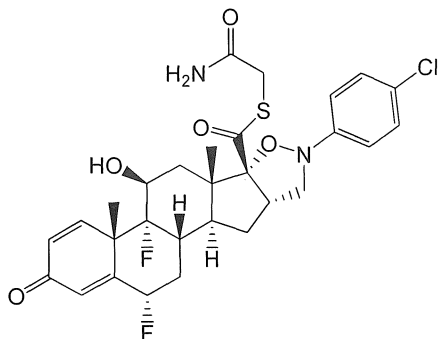
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,32 - 7,45 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,93 - 7,10 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 5,40 - 5,79 (m, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 4,15 - 4,21 (m, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,50 - 3,69 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 2,04 - 2,25 (m, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 1 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 1,69 - 1,77 (m, 1 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H)

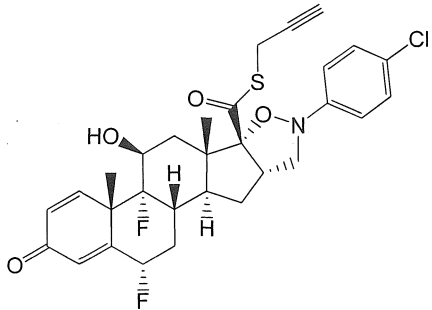
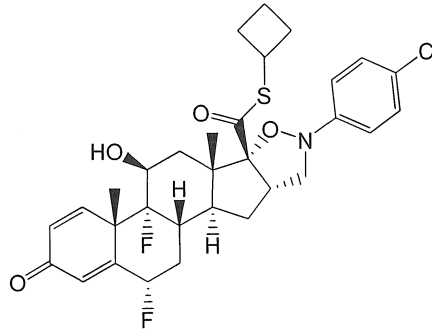
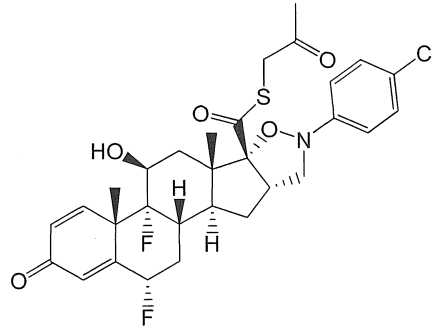
LC-MS (ESI POS): 575,21 (MH⁺)

[α]_D²⁵ = + 31,76 (c 0,25, MeOH)

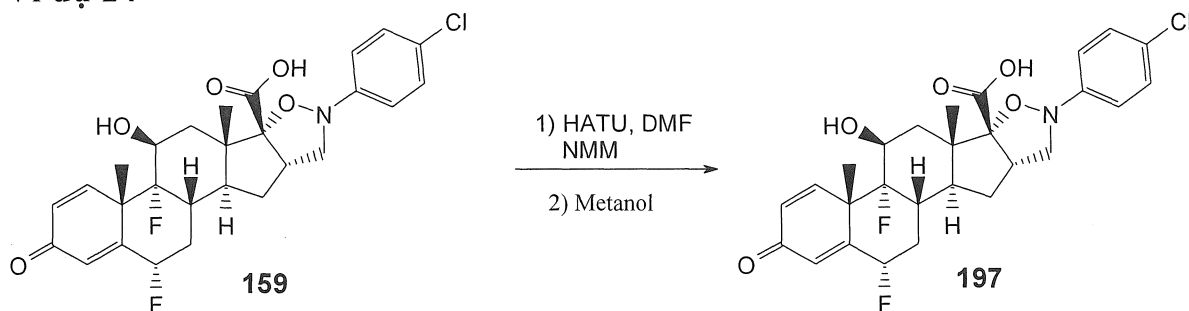
Các hợp chất trong bảng 12 được điều chế như đã mô tả cho hợp chất 190, bắt đầu từ axit 159 và chất alkyl hóa phù hợp:

Bảng 12

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
191		18%	LC-MS (ESI POS): 582,25 MH+ [α] _D ²⁵ = + 40,00 (c 0,2, MeOH) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,90 - 7,12 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,00 - 6,15 (m, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,40 - 5,86 (m, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 4,18 - 4,29 (m, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 3,49 - 3,71 (m, 1 H), 2,97 - 3,25 (m, 2 H), 2,55 - 2,70 (m, 2 H), 1,92 - 2,31 (m, 3 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H)
192		29%	LC-MS (ESI POS): 618,16 MH+ [α] _D ²⁵ = + 46,50 (c 0,2, MeOH) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,48 (m, 2 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,80 - 7,12 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 5,46 - 5,77 (m, 1 H), 4,23 (t, 1 H), 4,12 - 4,32 (m, 1 H), 3,88 (d, 1 H), 3,81 (d, 1 H), 3,58 (q, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 2 H), 1,93 - 2,30 (m, 3 H), 1,67 - 1,89 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,33 - 1,67 (m, 2 H), 0,96 (s, 3 H)
193		15%	LC-MS (ESI POS): 593,3 MH+ [α] _D ²⁵ = + 45,10 (c 0,2, DCM) ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,48 (br, s, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,90 - 7,15 (m, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,37 - 5,79 (m, 0 H), 5,58 (d, 1 H), 4,03 - 4,34 (m, 2 H), 3,47 - 3,63 (m, 4 H), 2,63 (d, 3 H), 2,22 (d, 1 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 1,94 (d, 1 H), 1,64 -

			1,84 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,31 - 1,64 (m, 2 H), 0,96 (s, 3 H)
194		28%	LC-MS (ESI POS): 574,2 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 56,7$ (c 0,5, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 - 7,44 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,93 - 7,07 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 5,40 - 5,75 (m, 1 H), 4,21 (t, 1 H), 4,11 - 4,27 (m, 1 H), 3,60 - 3,71 (m, 2 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,09 (t, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 2 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 1,67 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H)
195		8%	LC-MS (ESI POS): 622,19 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 65$ (c 0,3, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,37 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 5,46 - 5,79 (m, 1 H), 4,23 (t, 1 H), 4,02 - 4,35 (m, 1 H), 3,61 (dq, 2 H), 2,55 - 2,72 (m, 2 H), 2,04 - 2,29 (m, 5 H), 1,67 - 2,04 (m, 5 H), 1,50 (s, 3 H), 1,37 - 1,67 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H)
196		49%	LC-MS (ESI POS): 592,19 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 31,4$ (c 0,21, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 - 7,45 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,91 - 7,08 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 5,43 - 5,80 (m, 1 H), 4,19 - 4,29 (m, 1 H), 4,18 (t, 1 H), 3,87 (d, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,54 (q, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 2 H), 2,22 - 2,31 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,02 - 2,16 (m, 1 H), 1,85 - 2,00 (m, 2 H), 1,64 - 1,80 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H)

Ví dụ 24



Điều chế methyl este của axit (4a*S*,4b*R*,5*S*,6a*S*,6b*R*,9a*S*,10a*S*,10b*S*,12*S*)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-*a*]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 181)

Trong môi trường khí nitơ 159 (290mg, 0,558mmol) được hòa tan trong DMF khan, N-metylmorpholin (73,6 μL , 0,669mmol) và HATU (233mg, 0,614mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Metanol (250 μL , 6,18mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm metanol (400 μL , 9,86mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chất rắn tạo thành được thu lại bằng cách lọc. Chất rắn tạo thành được nghiền trong axetonitril, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước không có TFA) cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 18,5%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26 – 7,33 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,87 – 7,04 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,52 - 5,78 (m, 1 H), 5,51 (dd, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 1 H), 4,12 (t, 1 H), 3,69 (t, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 2,80 (dd, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,18 - 2,26 (m, 1 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,78 - 1,92 (m, 1 H), 1,66 - 1,79 (m, 1 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H)

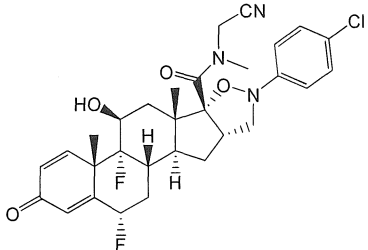
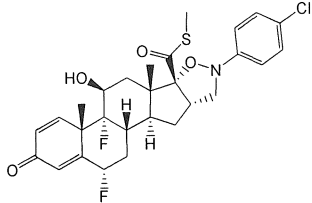
LC-MS (ESI POS): 534,11 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = + 35$ (c 0,34; MeOH)

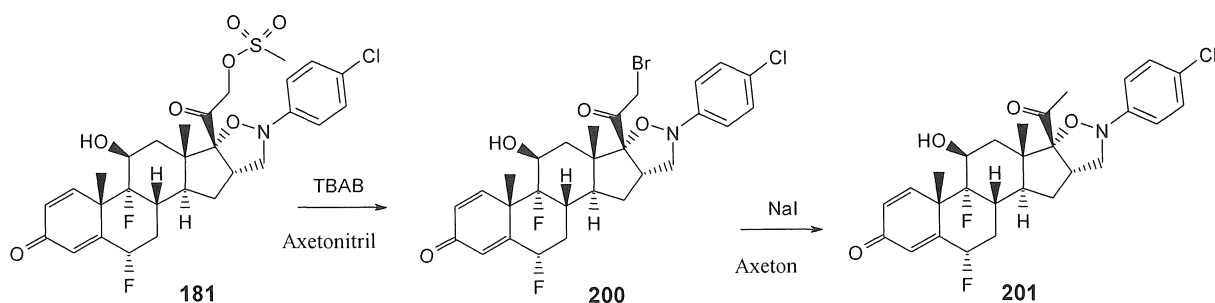
Các hợp chất được liệt kê trong bảng 13 được điều chế như đã mô tả cho

hợp chất 197, bắt đầu từ axit 159 và chất ái nhân phù hợp như rượu, amin hoặc muối amin, hoặc thiolat kim loại:

Bảng 13

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
198		13%	LC-MS (ESI POS): 572,28 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 7,3$ (c 0,3, MeOH) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,31 (d, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,00 (d, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,56 - 5,65 (m, 1 H), 5,45 - 5,80 (m, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,28 (d, 1 H), 4,18 - 4,27 (m, 1 H), 4,08 (dd, 1 H), 4,02 (q, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,64 (dd, 2 H), 2,05 - 2,30 (m, 3 H), 1,62 - 1,94 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,34 - 1,61 (m, 2 H), 0,99 (s, 3 H)
199		30%	LC-MS (ESI POS): 550,26 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 66,2$ (c 0,2, DCM) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,29 - 7,46 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,88 - 7,08 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,52 - 5,82 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 1 H), 2,55 - 2,67 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92 - 2,19 (m, 3 H), 1,81 - 1,91 (m, 1 H), 1,65 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H)

Ví dụ 25



Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Bromo-axetyl)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 200)

Axit metansulfonic 181 (653mg, 1,067mmol) được hòa tan trong axetonitril (20ml), tetrabutylamoni bromua (344mg, 1,067mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 6 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm tetrabutylamoni bromua (344mg, 1,067mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước và AcOEt. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (chất rửa giải DCM/AcOEt từ 8/2 đến 7/3) để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (630mg, 1,055mmol, hiệu suất 99%).

LC-MS (ESI POS): 596,0 (MH⁺)

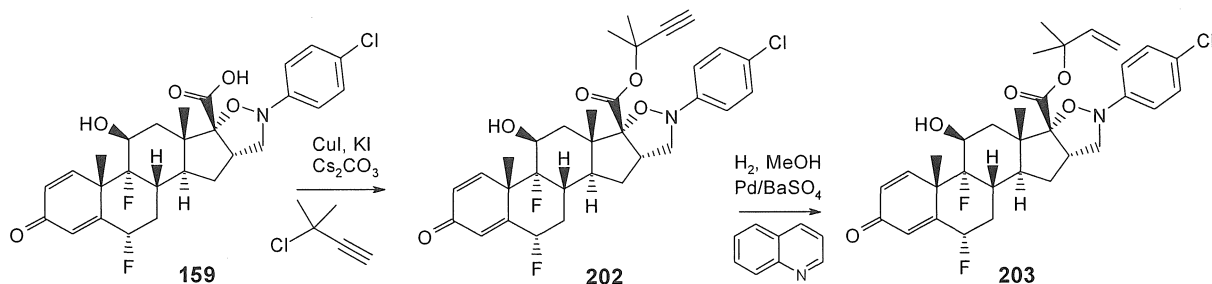
Điều chế (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-Axetyl-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on (hợp chất 201)

Hỗn hợp chứa hợp chất 190 (373mg, 0,625mmol) và natri iodua (937mg, 6,25mmol) trong axeton (17ml) được gia nhiệt trong khi chiếu tia vi sóng ở 110°C trong 3 giờ. Thêm natri iodua (468mg, 3,12mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong khi chiếu tia vi sóng trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa AcOEt và dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (chất rửa giải DCM/MeOH = 99/1), sau đó bằng HPLC điều chế (CH₃CN/H₂O mà không có TFA) để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, 0,060mmol, hiệu suất 10%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,29 - 7,43 (m, 2 H), 7,27 (dd, 1 H),

6,94 - 7,08 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,52 - 5,75 (m, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 4,16 - 4,30 (m, 1 H), 4,09 (t, 1 H), 3,51 - 3,64 (m, 1 H), 2,62 - 2,70 (m, 1 H), 2,61 (dd, 2 H)

Ví dụ 26



Điều chế 1,1-dimetyl-prop-2-ynyl este của axit

(4a*S*,4b*R*,5*S*,6a*S*,6b*R*,9a*S*,10a*S*,10b*S*,12*S*)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 202)

Bổ sung 3-clo-3-metylbut-1-yn (178mg, 1,731mmol) vào hỗn hợp chứa 159 (450mg, 0,865mmol), Cs₂CO₃ (282mg, 0,865mmol), đồng (I) iodua (16,48mg, 0,087mmol) và KI (230mg, 1,385mmol), trong DMF khan (4ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm. Etyl axetat được bổ sung vào và chất rắn tạo thành được lọc ra; nước được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (chất rửa giải: DCM/MeOH, 98/2) và, sau sự bay hơi của dung môi, chất rắn thu được được nghiền với Et₂O, được lọc và làm khô dưới môi trường chân không, để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, 0,341mmol, hiệu suất 39,4%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,22 - 7,35 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,75 - 7,07 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,53 - 5,78 (m, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 4,07 (t, 1 H), 3,55 - 3,80 (m, 1 H), 3,50 (s, 1 H), 2,83 (dd, 1 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 2,19 - 2,33 (m, 1 H), 1,82 - 2,18 (m, 3 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 1,63 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,55 (m, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 586,15 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = +40,6$ (c 0,2, DCM)

Điều chế 1,1-dimetyl-allyl este của axit

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-carboxylic (hợp chất 203)

Hỗn hợp chứa hợp chất 202 (150mg, 0,256mmol), quinolin (9,10μL, 0,077mmol) và 5% Pd /BaSO₄ (15mg) được hydro hóa trong 5 giờ ở áp suất 15psi (103,42KPa). Chất xúc tác được lọc ra và dung môi được bay hơi. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (chất rửa giải: DCM/MeOH, 98/2) sau đó bằng HPLC điều chế (CH₃CN/H₂O không có TFA), để cho ra hợp chất nêu ở đề mục này (37mg, 0,063 mmol, hiệu suất 25%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,99 (dd, 1 H), 5,50 - 5,77 (m, 1 H), 5,48 (dd, 1 H), 5,20 (dd, 1 H), 5,04 (dd, 1 H), 4,12 - 4,26 (m, 1 H), 4,05 (t, 1 H), 3,62 (td, 1 H), 2,82 (dd, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,18 - 2,26 (m, 1 H), 2,04 - 2,18 (m, 1 H), 1,84 - 2,04 (m, 2 H), 1,63 - 1,80 (m, 1 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 588,23 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = +48,4$ (c 0,2, DCM)

Chú thích

* NMR

s = mũi đơn

d = mũi đôi

t = mũi ba

q = mũi bốn

dd = mũi đôi của hai mũi

m = mũi đa

br = mũi bành rộng

ESI-POS=ion hóa dương tia điện

LC-MS = sắc ký lỏng khối phổ

Hoạt tính dược lý của hợp chất theo sáng chế

Nghiên cứu in vivo

Ví dụ 27

Tăng bạch cầu trung tính trong phổi do lipopolysaccharit (Lipopolysaccharide LPS)

Khả năng và thời gian hoạt động của hợp chất đã mô tả trong sáng chế này được đánh giá *in vivo* trong mô hình bị viêm phổi cấp tính theo phương pháp mô tả trong Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol 162. pp1455-1461, 2000, với sự thay đổi không đáng kể.

Thử nghiệm được thực hiện trong các con chuột đực Sprague-Dawley (200 g).

Nhỏ giọt LPS vào trong khí quản gây tăng đáng kể theo thống kê nồng độ bạch cầu trung tính trong BALF, là dấu hiệu của viêm phổi cấp tính.

Với liều lượng glucocorticoid gây ức chế 75% (liều ED75) trong thử nghiệm đánh giá, hợp chất (từ 0,01 đến 1 $\mu\text{mol/Kg}$ trọng lượng cơ thể) được đưa vào trong khí quản ở dạng huyền phù (0,2% Tween 80 trong 0,9% NaCl) 1 giờ trước khi thực hiện thử thách LPS.

Lập đường cong đáp ứng liều lượng về hiệu quả ức chế của hợp chất thử nghiệm đến sự tăng bạch cầu trung tính trong phổi do LPS và thu được liều lượng ED50 là phép đo khả năng trong thử nghiệm sinh học này. Các trị số ED50 của một số hợp chất điển hình theo sáng chế nằm ở giữa 0,05 và 0,16 $\mu\text{mol/Kg}$ trọng lượng cơ thể.

Trong loạt thử nghiệm thứ hai, nhằm đánh giá khoảng thời gian hoạt động, các hợp chất được đưa vào trong khí quản ở dạng huyền phù, ở liều lượng ED75,

trước khi thực hiện thử thách LPS 24 giờ. Các hợp chất được quan tâm nhất là có hoạt tính (phần trăm ức chế cao hơn 50%) khi sử dụng trước khi thực hiện thử thách LPS 24 giờ.

Nghiên cứu in vitro

Ví dụ 28

Phương thức thực hiện thử nghiệm chuyển vị thụ thể glucocorticoid (Glucocorticoid Receptor-GR)

Định lượng sự chuyển vị GR vào nhân của hợp chất theo sáng chế theo ASSAY Drug Devel.Technol., 4(3), 263-272, 2006, qua thử nghiệm chuyển vị GR dựa trên tế bào mới trong dạng bù mảnh enzym (Enzyme Fragment Complementation-EFC) được phát triển bởi DiscoveRx (Fremont, CA).

Khi không có glucocorticoid, thụ thể glucocorticoid (glucocorticoid receptor-GR) còn lại trong chất nguyên sinh tạo phức với nhiều protein bao gồm protein cảm ứng nhiệt.

Khi glucocorticoid khuếch tán qua màng tế bào vào trong tế bào chất và liên kết với thụ thể glucocorticoid (glucocorticoid receptor-GR), dẫn đến giải phóng protein cảm ứng nhiệt và chuyển vị vào trong nhân nơi mà nó điều biến sự phiên mã gen.

Thử nghiệm DiscoveRx sử dụng EFC của b-galactosidaza (b-gal) là chất chỉ thị sự chuyển vị GR trong tế bào cảm ứng sinh học CHO-K1 được xử lý kỹ thuật. Mảnh thụ thể enzym (enzyme acceptor-EA) của b-gal còn lại trong nhân, được thiết kế thông qua việc sử dụng bộ hỗ trợ và biến đổi gen sở hữu riêng. Mảnh cho enzym (enzyme donor-ED) peptit nhỏ của b-gal được dung hợp trực tiếp vào đầu tận cùng C của GR, và được định vị trong tế bào chất khi không có mặt của thụ thể phát tín hiệu. Khi liên kết với phối tử GR, phức hợp này di chuyển vào nhân, ở đó hoạt tính của enzym nguyên vẹn được phục hồi nhờ phát hiện ra sự hỗ trợ và hoạt tính b-gal.

Tế bào CHO-K1 biểu hiện một cách ổn định mảnh nhận enzym NLS

(enzyme acceptor-EA) của b-gal và mảnh cho enzym GR (enzyme donor-ED) của b-gal được giữ trong môi trường F12 (Invitrogen, Carlsbad, CA) ở 37°C dưới không khí ẩm chứa 5%CO₂ và 95% không khí. Môi trường này chứa 10% FBS, 2mM L-glutamin, 50U/ml penixilin 50µg/ml streptomycin, và 250µg/ml hygromycin và 500µg/ml G418 (Invitrogen).

Sự dịch chuyển của GR được đo bằng cách sử dụng kit phát hiện PathHunter chứa chất thẩm thấu màng tế bào và cơ chất beta-gal (DiscoverX, Fremont, CA). Tất cả các hợp chất đều được chọn lọc bằng cách sử dụng các nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 10⁻¹¹ đến 10⁻⁶M. Thử nghiệm được thực hiện trong 48 lỗ (10⁵ tế bào/lỗ). Tiến hành ủ hợp chất đã được chọn ở 37°C trong hai giờ. Phát hiện ra bằng cách bổ sung đệm phát hiện từ bộ kit của DiscoverX và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Phát hiện ra sự phát quang bằng cách sử dụng máy đọc vi phiên CENTRO LB 960 (Berthold Technologies).

Phân tích thống kê và xác định trị số EC50 bằng cách sử dụng phần mềm Prism-version 3.0 Graphpad (San Diego, CA).

Một số hợp chất điển hình theo sáng chế được thử nghiệm sự dịch chuyển GR thể hiện trị số EC50 ở giữa 0,35nM và 10nM.

Ví dụ 29

Ức chế sự sản sinh ra nitric oxit do LPS trong đại thực bào RAW 264.7

Mô hình *in vitro* dựa trên dòng tế bào chuột đại thực bào RAW 264.7 được sử dụng để thử nghiệm tác dụng kháng viêm của corticosteroid theo sáng chế.

Trong quá trình viêm, lượng lớn nitric oxit (NO) được sinh ra do các isoform cảm ứng của NO synthetaza (isoforms of NO synthase-iNOS). Lipopolysaccharit (lipopolysaccharide-LPS) trong vi khuẩn thường được sử dụng trong thử nghiệm để kích thích đáp ứng viêm trong đại thực bào.

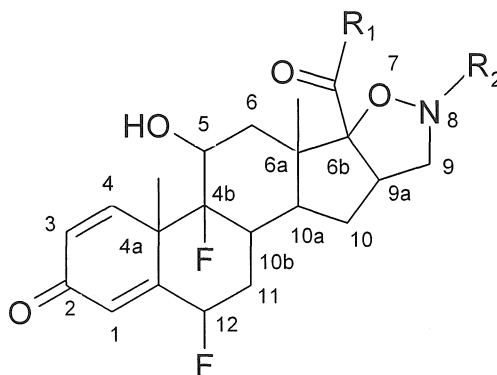
Các tế bào phát triển trong môi trường nuôi cấy (RPMI được tạo huyền phù với 10% huyết thanh bào thai bê đã bị bất hoạt nhiệt, 100U/ml penixilin và 0,1mg/ml streptomycin) mà không có đỏ phenol. Kích thích tế bào bằng cách ủ tế

bào trong 24 giờ với LPS đến nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 100ng/ml. Tiến hành xử lý với hợp chất theo sáng chế bằng cách bổ sung các hợp chất này trong DMSO (nồng độ cuối cùng 0,1%) vào đến nồng độ mong muốn trước khi phơi nhiễm LPS 15 phút. Để xác định chỉ số sản sinh ra nitric oxit, nồng độ của nitrit được đo trong môi trường điều hòa bằng cách sử dụng phản ứng đo màu Griess (J. Neuroimmunol.,150, 29-36, 2004).

Phân tích thống kê và xác định trị số IC50 bằng cách sử dụng phần mềm Prism-version 3.0 Graphpad (San Diego, CA). Trị số IC50 thử nghiệm trong một số hợp chất điển hình theo sáng chế ở giữa 0,06 và 5,3nM.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (IN)



(IN)

trong đó

- R_1 là $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R_3$, trong đó n là 0 và n' là 1;

- Z là liên kết đơn;

- R_3 là $-OH$;

- R_2 là $-(CH_2)_mR_6$, trong đó R_6 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, CN , $CONH_2$, $NHC(O)H$, (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkylsulfonyl, (C_1-C_6) haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) haloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) alkoxysulfonyl, (C_1-C_6) haloalkylsulfonyloxy, (C_3-C_8) cycloalkyl, (C_3-C_6) heterocycloalkyl, aminosulfonyl;

m là 0;

và các muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

(4a*S*,4b*R*,5*S*,6a*S*,6b*R*,9a*S*,10a*S*,10b*S*,12*S*)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-phenyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4a*S*,4b*R*,5*S*,6a*S*,6b*R*,9a*S*,10a*S*,10b*S*,12*S*)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-p-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-m-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(4-flo-phenyl)-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-triflometyl-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-8-(3-flo-phenyl)-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-o-tolyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-((S)-2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-3-triflometyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,4-dico-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-bromo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzamid;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(4-triflometoxy-phenyl)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-phenyl este của axit metansulfonic;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-xyclohexyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

metyl este của axit 4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzoic;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-(4-metansulfonyl-phenyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

3-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzonitril;

4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-benzen sulfonamit;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-xyclopropyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-tert-butyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

N-{4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-8-yl]-phenyl}-formamit;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-triflometyl-phenyl)-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-8-(3-triflometoxy-phenyl)-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-

pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-bromo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-8-(4-triflometansulphonyloxyphenyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-xyclopropyl-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-6b-(2-hydroxy-axetyl)-4a,6a-dimetyl-

4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-2-on;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

3. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dụng.

4. Tổ hợp gồm hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính được chọn từ các nhóm chất chủ vận beta₂, chất chống thụ thể muscarinic, corticosteroid, chất ức chế protein kinaza hoạt hóa mitogen (P38 MAP kinaza), chất ức chế dưới đơn vị beta của kinaza yếu tố nhân kapa-B (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính ở người (human neutrophil elastase-HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (phosphodiesterase 4-PDE4), chất điều biến leukotrien, chất kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory agents-NSAIDs) và chất điều hòa chất nhầy.

5. Dụng cụ chứa dược phẩm theo điểm 3, trong đó dụng cụ này có thể là ống hít bột khô liều đơn hoặc đa liều, ống hít định lượng liều hoặc ống phun sương mù nhẹ.